

RDH06-WP1(2,5)

IRPT-M3

Dicembre 2014

A. Attili, F. Dalmaso, G. Russo, A. Cometto, F. Torriani, L. Manganaro, S. Giordanengo, A. Vignati, V. Monaco, A.C. Kraan, P. Cerello, G. Battistoni, F. Marchetto, et al.

Highlights delle attività svolte

Milestones 2015

1. (WP1) - **4D-Planning**: inclusione e studio degli effetti temporali dell'irraggiamento (movimento paziente e modulazione della risposta biologica in funzione del frazionamento) nei trattamenti.
2. (WP1) - Modellizzazione ed inclusione dell'**oxygen enhancement ratio** nella simulazione dei trattamenti.
3. (WP1-WP2): Modellizzazione degli effetti indotti da **nanoparticelle d'oro (GNP)**, inclusione dell'effetto nelle simulazioni dei trattamenti e valutazione impatto clinico.
4. (WP1-WP5): Estensione degli algoritmi di calcolo del TPS per la ricostruzione della dose dei trattamenti a partire dai dati di **attività PET**.

highlights attività svolta (1)

- **(WP1) - 4D TPS:**
 - Ricostruzione del rilascio di dose in funzione del tempo in presenza di movimento (respirazione):
 - Inclusione di 4D-CT e dei dati temporali di scansione dei fasci;
 - Calcolo ed utilizzo di DVF (Deformation Vector Field) per la ricostruzione della dose.
 - Simulazioni di trattamenti di pazienti CNAO (utilizzando dati reali di monitoraggio del DDS e il tracing della fase respiratoria).
 - Studi preliminari per la valutazione della robustezza dei piani.
 - Lavoro in corso per la re-implementazione degli algoritmi pencil-beam su CUDA per calcolo on-line e verifica del delivery (RiDOS).

highlights attività (1 - next steps)

- **Next steps... (RDH / IRPT / RIDOS)**
 - Studi metodologici sull'impatto di diverse tecniche di mitigazione (gating, 3D repainting, layered repainting, spot sizes, ...) attraverso simulazione di trattamenti a partire da 4D-CT e strutture temporali realistiche dello scanning.
 - Studi metodologici sulla possibilità di ricalcolo della dose ed inclusione di re-ottimizzazione compensativa durante l'irraggiamento, a partire da dati on-line (verso un DDS "intelligente").
 - Implementazione degli algoritmi di calcolo della dose su GPU per calcolo on-line.

highlights attività svolta (2)

- ***(WP1) - Modellizzazione ed inclusione dell'Oxygen Enhancement Ratio nella simulazione dei trattamenti in adroterapia.***
 - Sviluppo di un nuovo modello per l'OER (basato sull'MKM) con le seguenti caratteristiche (non presenti nei modelli attuali):
 - dipendenza dell'OER per diversi tipi di ione;
 - dipendenza dell'OER per diverse dosi per frazione.
 - Il modello è stato validato su dati riportati in letteratura (He, C, Ne).
 - Inclusione nel TPS e studi metodologici (frazionamento, livello di ipossia, SOBP size effects, ecc...).
 - Studio preliminare per la valutazione di casi clinici: studio dell'impatto dei diversi tipi di ione in presenza di diversi scenari di ipossia sulla probabilità di controllo tumorale in caso di glioma pediatrico.

highlights attività (2 - next steps)

- ***Next steps (RDH / IRPT)***
 - Benchmark del modello su dati estesi ed inclusione di dati da fotoni (limite LET $\rightarrow 0$)
 - Analisi estesa dell'impatto clinico attraverso simulazione di trattamenti (serie di casi H&N e prostata)
 - Ottimizzazione radiobiologica "robusta" che includa l'ipossia a partire da mappe probabilistiche di pO₂ ricavate da imaging funzionale.

highlights attività svolta (3)

- ***(WP1-2) - Modellizzazione degli effetti indotti da GNP.***
 - Simulazioni (Geant4/Geant4-DNA) per la valutazione del rilascio di energia in presenza di GNP su scala nanometrica, in seguito ad irraggiamento con fotoni (keV -> MeV) e protoni terapeutici.
 - Sviluppo di un nuovo modello basato sull'effetto locale (LEM) per la valutazione dell'effetto radiobiologico a livello cellulare in presenza di GNP.
 - benchmark del modello su dati di sopravvivenza cellulare (MDA-MB-231) riportati in letteratura in funzione della dose e della concentrazione d'oro.
 - Studi preliminari dell'efficacia terapeutica in funzione dell'uptake: inclusione del modello nella simulazione di trattamenti di carcinoma alla mammella.

highlights attività (3 - next steps)

- ***Next steps... (RDH)***
 - Misura ed inclusione dati ROS nelle simulazioni (simulazione della radiolisi via Geant4-DNA versione development)
 - Misura ed inclusione dati di uptake da PET.
 - Valutazione impatto clinico tramite simulazione di una serie di piani di trattamento in presenza di GNP.

highlights attività svolta (4)

- ***(WP1-5) - ricostruzione della dose dei trattamenti a partire dai dati di attività PET.***
 - Studi per identificare una metodologia per la ricostruzione della distribuzione di dose a partire dai dati PET registrati durante (e dopo) il trattamento.
 - Approccio “A-EPL” (activity equivalent path length) e benchmark su simulazioni di SOBP di fantocci disomogenei
 - Lavoro in corso per la ricostruzione a partire da misure @CNAO (WP5).
 - Studio per un approccio alternativo al MC per la valutazione delle mappe di attività indotta nei calcoli TPS basato su algoritmi veloci di tipo pencil-beam.
 - Implementazione nel TPS e Benchmark con simulazioni MC di SOBP su fantocci disomogenei.

highlights attività (4 - next steps)

- ***Next steps... (RDH / IRPT / INSIDE)***
 - Ricostruzione distribuzioni di dose a partire da dati sperimentali PET (irraggiamento di fantocci omogenei e disomogenei).
 - Inclusione delle simulazioni Fluka/TPS dell'attività attesa nella ricostruzione dell'immagine (estensione dell'algoritmo ML-EM).
 - Implementazione di algoritmi per la valutazione veloce delle mappe di attività dei trattamenti durante la pianificazione.
 - Studio sistematico di fasci di diversi tipi di ioni per il monitoraggio della dose on-line (simulazione dell'attività indotta per piani di trattamento con diversi fasci di ioni).

Publicazioni, presentazioni, tesi, etc.

- *Publicazioni:*
 - A. Cometto et al. “Direct evaluation of radiobiological parameters from clinical data in the case of ion beam therapy: an alternative approach to the relative biological effectiveness”, *Physics in Medicine and Biology*, Volume 59, (2014), pp. 7393-7417(25)
 - G. Russo et al. “Physical and radiobiological modelling of ion beams in treatment planning through the beamlet superposition approach”, submitted to *Physics in Medicine and Biology*.
 - L. Polster et al. “Extension of TOPAS for the simulation of proton radiation effects considering molecular and cellular endpoints”, submitted to *Physics in Medicine and Biology*.
 - V. Ferrero et al. “Assessment of therapeutic benefits of targeted dose enhancement in radiotherapy with gold nano-particles: a treatment planning study” in preparation.

Publicazioni, presentazioni, tesi, etc.

- *Nuove Tesi*

- G. Visonà. “Modellizzazione della nano amplified targeted therapy (nATT)”, (AA 2013/2014, Fisica - Università degli Studi di Torino, 21-7-2014)
- V. Ferrero. “Targeted dose enhancement in radio- and hadron-therapy with gold nano-particles bound to biomarkers”, (Fisica - Università degli Studi di Torino, 8-10-2014)
- C. Mingioni. “Modellizzazione e ottimizzazione di un irraggiamento multi-ione in adroterapia” (Politecnico di Torino, 4-12-2014).
- F. Torriani. “Modellizzazione dell’oxygen enhancement ratio in adroterapia con fasci di diverse specie ioniche ed implementazione nella pianificazione dei trattamenti” (Politecnico di Torino, *in corso*)
- L. Manganaro. “Controllo della struttura temporale locale del rilascio di dose nei trattamenti in radioterapia: verso una generalizzazione del frazionamento” (Fisica - Università degli Studi di Torino, *in corso*)
- M. Mezzano. “Implementazione di un paziente virtuale basato su BREP per la validazione delle simulazioni Monte Carlo in radioterapia e radioprotezione” (Politecnico di Torino, *in corso*)

Publicazioni, presentazioni, tesi, etc.

- *Prossime presentazioni/poster a conferenze*
 - V. Ferrero et al. “Assessment of therapeutic benefits of targeted dose enhancement in radiotherapy with gold nano-particles: a treatment planning study”, abstract sottomesso ad ESTRO 2015 (European Society for Radiotherapy & Oncology).
 - A. Attili et al. “A treatment planning study of the clinical optimality of ion beam therapy with different ion in presence of hypoxia” abstract sottomesso ad ESTRO 2015 (European Society for Radiotherapy & Oncology).

Trasferimento tecnologico

- **Attività di trasferimento tecnologico INFN-IBA** (contratto art. 23 per un anno) per:
 - attività legata alla ristrutturazione del codice;
 - attività legata all'interfacciamento del TPS con la piattaforma "ImagX" (<http://www.imagx.org/>).
- Sottomissione brevetto **INFN-IBA**, con inclusione di **I-See**, spinoff Università di Torino e INFN (IP: 60% INFN, 20% I-See, 20% IBA).
- Agreement **INFN-IBA-Raysearch** in definizione per l'inclusione di PlanKIT in Raystation.

Trasferimento tecnologico

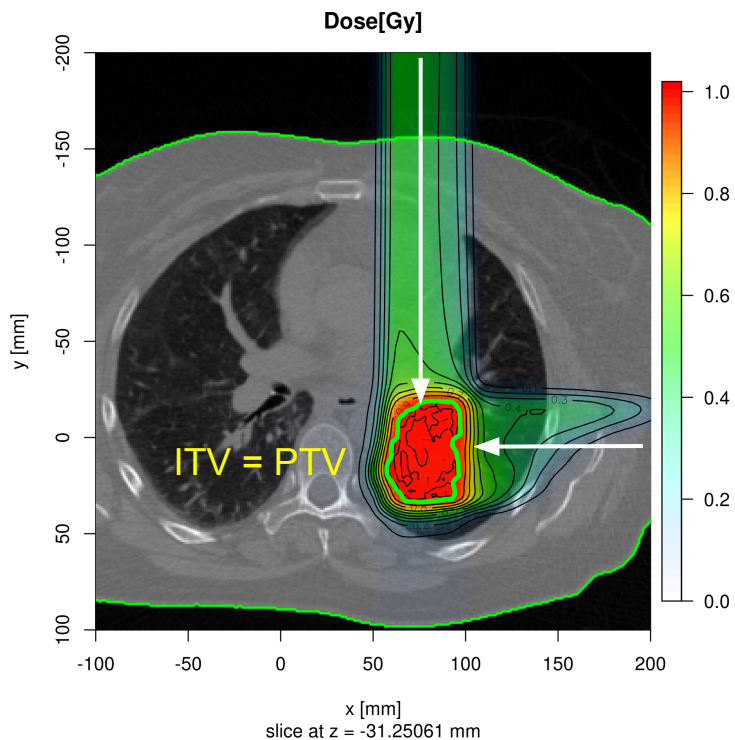
- IBA support to R&D activities will stop with the end of the agreement on 31st December 2014.
 - IBA will support the R&D, maintenance and dissemination of PlanKIT through **I-See srl**, a spin-off from University of Torino and INFN.
- IBA will continue exploring possible commercial applications of PlanKIT.
- IBA will actively promote PlanKIT and offer it free of charge for the institutions willing to conduct research activities with it.
- **Attività di collaborazione scientifica con I-See.** (Accordo tra **I-See-ITEL** (Bari) per la realizzazione di un **TPS Monte Carlo per protonterapia** (~ 2 anni, in parallelo alla collaborazione INFN-ITEL per la costruzione di un acceleratore lineare per protonterapia, progetto **ERHA**)).
- **Tutorial** per PlanKIT:
 - Maggio 2014 (Alghero)
 - Next: Gennaio 2015 (...)

