Università degli Studi della Calabria Dipartimento di Fisica Dottorato di Ricerca in Fisica XIV CICLO

Ottimizzazione di un Sistema Avanzato per Radioterapia Intraoperatoria

Daniela Cucè

Supervisori: Dott.ssa G.Barca, Prof. E. Lamanna

La Radioterapia Intraoperatoria

 La IORT (IntraOperative Radiation Therapy) è una modalità di trattamento radioterapico che consiste nella somministrazione di una dose elevata di radiazione al residuo tumorale o al letto tumorale esposto chirurgicamente ad un fascio ben collimato.



Applicazione della IORT per il trattamento di un tumore del pancreas. http://hippo.med.hirosakiu.ac.jp/~radio/therapy/

- L'obiettivo principale della IORT è quello di incrementare l'indice terapeutico tra controllo locale del tumore e tolleranza dei tessuti sani circostanti attraverso una migliore definizione del volume bersaglio e la dislocazione o schermatura degli organi a rischio durante la fase chirurgica.
- La IORT è particolarmente indicata nei trattamenti di tumori localmente avanzati per i quali un trattamento radioterapico con fasci esterni spesso non risulta soddisfacente in quanto la prescrizione della dose è condizionata dalla presenza di organi a rischio nel volume di trattamento.

Ruolo della Iort

- Crescita latente prima della diagnosi
- Crescita più lenta nella fase diagnosticabile

L'intervento chirurgico finalizzato all'esportazione di un tumore primitivo potrebbe lasciare un residuo tumorale microscopico non valutabile radiologicamente



Soglia della diagnosi

Rappresenta un potenziamento del lavoro del chirurgo

Daniela Cucè

Ruolo della Iort

Rappresenta un potenziamento della tecnica radioterapica

alto gradiente di dose tra tessuto
neoplastico e tessuto sano adiacente

*effetto radiobiologico della dose singola, che a parità di dosaggio, ha un'efficacia maggiore sul tessuto tumorale purchè si preservino i tessuti sani.



Esperienze Cliniche

- Le neoplasie (stomaco, pancreas, colon-retto, sarcomi) nelle quali la recidiva locale è la principale causa di insuccesso delle terapie integrate sono state e continuano ad essere oggetto di numerosi studi clinici.
- Dati clinici attendibili confermano un controllo locale della malattia neoplastica molto elevato e una tossicità addebitabile alla metodica molto bassa.
- Attualmente sono oggetto di studi clinici nuovi campi di applicazione della IORT: mammella, polmone, vescica, cervice uterina.

IORT NOVAC7

• È un acceleratore lineare di elettroni dedicato esclusivamente per trattamenti di radioterapia intraoperatoria. Progettato dal gruppo ENEA di Frascati e realizzato dall'Hitesys S.P.A.



Dottorato di Ricerca in Fisica XIV CICLO



Tecnica di Irraggiamento

- il fascio di elettroni viene collimato su di un'area detta campo di radiazione.
- La collimazione avviene per mezzo di opportuni collimatori detti **applicatori**, realizzati in materiale leggero per minimizzare la radiazione di frenamento



Ogni diametro ha tre angoli di taglio











Problematiche Principali

- <u>Elevato rateo di dose per impulso:</u>
- 3 cGy <dose <7 cGy contro 0.01 cGy degli acceleratori convenzionali

Impossibilità di misurare la dose assoluta; saturazione delle camere a ionizzazione utilizzate in dosimetria clinica.

• Elevato valore di dark current: 7% ad un'energia media di 7MeV.



Instabilità di funzionamento

• Energia di fascio fissa



Impossibile variare la profondità di massimo deposito di energia

• Necessità di avere a disposizione applicatori speciali

 \rightarrow

La geometria degli applicatori standard spesso risulta limitativa per l'applicabilità clinica del trattamento in regioni anatomiche particolari

La IORT in Italia



Daniela Cucè

Progetto IORT ENEA

• Il progetto IORT attuato dall'ENEA prevede entro il 31Dicembre 2002 <u>la</u> <u>realizzazione di un sistema avanzato per radioterapia intraoperatoria</u> <u>denominato IORT1</u>

• Caratteristiche Innovative rispetto al NOVAC7:



Dottorato di Ricerca in Fisica XIV CICLO

Daniela Cucè

Specifiche Tecniche di IORT1

- Il sistema IORT1 sarà costituito da due principali blocchi funzionali:
 - una testata radiante, costituita da un <u>cannone elettronico</u> e da <u>una</u> struttura accelerante lineare autofocheggiamente</u> ad onda stazionaria
 - un sistema robotico di movimentazione (stativo articolato).
- La testa radiante è inoltre completata da una serie di dispositivi accessori quali il <u>modulatore del catodo</u> ed il <u>generatore di</u> <u>radiofrequenza</u> (Magnetron).

