



# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

Facoltà di Scienze e Tecnologie

Laurea Triennale in Fisica

## Studio di una tecnica per il monitoraggio inter-frazione di un trattamento di adroterapia con ioni carbonio al CNAO

Relatore:

**Prof. Paolo AROSIO**

Relatrice esterna:

**Dott.ssa Ilaria MATTEI**

Candidato:

**Giorgio LOCATELLI**

Matricola: **932311**

Anno Accademico 2020/2021

# Indice

<b>Introduzione</b>	<b>i</b>
<b>1 Principi di adroterapia</b>	<b>1</b>
1.1 Interazione di adroni carichi con la materia	3
1.1.1 Range	6
1.1.2 Picco di Bragg	7
1.1.3 Frammentazione nucleare	8
1.2 Radiobiologia	11
1.2.1 LET e danno biologico	11
1.2.2 RBE	12
1.2.3 OER e processi biologici	13
1.3 Il trattamento	14
1.3.1 Produzione del fascio	15
<b>2 Range monitoring</b>	<b>17</b>
2.1 Range monitoring: lo stato dell'arte	19
2.1.1 Fotoni PET	19
2.1.2 Fotoni prompt	21
2.1.3 Frammenti carichi	23
2.2 Inter-fractional range monitoring	25
<b>3 Dose Profiler</b>	<b>27</b>
3.1 Layout del Dose Profiler	27
3.1.1 Metodo di ricostruzione delle tracce	31
3.2 Trial Clinico	32
3.3 Strategia 3D di analisi dati: il <i>gamma-index</i>	34
<b>4 Analisi dati e risultati</b>	<b>38</b>

4.1	Costruzione delle mappe di gamma-index . . . . .	39
4.2	Coregistrazione . . . . .	41
4.3	“Efficienze” di soglia e locale . . . . .	43
4.4	Identificazione dei parametri migliori . . . . .	45
4.4.1	<i>Radius</i> . . . . .	46
4.4.2	DD e DTA . . . . .	47
4.4.3	Conferma <i>radius</i> . . . . .	49
4.4.4	Conferma finale . . . . .	50
	<b>Conclusioni</b>	<b>52</b>

# Lista delle abbreviazioni

**PT** Particle Therapy

**CNAO** Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica

**PTV** Planning Target Volume

**CT** Computed Tomography

**OAR** Organo A Rischio

**INSIDE** INovative Solution for In-beam DosimEtry in hadrontherapy

**DP** Dose Profiler

**TV** Tumor Volume

**IMRT** Intensity-Modulated Radiation Therapy

**MFP** Mean Free Path

**CSDA** Continuous Slowing Down Approximation

**BP** Bragg Peak

**SOBP** Spread Out Bragg Peak

**LET** Linear Energy Transfer

**RBE** Relative Biological Effectiveness

**OER** Oxygen Enhancement Ratio

**HU** Hounsfield Unit

**PET** Positron Emission Tomography

**PMMA** PoliMetilMetAcrilato

**TPS** Treatment Planning System

**POCA** Point Of Closest Approach

**DDS** Dose Delivery System

**PB** Pencil Beam

**ACC** Adenoid Cystic Carcinoma

**DD** Dose Distance

**DTA** Distance To Agreement

**DTH** Dose ThresHold

# Introduzione

Ogni giorno in Italia si diagnosticano più di 1.000 nuovi casi di cancro. Si stima, infatti, che nel nostro Paese vi siano nel corso dell'anno circa 377.000 nuove diagnosi di tumore. I decessi dovuti a tumori maligni sono stati, secondo l'ISTAT, più di 180.000 nell'anno 2017 [1]. Al momento esistono diversi metodi per trattare questa patologia, i tre più diffusi sono: la chirurgia tramite l'asportazione della massa tumorale nel caso di tumori solidi; la chemioterapia tramite l'assunzione di farmaci in grado di bloccare la replicazione cellulare; la radioterapia tramite l'impiego di radiazioni ionizzanti che danneggiano il DNA delle cellule malate.

Una forma particolare di radioterapia a fasci esterni è l'adroterapia o Particle Therapy (PT), impiegata nel trattamento di tumori solidi. Essa vede l'impiego di particelle cariche pesanti come protoni e ioni carbonio in alternativa ai fotoni o elettroni utilizzati nella radioterapia convenzionale. Una peculiarità di questo metodo di trattamento è la capacità di rilasciare la dose massima a fine range, dando la possibilità di conferire danno massimo ai tessuti tumorali, preservando quelli sani. Questa particolarità è legata al meccanismo di interazione delle particelle cariche pesanti con la materia e, in particolare, con gli elettroni atomici. L'efficacia di questa tecnica nel trattamento e nel controllo dei tumori è stata riconosciuta in Italia dal momento che la PT è stata inserita tra i Livelli Essenziali di Assistenza (LEA). Al momento esistono al mondo 105 centri che trattano i tumori con fasci di particelle pesanti di cui 3 in Italia: il Centro di AdroTerapia ed Applicazioni Nucleari Avanzate (CATANA) a Catania, dove è possibile trattare tumori della regione oculare; il Centro di Protonterapia di Trento (PCT), e il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO) a Pavia, l'unico in Italia che utilizza sia protoni che ioni carbonio [2]. Dato che la dose rilasciata dalle particelle cariche è altamente localizzata, si rende necessaria una precisa pianificazione del trattamento. Un oncologo radioterapista si occupa di stabilire quali siano i contorni del volume tumorale da trattare (PTV, *Planning Target Volume*), identificati grazie a una CT (*Computed Tomography*) acquisita precedentemente l'inizio del trattamento. Successivamente la figura del fisico medico si occupa di pianificare il trattamento con la miglior geometria possibile basandosi sul PTV selezionato dal medico. Il range di un fascio di una determinata energia

(ovvero la posizione del Bragg Peak, profondità a cui il fascio ionizzante rilascia la maggior parte della sua energia) può essere calcolato ma è soggetto a diversi fattori di errore di cui bisogna tener conto quando si va a ideare un piano di trattamento. Per contrastare questo problema, opportuni software si occupano di ottimizzare il trattamento andando ad applicare margini di sicurezza che hanno il compito di evitare un sottodosaggio del tessuto tumorale da trattare e, al contempo, salvaguardare gli Organi A Rischio (OAR). Una sfida viva nell'ambito adroterapico è il monitoraggio online della dose rilasciata al paziente, ovvero la capacità di valutare il comportamento degli ioni carichi durante la seduta di trattamento, avendo un controllo diretto sulla dose erogata al paziente, con la possibilità, in caso di errori, di interromperlo ed effettuare le modifiche necessarie.

Una possibilità è che durante il trattamento la morfologia della regione trattata si modifichi. Questo può avvenire in seguito all'induzione da parte della terapia di risposte di tipo infiammatorio dei tessuti o alla riduzione della massa tumorale. Al giorno d'oggi, per ovviare a questo problema, l'iter clinico prevede una CT di rivalutazione durante il trattamento, ma questo solamente in alcuni casi, selezionati in base ai precedenti clinici, senza tenere conto della singolarità del paziente. Questo porta al fatto che, per alcuni pazienti, si rischia di eseguire una CT di rivalutazione senza che ce ne sia bisogno in quanto non sono avvenute modifiche consistenti, fornendo dunque della dose aggiuntiva ed evitabile al paziente. D'altra parte è anche possibile che pazienti che non vengono sottoposti a rivalutazione invece la necessitino, risultando così in un proseguimento della terapia basato su un piano di trattamento che non risponde più alla distribuzione di densità osservata nella prima CT e, quindi, in un irraggiamento di tessuti sani, oltre che nel sottodosaggio del volume tumorale. Per questo motivo gran parte della ricerca clinica in tale ambito sta studiando metodi che permettano un monitoraggio inter-frazione (*Interfractional Range Monitoring*). La maggior parte delle tecniche utilizzate sono relative al tracciamento di particelle secondarie prodotte dall'interazione del fascio primario con il paziente.

In modo particolare, il Dose Profiler è un rivelatore sviluppato all'interno del progetto INSIDE (*INovative Solution for In-beam DosimEtry in hadrontherapy*, integrato nelle sale di trattamento del CNAO) con lo scopo di monitorare i trattamenti con ioni carbonio. Il rivelatore utilizza un'innovativa tecnica basata sulla rivelazione delle particelle cariche secondarie (per lo più protoni) uscenti dal paziente in seguito alla frammentazione dei fasci primari incidenti. Studiando il profilo di emissione 3D di questi frammenti carichi è possibile indagare su eventuali modifiche morfologiche nel paziente avvenute tra la prima dose e le successive.

Questo lavoro di tesi si occuperà dell'analisi dei dati raccolti dal Dose Profiler durante il trattamento di un singolo paziente (PZ4) trattato nel trial clinico nel periodo di ottobre 2019. In particolare, una volta riconosciuta la potenzialità di rivelazione di

modifiche morfologiche del Dose Profiler, ci si concentrerà sulla descrizione del metodo di analisi 3D del *gamma-index*. L'oggetto del lavoro è trovare i parametri dai quali dipende il *gamma-index* che massimizzano la capacità di tale metodo di riscontrare modifiche morfologiche confrontando le mappe di emissione 3D dei frammenti secondari costruite per frazioni diverse in un trattamento con ioni carbonio.

Nel primo capitolo verranno esposti i principi fisici e biologici alla base dell'adroterapia. Nel secondo si darà una visione generale dell'ambito di ricerca sul monitoraggio del range e su quello inter-frazione.

Nel terzo capitolo si descriverà il rivelatore Dose Profiler, il metodo di ricostruzione delle tracce, le caratteristiche del trial clinico al CNAO e la strategia di analisi dati 3D basata sul metodo del *gamma-index*.

Infine, nel quarto capitolo, si riporteranno i risultati ottenuti nell'analisi dati e nell'ottimizzazione dei parametri.

# Capitolo 1

## Principi di adroterapia

Prima del XIX secolo, gli unici metodi per andare ad indagare cosa succedesse all'interno del corpo umano prevedevano la chirurgia. Lo scenario cambiò rapidamente nel 1895 con la scoperta dei raggi X da parte di Wilhelm Conrad Roentgen, a seguito della quale crebbe un grande interesse nello studio delle proprietà di queste radiazioni e dei campi di applicazione. I raggi X sono infatti in grado di attraversare la materia ed andare ad impressionare una lastra fotografica con un'immagine planare del distretto anatomico sotto esame, permettendo di evitare di sottoporre il paziente ad un intervento chirurgico per guardare al suo interno. Nei primi anni del '900 sempre più studi iniziarono a mostrare gli effetti dell'uso dei raggi X e di sostanze radioattive in medicina, questo anche in seguito al lavoro di Antonie Henry Becquerel e dei coniugi Pierre e Marie Curie. I primi effetti fisiologici notati furono ustioni a livello cutaneo in seguito a esposizione. A causa di ciò, le patologie inizialmente più trattate furono i tumori della pelle, anche perché le radiazioni fino ad allora utilizzate non avevano abbastanza energia per avere un efficace potere penetrante. Questo cambiò negli anni '10 del XX secolo, quando Coolidge sviluppò un nuovo dispositivo in grado di emettere raggi X a energie più elevate, e fu quindi possibile trattare patologie poste più in profondità. Tuttavia, a causa della poca conoscenza dei principi fisici e biologici alla base della radiazione, i benefici riscontrati nelle patologie trattate erano esigui rispetto agli effetti collaterali. Per questo i fisici cominciarono uno studio più profondo per una migliore comprensione dei trattamenti [3].

Per andare a comprendere le peculiarità della radioterapia e, come vedremo in particolare, dell'adroterapia, è necessario definire un concetto fondamentale: la dose assorbita (indicata con il simbolo  $D$ ). Questa è una grandezza fisica definita come la quantità di energia per unità di massa assorbita da un mezzo a seguito di esposizione a radiazioni:

$$D = \frac{dE}{dm}$$

---

L'unità di misura della dose è il gray (Gy), che corrisponde ad 1 J/kg.

Le radiazioni come i raggi X vengono definite ionizzanti in quanto sono caratterizzate da un'energia superiore a quella necessaria (qualche eV) per strappare un elettrone da un atomo, ovvero a ionizzarlo. Le radiazioni ionizzanti possono venire utilizzate in ambito diagnostico e nella terapia tumorale in base alla loro energia, ovvero alla capacità di arrecare danni alla materia biologica (radioterapia). Nel caso della radioterapia e dell'adroterapia si sfruttano, infatti, fasci di particelle ionizzanti in grado di rilasciare energia per danneggiare ed impedire la riproduzione delle cellule tumorali. Ci sono diversi fattori da considerare in una cura di questo tipo, uno dei primi è tener conto dell'impossibilità di andare ad irraggiare esclusivamente il volume tumorale (*Tumor Volume*, TV) [4] [5]. Sicuramente anche i tessuti circostanti riceveranno un certo quantitativo di dose: per evitare l'insorgere di effetti collaterali sui tessuti sani bisogna quindi ottimizzare il piano di trattamento minimizzando la dose da essi assorbita.

Ad oggi, la radioterapia a fasci esterni convenzionale vede l'impiego di raggi X e  $\gamma$  ad alto potere penetrante: la dose viene rilasciata per tutto il cammino della radiazione nella materia e maggiormente nei primi centimetri. La forma di radioterapia tutt'oggi utilizzata è la *Intensity-Modulated Radiation Therapy* (IMRT) introdotta nel 1982 [6]. Il principio di funzionamento di questo tipo di terapia si basa sulla modulazione dell'intensità dei fasci di fotoni in modo da avere una migliore compatibilità spaziale con il TV, sfruttando più fasci ad energie differenti e provenienti da angoli diversi. La distribuzione della dose è data dalla sovrapposizione dei diversi fasci come mostrato in Fig.1.1.

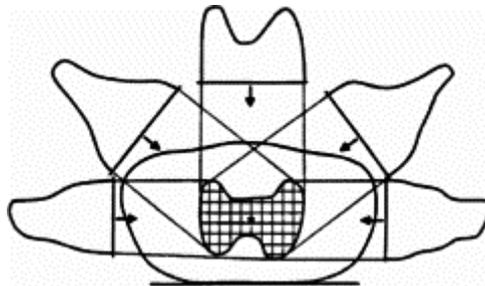


Figura 1.1: Sovrapposizione dei fasci in IMRT [7].

Il punto di svolta per la radioterapia fu quando Robert Wilson, nel 1946, propose l'utilizzo di particelle cariche pesanti per i trattamenti tumorali, dando così inizio a quella che oggi viene chiamata adroterapia o Particle Therapy (PT). Il principale vantaggio di questa tecnica consiste nel fatto che il rilascio della dose delle particelle cariche pesanti è minimo ad inizio percorso e raggiunge un massimo dopo una distanza chiamata range, in corrispondenza di quello che viene chiamato Picco di Bragg. L'adroterapia permette quindi un minore rilascio di dose all'ingresso nella materia e, dunque, rende possibile

## 1.1. INTERAZIONE DI ADRONI CARICHI CON LA MATERIA

non irraggiare tessuti sani con un inutile sovradosaggio. L'andamento di rilascio di dose per fasci ionizzanti differenti si può vedere in Fig.1.2.

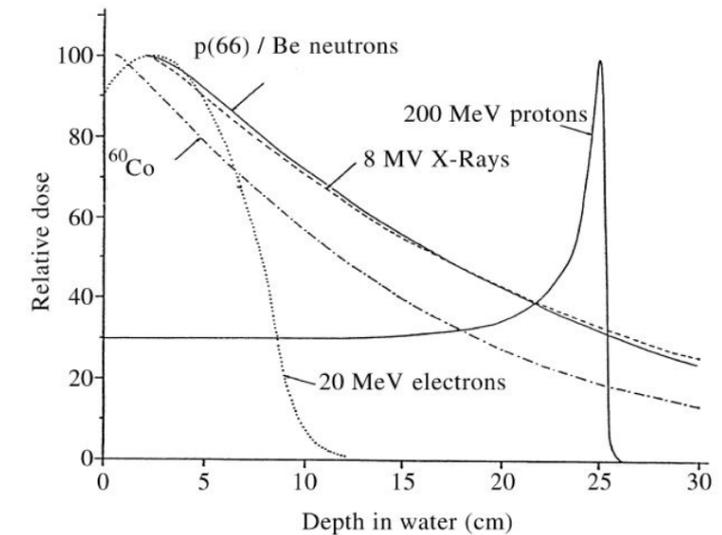


Figura 1.2: Dose rilasciata in acqua in funzione della profondità raggiunta per fasci ionizzanti differenti. Si noti il Picco di Bragg intorno ai 25 cm per i protoni di energia 200 MeV [8].

Grazie alla sua capacità di rilasciare la massima dose a fine corsa, l'adroterapia è oggi una tecnica ottimale per la cura dei tumori solidi profondi; vengono utilizzati principalmente protoni con energie tra i 50 e i 200 MeV oppure ioni carbonio tra gli 80 e 400 MeV per nucleone. Il calo della mortalità, dovuta ad alcune patologie tumorali, registrato negli ultimi anni dal WHO (*World Health Organization*) è la prova dell'efficacia della PT [9]. Nei prossimi paragrafi saranno introdotti i processi fisici che caratterizzano il rilascio di dose nella terapia con particelle.

### 1.1 Interazione di adroni carichi con la materia

La radiazione interagisce con la materia diversamente in base alla natura, carica e massa della particella proiettile. Per l'adroterapia vengono usate particelle cariche pesanti ( $m \gg m_e$ ) come protoni e ioni leggeri con  $A \leq 16$  [8]. Le caratteristiche di queste radiazioni, come il libero cammino medio (*Mean Free Path*, MFP) e la sezione d'urto, differiscono di molto da quelle per i fotoni: basti pensare che ad 1 MeV i protoni abbiano un MFP di  $10^{-5}$  cm circa su un target di carbonio, mentre per i fotoni si aggira intorno a qualche centimetro. Questo è dovuto al fatto che i protoni, nel loro cammino, interagiscono con tutti gli atomi che incontrano, perdendo energia ad ogni "scontro"; la

## 1.1. INTERAZIONE DI ADRONI CARICHI CON LA MATERIA

loro perdita d'energia viene approssimata come continua: parliamo quindi di *Continuous Slowing Down Approximation* (CSDA).

Bisogna ricordare che alle energie necessarie per la PT non è possibile trascurare completamente gli effetti relativistici in quanto, valutando  $\beta$  come

$$\beta \equiv \frac{v}{c} = \frac{pc}{E} = \frac{\sqrt{E^2 - m_0^2 c^4}}{T + m_0 c^4} \quad (1.1.1)$$

dove  $v$  è la velocità della particella incidente,  $c$  è la velocità della luce nel vuoto,  $p$  è la quantità di moto della particella incidente,  $E$  la sua energia e  $m_0$  è la sua massa a riposo, ricaviamo che per i protoni a  $T = 250$  MeV  $\beta=0.6$ , mentre per gli ioni carbonio a  $T = 450$  MeV/u  $\beta=0.7$  [10].

Per poter quantificare la perdita di energia per unità di lunghezza si utilizza lo stopping power  $S$  definito come

$$S = -\frac{dE}{dx} \quad (1.1.2)$$

dipendente dalla particella incidente (carica, massa ed energia), dalla natura del target e dal tipo di interazione che avviene. Possiamo infatti distinguere quattro diversi modi che competono nell'interazione:

- *hard collision*: interazione con elettroni atomici di shell interne, alto trasferimento d'energia, parametro d'impatto piccolo;
- *soft collision*: interazione con elettroni atomici esterni, basso trasferimento d'energia e parametro d'impatto maggiore;
- *nuclear collision*: collisioni elastiche con il nucleo del target, non c'è energia trasferita, parametro d'impatto piccolo;
- *radiative loss*: interazione elettromagnetica (inelastica) col campo generato dal nucleo del target, la particella incidente devia la sua traiettoria perdendo energia per effetto *bremsstrahlung* (frenamento) ed emette fotoni nello spettro dei raggi X.

Lo studio dello *stopping power* inizia nel 1913 con Niels Bohr, che lo valuta in maniera classica; con l'avvento della meccanica quantistica e della relatività, Hans Albrecht Bethe e Felix Bloch riescono a dare una stima molto più accurata nel 1931 partendo da alcune supposizioni di base sulle particelle incidenti:

- hanno una velocità  $\beta$  molto maggiore degli elettroni atomici, questi ultimi si possono quindi considerare fermi;
- hanno massa molto maggiore degli elettroni atomici;
- le interazioni sono solamente di natura elettromagnetica;

## 1.1. INTERAZIONE DI ADRONI CARICHI CON LA MATERIA

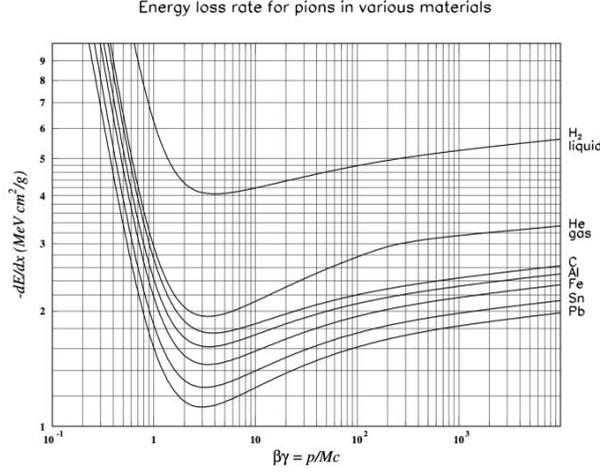


Figura 1.3: *Stopping power* massico per pioni in diversi materiali in funzione di  $\beta\gamma$  [11].