Alcuni dettagli delle attività 2014 ...

4D Planning

- Esempio di analisi temporale dell'irraggiamento e calcolo 4D da dati CNAO
- Analisi dell'impatto del movimento sulla distribuzione di dose nel paziente

Piano di riferimento

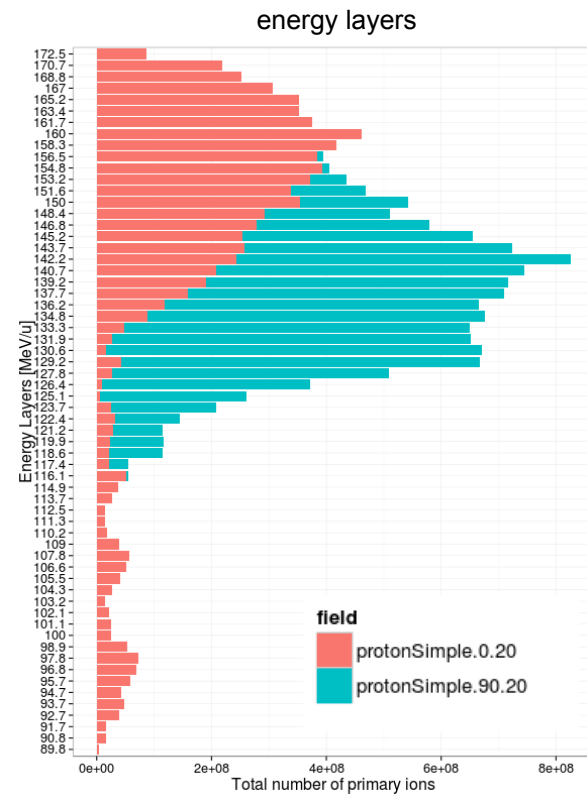


Plan performed on a single reference phase.

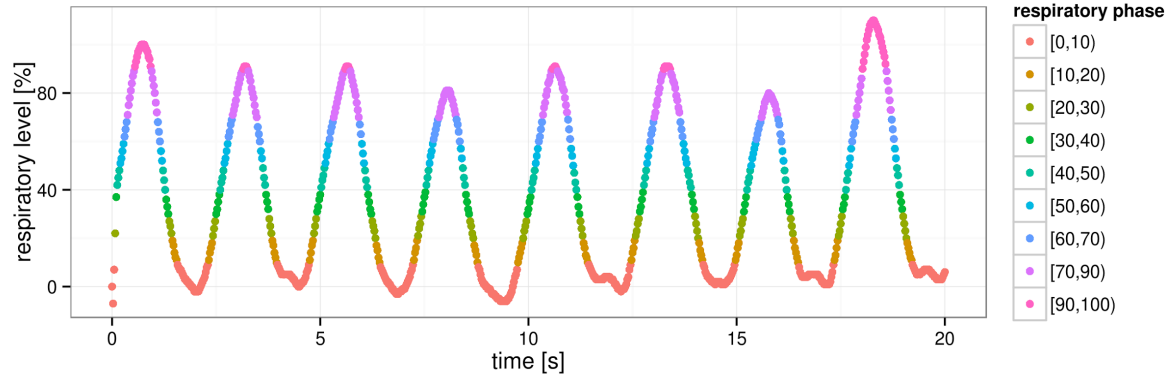
Carbon ion Beams

Two fields:

1. gantry: 90°, patient: 20°
2. gantry: 0°, patient: 20°



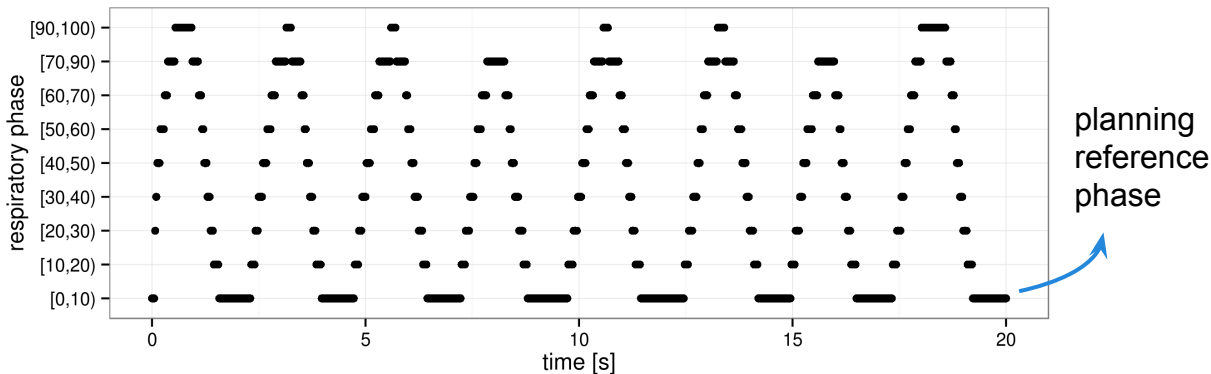
Struttura respirazione - 4DCT



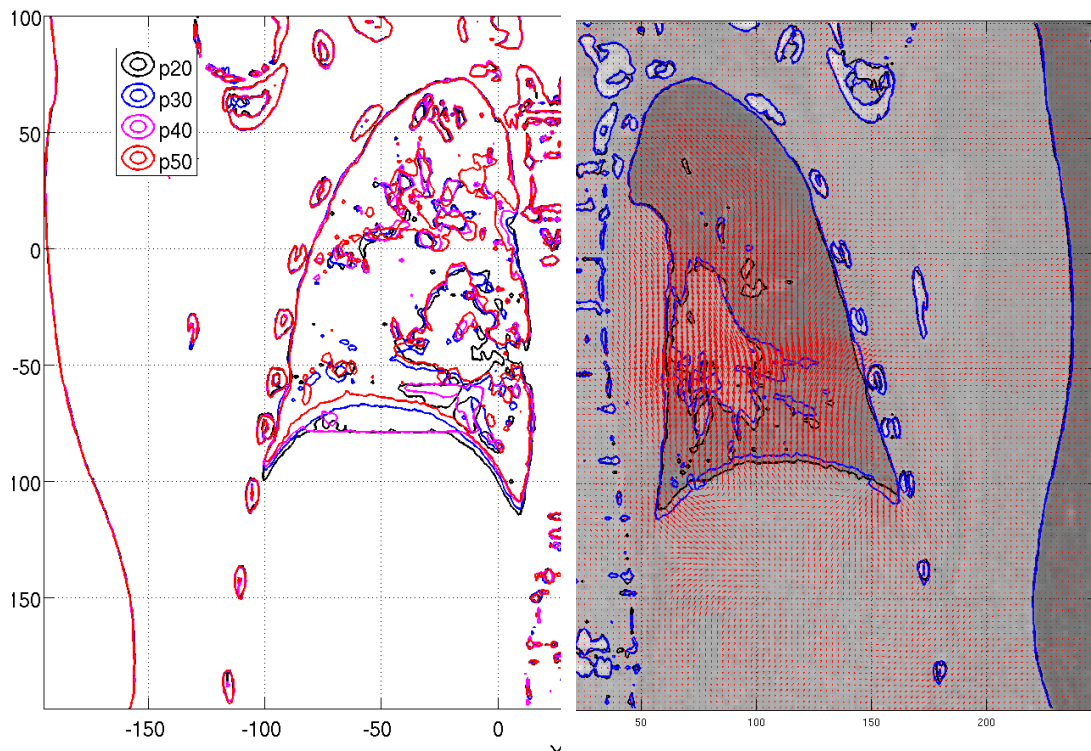
Struttura della respirazione acquisita nella CT4D (paziente CNAO) + *breathing belt* (per la registrazione della *respiratory trace*). In figura sono mostrati i primi 20 secondi della registrazione.

E' stata fatta una mappatura su 10 fasi discriminate in ampiezza (respiratory level), corrispondenti a 10 CT3D.

La fase di riferimento per la pianificazione è quella con l'ampiezza minima.



DVF (deformation vector field)

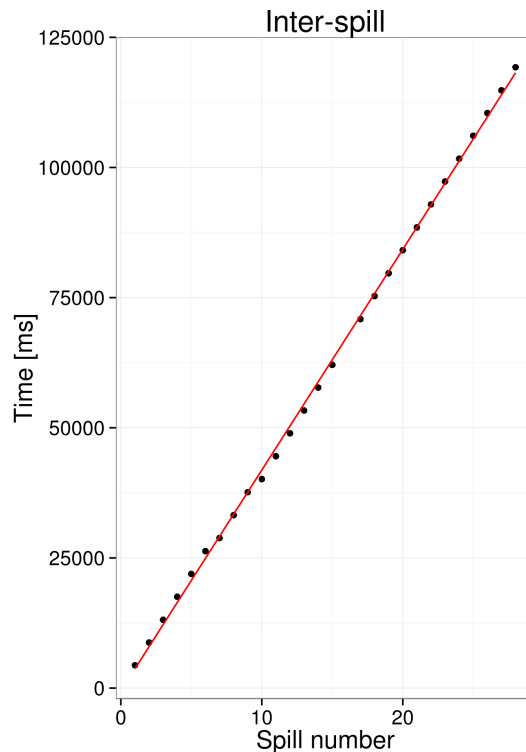
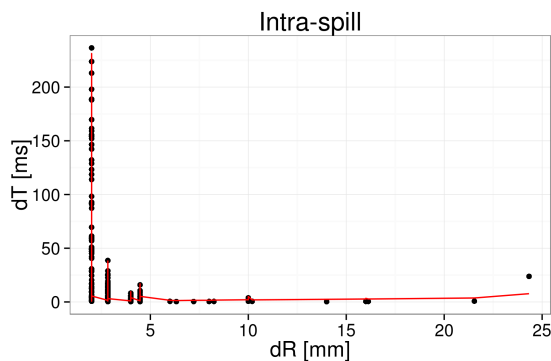
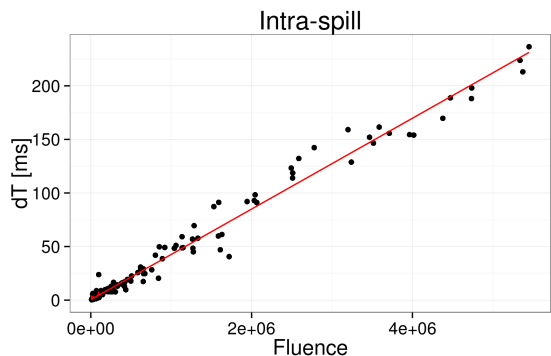


In figura sono riportati alcuni esempi di campi di deformazione vettoriale (DVF) associati alla CT4D.