Linac di IORT1

- La struttura accelerante è costituita da una serie di cavità risonanti all'energia nominale di 2998 MHz disposte lungo un asse per una lunghezza complessiva di 75 cm.
- Rispetto al NOVAC7 sono state aggiunte quattro cavità grazie alle quali a parità di potenza di magnetron è possibile innalzare l'energia massima da 9 a 12 MeV.

La forma di ogni singola cavità è stata ridisegnata ed ottimizzata in maniera tale da massimizzare l'efficienza dell'intera struttura e ridurre la corrente di dark che costituisce un serio problema soprattutto quando si ha la necessità di far lavorare il sistema in condizioni di bassa corrente di fascio



Magnetron di IORT1

- Il generatore di radiofrequenza di IORT1 è il magnetron CVVMG52GO, già in uso nel NOVAC7. Esso può fornire una potenza di picco massima di 2.4 MW in una banda di frequenza compresa tra 2992 e 3001 MHz.
- La potenza a radiofrequenza è estratta mediante un'antenna e trasferita alla guida d'onda ad impulsi della durata di 4 μs e con una frequenza di ripetizione di 5 Hz.
- La dinamica di variazione della potenza di picco di questo tipo di magnetron è abbastanza elevata; in questo modo potendo variare la potenza di uscita tra 0.5 MW e 2.6 MW, senza bisogno di altre variazioni, è possibile ottenere diversi livelli di energia cinetica del fascio di elettroni.

Stato di Avanzamento del Progetto

• Prima Fase Operativa: realizzazione della testata radiante di IORT1 presso l'Hitesys S.P.A

– È stata completata la struttura accelerante

• Il progetto di realizzazione di IORT1 procederà nel 2002 presso l'ENEA.

Dottorato di Ricerca in Fisica XIV CICLO

Daniela Cucè

Lavoro Svolto durante la Tesi

 Determinazione delle caratteristiche della struttura accelerante attraverso misure effettuate nei laboratori dell' Hitesys

> Per verificare il raggiungimento degli obiettivi del progetto

<u>Simulazione IORT1 attraverso il metodo Monte Carlo</u> <u>per lo studio e caratterizzazione della linea di fascio</u>

Per individuare e garantire la configurazione ottimale di trattamento su paziente

Daniela Cucè

 Misura delle caratteristiche del fascio generato dal Linac di IORT1



Determinazione della minima e massima energia ottenibile

Studio dell'uniformità e simmetria del

fascio elettronico

Daniela Cucè

Tipico andamento della dose in profondità per elettroni

- range pratico
- profondità di build-up
- <u>energia media alla superficie del</u> <u>fantoccio:</u> R_P=0.521*E0(MeV)-0.376cm.



Curva di dose in profondità

Curve di dose per IORT1





XIV CICLO

			(MeV)
A	64	14.1	4.1
В	76	15.2	5.2
С	93.3	16.6	6.2
D	104.4	19.2	7.2
D	109	20	9.0
	A B C D D	A 64 B 76 C 93.3 D 104.4 D 109	A 64 14.1 B 76 15.2 C 93.3 16.6 D 104.4 19.2 D 109 20

NOVAC7 Grosseto

IORT 1

A parità di potenza del Magnetron utilizzato IORT1 fornisce un fascio con energia più elevata Dottorato di Ricerca in Fisica

Daniela Cucè

Tipico profilo di dose a profondità prefissata con indicazione della uniformità richiesta



- Fantoccio ad acqua Scanditronix con sensori a diodo per elettroni (Sistema RFA300)
- Energia 12 MeV
- Dose normalizzata al massimo della dose assorbita



Profili di Dose

Dottorato di Ricerca in Fisica XIV CICLO

Daniela Cucè

Caratteristiche Principali Emergenti

- Parametri che influenzano la distribuzione di dose nei tessuti:
 - ✓ Energia del fascio accelerato uscente dal Linac
 - ✓ Finestra d'uscita degli elettroni dal Linac
 - ✓ Pareti delle camere monitor
 - ✓ Filtri aggiuntivi di scattering
 - ✓ Geometria degli applicatori

Simulazione Monte Carlo

Dottorato di Ricerca in Fisica XIV CICLO finestra d'uscita

Daniela Cucè

Perché utilizzare un MC?