- la perdita d'energia è dominata dalle *hard* e *soft collisions*.

La formula che ricavarono, comunemente conosciuta come formula di Bethe-Bloch è la seguente:

$$-\frac{dE}{dx} = 4\pi N_A r_e^2 m_e c^2 \rho \frac{Z_p^2 Z_t}{\beta^2 A_t} \left[ \frac{1}{2} \ln \left( \frac{2m_e c^2 \beta^2 \gamma^2 T_{max}}{I^2} \right) - \beta^2 - \frac{\delta}{2} - \frac{C}{Z_t} \right] \quad (1.1.3)$$

con  $N_A$  il numero di Avogadro,  $r_e$  il raggio classico dell'elettrone,  $m_e$  la sua massa,  $c$  la velocità della luce nel vuoto,  $\rho$  la densità del target,  $Z_p$  la carica della particella incidente,  $Z_t$  il numero atomico del target e  $A_t$  la sua massa molare,  $\beta$  definito nella Eq.1.1.1,  $\gamma$  il fattore di Lorentz e  $\delta$  un fattore correttivo di densità, rilevante ad energie ultrarelativistiche [10].  $I$  è invece l'energia media di ionizzazione del target che, insieme alla densità del materiale  $\rho$ , rappresenta la maggiore dipendenza di  $S$  dalla natura del bersaglio. Il parametro  $C$  è invece una correzione per basse energie, dove non è possibile trascurare la velocità degli elettroni atomici e la  $Z$  della particella incidente diminuisce a causa del processo di cattura elettronica da parte dello ione incidente. Infine  $T_{max}$  rappresenta la massima energia cinetica trasferibile ad un elettrone durante l'interazione ed equivale a:

$$T_{max} = \frac{2m_e c^2 \beta^2 \gamma^2}{1 + 2\gamma \frac{m_e}{M} + \left(\frac{m_e}{M}\right)^2}. \quad (1.1.4)$$

Per la dipendenza da  $\beta$ , all'aumentare dell'energia cinetica della particella incidente, lo *stopping power* diminuisce fino a raggiungere un valore minimo per poi aumentare nuovamente per il fattore logaritmico. Normalmente si visualizza lo *stopping power* massico, ovvero  $\frac{S}{\rho}$ , il cui andamento è mostrato in Fig.1.3.

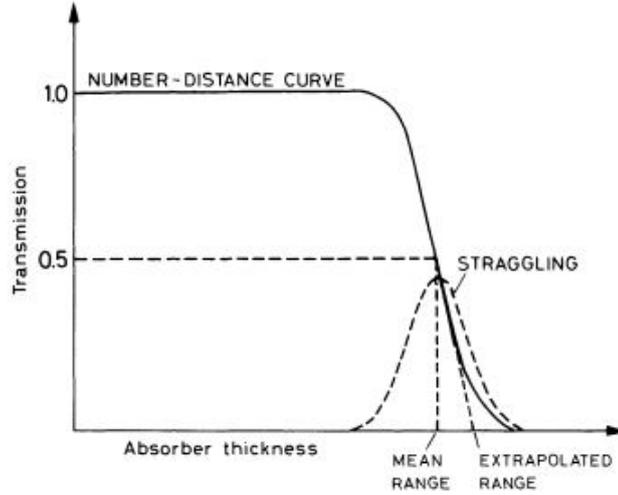


Figura 1.4: Frazione delle particelle trasmesse in funzione dello spessore del bersaglio[12].

### 1.1.1 Range

La particella carica incidente penetra nella materia fino ad una certa profondità in base ai fattori citati precedentemente. La profondità che è in grado di raggiungere è data dall'energia iniziale  $E_0$  e viene chiamata *range* e dipende dall'energia persa per unità di lunghezza che, nel caso in cui è valida la CSDA, è esattamente data dalla formula 1.1.3. Il range si definisce come:

$$R(E) = \int_{E_0}^0 \left( \frac{dE}{dx} \right)^{-1} dE. \quad (1.1.5)$$

Sperimentalmente è possibile valutare il range tramite un fascio monoenergetico di intensità nota che incide su un target di un determinato materiale. Nella Fig.1.4 si nota che, essendo la perdita d'energia un processo stocastico, non è possibile definire la profondità a cui tutte le particelle si fermano. Si è portati dunque a definire un range medio come in figura o, più correttamente, si estrapola il range dalla tangente della curva di trasmissione al valore 0.5 per poter tener conto dello *stragglings*. Questo effetto per particelle più leggere è maggiore a causa dello scattering multiplo che provoca più incertezza nel range: è questo il caso soprattutto degli elettroni ma anche dei protoni. La curva tratteggiata dello *stragglings* che si nota in Fig.1.4 può essere approssimata ad una gaussiana [12] con deviazione standard [14]:

$$\frac{\sigma_R}{R} = \frac{1}{\sqrt{M}} f \left( \frac{E_0}{Mc^2} \right) \quad (1.1.6)$$

La dipendenza dalla massa della particella incidente è evidenziata dall'andamento  $\frac{1}{\sqrt{M}}$ , inoltre il range dipende dall'energia della particella proiettile, come è possibile vedere in

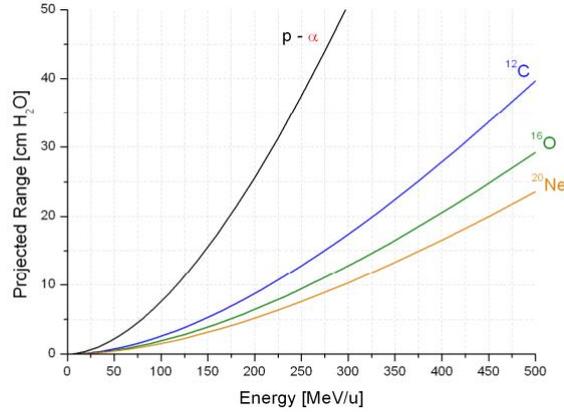


Figura 1.5: Andamento del range medio per diverse particelle in acqua in funzione dell'energia cinetica iniziale [13].

Fig.1.5. Come menzionato precedentemente, è necessario, in ambito adroterapico, che la previsione del range sia accurata, tenendo conto di quanto appena descritto ma anche di eventuali incertezze che possono insorgere dal movimento degli organi, dall'incertezza sul posizionamento del paziente o da artefatti di costruzione. Per questo motivo sono necessari dei margini di sicurezza sul range, tenuti in conto dal *Treatment Planning System* (TPS), il software che si occupa di ottimizzare il rilascio di dose al paziente. Tali aspetti verranno trattati nel Cap.2.

### 1.1.2 Picco di Bragg

La particella carica, incidendo sul target, rilascia dose uniforme fin tanto che la sua velocità è elevata, ma, al diminuire di  $\beta$ , aumenta l'energia persa per unità di lunghezza come si può vedere dalla Fig.1.3. Ciò comporta che il massimo rilascio energetico si ha a fine range (Fig.1.2, protoni) dando origine a quello che viene chiamato *picco di Bragg* (BP); dopo il picco la dose rilasciata è nulla per i protoni e molto bassa per gli ioni carbonio. Quest'ultimo effetto è dovuto alla frammentazione nucleare (Sez.1.1.3) presente nel caso di ioni carbonio ma non di protoni. Ad energie di fascio diverse corrispondono profondità differenti raggiunte nello stesso materiale. Queste caratteristiche rendono l'utilizzo di fasci di particelle cariche ottimale per la cura di tumori solidi profondi vicino ad OAR, ad esempio.

In adroterapia, per poter rilasciare ugual dose su tutta la massa tumorale si sfruttano fasci ad energie differenti per poter generare uno *Spread Out Bragg Peak* (SOBP) come mostrato in Fig.1.6.

Un'altra cosa importante da non trascurare è lo *straggling* trasversale dovuto allo

## 1.1. INTERAZIONE DI ADRONI CARICHI CON LA MATERIA

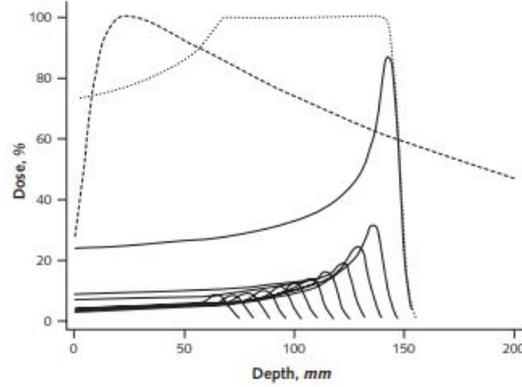


Figura 1.6: Ricostruzione di un SOBP: con la linea continua sono segnate le dosi rilasciate dai diversi fasci monoenergetici di protoni, la linea punteggiata è la dose totale rilasciata e con la linea tratteggiata si indica invece la dose per i fotoni [15].

scattering multiplo delle particelle incidenti che interagiscono elasticamente coi nuclei bersaglio: questo porta ad un allargamento laterale del fascio che è maggiore all'aumentare della profondità [16]. Con l'aumentare dello spessore, infatti, il numero di interazioni aumenta e la deviazione angolare delle particelle risulta più evidente, come mostrato in Fig.1.7. Ad esempio, per un fascio di protoni ad energia circa 180 MeV con BP a 20 cm in acqua, la divergenza è di circa 4 mm. Questa stima è il risultato dell'approssimazione della divergenza con una gaussiana centrata in  $\theta=0$  e con deviazione standard [10]:

$$\theta_0 = \frac{14.1\text{MeV}}{\beta_{cp}} Z_p \sqrt{\frac{L}{L_0}} \left[ 1 + 0.0083 \ln \left( \frac{L}{L_0} \right) \right] \quad (1.1.7)$$

con  $L$  lo spessore del materiale e  $L_0$  la lunghezza di radiazione.

Come è possibile vedere dalla Fig.1.7, più è pesante la particella incidente, minore è la divergenza del fascio.

### 1.1.3 Frammentazione nucleare

Un altro fenomeno rilevante nel rilascio della dose è la frammentazione nucleare: nel momento in cui si considerano anche le interazioni nucleari, una particella particolarmente energetica è in grado di andare a frammentare un nucleo del target o, se si tratta di uno ione con  $Z > 1$ , frammentarsi a sua volta. I frammenti generati rilasciano dose nella materia interagendo con essa. Più il fascio è energetico e maggiore è la massa delle particelle incidenti, maggiore sarà la frammentazione nucleare della particella proiettile, che genera una coda dopo il picco di Bragg nella distribuzione della dose (Fig.1.8).

## 1.1. INTERAZIONE DI ADRONI CARICHI CON LA MATERIA

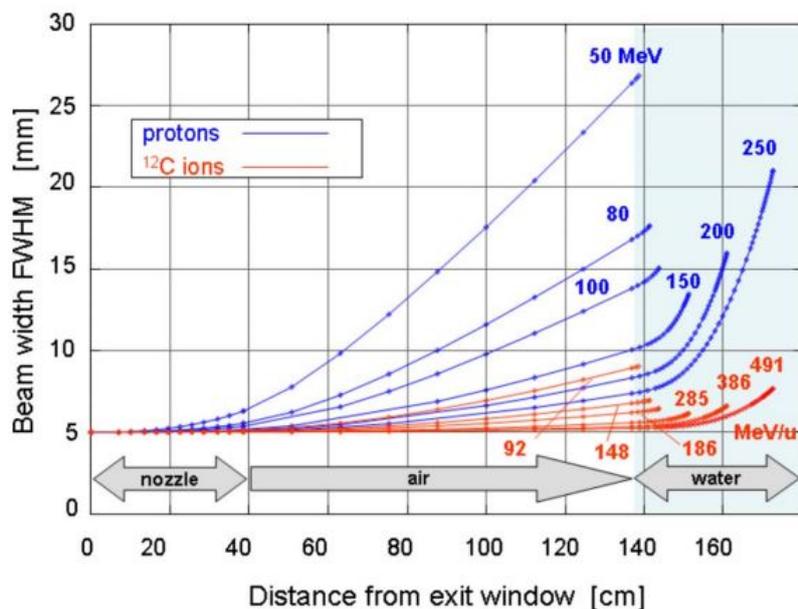


Figura 1.7: Allargamento laterale per fasci a diverse energie di protoni e ioni carbonio in aria e in acqua in funzione della profondità [14].

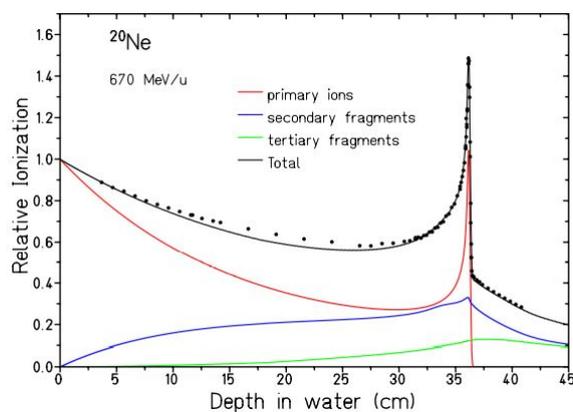


Figura 1.8: Curva di Bragg per ioni di neon in acqua. In rosso la dose primaria mentre in blu e verde la dose dovuta a frammenti secondari e terziari [14].

Le collisioni tra nucleo proiettile e nucleo bersaglio possono essere distinte in centrali o periferiche, a seconda del parametro d'impatto  $b$ , ovvero la distanza perpendicolare tra la traiettoria del proiettile e il bersaglio (Fig. 1.9). Le più frequenti durante il tragitto della particella nel materiale sono le collisioni periferiche. Queste possono portare alla perdita di uno o più nucleoni costituenti il proiettile. Questo processo fisico può essere

## 1.1. INTERAZIONE DI ADRONI CARICHI CON LA MATERIA

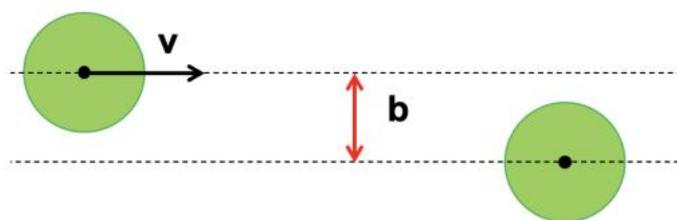


Figura 1.9: Rappresentazione schematica della collisione tra due particelle, una a riposo e una in movimento.  $v$  velocità della particella e  $b$  parametro di impatto.

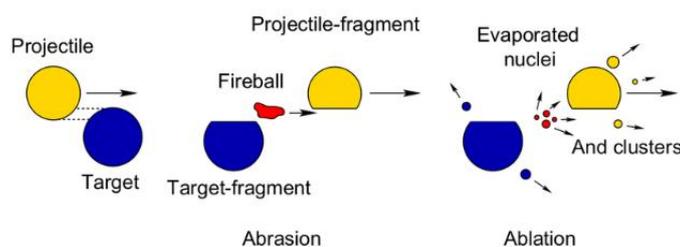


Figura 1.10: Rappresentazione semplificata del modello di abrasione-ablazione nel caso di urti periferici ad elevata energia.

descritto tramite il fenomeno di *abrasione* e *ablazione*, schematizzato in Fig.1.10. Nell'abrasione il proiettile ed il nucleo bersaglio si sovrappongono causando una modifica della composizione e lasciando il nucleo in uno stato di eccitazione; successivamente nell'ablazione il sistema si riscalda provocando la diseccitazione tramite sia evaporazione di neutroni, protoni o nuclei leggeri, che fissione ed emissione di raggi  $\gamma$ . Il processo appena descritto è senza dubbio meno frequente rispetto alle interazioni che avvengono con gli elettroni atomici. Nonostante ciò, esso ha importanti conseguenze per la PT, in particolar modo per quella con ioni carbonio. Infatti, per la proton-terapia non può esserci frammentazione del proiettile, cosa che invece può avvenire per la carbon-terapia. In quest'ultima, la frammentazione dei proiettili ha delle conseguenze importanti:

- perdita di fluensa del fascio primario con produzione significativa di frammenti a  $Z$  minore rispetto al fascio primario;
- presenza di una “coda”, già introdotta nella Fig.1.8;
- produzione di frammenti secondari che possono avere energie tali da attraversare e fuoriuscire dal paziente, consentendo la loro rivelazione ed il loro tracciamento. Come verrà discusso nel Cap.2, tali frammenti possono essere impiegati nel monitoraggio della dose rilasciata al paziente durante il trattamento.

## 1.2 Radiobiologia

In questa sezione si daranno le informazioni fondamentali di radiobiologia per poter comprendere l'efficacia biologica della PT, a partire dalle grandezze utilizzate per quantificare il danno biologico.

### 1.2.1 LET e danno biologico

Il LET (*Linear Energy Transfer*, unità di misura keV/ $\mu\text{m}$ ) in ambito radiobiologico è la grandezza che sostituisce lo *stopping power* in quanto è definito in maniera analoga a meno di una soglia energetica  $\Delta$ , oltre la quale non vengono considerate le radiazioni

$$LET_{\Delta} = -\frac{dE_{\Delta}}{dx}. \quad (1.2.1)$$

La presenza di una soglia è dovuta al fatto che questa grandezza valuta il rilascio della dose locale, intorno alla traccia della particella primaria, mentre particelle secondarie, come elettroni di alta energia (raggi delta), allontanandosi dalla traccia primaria, possono essere trascurate per la valutazione dei danni radiobiologici arrecati. Il LET nella zona del Bragg Peak risulta maggiore, ciò comporta una maggiore densità di ionizzazione a fine range del fascio.

A differenza dei fotoni che, tramite la produzione di radicali liberi, danneggiano il DNA indirettamente, nella PT i danni alla catena del DNA avvengono direttamente tramite il deposito locale di dose. Questo si riflette in un più alto valore del LET che contraddistingue le particelle cariche rispetto ai raggi  $\gamma$  e X. Questi ultimi, caratterizzati invece da LET basso, depositano la dose in maniera omogenea nel distretto anatomico.

I danni al DNA possono essere di diverso tipo, quelli con la maggiore probabilità di portare alla morte cellulare sono quelli che causano la doppia rottura del filamento; per fare ciò, il fascio ionizzante deve essere costituito da particelle con un MFP di ordine di grandezza compatibile con la dimensione del DNA ( $\mathcal{O}(\text{nm})$ ). Tale caratteristica, che risulta massima per gli ioni carbonio, è assicurata per le particelle cariche con alto LET perché a ciò corrisponde una maggiore densità di ionizzazione. Si può quindi concludere che, in generale, radiazione ad alto LET genera maggiori danni radiobiologici.

Se si considerano i protoni, si può parlare di radiazione a basso LET in quanto, al suo massimo (0.1 MeV) il LET vale all'incirca 70 keV/ $\mu\text{m}$ , equivalente a più di un ordine di grandezza in meno rispetto al massimo valore del LET per ioni carbonio. Inoltre, a parità di profondità raggiunta, il LET degli ioni pesanti (carbonio e ossigeno) è di quasi due ordini di grandezza superiore a quello dei protoni. Infine, il libero cammino medio di protoni ad esempio di 200 MeV a fine range è di 4 nm, dello stesso ordine di grandezza della catena del DNA, diminuendo la probabilità di provocare la doppia rottura del filamento e quindi la morte cellulare. Gli ioni carbonio presentano invece un libero

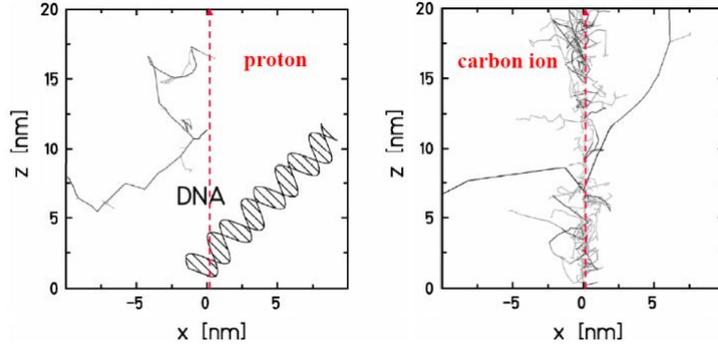


Figura 1.11: Traccia rilasciata da protoni e ioni carbonio a confronto con una rappresentazione schematica del DNA in scala nanometrica [17].

cammino medio di 0.3 nm per un fascio di 200 MeV/u, ciò implica un LET maggiore e danni meno facilmente riparabili.