I DVF sono estrapolati dalla CT4D. Esiste un DVF per ogni fase diversa da quella di riferimento. I DVF sono ottenuti attraverso un algoritmo di ottimizzazione che minimizza la differenza tra l'immagine di riferimento e l'immagine deformata.

I DVF sono usati per mappare le distribuzioni di dose parziale calcolate nelle diverse fasi della respirazione, sulla CT di riferimento, in maniera tale da valutare la distribuzione complessiva dell'irraggiamento.

Modello temporale dello scanning



Creazione di un modello temporale (lineare) per la generazione di piani 4D a partire da una struttura temporale registrata dal DDS del CNAO (**senza gating**).

Intra-spill

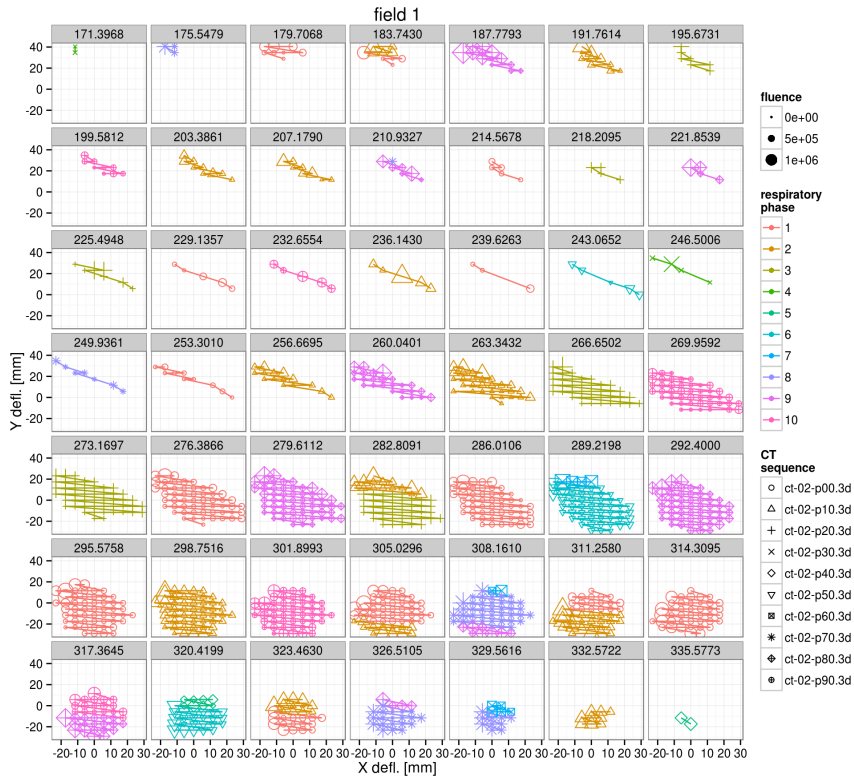
$dT = \text{fluence} * k1 + dR * k2 + \text{cost.}$

Inter-spill

$\text{time} = k0 * \text{spill_number} + \text{cost.}$

I parametri sono stimati fittando i dT interspot ed interspill dai log file del DDS.

scanning path



Interplay between the respiratory phase and the beam scanning.

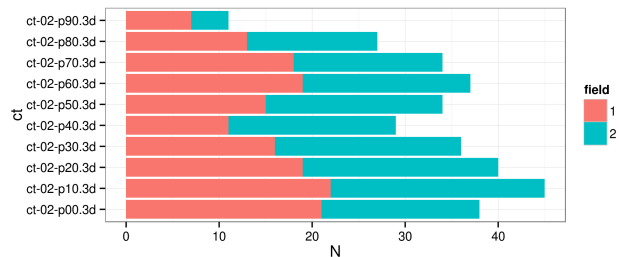
Each panel corresponds to a different energy layer (MeV).

The 4D planning is evaluated partitioning the spots into separate plans on each 4D CT phase

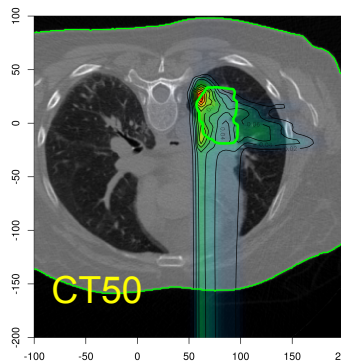
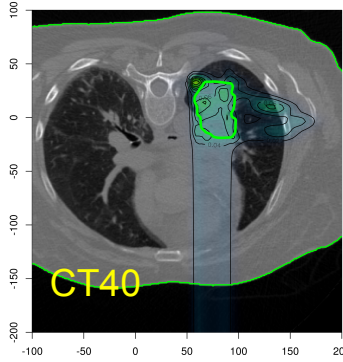
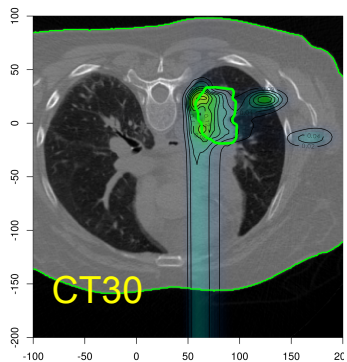
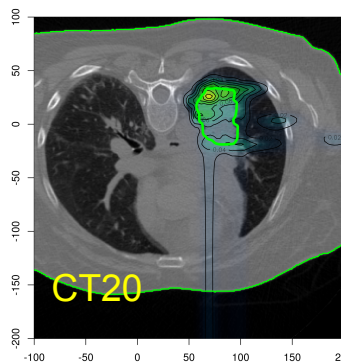
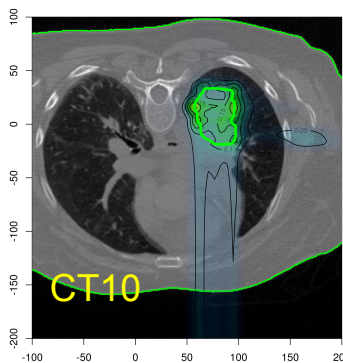
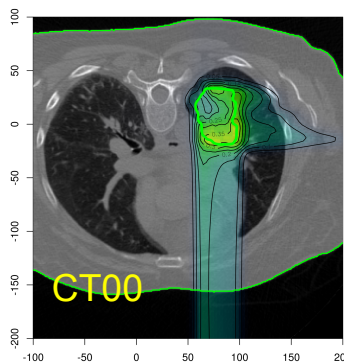
Scanning path del primo campo, per ogni energy layer, in cui è evidenziato l'interplay tra la fase respiratoria e la scansione.

La presenza di più colori nello stesso energy layer indica che la scansione attraversa più fasi respiratorie.

I piani parziali del partizionamento sono 161 per il primo campo e 170 per il secondo.



calcolo 4D in presenza di movimento



Calcolo delle distribuzioni di dose parziali, combinate sulle rispettive fasi della respirazione. Ogni distribuzione di dose rappresenta la dose "vista" durante una particolare fase della respirazione.

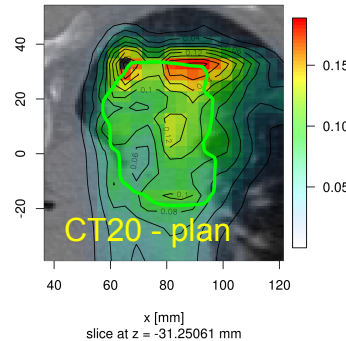
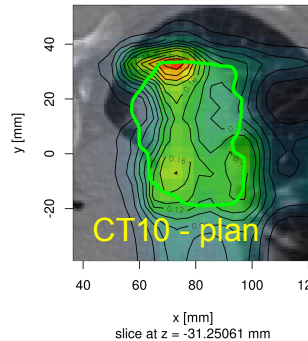
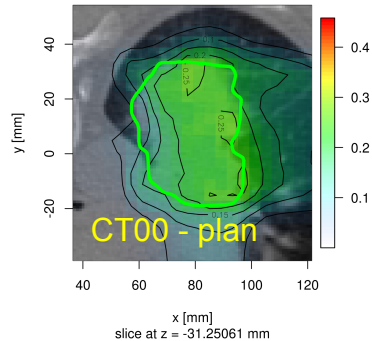
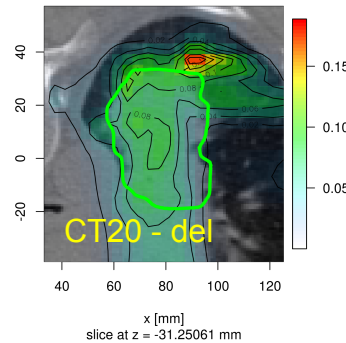
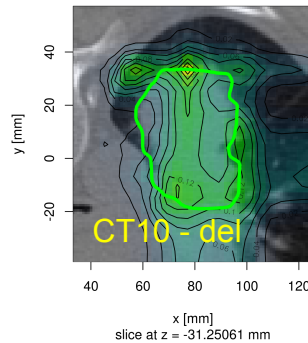
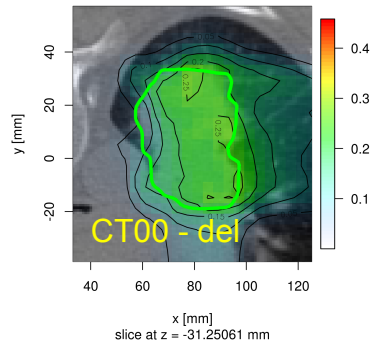
Sono mostrate 6 delle 10 fasi. Nota: l'ITV rappresentato è quello della fase di riferimento (CT00).

Confronto piani parziali

Le distribuzioni di dose sono state rimappate sulla fase di riferimento applicando i campi vettoriali di deformazione DVF.

(nota: il movimento maggiore è lungo l'asse z. La scelta delle direzioni di irraggiamento effettuata al CNAO è fortemente sub-ottimale, anche se c'è poca alternativa...)

“plan” -> planned
“del” -> delivered

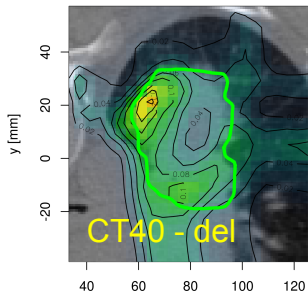


Confronto piani parziali

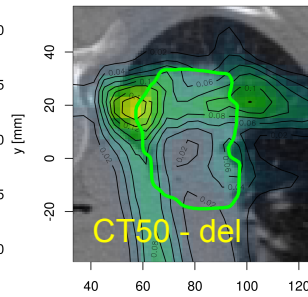
Le distribuzioni di dose sono state rimappate sulla fase di riferimento applicando i campi vettoriali di deformazione DVF.

(nota: il movimento maggiore è lungo l'asse z. La scelta delle direzioni di irraggiamento effettuata al CNAO è fortemente sub-ottimale, anche se c'è poca alternativa...)