- In fase di realizzazione:
 - Messa a punto della linea di fascio e verifica della qualità

✓ Individuare i filtri e i collimatori più appropriati da fornire insieme alla macchina

- Durante l'utilizzo in sala operatoria
 - Pianificazione del trattamento su paziente

✓ Verificare l'effetto dei filtri di scattering per individuare la configurazione più appropriata

✓ Selezionare le caratteristiche del collimatore: forma, dimensione, materiale.

Daniela Cucè

Modellizzazione MC del Sistema IORT1...le richieste

- definire la struttura geometrica dell'intero set-up
- descrivere la propagazione del fascio di elettroni attraverso la finestra d'uscita dell'acceleratore, le camere monitor, i fogli di scattering, il collimatore
- <u>individuare l'appropriata geometria degli applicatori (forma, lunghezza, materiale) per trattamenti su paziente</u>
- <u>simulazione del trattamento su paziente</u>



Daniela Cucè





Geant4 è un codice per la simulazione dell'interazione di particelle nella materia sviluppato al Cern, dalla collaborazione internazionale RD44 nel periodo 1994-1998

E' stato progettato per esperimenti di fisica delle alte energie e nucleare, per applicazioni in ambito medico e spaziale e in studi di acceleratori.

Attualmente la collaborazione internazionale GEANT, alla quale partecipa il gruppo INFN di Cosenza (Lamanna) nell'ambito del Gruppo Italian Geant4 Developers, si occupa della gestione della fase di produzione.

http://www.ge.infn.it/geant4/

& http://www.geant4.web.cern.ch/geant4/

Dottorato di Ricerca in Fisica XIV CICLO

Daniela Cucè







Geant4 fornisce un insieme completo di strumenti per tutte le aree di simulazione: geometria e risposta di rivelatori, tracciamento, gestione di run, evento e traccia, visualizzazione ed interfaccia utente

Geant4 è interamente scritto in C++ ed utilizza la tecnologia *Object-Oriented* per una maggiore chiarezza delle implementazioni fisiche. Nell'analisi Object-Oriented si utilizzano le *categorie classe* dette anche *domini* per creare unità logiche.

La decomposizione in domini e l'analisi e il design orientati all'oggetto hanno condotto ad una chiara struttura gerarchica dei sottodomini, caratterizzata da un flusso unidirezionale di dipendenze

Daniela Cucè







I principali domini di Geant4 sono:

- Run ed Event: legati alle generazione degli eventi.
- •
- Tracking e Track: legati alla propagazione di una particella.

•Geometry: gestisce la definizione della geometria di un rivelatore.

• Particle Definition e Matter: gestiscono la definizione dei materiali che costituiscono il rivelatore e le particelle utilizzate nella simulazione.

- Physics: controlla tutti i processi fisici che intervengono nelle interazioni
- Hits e Digitization: controllano la creazione di Hits ed il loro uso in fase di digitizzazione.
- Visualization: predisposto alla visualizzazione della geometria, delle traiettorie seguite dalle particelle e dei punti di interazione;

Dottorato di Ricerca in Fisica XIV CICLO

Daniela Cucè

Costruzione del Detector

La costruzione del Detector prevede la definizione della **geometria** del set-up di simulazione e la definizione dei **materiali** dei vari elementi che lo costituiscono.



Finestra d'uscita degli elettroni: Ti, 0.06 mm

Pareti delle camere Monitor: Mayler,50 µm

Spessori aggiuntivi di scattering: spessore e composizione variabile

Geometria degli applicatori: diametro e lunghezza variabile



Read-out geometry

Voxel size $(1mm)^3$

Dottorato di Ricerca in Fisica XIV CICLO

Daniela Cucè

Materiali

Materiale	$\rho(g/cm^3)$	tipo di Componenti e Numero	
H_2O	1.00	H,2 O,1	

Tabella 5.2: Definizione dell'acqua.