### 1.2.2 RBE

Per poter quantificare l'efficacia di un fascio ionizzante si utilizza la *Relative Biological Effectiveness* (RBE) definita come

$$RBE = \left( \frac{D_{\gamma ref}}{D_{ion}} \right)_{iso} \quad (1.2.2)$$

ovvero il rapporto tra la dose della radiazione di riferimento (fotoni) e la dose rilasciata dal fascio in esame a parità di danno biologico. In questo modo è possibile confrontare radiazioni differenti: maggiore è l'RBE più è efficace la radiazione utilizzata.

Sperimentalmente si quantifica, ad esempio, valutando la percentuale di cellule sopravvissute dopo l'irraggiamento con radiazione ionizzante: la sopravvivenza cellulare  $S$ , data una dose  $D$ , è parametrizzata con il modello Lineare Quadratico (LQ) come

$$S(D) = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (1.2.3)$$

con  $\alpha$  e  $\beta$  parametri empirici. La determinazione dell'RBE avviene quindi confrontando le curve di sopravvivenza cellulare per i due tipi di radiazione (Fig.1.12). Per i protoni il valore dell'RBE utilizzato nella clinica è 1.1 mentre per gli ioni carbonio l'RBE vale circa 3-4 al BP. Stimare correttamente l'RBE non è semplice perché dipende da diversi parametri compreso il LET: all'aumentare del LET aumenta anche l'RBE fino al raggiungimento di un valore massimo dove poi comincia nuovamente a diminuire (Fig.1.13).

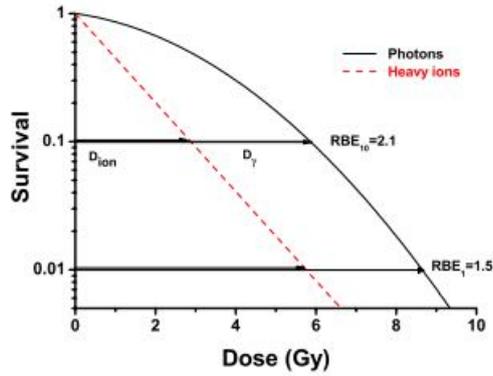


Figura 1.12: Determinazione RBE per sopravvivenza al 10% e al 1% [10].

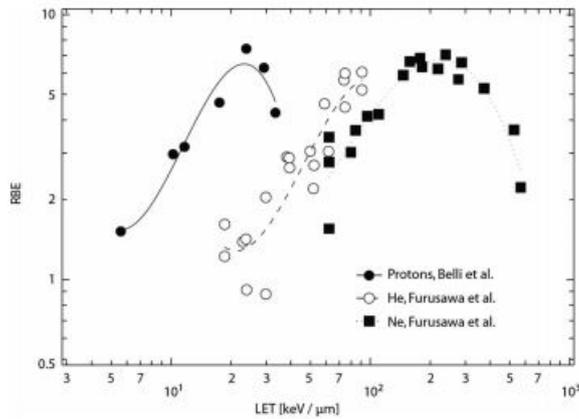


Figura 1.13: Andamento dell'RBE per diverse particelle in funzione del LET [14].

### 1.2.3 OER e processi biologici

Come accennato nella Sez.1.2.1, le radiazioni ionizzanti come i fotoni provocano danni indirettamente tramite la formazione di radicali liberi. Questo processo è possibile solo se la zona tumorale è abbastanza ossigenata, quindi il danno biologico deve tener conto anche del livello di ossigeno presente. Per poter confrontare l'efficacia della radiazione si utilizza l'OER (*Oxygen Enhancement Ratio*), definito come il rapporto tra la dose erogata sul tessuto ipossico (privo di ossigeno) e quella rilasciata sul tessuto aerobico (ricco d'ossigeno) in grado di provocare lo stesso danno [14]:

$$OER = \frac{D_{ipo}}{D_{aer}} \quad (1.2.4)$$

Il valore dell'OER oscilla intorno a 2-3 per radiazioni a basso LET, mentre risulta minore per i fasci di ioni utilizzati in adroterapia. Le zone ipossiche sono più frequenti nei tumori

con volume maggiore in quanto è più difficile che tutta la zona sia ugualmente irrorata dai vasi sanguigni.

Per poter garantire la riossigenazione dei tessuti e quindi una maggiore efficacia del trattamento, questo viene frazionato in più dosi.

### 1.3 Il trattamento

Per poter trattare un paziente con un fascio di radiazioni ionizzanti è necessario mettere a punto un piano di trattamento a partire dall'identificazione del volume tumorale, degli organi a rischio e del tipo di terapia più indicata.

Normalmente si utilizza una CT (*Computed Tomography*) del paziente, una tecnica di imaging diagnostico che sfrutta il diverso coefficiente di assorbimento dei fotoni da parte dei tessuti per ricostruire un'immagine tomografica. La peculiarità della CT è che il valore del voxel non è arbitrario, come invece accade negli altri metodi di imaging, ma corrisponde ad un determinato valore in *Hounsfield Unit* (HU) così definito:

$$HU = 1000 \frac{\mu_x - \mu_w}{\mu_w} \quad (1.3.1)$$

dove  $\mu_x$  è il coefficiente di attenuazione del materiale contenuto nel voxel in questione e  $\mu_w$  è il coefficiente d'attenuazione dell'acqua per i fotoni. In Fig.1.14 è possibile vedere alcune corrispondenze tra valori di HU e materiali anatomici.

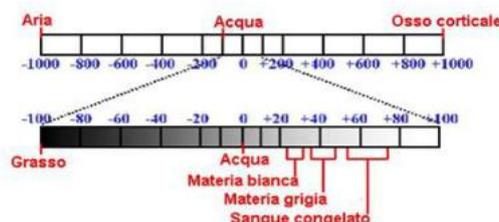


Figura 1.14: Scala delle Hounsfield Units associate ai vari materiali anatomici. I valori associati all'osso possono essere anche maggiori di 1000.

In questo modo è possibile ricostruire con buona approssimazione la densità dei tessuti del distretto anatomico per identificare il volume tumorale con una precisione di qualche millimetro [14].

Si ricostruiscono, tramite un *inverse planning*, le caratteristiche che deve avere il fascio per poter irraggiare il tumore e quali energie deve avere per fare in modo che, nel caso della PT, si possa ottenere il SOBP in corrispondenza del tumore. Per poter valutare la dose depositata si considera una tolleranza massima del 5% [18].

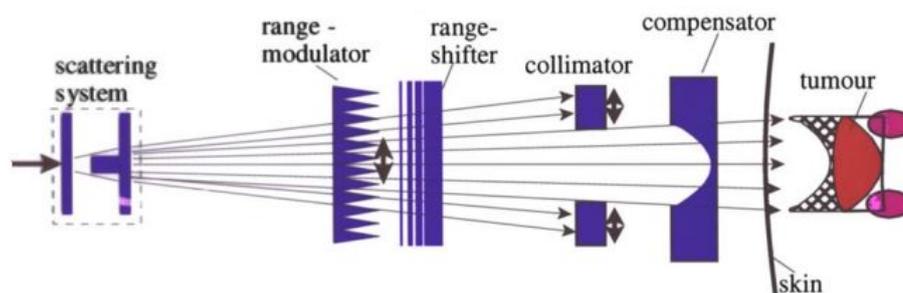


Figura 1.15: *passive scanning* per fascio ionizzante prodotto da ciclotrone [14].

Quando si crea il piano di trattamento si ottimizza anche il frazionamento della dose: oltre che per motivazioni dovute al riossigenamento del tumore, come citato nel paragrafo precedente, ci sono anche altre motivazioni per cui conviene somministrare al paziente la dose in più sessioni, tra cui la radiosensibilità della cellula tumorale. Tutte le cellule, infatti, hanno un ciclo vitale durante il quale attraversano periodi in cui sono radiosensibili ed altri in cui sono radioresistenti; per poter essere sicuri di colpire tutte le cellule nel loro momento più debole, si irraggia il paziente più volte. Gli intervalli tra una dose e l'altra vengono studiati accuratamente per permettere anche la riparazione dei tessuti sani, i quali necessitano di un tempo minore rispetto alle cellule malate.

### 1.3.1 Produzione del fascio

Nel momento in cui si costruisce un piano di trattamento e si sceglie il tipo di radiazione ionizzante, bisogna tener conto che il rilascio di dose deve essere il più possibile conforme al tumore e perciò serve che il fascio venga collimato. Esistono due tipi di collimazione, una attiva (*active scanning*) e l'altra passiva (*passive scanning*).

La collimazione passiva vede l'utilizzo di un fascio monocromatico generato da un ciclotrone, che viene rallentato per ottenere l'energia necessaria tramite *range shifters* e collimato tramite elementi assorbitori come mostrato in Fig.1.15. Questo metodo presenta dei limiti, come la larghezza fissa del SOBP. Il ciclotrone viene usato principalmente per l'accelerazione di particelle più leggere, soprattutto protoni per i quali non si pone il problema della frammentazione del proiettile ad alte energie. Se si utilizzassero come proiettili ioni carbonio molto energetici, questi frammenterebbero, risultando in fasci secondari sui quali non si può avere alcun controllo e che andrebbero poi ad incidere sul paziente.

L'*active scanning*, invece, si utilizza quando il fascio è erogato da un sincrotrone, in quanto l'energia del beam estratto può essere selezionata. Il sincrotrone viene utilizzato sia per l'accelerazione dei protoni sia per accelerare particelle più pesanti come gli ioni

### 1.3. IL TRATTAMENTO

---

carbonio. In questo caso, il tumore viene diviso prima in *slices*, che corrispondono alle diverse energie del fascio necessarie per avere il BP a quella precisa profondità, e poi in voxel che vengono irraggiati deviando il fascio nel piano trasverso con una serie di magneti.

Tutto ciò è possibile grazie alla strumentazione presente nella sala del trattamento: il lettino è mobile e il punto di erogazione del fascio può essere posto su un *gantry*, anch'esso mobile, in modo che sia il più semplice possibile indirizzare il beam dall'angolazione voluta. Il posizionamento corretto del paziente è uno degli step che richiede più tempo: un errore può comportare il rilascio di dose su tessuti sani o, peggio, su organi a rischio.

## Capitolo 2

# Range monitoring

L'adroterapia, come accennato nel capitolo precedente, è caratterizzata da un rilascio di dose selettivo. Inoltre questo tipo di trattamento è molto più sensibile alle incertezze sul range del fascio. Questo potrebbe quindi avere ripercussioni gravi se il range durante il trattamento fosse diverso da quanto calcolato dal TPS, in quanto si andrebbe a irraggiare con il massimo della dose non più la massa tumorale ma i tessuti sani circostanti. In Fig.2.1 vengono illustrate le conseguenze dell'alterazione del profilo di rilascio della dose. Si noti che, mentre l'effetto per i fotoni può essere considerato trascurabile, nel caso di particelle cariche si rilascia il massimo della dose al di fuori della zona tumorale, rischiando quindi di andare a colpire tessuti o organi di importanza vitale per il paziente.

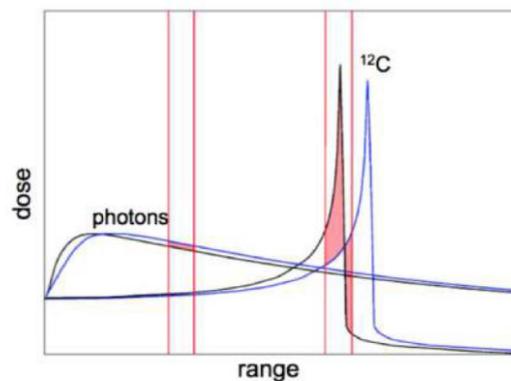


Figura 2.1: Effetto della variazione del range sulla dose erogata. In blu la linea relativa all'intervallo pianificato, mentre la linea nera rappresenta la dose effettiva erogata a causa di un diverso range del fascio di particelle. Nel caso dei fotoni la differenza risulta trascurabile, mentre per gli ioni carbonio potrebbe determinare il rilascio di una quantità significativa di dose in una regione indesiderata.

Proprio per questo motivo è importante monitorare la dose rilasciata al paziente

per migliorare l'efficacia del trattamento. Negli attuali protocolli clinici, si acquisisce una CT del paziente diversi giorni prima del trattamento. Questa prima CT sarà l'input del TPS, il quale, considerando la densità dei diversi tessuti del paziente, le diverse incertezze biologiche ed anatomiche, i possibili errori di calibrazione della CT, le incertezze dovute alla conversione da *stopping power* a HU e quelle collegate al posizionamento del paziente, fornisce il piano di trattamento specifico per il paziente in cura. Per considerare tutti i fattori sopra elencati, il TPS applica dei margini di sicurezza di qualche mm per salvaguardare gli OAR e garantire il giusto irraggiamento del TV [19]. In Tab.2.1 sono riportate le sorgenti di errore e il loro contributo alla incertezza sul valore del range.

<b>Sorgenti di errore</b>	<b>Incetezza sul range</b>
<i>Indipendenti dal calcolo della dose</i>	
<i>Incetezza per misure di collaudo in acqua</i>	$\pm 0.3 \text{ mm}$
<i>Struttura del compensatore (per passive scanning)</i>	$\pm 0.2 \text{ mm}$
<i>Riproducibilità del fascio</i>	$\pm 0.2 \text{ mm}$
<i>Posizionamento del paziente</i>	$\pm 0.7 \text{ mm}$
<i>Dipendenti dal calcolo della dose</i>	
<i>Immagini e calibrazione CT</i>	$\pm 0.5\%$
<i>Conversione da HU a stopping power</i>	$\pm 0.2\%$
<i>Risoluzione pixel CT</i>	$\pm 0.3\%$
<i>Potenziale medio di eccitazione I</i>	$\pm 1.5\%$
<i>Disomogeneità dei tessuti</i>	$\pm 0.1\%$

Tabella 2.1: Sorgenti di errore e relative incetzze sul range calcolate per fasci di protoni attraverso simulazioni Monte Carlo [20].

La scelta dei margini di sicurezza è specifica per ogni paziente; in generale si considera un aumento non superiore al 3.5% del range del fascio  $\pm 3 \text{ mm}$  [21]. Questo permette di esser sicuri di andare ad irraggiare il tumore con la massima dose, ma allo stesso tempo significa anche colpire tessuti sani, eventualità potenzialmente molto pericolosa nel caso in cui il tumore fosse vicino a OAR o il paziente fosse in età pediatrica, con una lunga aspettativa di vita e, quindi, con la possibilità di insorgenza di tumori secondari provocati dall'irraggiamento di tessuti sani.

Per quanto detto finora, l'ambiente di ricerca e sviluppo nell'ambito della PT è molto attivo e concentrato su metodi che permettano di ridurre i margini di sicurezza. La prospettiva ideale sarebbe quella di un monitoring online, ovvero lo sviluppo di una tecnica che permetta di valutare il range del fascio durante una stessa frazione del trattamento. A differenza della radioterapia, dove i raggi X e  $\gamma$  attraversano tutto il paziente, le

## 2.1. RANGE MONITORING: LO STATO DELL'ARTE

---

particelle cariche concludono il loro tragitto all'interno, rendendo impossibile risalire direttamente alla quantità e posizione della dose depositata. Le tecniche di range monitoring finora proposte si basano sulla rivelazione di particelle secondarie prodotte dalle interazioni nucleari dei nuclei proiettili con i nuclei target del paziente. L'obiettivo è quello di correlare queste particelle secondarie in termini di profilo di emissione spaziale, temporale e/o energia, con la posizione del BP, permettendo così la localizzazione del profilo di rilascio di dose.

### 2.1 Range monitoring: lo stato dell'arte

Le tecniche di range monitoring si basano sui diversi prodotti secondari generati dalle interazioni nucleari durante il tragitto del fascio di particelle cariche nel paziente:

- emettitori  $\beta^+$ : tra i frammenti potrebbero esserci isotopi che decadono  $\beta^+$  rilasciando positroni dopo un certo tempo di vita media. I positroni annichilano con un elettrone del mezzo nell'arco di qualche millimetro emettendo due fotoni back-to-back a 511 keV, definiti fotoni PET in analogia a quelli sfruttati per la PET diagnostica (*Positron Emission Tomography*);
- gamma prompt: tramite interazioni nucleari, le particelle cariche sono in grado di eccitare i nuclei che, decadendo velocemente ( $\mathcal{O}(\text{ns})$ ), emettono fotoni prompt con energie fino ai 10 MeV;
- frammenti carichi: vengono prodotti dalla frammentazione del nucleo della particella proiettile se le particelle incidenti sono ioni leggeri con  $Z > 1$ . Il loro spettro energetico è molto ampio (50 – 200 MeV).

Qui di seguito verranno brevemente descritte le prime due tecniche, mentre in maniera più approfondita si parlerà dei frammenti carichi, in quanto alla base dell'argomento di questa tesi.

#### 2.1.1 Fotoni PET

Questa tecnica fu la prima a mostrare risultati in sala di trattamento [22] perchè la strumentazione per poter rivelare i fotoni è la stessa utilizzata per eseguire una PET diagnostica.

Il rivelatore, utilizzato sia per fare imaging che range monitoring, è caratterizzato da una struttura ad anello costituita da detector di piccole dimensioni. Questi sono in generale cristalli scintillanti dotati di fotomoltiplicatore che si accendono quando il fotone li colpisce. Per ricostruire la posizione di annichilazione si sfrutta la coincidenza di due

## 2.1. RANGE MONITORING: LO STATO DELL'ARTE

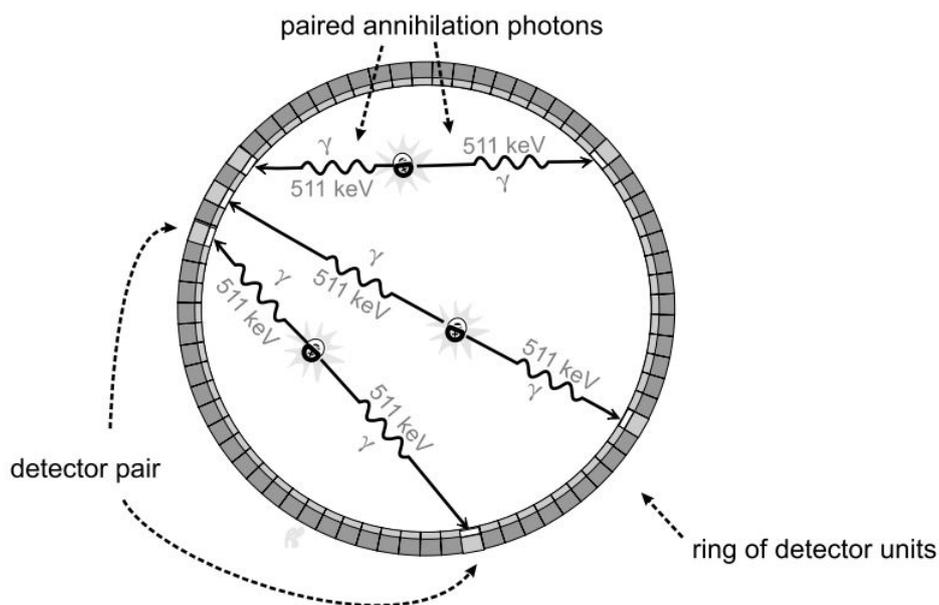


Figura 2.2: Rappresentazione schematica del sistema di rivelazione per i fotoni PET [23].

segnali opposti: il punto in cui sono stati generati dovrebbe trovarsi sulla congiungente (Fig.2.2).

La ricostruzione non è così semplice perché è possibile che venga registrata una coincidenza tra segnali derivanti dall'annichilazione di due diversi positroni oppure che il fotone, prima di uscire dal paziente, interagisca e venga deviato.

Nonostante queste difficoltà è possibile ottenere una correlazione tra l'emissione dei fotoni PET e il picco di Bragg. Nella Fig.2.3 si ha a sinistra il caso di protoni e a destra di ioni carbonio che incidono entrambi su un fantoccio di PMMA (PoliMetilMetAcrilato), che approssima la composizione dei tessuti umani. Dato che i protoni, a differenza degli ioni carbonio, generano attività  $\beta^+$  solo nei nuclei bersaglio, l'emissione di fotoni PET è più distribuita sul tragitto del beam; per gli ioni invece c'è un contributo ulteriore vicino al BP dovuto all'attività dei frammenti delle particelle proiettile. In entrambi i casi l'emissione di fotoni PET si ferma poco prima del BP.