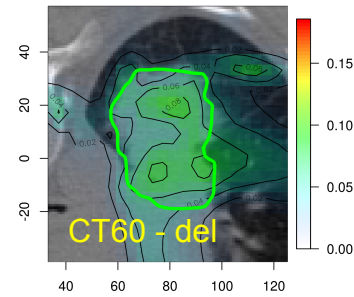
“plan” -> planned
“del” -> delivered



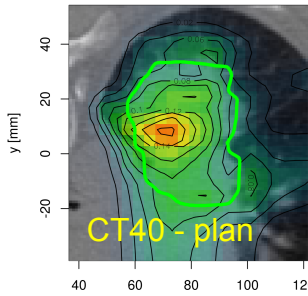
slice at z = -31.25061 mm



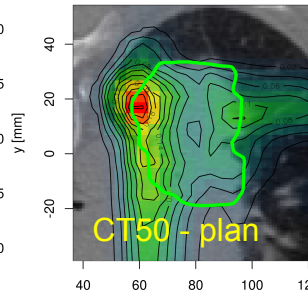
slice at z = -31.25061 mm



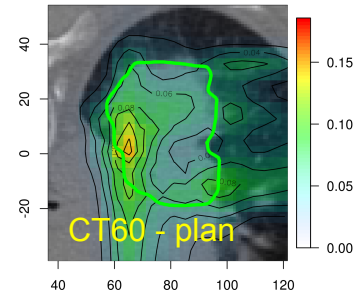
slice at z = -31.25061 mm



slice at z = -31.25061 mm

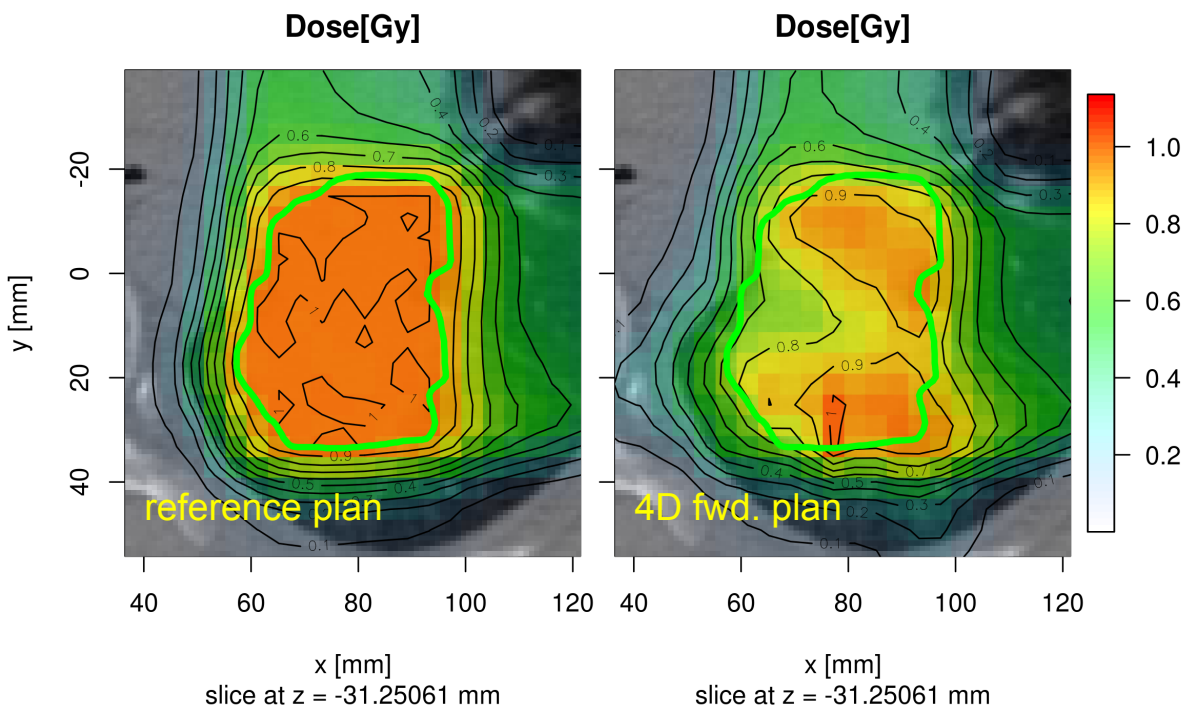


slice at z = -31.25061 mm

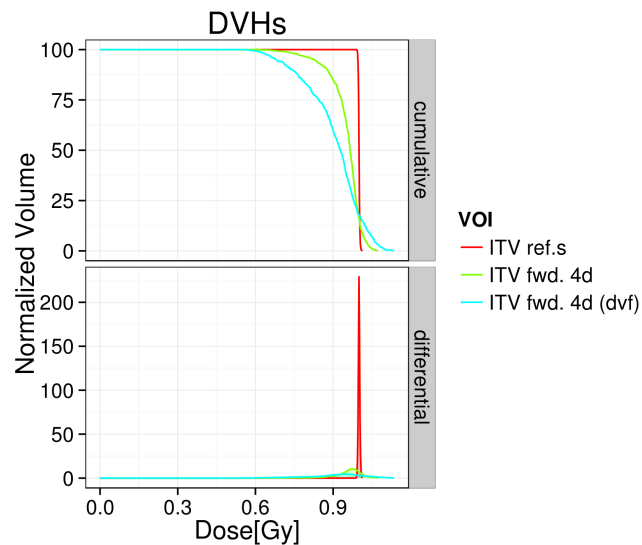


slice at z = -31.25061 mm

ricombinazione dose totale

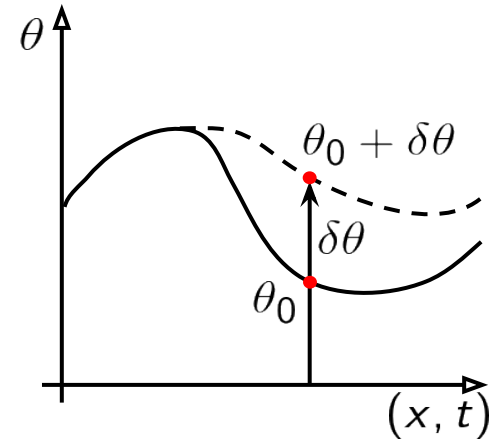


Calcolo della distribuzione di dose complessiva (sulla CT di riferimento), sia del piano di riferimento, sia del piano 4D.



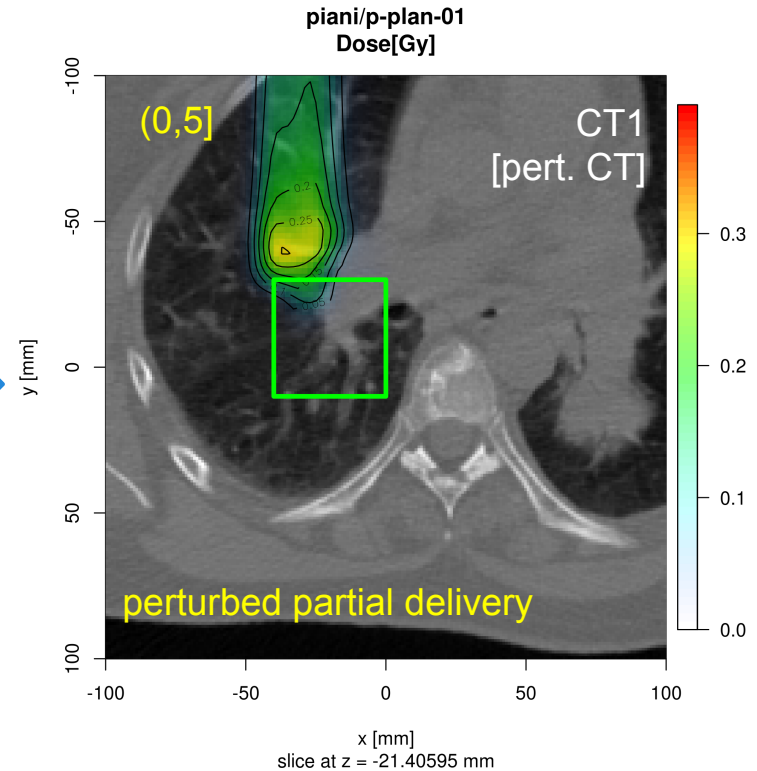
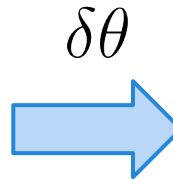
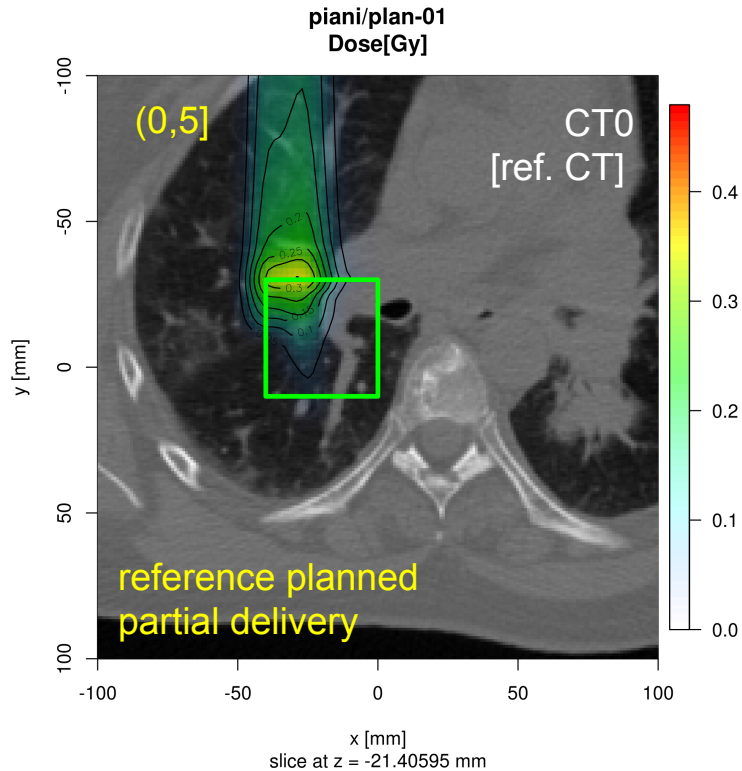
perturbation

- Now we assume the presence of a (not too big) perturbation: there is a displacement with respect the expected condition:
 - $\theta_0 \rightarrow \theta_0 + \delta\theta$
- The expected deviation in the dose rate is related to the functional derivative with respect θ :
 - $\frac{\delta \dot{D}^0}{\delta \theta}(x, t) = \frac{\partial \dot{D}^A}{\partial x}(\theta_0(x, t), t) \cdot \frac{\delta x}{\delta \theta}$
 - It is related again with the spatial gradient of the dose rate.
- In the case in which the perturbative displacement is itself a (time dependent) vector field:
 - $(\theta_0 + \delta\theta)(x, t) = x + \theta_0(x, t) + \delta\theta(x, t)$
 - $\delta \dot{D}^0(x, t) = \frac{\partial \dot{D}^A}{\partial x}(\theta_0(x, t), t) \cdot \delta\theta(x, t)$