Materiale	$ ho(g/cm^3)$	Costituenti: Elemento, Frazione in peso		
Air	0.001290	C,0.000124		
		N, 0.755267		
		O, 0.231781		
		Ar, 0.012827		
Mayler		H,0.041959		
	1.39	C, 0.625017		
		0,0.333025		
Perspex	1.19	H,0.080538		
		C, 0.599848		
		0,0.319614		

Tabella 5.3: Definizione dei materiali utilizzati in Detector Iort.

Tessuti Biologici

<u>Per studiare le interazioni del fascio di elettroni con i tessuti biologici abbiamo definito i materiali in accordo con le raccomandazioni sulla densità e sulla composizione dettate dall'ICRP.</u>

Composition of TISSUE, SOFT (ICRP):

Density $(g/cm^3) = 1.00000E+00$ Mean Excitation Energy (eV) = 72.300000

Composition of BONE, COMPACT (ICRU):

Density $(g/cm^3) = 1.85000E + \hat{C}$ composition of BRAIN (ICRP):

Composition of LUNG (ICRP): *an Excitation Energy (eV) = 91.900000

Density $(g/cm^3) = 1.05000E+00$ Mean Excitation Energy (eV) = 75.300000

COMPOSITION:			
Atomic number	Fraction by weight		
1	0.101278		
6	0.102310		
7	0.028650		
8	0.757072		
11	0.001840		
12	0.000730		
15	0.000800		
16	0.002250		
17	0.002660		
19	0.001940		
20	0.000090		
26	0.000370		
30	0.000010		

COMPOSITION:			
Atomic number	Fraction by weight		
1	0.063984		
6	0.278000		
7	0.027000		
8	0.410016		
12	0.002000		
15	0.070000		
16	0.002000		
20	0.147000		

Density $(g/cm^3) = 1.03000E+00$ Mean Excitation Energy (eV) = 73.300000

COMPOSITION:			
Atomic number	Fraction by weight		
1	0.110667		
6	0.125420		
7	0.013280		
8	0.737723		
11	0.001840		
12	0.000150		
15	0.003540		
16	0.001770		
17	0.002360		
19	0.003100		
20	0.000090		
26	0.000050		
30	0.000010		

COMPOSITION:			
tomic number	Fraction by weight		
1	0.104472		
6	0.232190		
7	0.024880		
8	0.630238		
11	0.001130		
12	0.000130		
15	0.001330		
16	0.001990		
17	0.001340		
19	0.001990		
20	0.000230		
26	0.000050		
30	0.000030		



Dottorato di Ricerca in Fisica XIV CICLO

Daniela Cucè

Read out

- Tutti i voxel sono stati dichiarati <u>sensitive detector</u> ovvero sono i volumi in cui si innesca il <u>ProcessHit</u> che consente di ottenere tutte le informazioni di interesse: energia depositata, lunghezza dello step, posizione.
- In particolare al fine di ricostruire le distribuzioni 3D della dose rilasciata dal fascio nel fantoccio occorre per ogni HIT memorizzare:



la quantità di energia rilasciata nel volume sensibile

<u>il punto in cui è avvenuta la deposizione</u>



Particelle e Processi Fisici

I processi fisici descrivono come le particelle interagiscono con i mezzi materiali costituenti le varie parti del detector.

Nel caso specifico della nostra simulazione essendo il fascio primario costituito da elettroni i processi fisici che abbiamo preso in considerazione sono quelli elettromagnetici standard per elettroni e positroni e cioè:

<u>1) Bremsstrahlung</u>
 <u>2) Ionizzazione e produzione di raggi delta</u>
 <u>3) Annichilazione di positroni</u>

(G4eBremsstrahlung) (G4eIonisation) (G4eplusAnnihilation)

e quelli per fotoni:

<u>1) Effetto Compton</u>
 <u>2) Effetto Fotoelettrico</u>
 <u>3) Conversione Gamma o produzione di coppie</u>

(G4ComptonScattering) (G4PhotoElectricEffect) (G4GammaConversion)