Per poter avere queste informazioni, il metodo ottimale sarebbe acquisire dati già durante il trattamento con fascio spento (off-beam ma on-line) e proseguire per alcuni minuti dopo il termine. Questo permetterebbe un tempo di acquisizione più breve in quanto l'attività è più alta e non è ancora avvenuto il wash-out metabolico. Il lato negativo è che si allungherebbero i tempi di permanenza nella sala di trattamento, ciò comporterebbe una diminuzione del numero dei pazienti che possono essere trattati in un giorno dalla struttura. L'alternativa sarebbe spostare il paziente in un'altra sala in cui è presente il

## 2.1. RANGE MONITORING: LO STATO DELL'ARTE

rivelatore PET, essendo però così obbligati ad aumentare il tempo di acquisizione per avere abbastanza statistica [21].

Oltre al set-up descritto precedentemente, al momento al CNAO si sta testando in un trial clinico l'utilizzo di due teste PET al posto della struttura ad anello. I due rivelatori sono costituiti da cristalli scintillanti planari e vengono posizionati in direzioni opposte rispetto al paziente, una sopra al lettino e una sotto (si veda la Fig.3.4 nel prossimo capitolo). Il funzionamento è analogo a quello descritto precedentemente [24] [25].

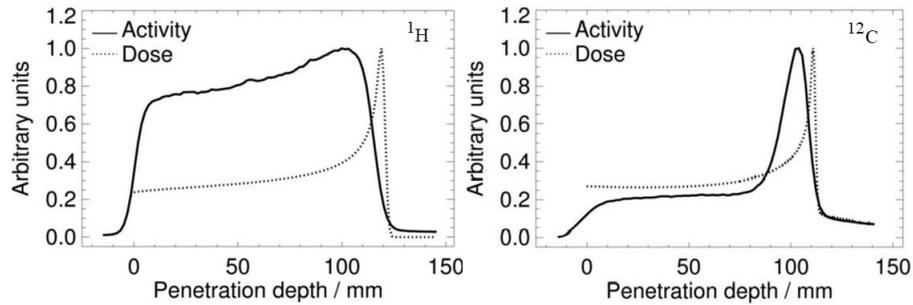


Figura 2.3: Confronto dose rilasciata (tratteggiato) e attività  $\beta^+$  (continua) a sinistra per protoni a 140 MeV e a destra per ioni carbonio a 260 MeV/u [14].

### 2.1.2 Fotoni prompt

Una tecnica innovativa per fare range monitoring, sempre sfruttando i fotoni, ma senza il problema del wash-out metabolico, è la rivelazione dei fotoni prodotti dalla diseccitazione dei nuclei bersaglio (e proiettile nel caso di trattamenti con ioni carbonio). Questi fotoni sono chiamati *prompt gamma* in quanto vengono emessi durante il trattamento in un tempo dell'ordine del ns [26]. Esiste una correlazione (Fig.2.4) fra il BP e la distribuzione di emissione dei prompt gamma, che cresce lungo la traccia del fascio primario fino a qualche millimetro prima del BP dove, a causa dell'energia bassa del proiettile, diminuisce drasticamente la sezione d'urto per interazione inelastica con il nucleo [26].

L'emissione dei fotoni prompt è pressoché immediata e isotropa, rendendo questi prodotti secondari ideali per fare range monitoring in real-time. Le principali difficoltà per la rivelazione sono l'ampio range energetico di questi fotoni (1 – 10 MeV) e la forte radiazione di background composta da neutroni, frammenti leggeri e fotoni diffusi per effetto Compton.

La correlazione con il picco di Bragg può essere ricavata non solo dalla distribuzione longitudinale dei fotoni, ma anche dallo spettro energetico e dal tempo di volo (Ti-

## 2.1. RANGE MONITORING: LO STATO DELL'ARTE

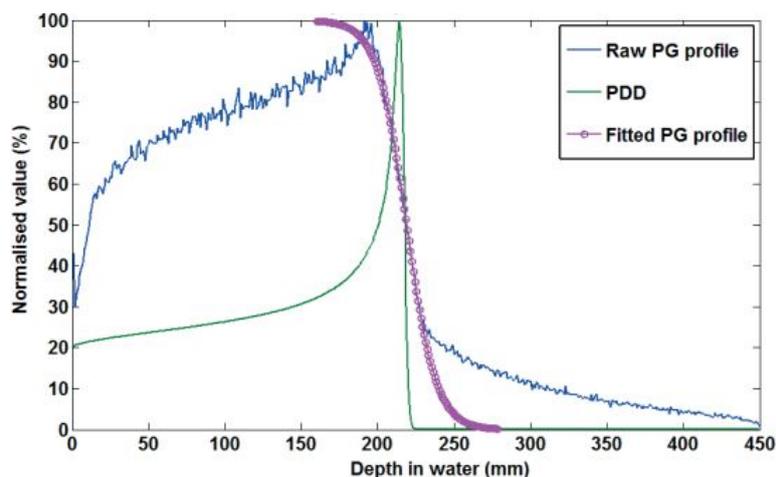


Figura 2.4: Confronto della percentuale di dose rilasciata (verde) con la distribuzione longitudinale dei prompt gamma (blu). In viola invece è rappresentato il fit per il fall off dei gamma [27].

me Of Flight, TOF) degli stessi. In generale si possono distinguere due diversi sistemi per fare range monitoring con i prompt gamma: il PGI (Prompt Gamma Imaging) e i *non-imaging systems*. Il PGI può inoltre prevedere sistemi di collimazione meccanica o elettronica.

Per poter fare PGI a collimazione meccanica si posizionano collimatori fisici tra la sorgente (il corpo del paziente) e il rivelatore con lo scopo di bloccare parte della radiazione di back-ground e identificare la direzione di provenienza del fotone ad esempio con delle camere a slit, Fig.2.5.

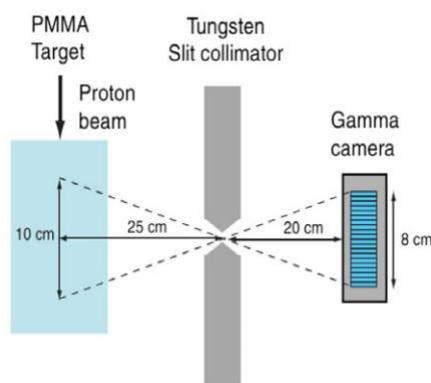


Figura 2.5: Schema rappresentativo di una *knife edge slit camera*. La ricostruzione avviene considerando sulla stessa retta la fessura del collimatore, il punto di provenienza e il punto di rivelazione [28].

## 2.1. RANGE MONITORING: LO STATO DELL'ARTE

Per la collimazione elettronica il più semplice esempio è la Compton camera (CC): essa sfrutta due strati di rivelatori e la coincidenza di almeno due fotoni per risalire al punto d'origine come schematizzato in Fig.2.6, di seguito.

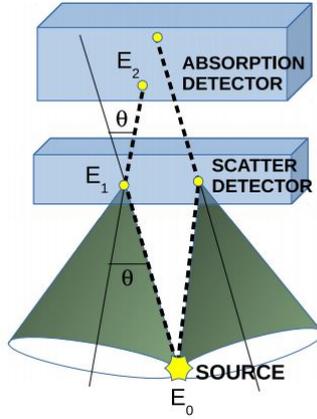


Figura 2.6: Schema per la ricostruzione del punto di provenienza del fotone per CC con due strati di rivelatori [29].

Il primo strato serve per scatterare il fotone, mentre il secondo per fermarlo completamente; si risale all'energia totale del fotone sommando l'energia residua rilasciata nell'assorbitore a quella persa durante l'interazione Compton. Tramite un solo fotone si risale ad un cono di provenienza, con la coincidenza di più fotoni si può definire con più precisione la loro origine. Questo processo di rivelazione è molto efficace perché nell'intervallo energetico dei prompt gamma, il tipo di interazione dominante è esattamente lo scattering Compton [29].

Tecniche non basate sull'imaging si appoggiano a misure di tempo di volo o di energia; si parla quindi di PGT (Prompt Gamma Timing) [30] e di PGS (Prompt Gamma Spectroscopy) [31]. Nonostante presentino alcune peculiarità come il fatto che non necessitino di rivelatori ingombranti o costosi, il loro impiego durante il trattamento risulta difficoltoso perché, per poterne usufruire efficacemente, bisognerebbe avere modelli nucleari più accurati.

### 2.1.3 Frammenti carichi

Come accennato, un altro strumento utilizzabile per fare range monitoring è lo studio del profilo di emissione di particelle cariche generate dalla frammentazione dei nuclei della stessa radiazione incidente, se questa è di ioni carbonio. L'emissione di questi frammenti avviene nell'arco di 20 – 30 ns e si possono raggiungere energie fino a centinaia di MeV, in base alla carica e massa della particella prodotta e all'angolo di emissione [32] [33].

## 2.1. RANGE MONITORING: LO STATO DELL'ARTE

Inoltre, la rivelazione di particelle cariche ha un'alta efficienza di tracciamento. Per il momento si è studiato il profilo longitudinale di emissione dei frammenti e la sua correlazione con il picco di Bragg; i risultati ottenuti con un fascio di ioni carbonio a 220 MeV/u inviato su un fantoccio di PMMA sono evidenziati in Fig.2.7.

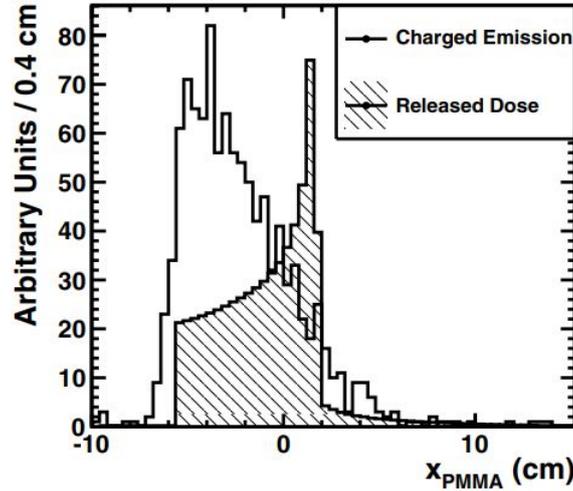


Figura 2.7: Profilo simulato di dose rilasciata nel PMMA sovrapposto alla distribuzione longitudinale dei frammenti carichi secondari prodotti dal fascio di ioni di  $^{12}\text{C}$  di 220 MeV/u [34].

Questa mostra che all'ingresso del fascio nel fantoccio, la produzione di frammenti è massima a causa dell'elevata energia della radiazione che fa sì che i frammenti abbiano una sufficiente energia per uscire dal paziente ed essere rivelati. Diminuisce poi fino a diventare nulla poco dopo il picco di Bragg: nonostante la sezione d'urto di produzione dei frammenti secondari sia maggiore a basse energie, i frammenti prodotti non avranno un'energia sufficiente per attraversare il paziente, ma verranno assorbiti dallo stesso.

Il tipo di frammento emesso a più largo angolo è il protone: si dispone un tracciatore ad una certa angolazione rispetto alla direzione del fascio in grado di ricostruire il punto di emissione tracciando la traiettoria della particella che lo attraversa [35]. Il posizionamento del tracker influisce fortemente sulla risoluzione: ad angoli piccoli si ha maggiore statistica ma una peggiore accuratezza nella ricostruzione del punto di provenienza del frammento. Infatti, particelle secondarie che vengono prodotte e deviano poco dalla direzione del fascio primario, sono più energetiche e in maggior numero, ma allo stesso tempo la larghezza del fascio (distribuito gaussianamente nel piano trasverso) contribuisce alla risoluzione spaziale con un termine proporzionale a  $\cot(\theta)$ , che domina ad angoli piccoli [32].

### 2.2 Inter-fractional range monitoring

Come accennato all'inizio di questo capitolo, l'ideale sarebbe riuscire a portare avanti un range monitoring online, che permetta di intervenire direttamente durante il trattamento. Questo metodo, però, presenta diverse complicanze, legate sia alla statistica delle particelle secondarie rivelate, sia ai metodi di ricostruzione.

Una valida alternativa al monitoring online è l'*inter-fractional range monitoring*. L'attuale iter clinico prevede delle CT di controllo basandosi solamente sull'esperienza clinica pregressa. Infatti, per valutare l'insorgenza di eventuali variazioni morfologiche nel distretto anatomico che viene attraversato dal fascio (ingrossamento/riduzione del TV, infiammazione dei tessuti circostanti il tumore, svuotamento o riempimento di cavità mucose...), il protocollo si basa solamente su dati statistici pregressi per decidere se andare a valutare la situazione della distribuzione di densità sottoponendo il paziente a una nuova CT dopo un determinato numero di frazioni del trattamento. Qualora la CT di controllo rivelasse sostanziali modifiche morfologiche che andrebbero ad inficiare il successo del piano di trattamento, si procede al *replanning* del piano di trattamento, basandosi sui nuovi dati. Questo iter, però, presenta dei limiti intrinseci. Infatti, potrebbero essere acquisite CT di rivalutazione di pazienti per i quali non è avvenuto nessun cambiamento significativo; in tal caso si andrebbe a fornire dose aggiuntiva ed inutile al corpo. Al contrario, potrebbe essere che, per pazienti che statisticamente non incorrono in modifiche morfologiche, avvenga un cambiamento che richieda un nuovo piano di trattamento, che però non viene riprogrammato in quanto non è stata acquisita nessuna CT di rivalutazione. Un metodo innovativo per valutare variazioni tra frazioni successive del trattamento è appunto quello dell'*inter-fractional range monitoring*: questo metodo permette di confrontare il profilo di emissione delle particelle secondarie prodotte nelle diverse frazioni in modo da verificare possibili variazioni dovute a cambiamenti nella densità dei tessuti del paziente.

In Fig.2.8 è riportato l'esempio di un paziente per il quale è avvenuta una variazione morfologica che è stata rivelata grazie a una CT di controllo. Il paziente in questione si è sottoposto ad un trial clinico eseguito al CNAO ed è noto come PZ4, e sarà, come si vedrà più avanti, il soggetto di studio di questa tesi.

Al CNAO di Pavia è in corso un trial clinico con un tracciatore di protoni secondari emessi a grande angolo. Tale rivelatore, chiamato Dose Profiler, è stato sviluppato all'interno del progetto INSIDE per eseguire una verifica del trattamento inter-frazione [36]. Questo metodo di inter-fractional range monitoring è il principale oggetto di questo lavoro di tesi, come già accennato. Nel seguente capitolo verrà fornita una descrizione del Dose Profiler e della tecnica di ricostruzione delle tracce di emissione dei frammenti carichi.

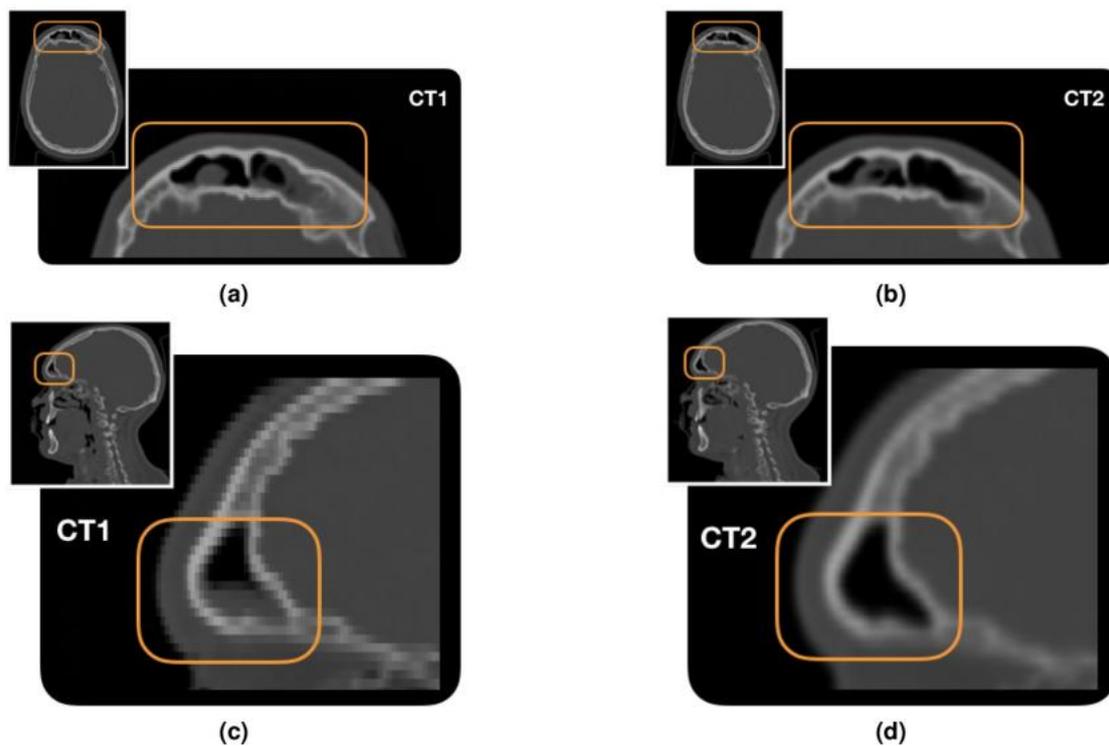


Figura 2.8: Immagini CT del PZ4. A sinistra: CT di pianificazione. A destra: CT di controllo eseguita a metà trattamento. In alto: vista sul piano trasverso. In basso: vista sul piano sagittale. Con il contorno arancione viene evidenziata la zona di variazione morfologica per questo paziente. In questo caso si assiste a uno svuotamento del seno frontale.

## Capitolo 3

# Dose Profiler

In questo capitolo si andrà ad approfondire meglio la tecnica di monitoring inter-frazione con frammenti carichi introdotta nel capitolo precedente. Il monitoraggio tramite questo metodo è particolarmente promettente in quanto è caratterizzato da un'elevata efficienza di rivelazione nel momento in cui vengono prodotte particelle secondarie cariche in quantità significativa. Inoltre la rivelazione non è disturbata da eventuali fondi dovuti a particelle neutre o cariche prodotte nell'ambiente circostante.

Il Dose Profiler (DP) è un rivelatore di particelle cariche realizzato nell'ambito del progetto INSIDE. Lo scopo di questo progetto è la messa a punto di un device che possa essere utilizzato per il monitoring online della dose rilasciata al paziente durante trattamenti di adroterapia con approccio bimodale (rivelazione di fotoni PET e di frammenti carichi) [37]. Il DP è in grado di rivelare il passaggio delle particelle secondarie cariche e misurarne la direzione e l'energia cinetica. Il DP è integrato in una delle sale di trattamento del CNAO dal 2019 ed esegue studi su pazienti misurando i frammenti carichi prodotti durante i trattamenti con ioni carbonio.

Nella Sez.2.1.3 si era accennato al fatto che i frammenti degli ioni carbonio proiettile sono prodotti per la maggior parte a bassi angoli, ma è comunque preferibile porre un tracciatore (il DP) a grandi angoli, dove si hanno per lo più ioni leggeri, principalmente protoni, come si può vedere in Fig.3.1. La risoluzione che si può ottenere sul punto di produzione dei frammenti carichi dipende dall'angolo di rivelazione ed è proporzionale a  $\frac{1}{\sin \theta}$ . Quindi quello che si cerca è un compromesso tra la risoluzione e la riduzione del numero di frammenti prodotti a largo angolo.

### 3.1 Layout del Dose Profiler

Il Dose Profiler [36] è un rivelatore formato da otto piani di fibre scintillanti (modello BCF-12, prodotte da Saint Gobain [36]). Ogni piano ha un'area di  $19.2 \times 19.2 \text{ cm}^2$  ed è

### 3.1. LAYOUT DEL DOSE PROFILER

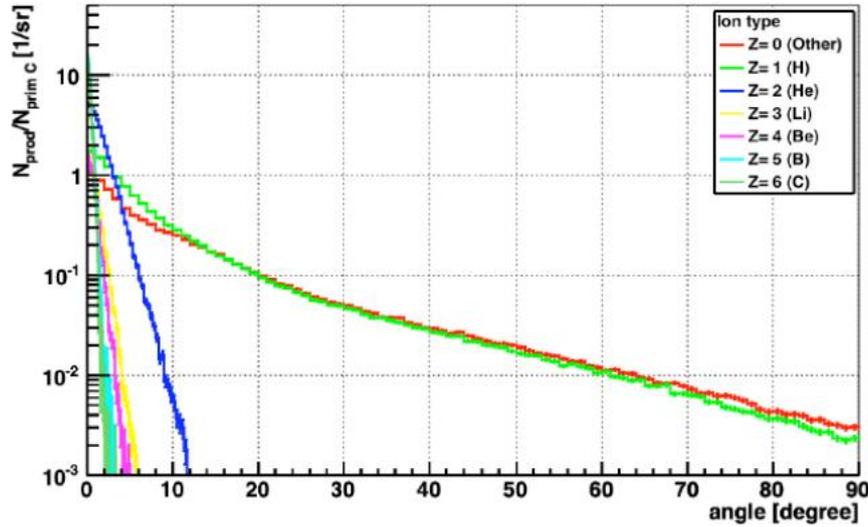


Figura 3.1: Distribuzione angolare dei frammenti prodotti da un fascio di ioni carbonio di 400 MeV/u, ottenuta tramite una simulazione Monte Carlo[38].

composto da due strati ortogonali con 384 fibre ciascuno. Ogni piano dista dai suoi vicini 2 cm, in questo modo il rivelatore è relativamente compatto, caratteristica necessaria visto il poco spazio a disposizione nelle sale di trattamento, e permette di massimizzare l'efficienza di rivelazione dei protoni che riescono a fuoriuscire dal corpo del paziente. In Fig.3.2 è riportata una rappresentazione schematica del rivelatore.