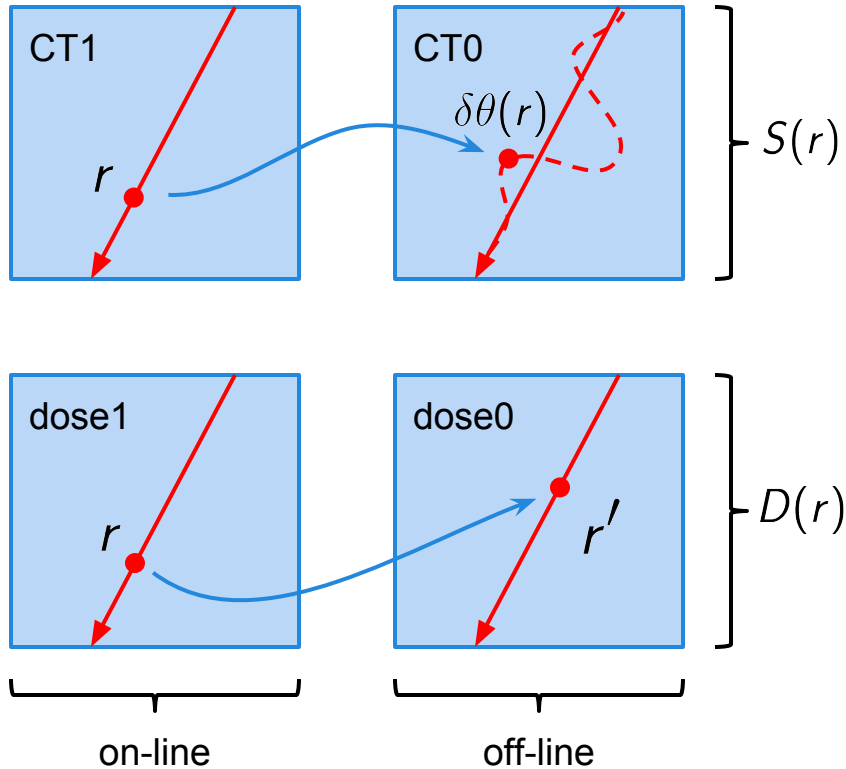


Additional perturbative vector field

perturbative approach to dose reconstruction



perturbative approach - dose “fast” reconstruction via interpolation



- Reference partial plan is pre-evaluated using the reference CT0.
- Perturbed CT1 is evaluated from CT0 using $\delta\theta(r)$
- Stopping powers are evaluated along the beam main paths (rays) through CT1:

$$r = r_0 + t\hat{r}$$

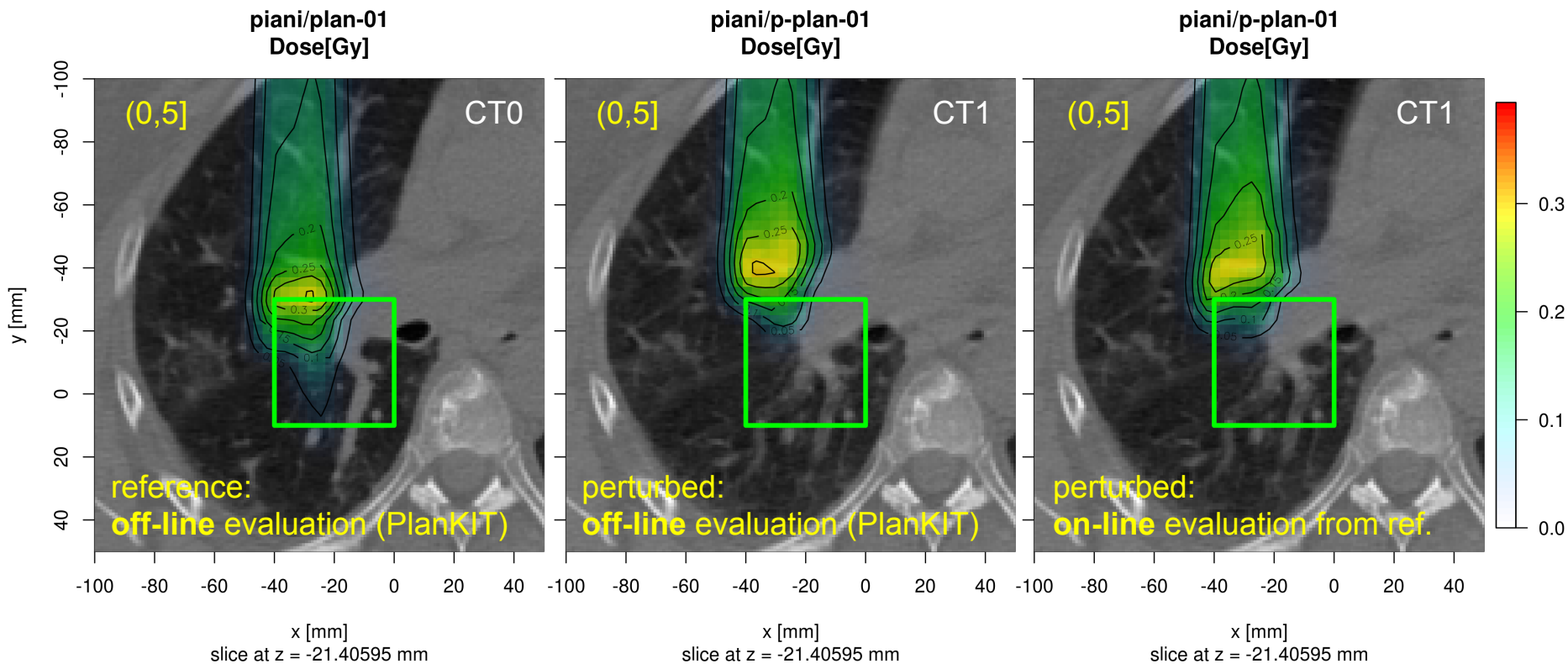
$$S_0 = S(HU(\delta\theta(r)))$$

$$S_1 = S(HU(r))$$
- Equivalent path lengths (EPL) for each ray are evaluated via:

$$\int_0^{r'} S_0(r'')dr'' = \int_0^r S_1(r')dr' \Rightarrow r'(r)$$
- Dose is hence obtained by interpolating the pre-evaluated dose in the EPL grid:

$$D_1(r) = D_0(r')$$

perturbative approach - dose reconstruction via “fast” interpolation



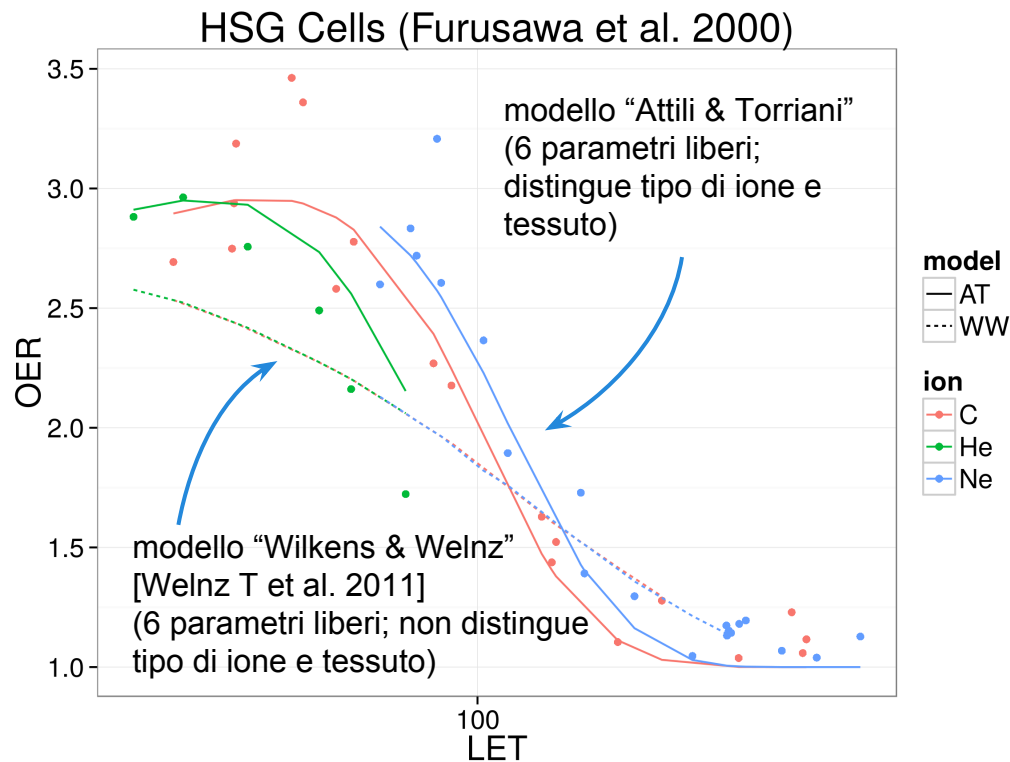
Next steps...

- ***Next steps... (RDH / IRPT / RIDOS)***
 - Studi metodologici sull'impatto di diverse tecniche di mitigazione (gating, 3D repainting, layered repainting, spot sizes, ...) attraverso simulazione di trattamenti a partire da 4D-CT e strutture temporali realistiche dello scanning.
 - Studi metodologici sulla possibilità di ricalcolo della dose ed inclusione di re-ottimizzazione compensativa durante l'irraggiamento (verso un DDS "intelligente") a partire da dati on-line.
 - Implementazione degli algoritmi di calcolo della dose su GPU per calcolo on-line.

Modellizzazione dell'OER nella simulazione dei trattamenti con diversi fasci di ioni

- Modello radiobiologico
- Inclusione nel TPS e studio geometrie semplici
- Applicazione a casi clinici realistici

Modello AT (su dati Furusawa - HSG)



$$OER(S) = D_h(S)/D_a(S)$$

$$D_i(S) = \left(-\alpha_i + \sqrt{\alpha_i^2 - 4\beta_i \ln S} \right) / 2\beta_i$$

$$\alpha_i = \alpha(p_i) = \frac{\alpha_{\max} p_i + \alpha_{\min} K}{p_i + K}$$

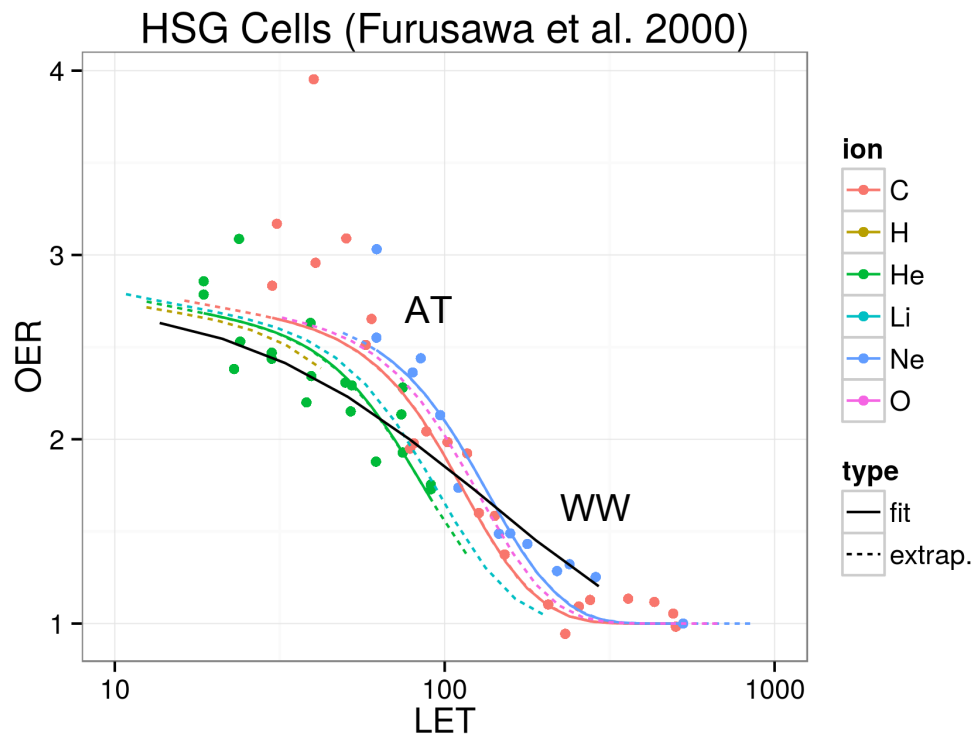
$$\beta_i = \beta(p_i) = \left(\frac{\sqrt{\beta_{\max} p_i} + \sqrt{\beta_{\min} K}}{p_i + K} \right)^2$$

$$\alpha_{\max, \min}(\text{LET}) = \alpha_{\text{MKM}}(\text{LET}, Z | \theta_{\max, \min})$$

$$\beta_{\max, \min}(\text{LET}) = \beta_{\max, \min}^0 = \text{cost.}$$

$$\theta = (\alpha^0, \beta^0, r_n, r_d)$$

Modello AT (su dati Furusawa - V79)