Particelle e Processi Fisici

Mezzo	Stopping Power Totale (MeVcm^2/g)	Densità (g/cm^3)	I (eV)	Perdità di energia (MeV/cm)
Aria	2.115	1.20E-3	85.7	0.0254
Acqua	2.116	1.00	75	2.116
Perspex	2.037	1.19	74	2.424
Ti	1.867	4.26	179.5	7.95
Mayler	1.963	1.4	78.7	2.748

Si riferisce all'interazione di elettroni con energia

cinetica di 9 MeV

Particelle e Processi Fisici

Per descrivere il trasporto delle particelle, Geant4 come la maggior parte dei codici di simulazione utilizza un approccio differenziale in cui risulta fondamentale la scelta di una **distanza** o **step** sulla quale il Monte Carlo esegue il campionamento delle grandezze fisiche coinvolte nel processo.

Per definire lo step massimo che la particella percorre all'interno dell'assorbitore prima di depositare la sua energia in Geant4 si utilizza il concetto di <u>cut in range</u>. Fissare un cut in range significa fissare un taglio in energia ovvero una soglia inferiore per tracciare le particelle.

Nelle applicazioni Monte Carlo in campo medico è richiesta, in generale, un'accurata simulazione della perdita di energia sia delle particelle incidenti sia di quelle secondarie che si generano in conseguenza alla loro interazione con l'aria, i collimatori, i tessuti etc. Per la massima sicurezza del paziente si richiede un'accurata conoscenza della dose in 3D all'interno di piccoli volumi; ciò naturalmente implica simulazioni con cut in range e lunghezza dello step molto ridotte.

Cannone Elettronico

L'energia delle particelle del fascio primario, la posizione iniziale del fascio e la direzione dell'impulso sono state fissate in modo da tenere conto delle reali caratteristiche del fascio prodotto dalla struttura accelerante di IORT1.

```
In particolare la posizione iniziale è stata scelta all'origine del volume World:
   particle Gun - > Set Particle Position(G4ThreeVector(X0 * cm, Y0 * cm, Z0 * cm));
con:
    G4double X0 = 0;
   G4double Y0 = 0;
   G4double Z0 = 0;
Gli angoli \theta \in \phi attraverso cui specificare la direzione dell'impulso delle particelle primarie:
   particle Gun-> Set Particle Momentum Direction (G4ThreeVector (PX0 * cm, PY0 * cm, PZ0 *
cm);
con:
   G4double PX0 = \cos(\theta);
   G4double PY0 = \sin(\theta)\cos(\phi);
   G4double PZ0 = \sin(\theta)\sin(\phi);
sono numeri random generati con il metodo EstreithetaPhiRandom() appositamente costruito. Per \phi
si assume una distribuzione uniforme tra 0 \in 2\pi. L'angolo \theta è invece estratto secondo le distribuzioni
misur ate.
```



Cannone Elettronico



- Caso 9 MeV: theta = 0.09167°
 R = 0.16 cm
- Caso 12 MeV: theta = 0.11459°
 R = 0.19 cm







Dottorato di Ricerca in Fisica XIV CICLO

Cannone Elettronico

- Le caratteristiche del fascio primario sono state verificate studiandone:
 - la propagazione nel vuoto e l'interazione in acqua.





distribuzione spaziale degli Hit

Dottorato di Ricerca in Fisica XIV CICLO

Daniela Cucè



Dottorato di Ricerca in Fisica XIV CICLO





Dottorato di Ricerca in Fisica XIV CICLO





Dottorato di Ricerca in Fisica XIV CICLO

Daniela Cucè



Dottorato di Ricerca in Fisica XIV CICLO





Dottorato di Ricerca in Fisica XIV CICLO





Dottorato di Ricerca in Fisica XIV CICLO





Dottorato di Ricerca in Fisica XIV CICLO





Dottorato di Ricerca in Fisica XIV CICLO





Dottorato di Ricerca in Fisica XIV CICLO

Daniela Cucè

Deposizione dell'Energia nel Fantoccio: Profili di Dose









Dottorato di Ricerca in Fisica XIV CICLO

Daniela Cucè

Deposizione dell'Energia nel Fantoccio: Curve di Dose



Tipico andamento della dose in profondità per elettroni

range pratico profondità di build-up energia media alla superficie del fantoccio: R_P=0.521*E0(MeV)-0.376 cm.