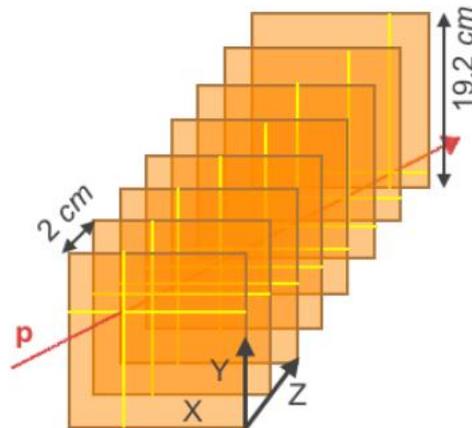


Figura 3.2: Schema del DP: in arancione sono riportati gli 8 piani paralleli, la freccia rossa indica un esempio di traiettoria del protone che viene rivelato interagendo con il materiale delle fibre. Le croci in giallo indicano le fibre scintillanti che si sono accese al passaggio del protone [36].

### 3.1. LAYOUT DEL DOSE PROFILER

Per tracciare il punto di produzione dei frammenti viene anzitutto sfruttata la loro interazione con il materiale delle fibre. Parte dell'energia cinetica persa dalla particella nell'attraversare le fibre viene convertita in fotoni di scintillazione. Ogni fibra poi sfrutta il meccanismo di riflessione interna. Circa il 7% dei fotoni prodotti arriva alle due estremità della fibra dove è avvenuta l'interazione. Questi fotoni vengono poi rivelati da SiPMs (*Silicon Photo Multipliers*). I SiPMs sono costituiti da un array di celle di fotodiodi a valanga. Ogni cella ha una superficie sufficientemente piccola in modo da minimizzare la probabilità che più di un fotone di scintillazione venga rivelato dalla stessa cella. Dunque il numero di celle che producono una valanga è proporzionale al numero di fotoelettroni.

In Fig.3.3 si può vedere una foto del rivelatore in fase di assemblaggio. Il DP poi è incapsulato in un rivestimento a tenuta di luce composto da quattro pannelli di alluminio lungo le superfici laterali e un sottile strato di Tedlar (nome commerciale per un film in polivinilfluoruro) spesso 50  $\mu\text{m}$ , posizionato sulla faccia d'ingresso, in grado di mantenere il buio limitando anche la perdita di energia dei frammenti in ingresso nel rivelatore. Le dimensioni complessive del DP sono, includendo anche il sistema di read-out,  $30 \times 30 \times 30 \text{ cm}^3$ . Il detector è dunque compatto, in grado di garantire una facile integrazione all'interno della sala di trattamento del CNAO. In Fig.3.4 è riportata una fotografia della sala di trattamento con il DP integrato (cubo beige) e anche le due teste PET (bianche, sopra e sotto il lettino del paziente) per la rivelazione di fotoni provenienti da emettitori  $\beta^+$  (si veda la Sez.2.1.1). Per le applicazioni cliniche all'interno delle quali il sistema INSIDE opera, il DP soddisfa le seguenti caratteristiche [36]:

- l'efficienza di tracciamento è del 90% per tutti i piani. Questa è calcolata utilizzando i frammenti secondari prodotti nell'irraggiamento di un fantoccio antropomorfo con fasci di ioni carbonio;
- si ha un'alta *rate capability*. Il tasso con cui i frammenti incidono sul DP durante un trattamento di carbonoterapia è di qualche centinaio di kHz, per questo motivo bisogna che il rivelatore sia in grado di sostenere un rate di acquisizione di questa portata. Il sistema d'acquisizione è stato ottimizzato in modo da ottenere un *dead time* (DT, tempo in cui il rivelatore non è in grado di acquisire nuovi dati perché sta elaborando quelli appena acquisiti) di circa 4  $\mu\text{s}$ ;
- la risoluzione di ricostruzione nel tracciamento è di 7 mm, con il rivelatore posto a 50 cm di distanza. Questo valore, che ovviamente dipende dalla distanza del DP dal target come mostrato in Fig.3.5, è ritenuto accettabile per l'applicazione adroterapica.

### 3.1. LAYOUT DEL DOSE PROFILER

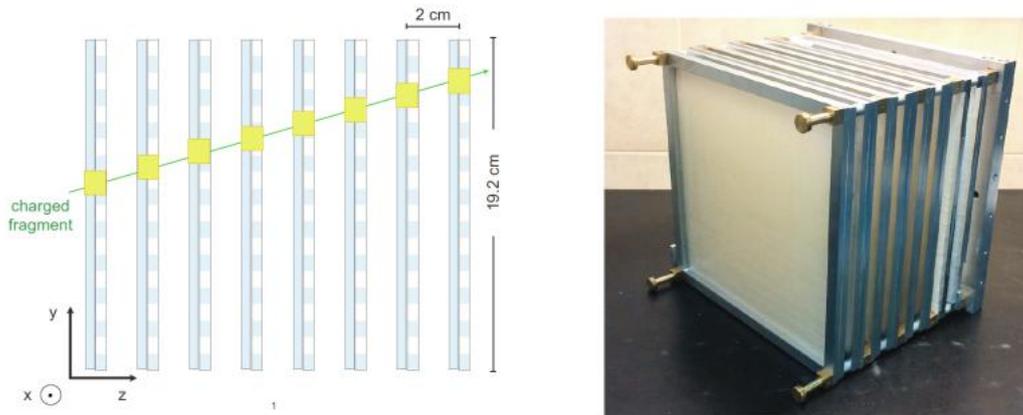


Figura 3.3: Sulla sinistra è raffigurato uno schema di tracciamento della particella carica (linea verde) che sfrutta l'eccitazione delle fibre scintillanti (azzurro) data dal rilascio di energia (giallo). Sulla destra è riportata una foto del Dose Profiler in fase di assemblaggio: è possibile vedere gli otto piani di fibre fissati ad un telaio in alluminio [36].



Figura 3.4: Fotografia della sala di trattamento del CNAO con il sistema INSIDE integrato. Il box beige è il DP mentre i box bianchi sopra e sotto il letto del paziente sono le teste PET [39].

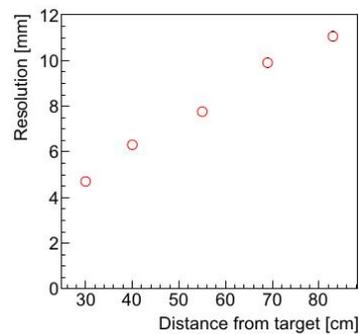


Figura 3.5: Dipendenza della risoluzione del DP dalla distanza rivelatore-target [36].

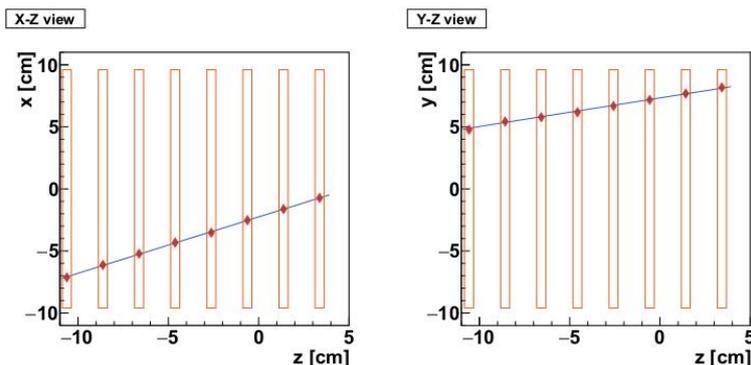


Figura 3.6: Esempio di ricostruzione di una traccia: i rettangoli arancioni rappresentano gli otto piani di fibre, i marker rossi segnano la posizione dei cluster a cui viene sovrapposta la traiettoria ricostruita del frammento (linea blu) [36].

### 3.1.1 Metodo di ricostruzione delle tracce

In Fig.3.6 sono presentate le viste sul piano  $(x,z)$  e  $(y,z)$  di un esempio di ricostruzione di una traccia all'interno del DP. Il rivelatore è in grado di ricostruire il percorso 3D del protone attraverso gli otto piani. La ricostruzione della traiettoria della particella avviene tramite la trasformata di Hough, un metodo di estrazione usato nell'elaborazione di immagini e che consente di ottenere una linea retta a partire da una serie di punti [40]. Quello che deve essere in grado di fare il DP è risalire alle coordinate spaziali  $(x,y,z)$  del punto di produzione del frammento (del protone) all'interno del paziente. Per fare questo si vanno a combinare le informazioni della traccia ricostruita come appena spiegato con quelle relative al fascio primario utilizzato per bersagliare il tumore. Per fare ciò si usa il metodo del *Point Of Closest Approach* (POCA o CPA, *Closest Point of Approach*). Questo metodo va a confrontare le distanze tra le due traiettorie in diversi istanti di tempo. Una volta trovato il minimo di queste distanze, si calcola il punto di emissione come il punto medio della distanza di minimo approccio. Uno schema logico di quello che viene fatto è mostrato in Fig.3.7. Le informazioni relative al fascio primario sono note in quanto contenute all'interno del piano di trattamento. Inoltre, il sistema di read-out del Dose Profiler è collegato al *Dose Delivery System* (DDS) del CNAO. Il DDS fornisce costantemente informazioni sull'energia e la posizione nel piano  $(x,y)$  del *Pencil Beam* (PB) erogato e anche informazioni relative alla porzione di slice trattata. In questo modo è possibile ricostruire la posizione nel piano  $(x,y)$  in cui viene erogato il fascio utilizzato per il calcolo del POCA. In Fig.3.8 è possibile vedere una distribuzione dei POCA proiettata lungo la direzione  $z$  del fascio.

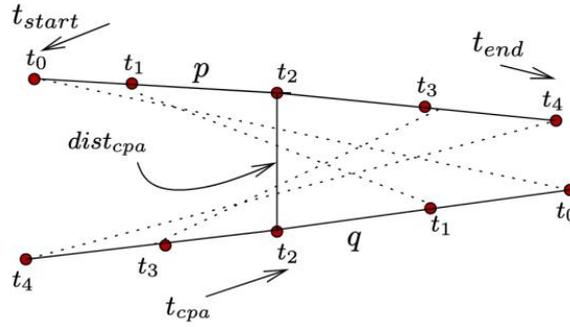


Figura 3.7: Illustrazione del POCA (CPA). Le linee tratteggiate indicano la distanza tra due oggetti  $p$  e  $q$  a vari istanti di tempo [41].

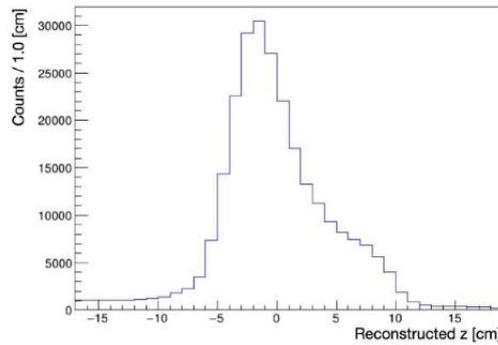


Figura 3.8: Distribuzione del profilo di emissione proiettato lungo la direzione del fascio relativo alla statistica dei frammenti secondari carichi rivelati dal DP e provenienti dal corpo del PZ1, durante l'erogazione di un campo (B1) [42].

### 3.2 Trial Clinico

Il Dose Profiler è stato integrato nella sala di trattamento del CNAO di Pavia nel luglio 2019. Diversi studi sulle dimensioni e sul posizionamento del DP hanno portato a ottenere il miglior compromesso tra statistica, risoluzione e posizionamento con la seguente configurazione: il DP è posizionato a  $\theta \sim 60^\circ$ , ruotato di  $30^\circ$  in direzione del paziente a una distanza di 50 cm dall'isocentro della sala di trattamento, come osservabile nella Fig.3.4.

Come accennato nella Sez.2.2, le procedure attuali prevedono CT di rivalutazione solamente su basi statistiche, che hanno poco a che fare con il caso del singolo paziente. Lo scopo ultimo del DP è esattamente quello di andare a rendere disponibili dati che permettano di stabilire per ogni singolo paziente se sia necessaria o meno una CT di controllo. L'obiettivo ideale sarebbe quello di ottenere un monitoring online delle frazioni del trattamento, in modo da intervenire immediatamente per eventuali modifiche.

## 3.2. TRIAL CLINICO

Questa però è una cosa molto complicata. Come già detto nei capitoli precedenti, l'approccio che viene seguito in questa tesi è quello di un inter-fractional monitoring. La produzione di frammenti secondari è legata alla densità dei tessuti attraversati, variabile da paziente a paziente, quindi si vorrebbero ottenere informazioni su eventuali modifiche morfologiche nel corpo del paziente, nella zona irraggiata dal fascio. Questo, come verrà descritto in seguito, è fatto confrontando le mappe di emissione dei secondari acquisite in frazioni di trattamento successive. L'obiettivo ultimo sarebbe dunque quello di fornire supporto al fisico medico nella decisione di effettuare o meno una CT di rivalutazione. In generale il trial clinico ha preso in considerazione due tipi di pazienti: alcuni per i quali era attesa una modifica morfologica e altri no. Questo è stato fatto al fine di testare la sensibilità della tecnica nella corretta identificazione dei cambiamenti.

Dato che il DP è utilizzato per il monitoraggio dei frammenti carichi secondari provenienti dalla frammentazione del proiettile, il suo ambito di applicazione sarà quello della carbon-terapia. A livello di tempistiche, una volta superate tutte le visite necessarie per poter avere accesso alla terapia al CNAO, il paziente trattato con ioni carbonio riceverà le frazioni del trattamento 4 giorni alla settimana fino a 4 settimane. Il DP monitora trattamenti di patologie nella sezione testa-collo. Per questo tipo di tumori, prima di iniziare l'irraggiamento, vengono fatti una serie di controlli necessari per ottimizzare il posizionamento del paziente. Queste procedure sono quelle che richiedono il maggior tempo per ogni frazione, in confronto alla durata effettiva dell'irraggiamento. Per quanto riguarda l'erogazione del fascio di particelle, si utilizza la tecnica dell'*active scanning*, in modo da poter avere una conformazione del fascio al bersaglio più precisa, data la presenza di un sincrotrone al CNAO. Con questo metodo, come già accennato in Sez.1.3.1, il volume bersaglio viene suddiviso in strati di uguale energia (*slice*), ognuno dei quali viene diviso in *voxels*, elementi di dimensioni minori che vengono irraggiati ciascuno da un fascio monocromatico. Dipendentemente dalla patologia e dalla posizione di essa, il paziente può venir irraggiato da diversi campi, provenienti da angoli differenti. Per convenzione, l'angolo a cui ci si riferisce quando si descrive il fascio proiettile è definito prendendo come riferimento la sala di trattamento, come si vede in Fig.3.9.

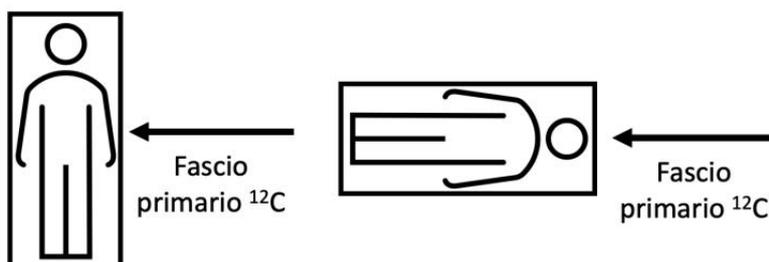
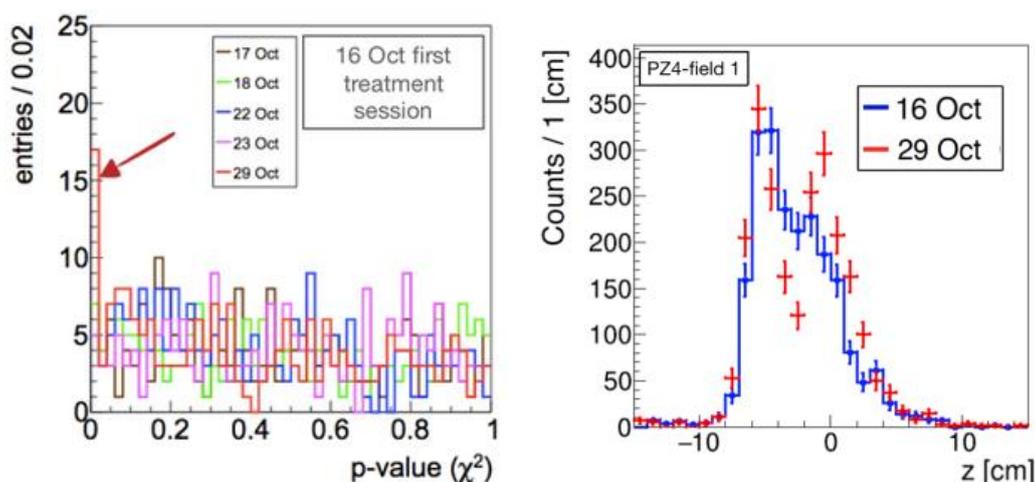


Figura 3.9: A sinistra: configurazione a 0°. A destra: configurazione a 270°.

### 3.3. STRATEGIA 3D DI ANALISI DATI: IL *GAMMA-INDEX*



((a)) Distribuzione del  $\chi^2$  data dal confronto di diverse frazioni del trattamento del PZ4 con la prima frazione. Con la freccia rossa è indicato il picco dell'ottava frazione che sta a indicare una differenza morfologica rivelata.

((b)) Confronto dei profili di emissione proiettati lungo la direzione del fascio incidente, acquisiti nella prima frazione e in quella in cui è avvenuta la modifica morfologica. Si noti la zona discrepante, con una dimensione di circa 2 cm.

Figura 3.10

Come si vedrà, questo lavoro di tesi è concentrato solamente su un paziente sottoposti al trial clinico, noto come PZ4. Questo paziente, trattato nell'ottobre del 2019, era affetto da un *Adenoid Cystic Carcinoma* (ACC) ed è stato sottoposto a metà del trattamento (ottava frazione su 16) ad una CT di rivalutazione che ha identificato delle differenze morfologiche (Fig.2.8), non importanti però da portare a un replanning del trattamento. Il PZ4 è stato trattato con due campi, uno a  $0^\circ$  e uno a  $310^\circ$ , ricevendo in totale una dose di 68.3 Gy.

### 3.3 Strategia 3D di analisi dati: il *gamma-index*

In un recente studio [39] viene illustrata una strategia di identificazione di modifiche nella morfologia del paziente che prevede la proiezione 1D delle mappe di emissione dei frammenti secondari lungo la direzione del fascio incidente. Questo tipo di approccio ha portato a risultati molto promettenti, permettendo di identificare una modifica morfologica per un paziente (PZ4) avvenuta nell'ottava frazione del trattamento (Fig.3.10). Per un altro paziente, invece, (PZ6) la tecnica di analisi unidimensionale non si è mostrata efficiente nell'evidenziare una variazione profonda avvenuta nel paziente. Inoltre il metodo 1D non consente una localizzazione nello spazio delle differenze osservate, rendendo dunque complicata l'interpretazione dei dati da parte del personale del CNAO e

### 3.3. STRATEGIA 3D DI ANALISI DATI: IL *GAMMA-INDEX*

non consentendo un utilizzo dinamico e efficace di tale tecnica all'interno della routine clinica. Principalmente per quanto brevemente appena riassunto, si è messa a punto una strategia d'analisi 3D che sia in grado di andare a individuare nello spazio le variazioni morfologiche.

In questo lavoro di tesi si andrà a descrivere e utilizzare la strategia del *gamma-index*, la quale va a quantificare il grado di accordo tra due mappe 3D di distribuzione di dose, nel suo utilizzo originale, ma che verrà invece utilizzata per andare a confrontare due mappe di densità di emissione, ovvero due mappe dei POCA ricostruiti in due diverse frazioni del trattamento. Il test del *gamma-index* vuole dunque andare ad evidenziare *voxels* dissimili tra le due mappe di emissione che si stanno confrontando.