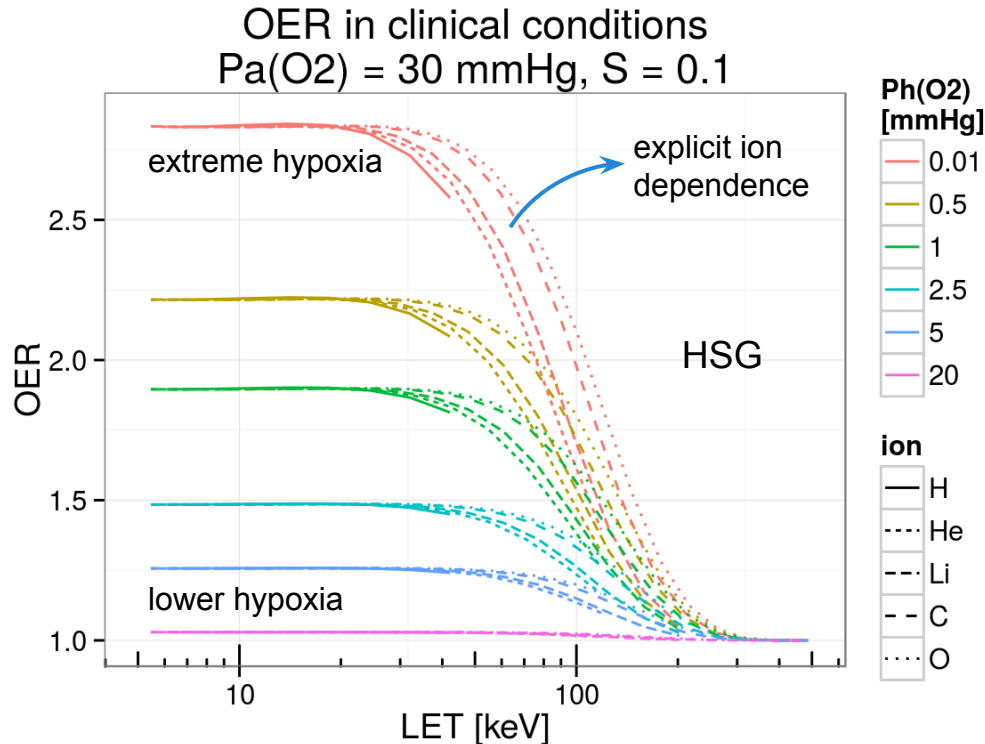


Le curve per gli ioni non presenti nei dati sperimentali vengono estrapolate automaticamente dal modello, usando lo stesso set di parametri del fit.

Parametri:

- $K = 3 \text{ mmHg}$ è fissato dai dati dei fotoni.
- $\alpha_0.\text{max}$, $\beta_0.\text{max}$ (anche questi in linea di principio fissabili dai dati OER dei fotoni).
- $\alpha_0.\text{min}$, $\beta_0.\text{min}$ (anche questi in linea di principio fissabili dai dati OER dei fotoni).
- r_n , r_d (dimensioni nucleo e domini cellulari).

OER vs. pressure



I dati di riferimento *in-vitro* sono normalmente presi alle pressioni parziali di ossigeno:

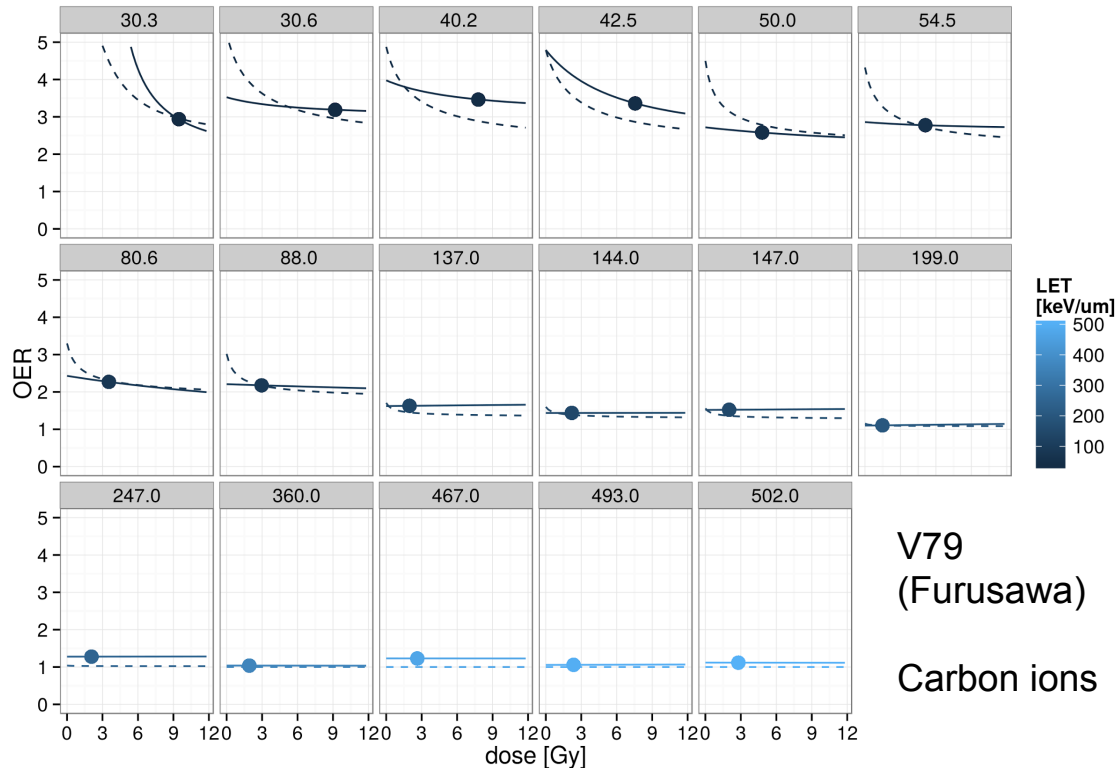
- hypoxic: $p_h = 0.01 \text{ mmHg}$
- aerobic: $p_a = 160 \text{ mmHg}$

Il modello può estrapolare l'OER alle pressioni corrispondenti alle condizioni cliniche:

- hypoxic: $p_h = 0.5 - 20 \text{ mmHg}$
- aerobic: $p_a = 30 \text{ mmHg}$

Il calcolo riportato in figura è fatto considerando un livello di sopravvivenza costante $S = 0.1$, in maniera analoga ai calcoli fatti con i modelli riportati in letteratura.

OER vs. dose per fraction



La modellizzazione dell'OER al variare della dose locale è cruciale nelle applicazioni cliniche e nel calcolo dei piani di trattamento.

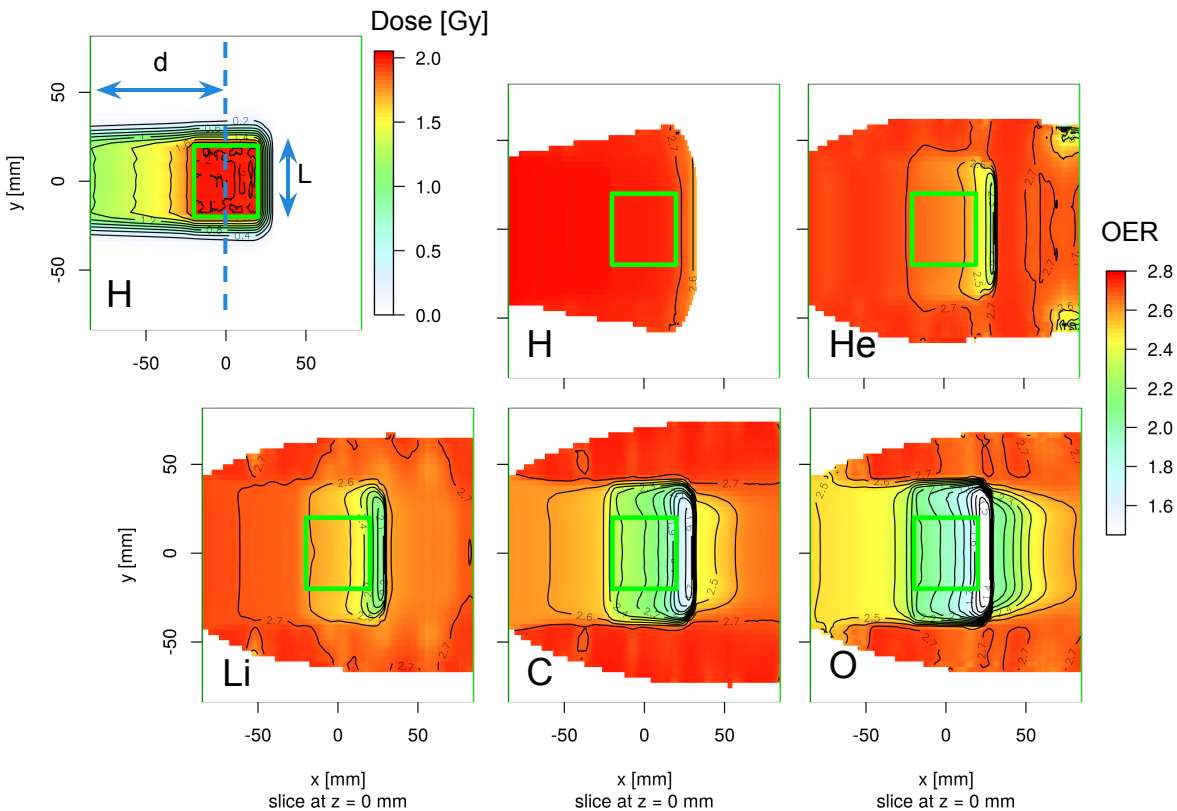
Un limite dei modelli attuali è l'impossibilità di modulare l'OER in funzione della dose. Attualmente i calcoli riportati in letteratura assumono una sopravvivenza costante $S = 0.1$, molto lontana dalle dosi per frazione comunemente usate in clinica.

Il modello AT predice esplicitamente una dipendenza dalla dose, più pronunciata a bassi LET.

plot:

curva continua: dati sperimentali (estr. LQ)
curva tratteggiata: modello AT
dot: dato sperimentale usato nel fit ($S=0.1$)

Calcolo OER per un SOBPs



La modellizzazione dell'OER è stata inclusa nel TPS.