Risultato ottenuto con il MC

Utilizzando la formula R_P=0.521*E0(MeV)-0.376 cm si ottiene un valore di energia in superficie di 9 MeV, in accordo con quanto è stato simulato

Dottorato di Ricerca in Fisica XIV CICLO

Daniela Cucè

Deposizione dell'Energia nel Fantoccio: Curve di Dose



Confronto con le misure sperimentali

Dottorato di Ricerca in Fisica XIV CICLO

Daniela Cucè

Deposizione dell'Energia nel Fantoccio





Solo Aria



Aria + spess. + Applic.(L.80cm, R.4cm)



cm

8 10 12 14

Aria + spess. + Applic. + Filtro(Al, 0.3cm)

Dottorato di Ricerca in Fisica XIV CICLO

Daniela Cucè

Deposizione dell'Energia nel Fantoccio

Influenza dei parametri geometrici dell'applicatore sulla distribuzione di dose



Dottorato di Ricerca in Fisica XIV CICLO



50

cm

cm

cm

- Parte del lavoro di tesi è stata dedicata per seguire la fase di realizzazione e caratterizzazione dosimetrica della struttura accelerante di IORT1. Il lavoro, svolto presso il Laboratorio di Dosimetria e Test Funzionali dell'Azienda Hitesys, è servito per verificare il raggiungimento degli obiettivi che hanno motivato la revisione completa della testa radiante del nuovo sistema IORT.
 - In particolare si è voluto verificare: il raggiungimento della maggiore stabilità di funzionamento alle energie richieste per i trattamenti IORT e la possibilità di modulare la corrente di fascio con conseguente modulazione del rateo di dose.
 - Sono state, inoltre, eseguite prime misure di caratterizzazione della nuova struttura accelerante finalizzate a: verificarne il centraggio, determinare la minima e massima energia ottenibile, misurare la corrente di fascio al variare della tensione di griglia, verificare il raggiungimento dell'uniformità di campo alla massima penetrazione del fascio attraverso l'inserimento di filtri di scattering.

Daniela Cucè

- Le misure effettuate sono servite inoltre ad evidenziare la necessità di trovare uno strumento efficiente attraverso cui studiare e valutare l'effetto dei parametri che influenzano la distribuzione di dose nei tessuti: energia del fascio accelerato uscente dal Linac, finestra d'uscita degli elettroni dal Linac, filtri aggiuntivi di scattering, pareti delle camere monitor, geometria degli applicatori.
- Buona parte del lavoro di tesi è stata dunque dedicata alla realizzazione di uno strumento software, basato sull'utilizzo del programma di simulazione Monte Carlo Geant4, capace di fornire tutte le informazioni necessarie per definire la migliore configurazione da utilizzare nell'esecuzione di un trattamento radioterapico da effettuarsi con l'acceleratore IORT1.

- La Simulazione accurata degli elementi significativi che caratterizzano il fascio consente di studiare ed individuare il miglior set-up sperimentale; in particolare:
 - In fase di realizzazione:
 - Individuare i filtri e i collimatori più appropriati da fornire insieme alla macchina
 - Durante l'utilizzo in sala operatoria
 - Verificare l'effetto dei filtri di scattering per individuare la configurazione più appropriata
 - Selezionare le caratteristiche del collimatore: forma, dimensione, materiale.

- La possibilità di simulare e seguire, con una tecnica strettamente Monte Carlo, le particelle prodotte nell'interazione del fascio primario fino ad energie molto basse, permette di ricostruire con precisioni maggiori rispetto a quanto consentano i sistemi commerciali, le distribuzioni di dose nel volume di interesse.
- L'approccio è modulare ed aperto e ciò rende il metodo applicabile qualunque sia la composizione dei materiali trattati ed integrabile con le informazioni ottenute dai metodi tipicamente impiegati per la ricostruzione tridimensionale dell'anatomia del paziente;
- E' in fase di progetto:
 - l'introduzione, nel software realizzato, della descrizione analitica di un fantoccio antropomorfo che riproduca l'anatomia del paziente per consentire una pianificazione più realistica del trattamento IORT.

Daniela Cucè