Per definire il *gamma-index* è prima necessario andare a introdurre la funzione Gamma. Essa è una distanza euclidea in uno spazio bidimensionale spazio-dose [43], così definita:

$$\Gamma(\vec{r}_e, \vec{r}_r) = \sqrt{\frac{|\vec{r}_e - \vec{r}_r|^2}{\Delta d^2} + \frac{|D_e(\vec{r}_e) - D_r(\vec{r}_r)|^2}{\Delta D^2}} \quad (3.3.1)$$

dove  $\vec{r}_e$  è un punto della mappa da valutare (distribuzione POCA della frazione da confrontare con la prima frazione);  $\vec{r}_r$  è un vettore che prende in considerazione tutti i punti della mappa di riferimento (POCA della prima frazione);  $D_e$  e  $D_r$  sono rispettivamente le dosi dei punti sulla mappa di valutazione e su quella di riferimento;  $\Delta d$  e  $\Delta D$  sono i due valori di tolleranza in termini spaziali e di dose. Il *gamma-index* è definito come il minimo di questa funzione.

In Fig.3.11 viene mostrata una rappresentazione grafica del test. In verde è rappresentato un punto della mappa di riferimento, in giallo la mappa da valutare, la circonferenza blu indica il limite di tolleranza entro cui stabilire se un punto ha passato o meno il test. Dato che gli assi sono normalizzati, questo limite di tolleranza è 1: se il *gamma-index*  $\gamma$  è maggiore di 1 allora il test ha esito negativo, viceversa se  $\gamma$  è minore o uguale a 1. Nel contesto in cui è stato introdotto questo test in questa tesi, si vuole sottolineare il fatto che *non* passare il test, ovvero avere  $\gamma > 1$ , significa che sono state riscontrate differenze significative tra le due mappe di POCA a confronto, il che va a suggerire una variazione morfologica.

Come prima cosa, per poter applicare il test del *gamma-index*, è dunque necessario ricostruire le mappe di emissione dei frammenti secondari. Per fare questo si fa uso di un codice C++ che prende in ingresso le informazioni relative alla CT su cui è stato costruito il piano di trattamento e ai POCA ricostruiti. Inoltre, per costruire le mappe 3D, è necessario fornire al programma un parametro che chiameremo *radius* [cm], ovvero sarà il raggio di *smearing* che permette di considerare i singoli punti di emissione non come singoli punti, ma come sfere di un certo raggio che racchiudono diversi punti. Il

### 3.3. STRATEGIA 3D DI ANALISI DATI: IL *GAMMA-INDEX*

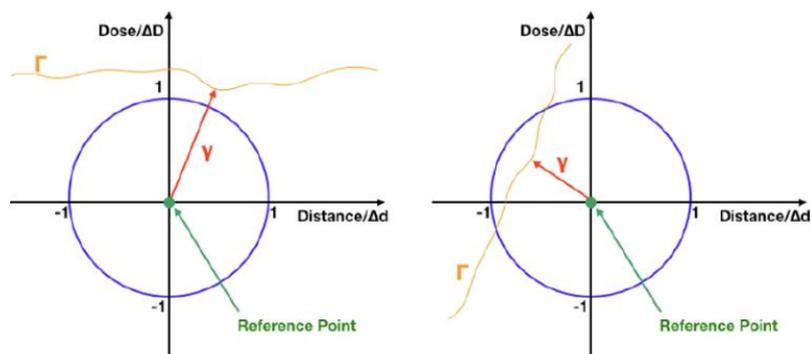


Figura 3.11: Sinistra: esempio di mappa che non ha passato il test ( $\gamma > 1$ ). Destra: mappa che ha passato il test ( $\gamma < 1$ ).

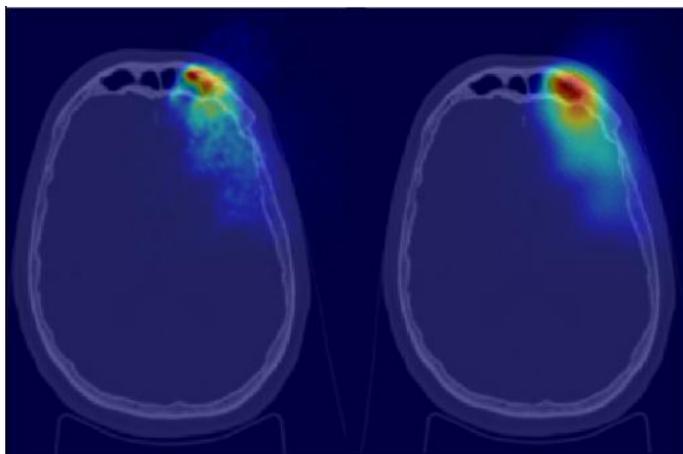


Figura 3.12: Mappe di POCA sovrapposte alla CT1 del PZ4. Sinistra: *radius* 0.2 cm. Destra: *radius* 0.8 cm.

programma converte poi questa mappa 3D in un file nel formato .mhd in modo tale che possa essere visualizzato dal software di visualizzazione ITK-SNAP oppure da uno script python (*mhd\_viewer.py*). ITK-SNAP permette di visualizzare le mappe sovrapposte alla CT del paziente. In Fig.3.12 sono mostrate due mappe con *radius* differente, la prima di 0.2 cm mentre la seconda di 0.8 cm. Si noti che nel caso di *radius* maggiore si ha una transizione più continua tra i diversi colori. Si confrontano poi le mappe 3D di POCA con il metodo del *gamma-index*. Esso è eseguito grazie ad un altro programma C++ a cui dare in input le due mappe di emissione da confrontare. Il *gamma-index* dipende da 3 parametri, da fornire in ingresso, oltre al *radius* con cui sono state costruite le due mappe 3D di POCA. Il programma infine restituisce un file .mhd che contiene voxel per voxel il valore  $\gamma$  del *gamma-index*. I parametri da cui dipende  $\gamma$ , sono i seguenti:

### 3.3. STRATEGIA 3D DI ANALISI DATI: IL *GAMMA-INDEX*

- DD: Dose Distance [%], parametro di tolleranza già precedentemente citato ( $\Delta D$ ) espresso in percentuale del massimo di dose registrato nelle mappe. Nel caso di questo lavoro di tesi, questo parametro non si riferisce ai valori di dose ma a quelli di densità di emissione delle mappe confrontate;
- DTA: Distance To Agreement [mm], il parametro di tolleranza  $\Delta d$  introdotto nella Eq.3.3.1;
- DTH: Dose ThresHold [%], valore di soglia che permette di tagliare dall'analisi tutti quei voxels che hanno un valore di emissione minore rispetto ad una certa percentuale del massimo, in modo da considerare solo i voxels statisticamente significativi.

Infine, il test del *gamma-index* può essere eseguito in due diverse modalità (Fig.3.13): Gamma Mode, che dà in output una mappa di distribuzione del valore  $\gamma$  per i diversi voxels confrontati; Pass Rate Mode, che restituisce invece una mappa in due colori, rosso (1.00) e verde (0.00), il primo riferito a voxels che hanno passato il test, mentre il secondo relativo a quelli che non lo hanno passato.

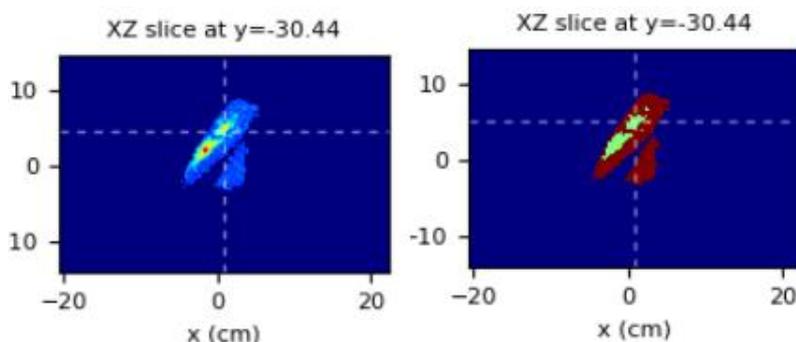


Figura 3.13: Mappe ottenute tramite il test del *gamma-index*. Sinistra: Gamma Mode. Destra: Pass Rate Mode.

Nella tesi di Irene Egidi [11] è stato svolto uno studio preliminare sul metodo di inter-fractional monitoring 3D per identificare in modo qualitativo la regione dove è avvenuta la variazione morfologica. Questo studio ha identificato inoltre i seguenti valori: *radius* 0.5 cm, DD 5 %, DTA 5 mm, DTH 5 % come valori qualitativamente ottimali per il *gamma-index*. Nel prossimo capitolo, si presenterà il lavoro eseguito durante il periodo di tesi, in cui è stata svolta un'analisi che ha lo scopo di eseguire uno studio quantitativo e sistematico della dipendenza del test del *gamma-index* dai diversi parametri in modo da ottimizzare il potere di questo test di rivelare differenze morfologiche significative avvenute all'interno del PZ4.

## Capitolo 4

# Analisi dati e risultati

Come già accennato nei capitoli precedenti, il paziente su cui si è concentrata l'analisi di questo lavoro di tesi è il PZ4. Questo paziente, trattato con carbonterapia nell'ottobre del 2019 al CNAO (Pavia) e affetto da un *Adenoid Cystic Carcinoma* (ACC), è stato sottoposto, dopo otto frazioni, ad una CT di rivalutazione che ha identificato delle differenze morfologiche, non importanti però da portare a un replanning del trattamento. In Fig.2.8 si è già mostrata tale differenza morfologica in vista sul piano trasverso e su quello sagittale, per comodità e per chiarezza è riportata anche di seguito.

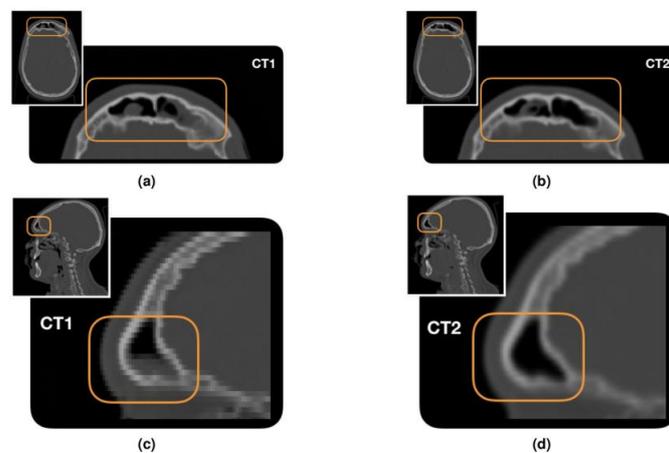


Figura 4.1: Immagini CT del PZ4. A sinistra: CT di pianificazione. A destra: CT di controllo eseguita a metà trattamento. In alto: vista sul piano trasverso. In basso: vista sul piano sagittale.

Lo scopo di questo lavoro di tesi è stato quello di quantificare la sensibilità del DP nell'identificare una variazione morfologica. A tal fine, è stato eseguito uno studio sistematico sulla variazione dei parametri da cui il gamma-index dipende, così da verifi-

care quale sia la dipendenza del metodo dai parametri. Nel corso del capitolo verranno introdotti i parametri presi in considerazione e in che range sono stati fatti variare per ottenere le mappe di gamma-index. Una volta ottenute tali mappe si andrà a descrivere l'analisi dati svolta illustrando i risultati ottenuti.

### 4.1 Costruzione delle mappe di gamma-index

Prima di procedere all'effettiva analisi dei dati, è stato necessario costruire le mappe di gamma-index (Sez.3.3) variando i diversi parametri a disposizione. Il test prende in ingresso due mappe di emissione 3D dei frammenti secondari (mappe di POCA, si veda Sez.3.1.1) e restituisce la mappa 3D dei valori  $\gamma$ . Dunque, per prima cosa sono state ricostruite le mappe dei POCA utilizzando i dati forniti dal Dose Profiler. Queste mappe di emissione dipendono da un parametro detto *radius*, già introdotto nella Sez.3.3 (si veda la Fig.3.12 per il confronto di diversi valori del parametro). Le mappe 3D di POCA rispettive alla prima frazione (16 ottobre 2019) e alla frazione a metà trattamento (29 ottobre 2019, in corrispondenza della CT di controllo) sono state create utilizzando un programma scritto in linguaggio C++. Uno studio 1D basato sul metodo del  $\chi^2$  [39] aveva effettivamente identificato per il PZ4 la frazione del 29 ottobre come quella in cui si è osservato il cambiamento morfologico. Per entrambe le frazioni sono state dunque costruite le mappe 3D dei POCA variando il parametro *radius* da 0.1 cm a 1.5 cm. Una volta ottenute queste ricostruzioni 3D si è potuto proseguire nella costruzione effettiva delle mappe di gamma-index (GammaMode). Per farlo si è utilizzato un codice C++ che prende in input le due mappe (ottenute con lo stesso radius) da confrontare e, nell'ordine, i parametri DTA, DD e DTH (come descritto nella Sez.3.3). Il parametro DTA è espresso in mm e indica il raggio di una sferetta attorno al singolo voxel entro la quale si va a fare il confronto tra le due mappe di densità dei POCA. DD è espressa in % del massimo di densità di POCA registrato nelle mappe. Per ultimo, DTH è una soglia espressa in %, ed è tale per cui i voxels discrepanti per meno del valore del DTH vengono ignorati e non considerati nella mappa del gamma-index che si otterrà. Per lo studio che verrà descritto in questo capitolo, questi parametri sono stati presi entro i seguenti valori:

- DTA: 2 ÷ 10 mm;
- DD: 2, 5, 10 e 20 %;
- DTH è stato preso fisso al 5%, in quanto già ottimizzato in un precedente lavoro [11].

#### 4.1. COSTRUZIONE DELLE MAPPE DI GAMMA-INDEX

Si sono in questo modo costruite tutte le mappe di gamma-index con tutte le combinazioni di radius, DD e DTA. Nelle Figg.4.2-4.3 sono riportati due esempi con combinazioni diverse di questi parametri.

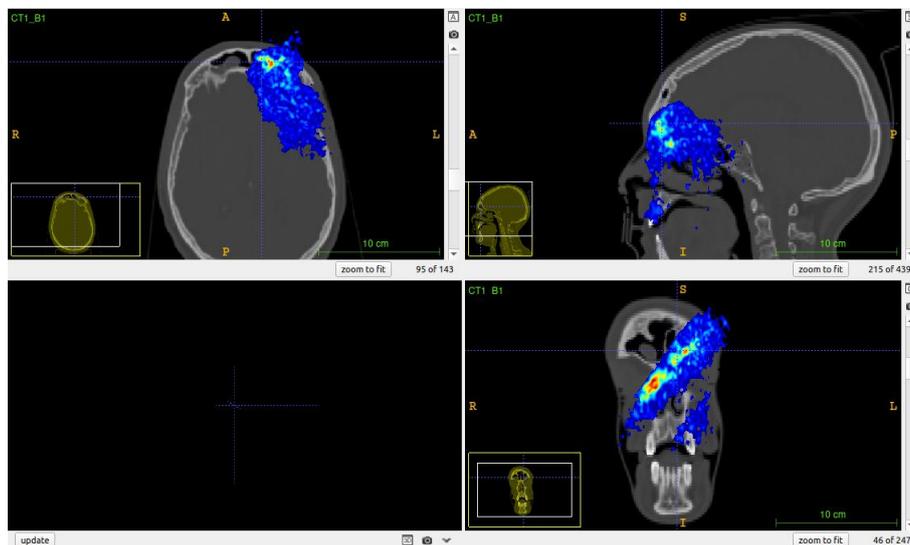


Figura 4.2: Vista sul software ITK-SNAP della mappa di gamma-index con parametri: radius 0.2 cm - DD 5% - DTA 3 mm - DTH 5%

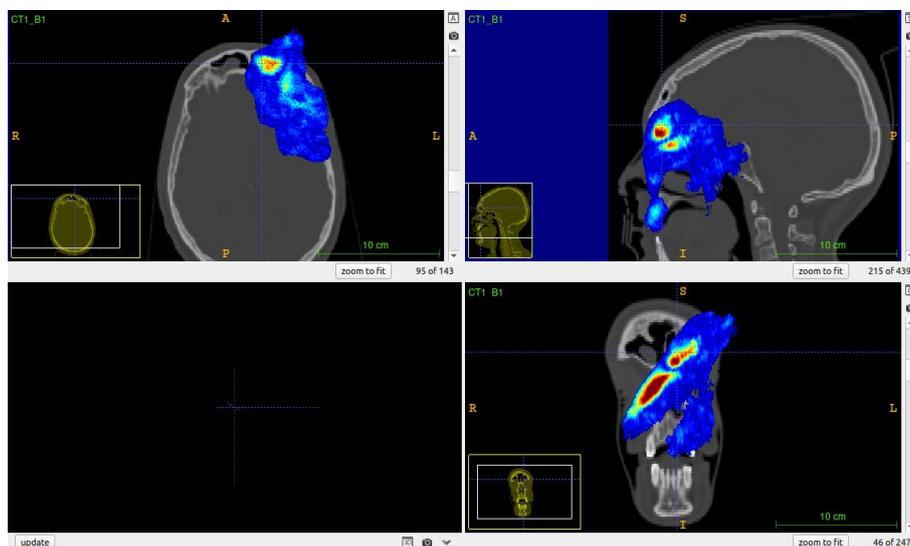


Figura 4.3: Vista sul software ITK-SNAP della mappa di gamma-index con parametri: radius 0.5 cm - DD 2% - DTA 7 mm - DTH 5%

La scala di colori di queste immagini va dal blu al rosso scuro, dove quest'ultimo

indica certamente un valore di  $\gamma > 1$ . Le viste riportate sono quelle, a partire da in alto e sinistra e in senso orario, trasversa, sagittale e frontale. Nel seguito, ogni volta che si riporterà una vista ottenuta con ITK-SNAP, si mostrerà solamente quella sul piano trasverso del  $95^\circ$  piano della CT.

## 4.2 Coregistrazione

Per lo studio del caso del PZ4 si hanno a disposizione due CT, quella di pianificazione e quella di controllo, che verranno chiamate rispettivamente CT1 e CT2 nel seguito. Come già visto nell'Eq.1.3.1, le CT sono riempite in ogni loro voxel con il valore di HU rispettivo. Nell'analisi qui riportata, le mappe di gamma-index sono state correlate con la differenza in HU tra le due CT. Per fare questo è stato anzitutto necessario fare un *resampling* della CT2 in modo tale che essa avesse lo stesso numero di voxels della CT1. In questo modo si hanno le due CT e le mappe di gamma-index che hanno tutte la stessa quantità di voxels  $N_{vox} = 15505919$ . Un'altra operazione necessaria prima di procedere al confronto delle due CT è la cosiddetta *coregistrazione*. Nella routine clinica la coregistrazione è un'operazione che viene fatta per rendere possibile il confronto tra due CT, e si basa sull'allineamento di determinate strutture anatomiche che rimangono invariate, nel caso della testa si tratta delle ossa del cranio. In generale però, soprattutto nel distretto collo-testa, si ha poco controllo sulla posizione delle mucose (guance, lingua...) e di ossa mobili come la mandibola. Dunque è difficile riottenere esattamente la posizione della CT1 nell'acquisizione della CT2. Per questo motivo l'operazione di coregistrazione non è impeccabile. Ovvero, non si ha la certezza che, guardando lo stesso voxel delle due CT, si stia osservando esattamente lo stesso punto anatomico del paziente. Dal momento che quello che si vuole andare a osservare è una differenza di HU tra le due CT, questa non perfezione della coregistrazione introduce un problema non trascurabile. Infatti potrebbe essere che, in vicinanza di bordi di cavità come i seni mascellari o quelli frontali, lo stesso voxel contenga informazioni correlabili all'aria nel caso di una CT e invece nel caso dell'altra sia associato all'osso. Questo dunque, senza tener conto del problema della coregistrazione, suggerirebbe una variazione di circa 2000 HU (Fig.1.14), informazione che falserebbe tutto lo studio. A causa di ciò, non è stato possibile svolgere lo studio su tutta la CT.

Inizialmente, dunque, si è circoscritta la zona in cui era noto esserci la variazione morfologica, ovvero la zona del seno paranasale. Si è preso dunque un parallelepipedo, mostrato in Fig.4.4 con colorazione amaranto. Si sono quindi calcolate solamente in questo parallelepipedo le differenze in valore assoluto tra le HU della CT1 e le HU della CT2 ( $|\Delta HU|$ ). Con queste è stata poi costruita una mappa che potesse essere visualizzata su ITK-SNAP. In Fig.4.5 è riportata la distribuzione dei  $|\Delta HU|$  nella *color map*

## 4.2. COREGISTRAZIONE

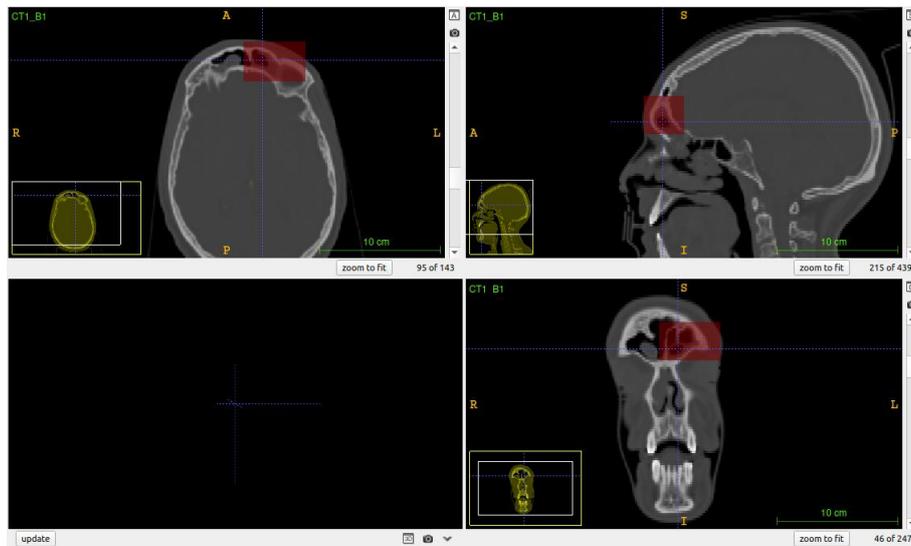


Figura 4.4: Zona inizialmente contornata per lo studio delle differenze in HU tra le due CT.