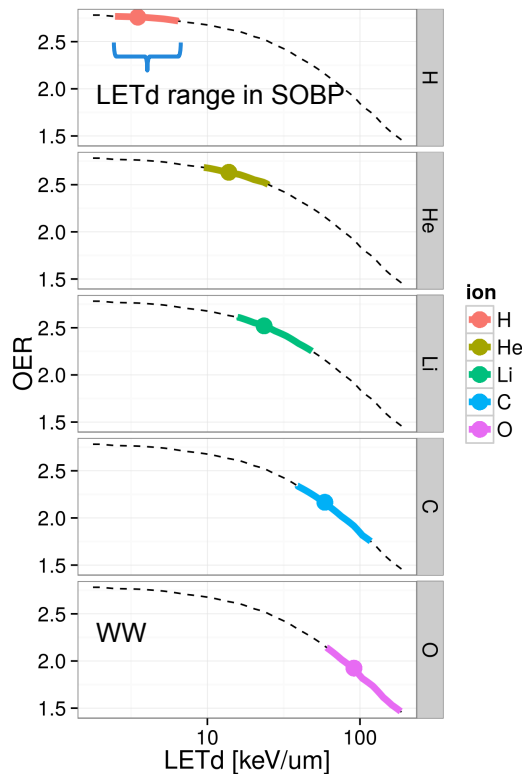
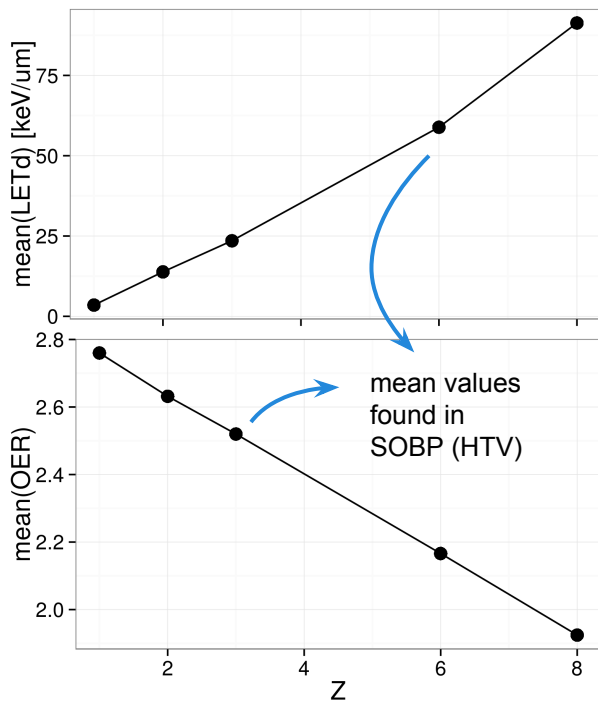
Qui sono riportate le valutazioni per un SOBPs semplice ($L = 40$ mm). Nei plot sono mostrate le distribuzioni di OER calcolate per diversi fasci di ioni.

E' stato assunto un livello di sopravvivenza costante $S = 0.1$, in maniera analoga alle valutazioni riportate in letteratura.

Il calcolo è fatto per le pressioni parziali di ossigeno di riferimento:

- hypoxic: $p_h = 0.01$ mmHg
- aerobic: $p_a = 160$ mmHg

Analisi SOBP



La modellizzazione dell'OER è stata inclusa nel TPS.

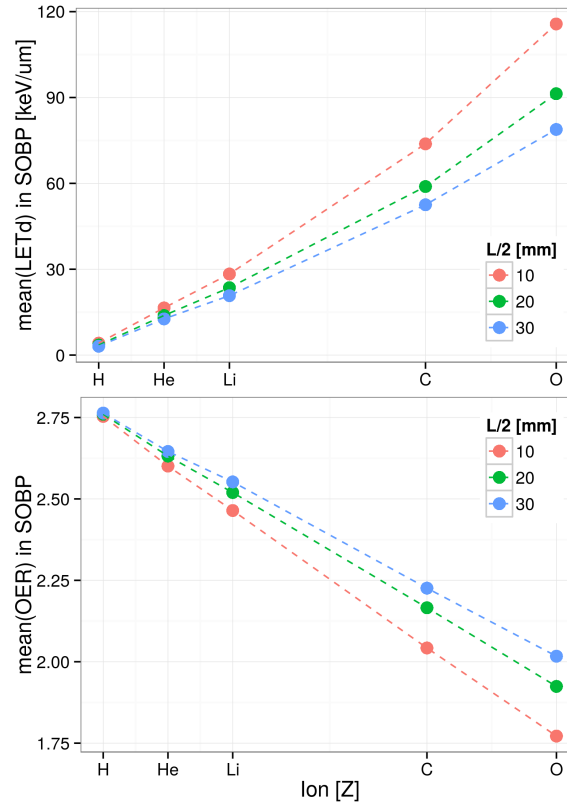
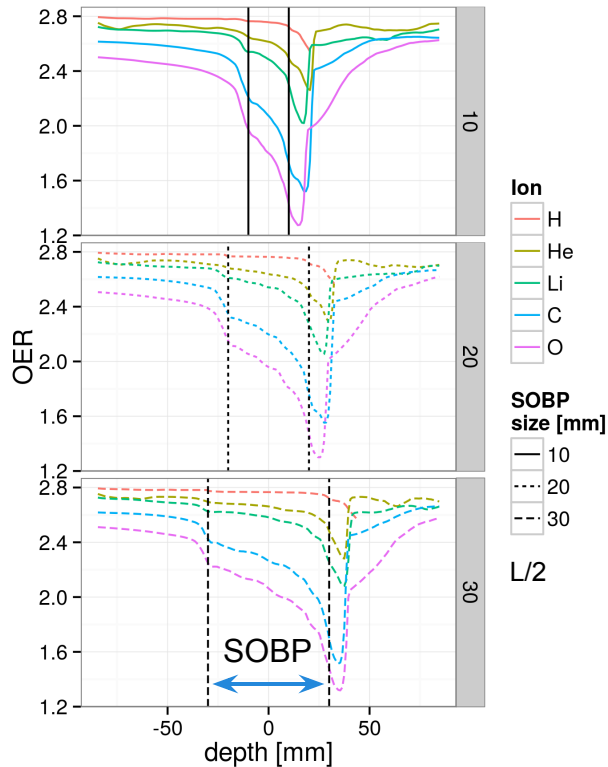
Qui sono riportate le valutazioni per un SOBP semplice ($L = 40$ mm). Nei plot sono mostrate le distribuzioni di OER calcolate per diversi fasci di ioni.

E' stato assunto un livello di sopravvivenza costante $S = 0.1$, in maniera analoga alle valutazioni riportate in letteratura.

Il calcolo è fatto per le pressioni parziali di ossigeno di riferimento:

- hypoxic: $p_h = 0.01$ mmHg
- aerobic: $p_a = 160$ mmHg

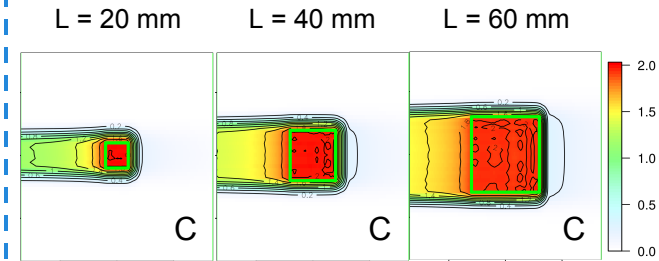
Analisi SOBP - HTV size effect



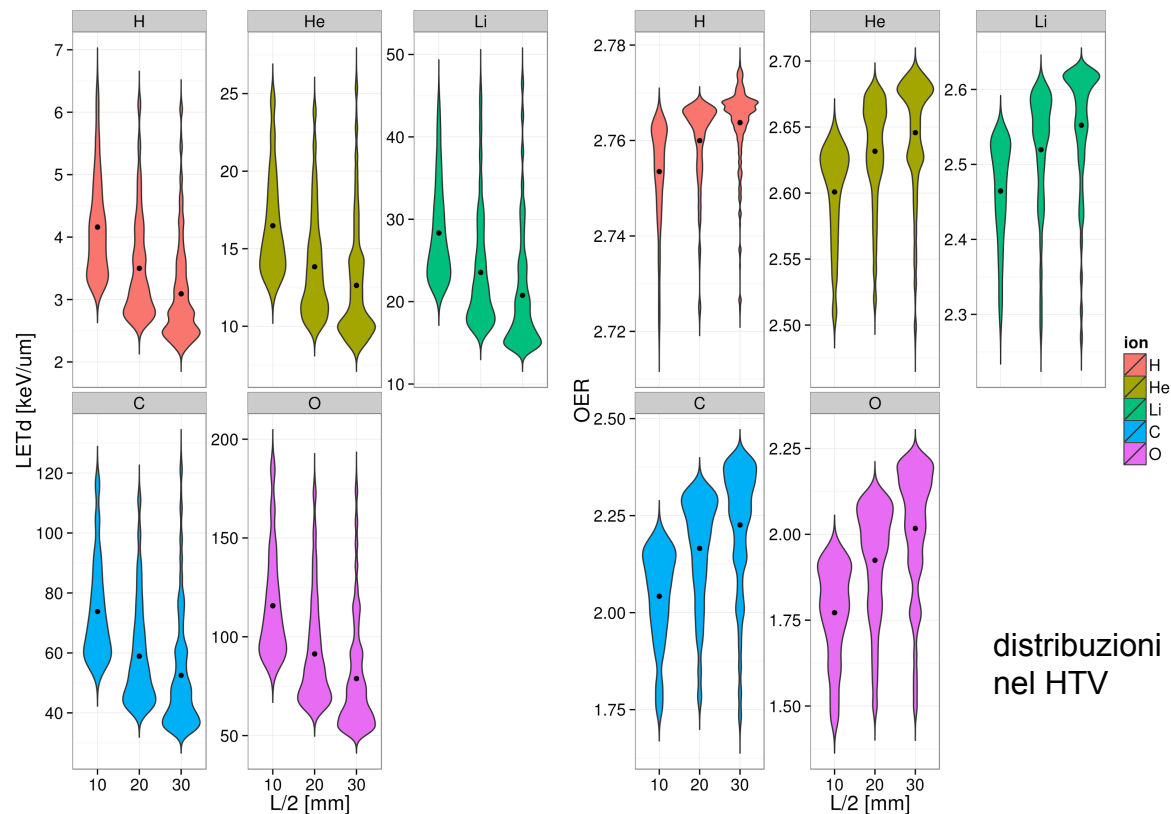
Analisi per valutare il size-effect del volume tumorale ipossico (HTV) per l'OER, fatte variando la dimensione (L) del SOBP:

L = 20, 40, 60 mm

(profondità dell'isocentro: 85 mm)