*jet* di ITK-SNAP, che va dal blu al rosso. Come si può vedere, la zona rossa è in corrispondenza della regione dove si osserva la differenza morfologica confrontando le due CT (si veda Fig.2.8). Però, molte zone corrispondenti a ossa sono gialle, e quindi hanno  $|\Delta HU|$  significativi. Chiaramente questo è un effetto dovuto alla coregistrazione. Da ciò si deduce il fatto che, per svolgere lo studio in questione, si devono evitare le zone che sono affette da differenze importanti dovute alla coregistrazione. Per fare questo allora si è contornata su ITK-SNAP la zona dove, a occhio, si osserva la variazione morfologica confrontando CT1 e CT2. Questo è stato fatto slice per slice per tutte e tre le viste, prestando attenzione a evitare al meglio possibile zone che contenessero osso. Inoltre, nel fare questa operazione, si sono incluse solamente le zone in cui le mappe del

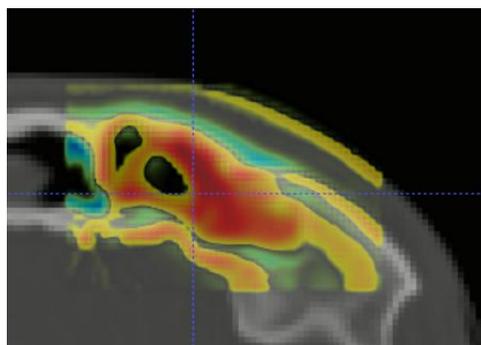


Figura 4.5: Valore assoluto della differenza in HU tra le due CT nel parallelepipedo.

### 4.3. “EFFICIENZE” DI SOGLIA E LOCALE

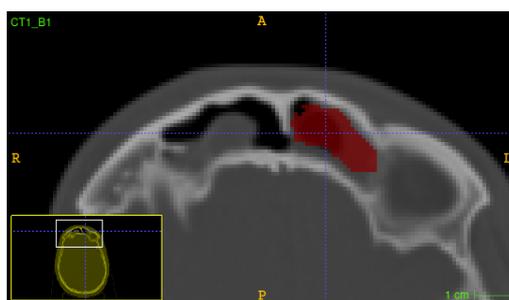


Figura 4.6: Zona di variazione morfologica vista a occhio e contornata a mano su ITK-SNAP.

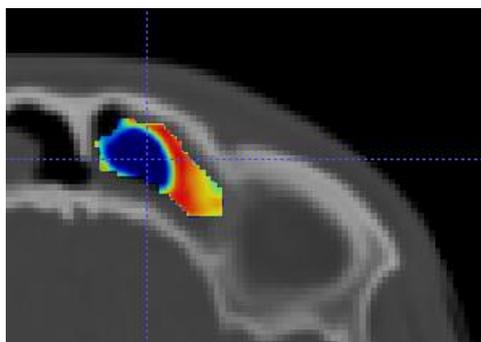


Figura 4.7: Valore assoluto della differenza di HU tra le due CT nella zona contornata a mano nella Fig.4.6.

gamma-index con  $DTH=5\%$  fossero definite. Il procedimento appena descritto è stato fatto nel modo più preciso possibile, compatibilmente con il tempo a disposizione per svolgere questo lavoro di tesi. In Fig.4.6 è riportata la vista sul piano trasverso della zona contornata a mano con questa modalità. In questo contorno, la mappa di  $|\Delta HU|$  ha l'aspetto riportato in Fig.4.7. Tutta l'analisi che verrà descritta di seguito sarà eseguita, dove non specificato, all'interno di questo contorno selezionato.

### 4.3 “Efficienze” di soglia e locale

Una volta limitato il problema della coregistrazione, soprattutto nella sua componente più fastidiosa di passaggio da osso ad aria, si è potuto procedere nell'analisi dati. Si ricordi che lo scopo del lavoro di tesi è quello di andare a confrontare le mappe di  $|\Delta HU|$  con quelle di gamma-index, per scoprire quale sia la migliore combinazione dei parametri da cui la mappa  $\gamma$  dipende. Per poter valutare questa capacità del test del gamma-index di individuare differenze in HU, si definiscono due tipi di “efficienze”. Non si può parlare di efficienza in senso proprio in quanto, per farlo, non dovrebbe essere

### 4.3. “EFFICIENZE” DI SOGLIA E LOCALE

presente il problema della coregistrazione, ovvero, guardando un voxel, bisognerebbe essere sicuri che la  $|\Delta HU|$  osservata sia anche quella che è avvenuta anatomicamente. Con questa precisazione, nel seguito si parlerà in generale di efficienza. Le due efficienze che sono state studiate in questo lavoro di tesi sono le seguenti:

- *efficienza di soglia  $K(s)$* : è definita come il rapporto tra il numero  $N_{voxel}(\gamma > 1, |\Delta HU| \geq s)$  di voxels aventi sia  $|\Delta HU|$  maggiore o uguale a una certa soglia  $s$  che  $\gamma > 1$  (voxels dissimili) e il numero  $N_{voxel}(|\Delta HU| \geq s)$  di voxels con  $|\Delta HU|$  maggiore o uguale di  $s$ :

$$K(s) = \frac{N_{voxel}(\gamma > 1, |\Delta HU| \geq s)}{N_{voxel}(|\Delta HU| \geq s)} \quad (4.3.1)$$

- *efficienza locale  $\eta(i)$* : è definita in modo analogo a quella di soglia, la differenza sta nel fatto che non si contano solo i voxels con  $|\Delta HU|$  maggiore di una soglia, ma si contano quelli con  $|\Delta HU|$  compreso in un intervallo di valori. In sostanza è come se si stessero considerando dei bins di  $|\Delta HU|$ . La larghezza del bin è stata presa pari a 50 HU. Dunque si è guardata questa efficienza locale negli intervalli  $[0, 50)$ ,  $[50, 100)$  fino a un massimo di 1100:

$$\eta(i) = \frac{N_{voxel}(\gamma > 1, 50i \leq |\Delta HU| < 50(i+1))}{N_{voxel}(50i \leq |\Delta HU| < 50(i+1))} \quad (4.3.2)$$

con  $i=0,1,2,\dots,21$ .

L'ideale è che queste efficienze siano il più vicino possibile a 1. Per entrambe le efficienze è stato calcolato anche l'errore. In generale, se si ha un'efficienza definita come  $\epsilon = \frac{k}{n}$ , allora si ha che [44]:

$$\sigma_\epsilon^2 = \frac{(k+1)(k+2)}{(n+2)(n+3)} - \frac{(k+1)^2}{(n+2)^2} \quad (4.3.3)$$

Di seguito vengono riportati gli andamenti delle due efficienze, ottenuti considerando una scelta particolare di parametri, selezionati come in [11], ovvero *radius* 0.5 cm, DD 5 %, DTA 5 mm, DTH 5 %. Nel seguito, questa scelta particolare di parametri verrà chiamata come *parametri di Egidi*. In Fig.4.8 è riportata la vista trasversa della mappa di gamma-index ottenuta utilizzando tali parametri. L'efficienza di soglia ( $K$ ) dà l'idea di quanto il metodo del gamma-index sia in grado di misurare differenze al di sopra di una certa soglia. In Fig.4.9 è riportato l'andamento ottenuto con i parametri di Egidi. Si può notare che l'andamento è crescente all'aumentare della soglia. Questo perché più la soglia è alta più si vanno a ignorare voxels con  $|\Delta HU|$  piccolo. In altre parole, prendendo una soglia alta, ci si concentra solamente sui voxels che sono maggiormente discrepanti tra le due CT, ovvero quelli per cui il test del gamma-index è ben in grado

#### 4.4. IDENTIFICAZIONE DEI PARAMETRI MIGLIORI

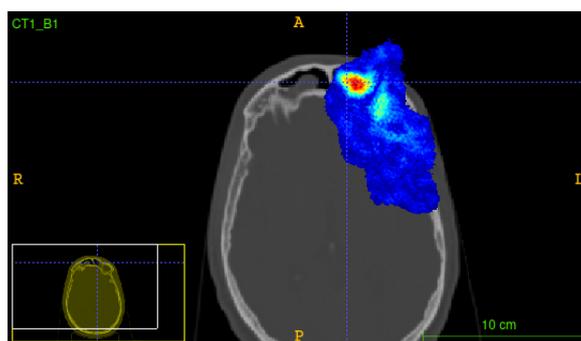


Figura 4.8: Vista sul piano trasverso della mappa di gamma-index ottenuta con i parametri di Egidi.

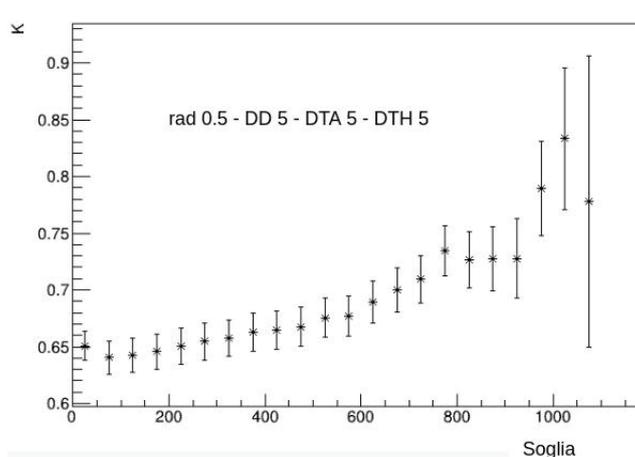


Figura 4.9: Efficienza di soglia con i parametri di Egidi.

di identificare una differenza.

Per quanto riguarda invece  $\eta$ , l'andamento non sarà per forza regolare, in quanto ogni bin di  $|\Delta HU|$  che si va a indagare non è collegato a quelli precedenti. In Fig.4.10 è riportato questo andamento nel caso dei parametri di Egidi. Anche in questo caso, si osserva una tendenza di crescita al crescere della soglia.

#### 4.4 Identificazione dei parametri migliori

Una volta definiti i concetti di efficienza di soglia e efficienza locale, si hanno due strumenti che permettono di andare a studiare l'efficacia del metodo del gamma-index nell'identificare differenze morfologiche. Una certa combinazione di parametri sarà migliore piuttosto che un'altra nel momento in cui si ottiene un'efficienza vicino a 1. Il procedimento seguito nell'identificare quali siano i parametri migliori tra quelli considerati, e

#### 4.4. IDENTIFICAZIONE DEI PARAMETRI MIGLIORI

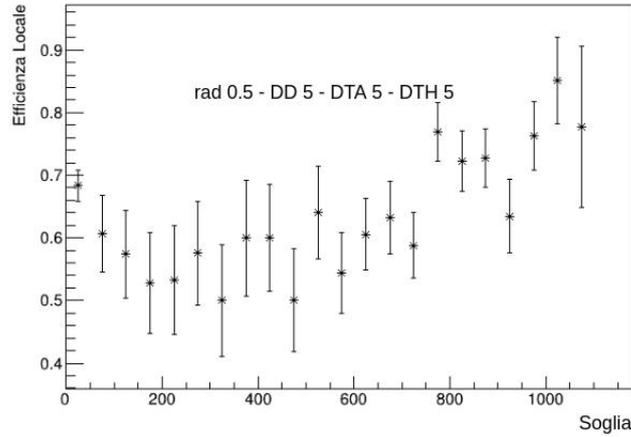
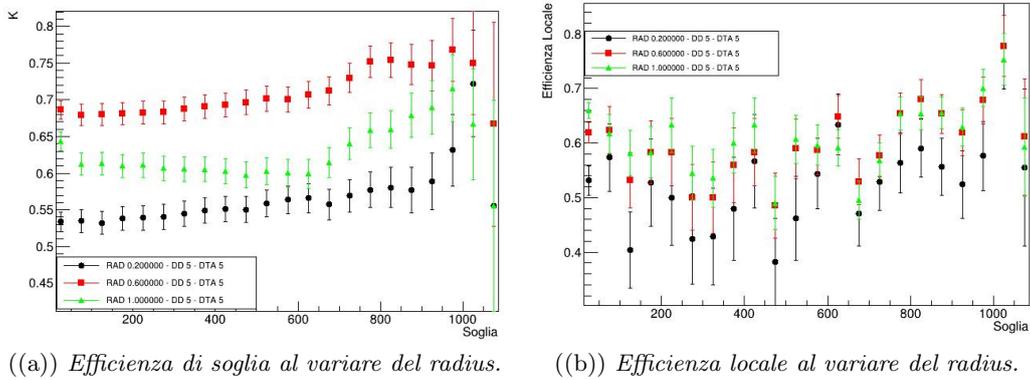


Figura 4.10: Efficienza locale con i parametri di Egidi.



((a)) Efficienza di soglia al variare del radius. ((b)) Efficienza locale al variare del radius.

Figura 4.11

riportati nella Sez.4.1, è il seguente: per prima cosa si sono tenuti fissi DD e DTA di Egidi ed è stato fatto variare il radius; una volta identificato il radius ottimale sono stati fatti variare contemporaneamente DD e DTA; selezionati anche questi altri due parametri, si sono tenuti fissi e ancora una volta è stato fatto variare il radius, per confermare il valore ottenuto nel primo passaggio anche prendendo DD e DTA diversi rispetto a quelli di Egidi.

##### 4.4.1 Radius

Come già riportato in Sez.4.1, il parametro radius è stato fatto variare tra 0.1 cm e 1.5 cm, con step di 0.1 cm, tenendo fissi i valori di DD = 5 % e DTA = 5 mm (e come sempre di DTH = 5 %). Per ogni valore di radius si sono costruiti i due grafici di  $K$  e di  $\eta$ . In tutto quindi si sono ottenuti 15 grafici per efficienza. Visualizzare e confrontare questi 15

#### 4.4. IDENTIFICAZIONE DEI PARAMETRI MIGLIORI

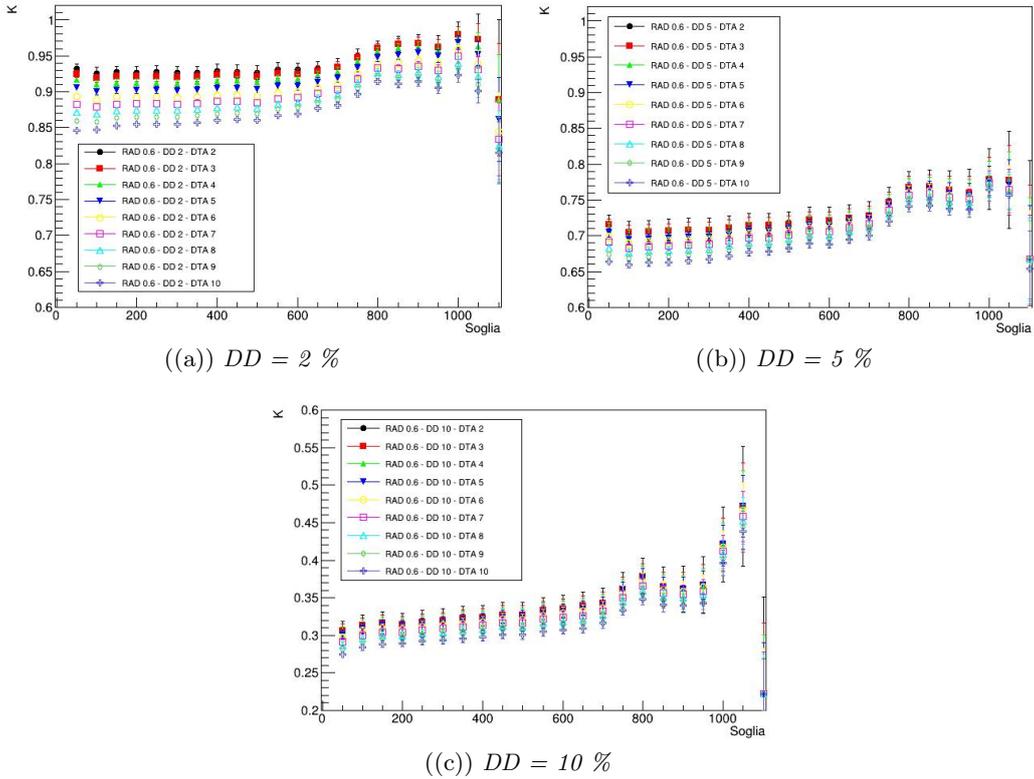


Figura 4.12: Dipendenza dell'efficienza di soglia da DD e DTA.

andamenti su uno stesso grafico risulterebbe di difficile comprensione. Per questo motivo in Fig.4.11 sono riportati solamente i due casi limite e un caso intermedio. Come si può osservare, l'efficienza locale non dipende molto dal radius, infatti per ogni range di soglia le tre efficienze ottenute con i diversi parametri restano sempre tra loro compatibili. Per questo motivo, ora e nel seguito, per scegliere i parametri si andrà ad osservare l'andamento dell'efficienza di soglia. Facendo dunque riferimento alla Fig.4.11.((a)), si sceglie  $radius = 0.6$  cm.

#### 4.4.2 DD e DTA

Una volta scelto il parametro del radius = 0.6 cm, si sono fatti variare contemporaneamente  $DD \in \{2\%, 5\%, 10\%, 20\%\}$  e  $DTA \in [2 \text{ mm}, 10 \text{ mm}]$ . Ancora una volta si sono osservati gli andamenti dell'efficienza di soglia per decidere quali dei parametri fossero i migliori. In Fig.4.12 sono riportati tre diversi grafici, ognuno ottenuto con DD fisso e facendo variare DTA. Si mostra l'andamento solo fino al valore DD=10% in quanto, per DD=20%, si è osservato che tutti i voxels passano il test del gamma-index, ovvero

#### 4.4. IDENTIFICAZIONE DEI PARAMETRI MIGLIORI

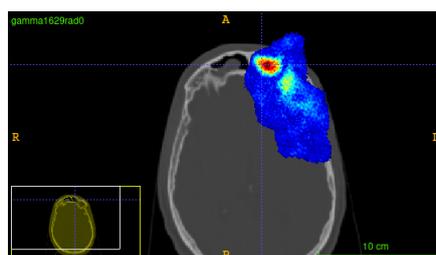


Figura 4.13: Vista sul piano trasverso con il software ITK-SNAP della mappa di gamma-index con parametri: radius 0.6 cm - DD 2% - DTA 2 mm - DTH 5%

il metodo non è in grado di individuare differenze morfologiche. Come si può osservare, all'aumentare di DD l'efficienza di soglia diminuisce a parità di soglia  $s$ . Inoltre per ogni DD si ha che il DTA migliore è quello pari a 2 mm. Per questo motivo si vanno a scegliere i parametri DD=2% e DTA=2 mm.

#### Studio più approfondito su DD e DTA

La combinazione migliore che si ottiene seguendo il metodo appena illustrato è dunque la seguente:  $radius = 0.6$  cm, DD = 2 %, DTA = 2 mm, DTH = 5 %. In Fig.4.13 si riporta la mappa di gamma-index ottenuta con questi parametri. Il fatto che i valori ottimali di DD e DTA siano quelli più piccoli tra quelli studiati potrebbe essere una conclusione affrettata. Infatti, diminuendo i parametri di tolleranza, la circonferenza unitaria della Fig.3.11 diventa più piccola e dunque aumenta il numero di voxels che hanno  $\gamma$  più grande di 1. In questo modo, allora, si ha inevitabilmente un aumento dei numeratori nelle Eqq.4.3.1-4.3.2. Per questo motivo si è svolto un ulteriore studio per capire quali fossero effettivamente i valori migliori di DD e DTA. La scelta è stata svolta tra DD=2% e DD=5% e poi tra DTA = 2 mm e DTA = 5 mm. Il motivo per cui si sono scelti questi valori è dovuto al fatto che, osservando la Fig.4.12, per quanto riguarda DD, tra il 2 % e il 5 % si ha una efficienza di soglia che è rispettivamente intorno a 0.9 e 0.7, valori comunque accettabili. Nel caso invece di DTA, 2 mm è il caso migliore per ogni DD mentre 5 mm è un valore circa intermedio tra 2 e 10 mm e, considerando gli errori statistici, è il valore che non di allontana troppo dal caso di DTA = 2 mm. Per valutare quale fra questi valori fosse il migliore, sono state osservate le mappe di gamma-index in tutta la regione dove  $\gamma$  risulta definito, senza restringersi alla zona contornata a mano (riportata in Fig.4.6). In tutta questa mappa si sono solamente considerati i voxels per i quali risultasse  $\gamma > 1$  e per questi si sono costruite le distribuzioni di  $|\Delta HU|$ . Se si vanno a normalizzare queste due distribuzioni e a sottrarre la seconda alla prima, si ottiene quanto riportato in Fig.4.14. Come si può vedere, sopra  $|\Delta HU| = 200$  questa distribuzione inizia a non essere più compatibile con 0, il che vuol dire che la

#### 4.4. IDENTIFICAZIONE DEI PARAMETRI MIGLIORI

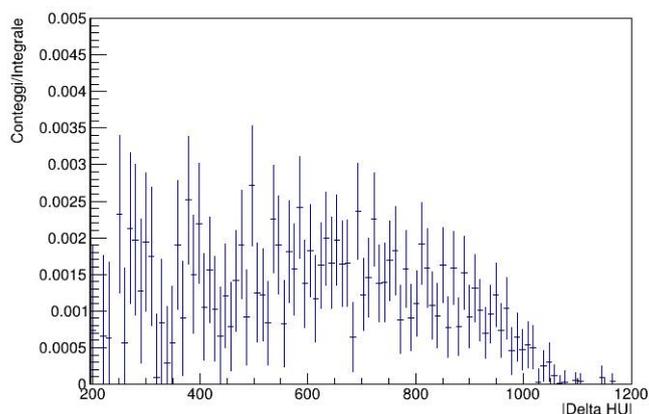


Figura 4.14: Istogramma dato dalla sottrazione normalizzata delle due distribuzioni citate nel testo, ovvero  $DD5DTA2 - DD2DTA2$ .

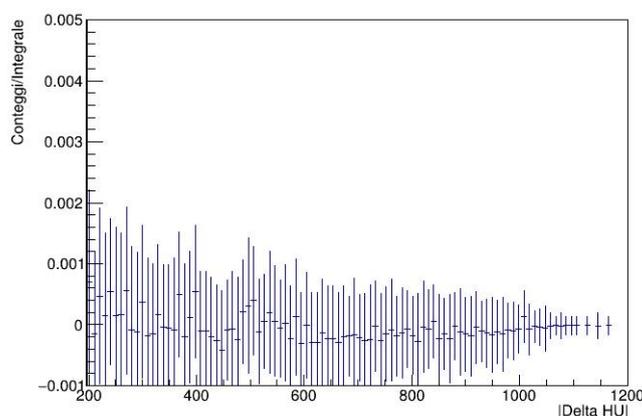


Figura 4.15: Istogramma dato dalla sottrazione normalizzata delle due distribuzioni  $DD5DTA2 - DD5DTA5$ .

configurazione con  $DD = 5\%$ , nonostante identifichi un numero minore di voxels rispetto a quella con  $DD = 2\%$ , risulta più efficace nello spottare differenze morfologiche dove la mappa di gamma-index è definita. Per questo motivo si predilige il valore  $DD = 5\%$ . Se si ripete lo stesso procedimento considerando  $DD = 5\%$  fissato e confrontando  $DTA = 2\text{ mm}$  e  $DTA = 5\text{ mm}$ , si ottiene la Fig.4.15, la quale mostra chiaramente che la scelta tra questi due valori di  $DTA$  è del tutto equivalente. Per questo motivo allora, prendendo in considerazione quanto riportato in Fig.4.12.(b)), si sceglie il valore di  $DTA = 2\text{ mm}$ .

#### 4.4.3 Conferma *radius*

Il parametro *radius* è stato preso pari a 0.6 cm seguendo la procedura riportata nella Sez.4.4.1, tenendo  $DD$  e  $DTA$  fissi rispettivamente a  $5\%$  e 5 mm. Ora, si è visto come lo

#### 4.4. IDENTIFICAZIONE DEI PARAMETRI MIGLIORI

studio finora condotto ha confermato il parametro DD, mentre ha trovato un parametro migliore per DTA rispetto a quello identificato da Egidi. Non si può dunque avere la certezza, a priori, che con questa nuova combinazione di DD e DTA si ritroverebbe lo stesso valore di radius. Per questo motivo è stata nuovamente svolta la procedura descritta per trovare il radius, questa volta con DD = 5 % e DTA = 2 mm. Il risultato trovato è riportato in Fig.4.16 e conferma la scelta di 0.6 cm per il radius.

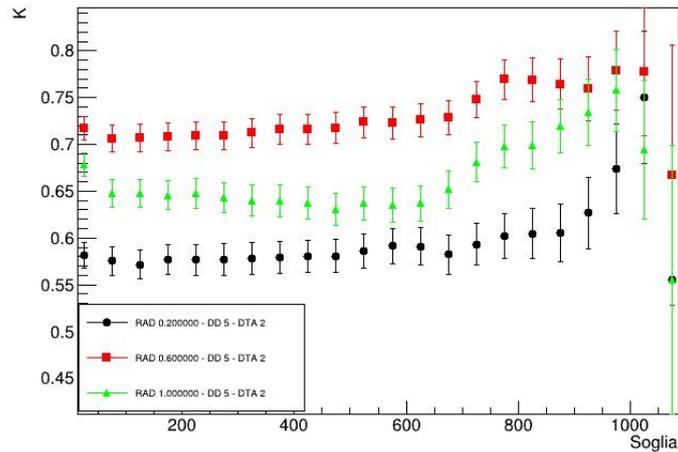


Figura 4.16: Conferma del radius: efficienza di soglia al variare del radius.

#### 4.4.4 Conferma finale

Infine, per confermare definitivamente la scelta dei parametri DD e DTA come quelli appena identificati, si sono considerati solamente i voxels con  $|\Delta HU| > 200$  e per i quali il  $\gamma$  con la combinazione scelta è definito. Per questi si è prodotto un file .mhd contenente la distribuzione delle differenze in valore assoluto di HU. Il motivo per cui è stata svolta questa operazione è andare a vedere se, con i parametri selezionati fino ad ora, selezionata una soglia identificata grazie alla Fig.4.14, è possibile visualizzare tramite ITK-SNAP la zona in cui è avvenuta la variazione morfologica. In Fig.4.17 è possibile vedere questa mappa. Come si può osservare, in questo modo si riesce a visualizzare chiaramente la zona di variazione morfologica rilevante, limitando di molto il problema che altrimenti sarebbe dato dalla coregistrazione. Si noti comunque la zona della lingua che risulta molto differente tra le due CT, questo perché appunto è una regione difficilmente riposizionabile nelle stesse condizioni tra le due CT.

#### 4.4. IDENTIFICAZIONE DEI PARAMETRI MIGLIORI

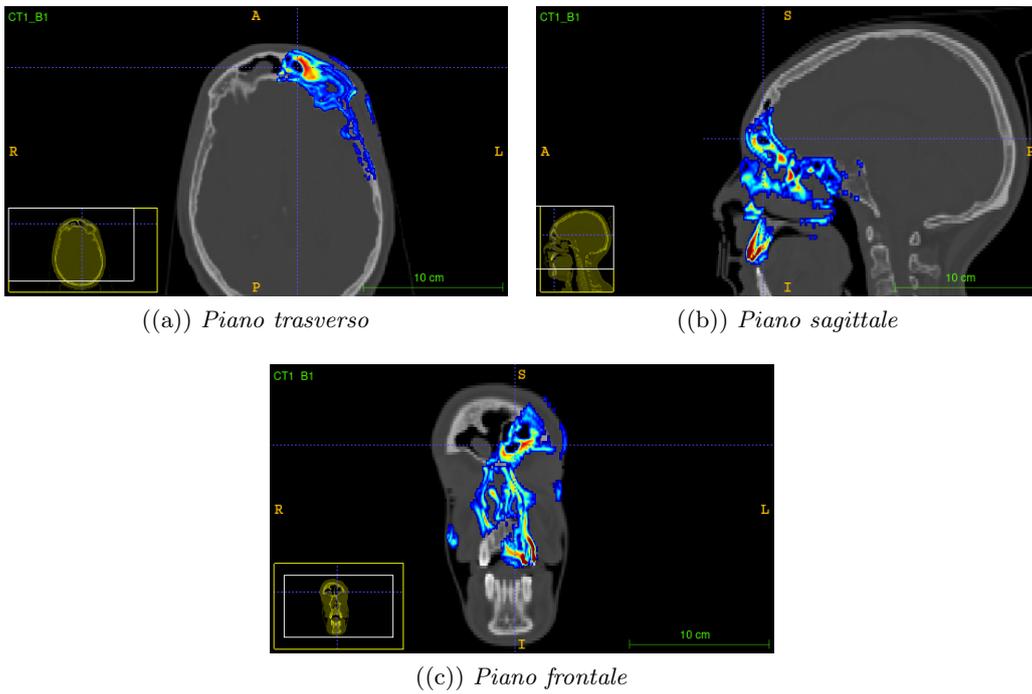


Figura 4.17: Mappa di  $|\Delta HU| > 200$  visualizzate su ITK-SNAP.

# Conclusioni

Questo lavoro di tesi ha avuto lo scopo di studiare la sensibilità del rivelatore Dose Profiler nell'identificare, nell'ambito dell'inter-fractional monitoring, differenze morfologiche significative in un paziente coinvolto nel trial clinico del progetto INSIDE che si svolge presso il CNAO a Pavia. La tesi è incentrata sullo studio sistematico della dipendenza dai parametri del test del *gamma-index*.

Il test del gamma-index è nato in origine per consentire il confronto di mappe di rilascio di dose, ciononostante è possibile applicarlo anche per confrontare mappe di emissione di frammenti carichi provenienti dai tessuti colpiti durante il trattamento con ioni carbonio. Per utilizzare questo metodo è necessario costruire le mappe di emissione dei frammenti carichi per le frazioni del trattamento che vogliono essere confrontate. Questo è fatto utilizzando i dati raccolti dal Dose Profiler, identificando il punto di emissione tramite il metodo del *Point Of Closest Approach* (POCA). Le mappe così costruite dipendono da un parametro di *smearing* detto *radius*. Il test del gamma-index dipende inoltre da altri tre parametri: *Dose Distance* (DD), *Distance To Agreement* (DTA) e *Dose ThresHold* (DTH). Lo studio svolto in questo lavoro di tesi è stato quello di ottimizzare i parametri da cui il test del gamma-index dipende (*radius*, DD, DTA) al fine di osservare come variasse la capacità del test di identificare differenze morfologiche che possano indicare la necessità di un replanning del trattamento clinico in atto. Questo è stato fatto solamente per un singolo paziente (PZ4) del trial clinico svoltosi al CNAO durante il 2019. A tal fine, si sono definite due efficienze, quella di soglia e quella locale, che permettessero di collegare le mappe di gamma-index con quelle di  $|\Delta HU|$  e quindi di avere uno strumento per valutare l'efficacia del metodo del gamma-index nell'individuare le differenze morfologiche. Un problema di coregistrazione tra le due CT ha reso necessario calcolare le efficienze solamente in una zona contornata a mano in modo che non si comprendessero le ossa del cranio. Si sono ottenuti i seguenti parametri:  $radius = 0.6$  cm,  $DD = 5$  % e  $DTA = 2$  mm. Tali parametri sono quelli ottimali per eseguire il test del gamma-index al fine di identificare al meglio le differenze morfologiche individuate dalla CT di controllo per il PZ4. Uno studio più approfondito ha anche permesso di selezionare una soglia in  $|\Delta HU| = 200$  al di sopra della quale è possibile andare a costruire la mappa di differenze

morfologiche su tutta la CT. Questa è in grado di mostrare le regioni anatomiche con le differenze morfologiche più significative per lo studio.

I risultati ottenuti sono tuttavia limitati dal fatto che la coregistrazione tra le due CT svolte sul paziente non è perfetta e quindi non si ha la certezza che ad uno stesso voxel delle due immagini corrisponda uno stesso punto anatomico del paziente. Per questo motivo, un possibile sviluppo futuro della presente tesi potrebbe essere quello di studiare un metodo più efficace che permetta di coregistrare meglio le immagini CT da utilizzare per il test del gamma-index e, successivamente, ripetere lo studio eseguito in questa tesi al fine di confermare o meno i valori di  $|\Delta HU|$  e i parametri del gamma-index ottenuti per il PZ4.

Questo studio pone le basi per trovare un metodo che sia in grado di ottimizzare i parametri da cui dipende il gamma-index e che trovi un modo di applicare tali parametri ad una casistica ben più ampia di pazienti e che possa aiutare nelle eventuali decisioni di replanning del trattamento terapeutico.

# Bibliografia

- [1] AIRC Fondazione AIRC per la Ricerca sul Cancro. URL: <https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/cose-il-cancro/numeri-del-cancro>.
- [2] Particle Therapy Co-Operative Group PTCOG. URL: <https://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation>.
- [3] S. Gianfaldoni et al. “An Overview on Radiotherapy: From Its History to Its Current Applications in Dermatology”. In: *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences* 5.4 (2017), 521–525. DOI: [10.3889/oamjms.2017.122](https://doi.org/10.3889/oamjms.2017.122). URL: <https://oamjms.eu/index.php/mjms/article/view/oamjms.2017.122>.
- [4] Douglas Jones. “ICRU Report 50—Prescribing, Recording and Reporting Photon Beam Therapy”. In: *Medical Physics* 21.6 (1994), pp. 833–834. DOI: <https://doi.org/10.1118/1.597396>. eprint: <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1118/1.597396>. URL: <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1118/1.597396>.
- [5] T. Landberg et al. “Report 62”. In: *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements* os32.1 (apr. 2016), NP–NP. ISSN: 1473-6691. DOI: [10.1093/jicru/os32.1.Report62](https://doi.org/10.1093/jicru/os32.1.Report62). eprint: <https://academic.oup.com/jicru/article-pdf/os32/1/NP/9587475/jicruos32-NP.pdf>. URL: <https://doi.org/10.1093/jicru/os32.1.Report62>.
- [6] A. Brahme, J. Roos et al. “Solution of an integral equation encountered in rotation therapy”. In: *Physics in Medicine and Biology* (1982).
- [7] Thomas Bortfeld. “IMRT: a review and preview”. In: *Physics in Medicine and Biology* (2006).
- [8] R. Orecchia et al. “Particle beam therapy (hadrontherapy): basis for interest and clinical experience”. In: *European journal of cancer (1990)* (1998).
- [9] WHO Cancer Mortality Database. URL: <https://www-dep.iarc.fr/WHOdb/WHOdb.htm>.

- 
- [10] Aafke C. Kraan. “Range Verification Methods in Particle Therapy: Underlying Physics and Monte Carlo Modeling”. In: *Frontiers in oncology* (2015).
- [11] I. Egidi. “Studio delle modifiche morfologiche in trattamenti effettuati utilizzando ioni carbonio mediante la rivelazione di protoni secondari.” In: *Master’s Thesis Sapienza Università di Roma* (2020).
- [12] William R. Leo. “Techniques for nuclear and particle physics experiments: a how-to approach”. In: *Springer Science & Business Media* (2012).
- [13] M. Testa. “Physical measurements for ion range verification in charged particle therapy”. In: *PhD Thesis Université Claude Bernar* (2010).
- [14] Dieter Schardt, Thilo Elsässer e Daniela Schulz-Ertner. “Heavy-ion tumor therapy: Physical and radiobiological benefits”. In: *Rev. Mod. Phys.* (2010). URL: <https://link.aps.org/doi/10.1103/RevModPhys.82.383>.
- [15] Teruhiko Terasawa et al. “Systematic Review: Charged-Particle Radiation Therapy for Cancer”. In: *Annals of Internal Medicine* (2009).
- [16] Antony J. Lomax. “Charged particle therapy: the physics of interaction”. In: *The cancer journal (Sudbury, Mass.)* (2009).
- [17] Ugo Amaldi e Gerhard Kraft. “Radiotherapy with beams of carbon ions”. In: *Reports on Progress in Physics* (2005).
- [18] George T. Y. Chen e Jong H. Kung. “Treatment Planning”. In: John Wiley & Sons, Inc, 2017.
- [19] Marcel van Herk. “Errors and margins in radiotherapy”. English. In: *Seminars in Radiation Oncology* 14.1 (2004), pp. 52–64. ISSN: 1053-4296.
- [20] Harald Paganetti. “Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte Carlo simulations”. In: *Physics in Medicine and Biology* (2012).
- [21] Katia Parodi. “On- and off-line monitoring of ion beam treatment”. In: *Nuclear instruments & methods in physics research. Section A, Accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment* (2016).
- [22] Guntram Pausch et al. “Detection systems for range monitoring in proton therapy: Needs and challenges”. In: *Nuclear instruments & methods in physics research. Section A, Accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment* (2020).
- [23] Rachel A. Powsner e Edward R. Powsner. *Essential Nuclear Medicine Physics*. John Wiley & Sons, Incorporated, 2006;2008;
- [24] V. Ferrero et al. “Online proton therapy monitoring: clinical test of a Silicon-photodetector-based in-beam PET”. In: *Scientific Reports* (2018).

- 
- [25] M. Marafini et al. “The INSIDE Project: Innovative Solutions for In-Beam Dosimetry in Hadrontherapy”. In: *Acta physica Polonica, A* (2015).
- [26] E. Testa et al. “Monitoring the Bragg peak location of 73 MeV/u carbon ions by means of prompt gamma-ray measurements”. In: *Applied Physics Letters* (2008).
- [27] F. Janssen et al. “93: Robustness of range prediction in proton therapy using prompt gamma emission”. In: *Radiotherapy and Oncology* (2013;2014;).
- [28] Katia Parodi e Jerimy C. Polf. “In vivo range verification in particle therapy”. In: *Medical physics (Lancaster)* (2018).
- [29] G. Llosá. “SiPM-based Compton cameras”. In: *Nuclear instruments & methods in physics research. Section A, Accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment* (2019).
- [30] T. Werner et al. “Processing of prompt gamma-ray timing data for proton range measurements at a clinical beam delivery”. In: *Phys Med Biol* (2019).
- [31] F. Hueso-Gonzalez et al. “A full-scale clinical prototype for proton range verification using prompt gamma-ray spectroscopy”. In: *Phys Med Biol* (2018).
- [32] Vincenzo Patera e Ilaria Mattei. “Nuclear interactions and medicine”. In: *The European Physical Journal Plus* (2019).
- [33] Silvia Muraro et al. “Monitoring of Hadrontherapy Treatments by Means of Charged Particle Detection”. In: *Frontiers in oncology* (2016).
- [34] L. Piersanti et al. “Measurement of charged particle yields from PMMA irradiated by a 220 MeV/u (12)C beam”. In: *Physics in medicine & biology* (2014).
- [35] P. Henriquet et al. “Interaction vertex imaging (IVI) for carbon ion therapy monitoring: a feasibility study”. In: *Physics in medicine & biology* (2012).
- [36] G. Traini et al. “Review and performance of the Dose Profiler, a particle therapy treatments online monitor”. In: *Physica medica* (2019).
- [37] M.G. Bisogni et al. “INSIDE in-beam positron emission tomography system for particle range monitoring in hadrontherapy”. In: *Journal of Medical Imaging* 4.1 (2017).
- [38] M. Toppi. “Fragmentation measurements with the FIRST experiment”. In: *Ph.D. Thesis Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"* (2015).
- [39] M. Fischetti et al. “Inter-fractional monitoring of (12)C ions treatments: results from a clinical trial at the CNAO facility”. In: *Scientific Reports* 10.1 (2020), pp. 1–11.

## BIBLIOGRAFIA

---

- [40] M. De Simoni. “Caratterizzazione di un rivelatore innovativo per il monitoraggio on-line della dose in trattamenti di terapia con particelle.” In: *Master’s Thesis Sapienza Università di Roma* (2017).
- [41] Subramanian Arumugam e Chris Jermaine. “Closest-Point-of-Approach Join for Moving Object Histories”. In: *22nd International Conference on Data Engineering (ICDE’06)* (2006), pp. 86–86.
- [42] B. Di Lullo. “Test clinici al CNAO di una tecnica innovativa per il monitoraggio dei trattamenti con ioni carbonio”. In: *Master’s Thesis Sapienza Università di Roma* (2020).
- [43] M. De Simoni. “Development of tools for quality control on therapeutic carbon beams with a fast-MC code (FRED)”. In: *Ph.D. Thesis Sapienza Università di Roma* (2021).
- [44] A. Baratto Roldan. “Real-time monitoring in hadrontherapy. Measurement of Secondary Charged Particles Emitted by Oxygen Beams”. In: *Master’s Thesis Università degli Studi di Trieste* (2015).