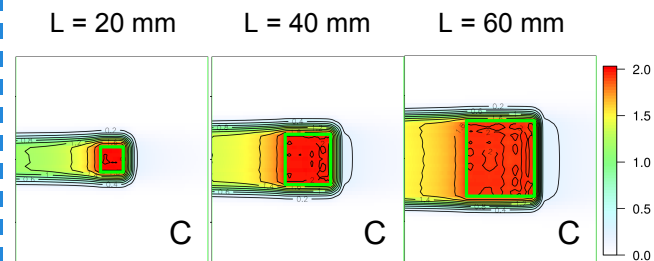
Analisi SOBP - HTV size effect



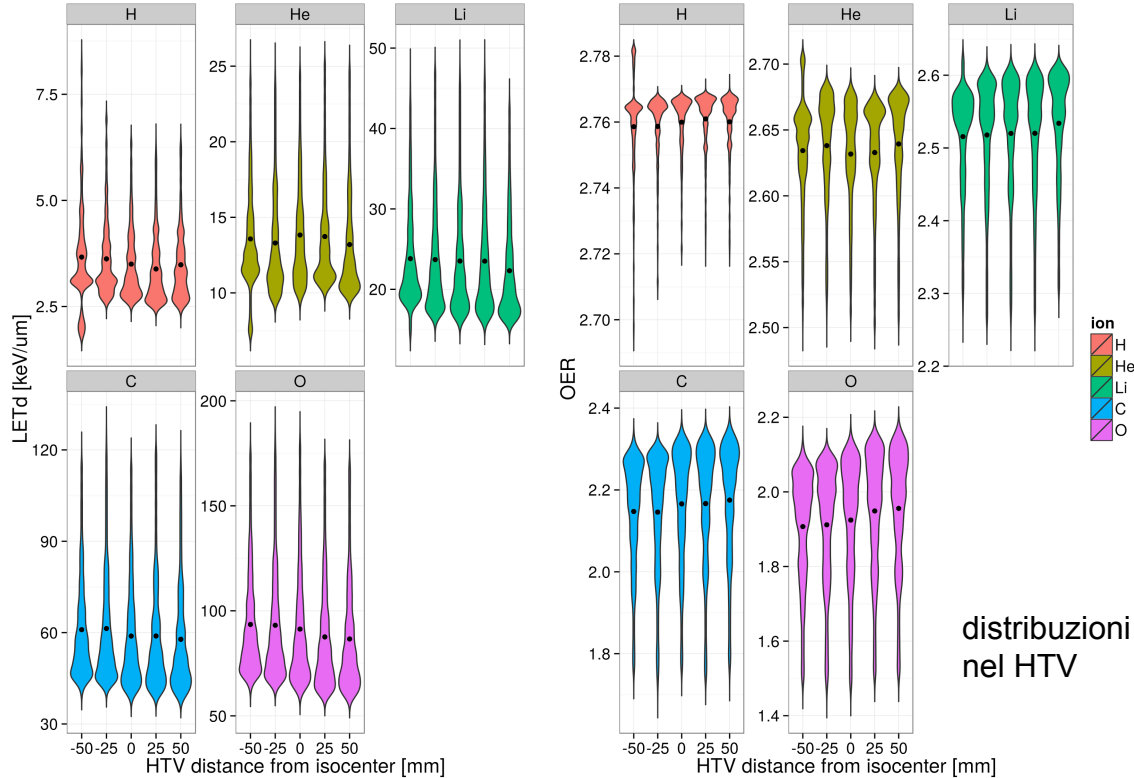
Analisi per valutare il size-effect del volume tumorale ipossico (HTV) per l'OER, fatte variando la dimensione (L) del SOBP:

L = 20, 40, 60 mm

(profondità dell'isocentro: 85 mm)



Analisi SOBP - Range effect



Analisi per valutare il l'effetto della distanza del volume tumorale ipossico (HTV) per l'OER, fatte variando la posizione dell'isocentro (z.iso) del SOBP:

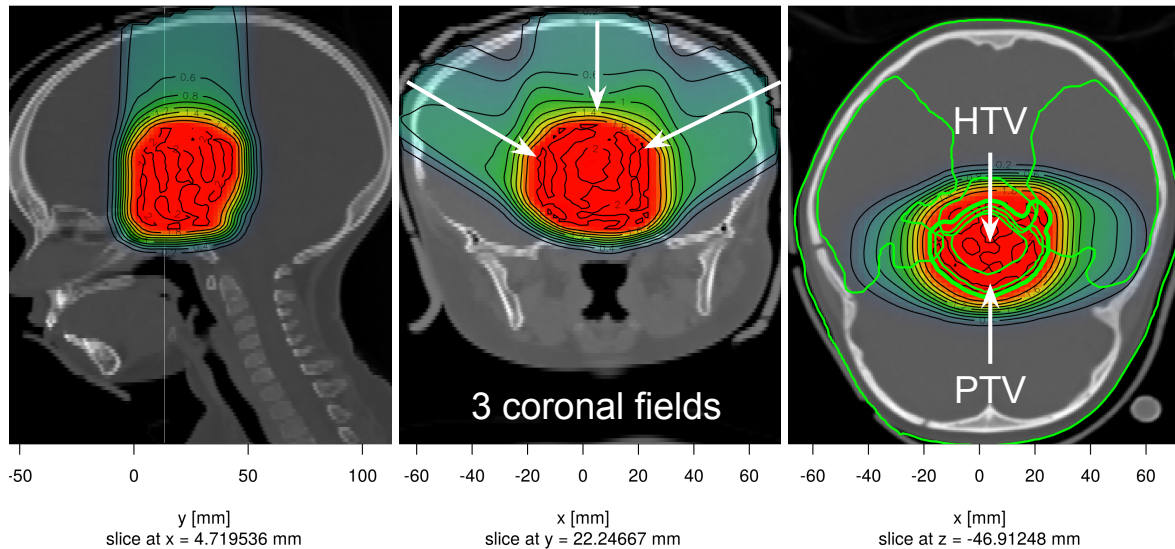
z.iso = -50, -25, 0, +25, +50 mm

(profondità dell'isocentro z.iso=0: 85 mm)

distribuzioni
nel HTV

Applicazione a casi clinici

Caso clinico: brain tumor pediatrico.



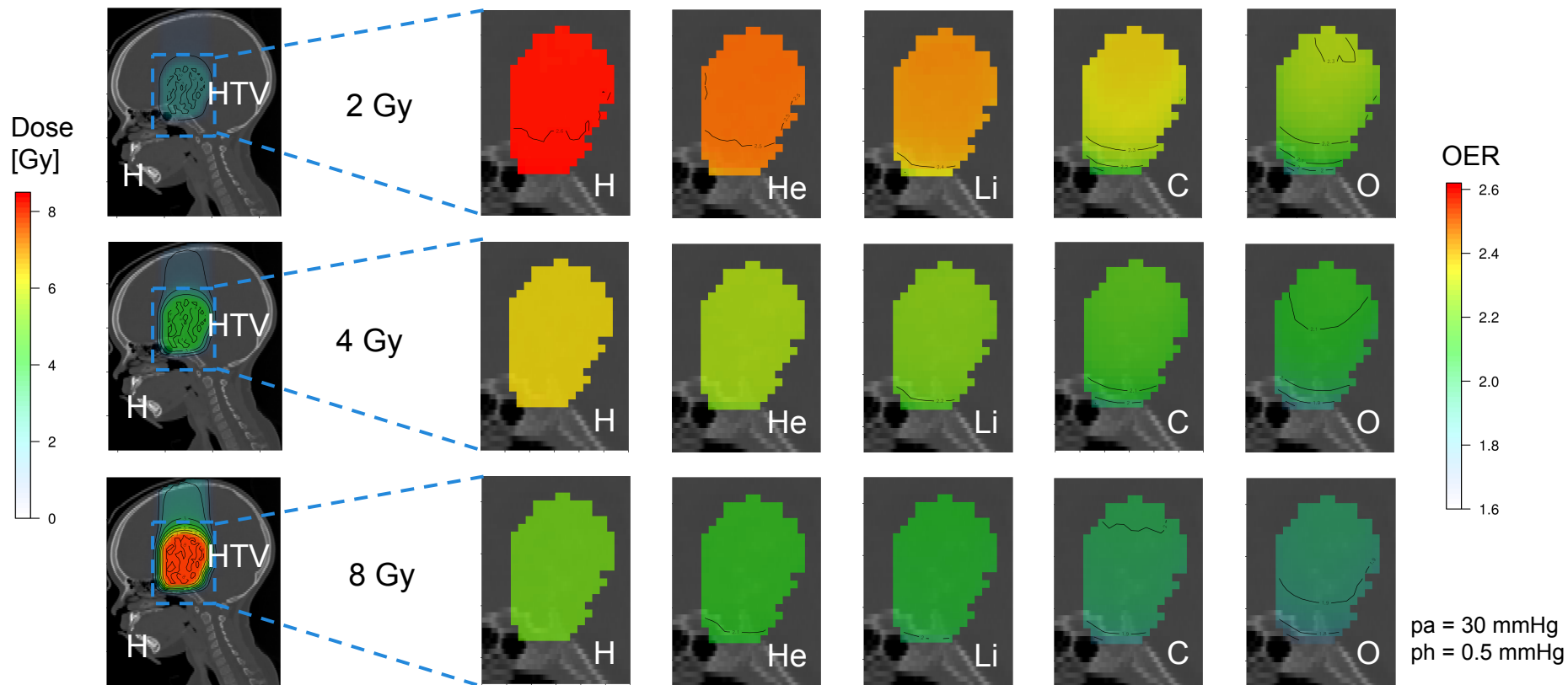
Il paziente è stato trattato con 2, 4, 6 e 8 Gy/fraz.

Il riferimento normossico è $p_a = 30$ mmHg.

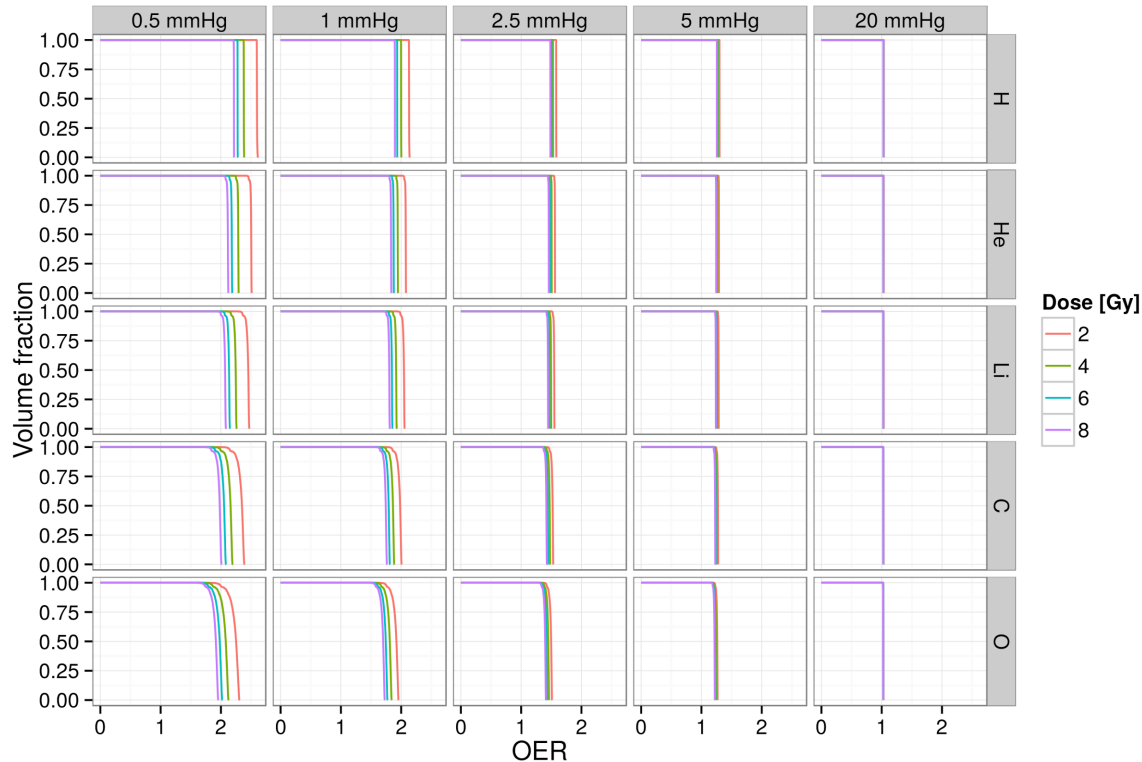
Le mappe di OER sono state calcolate nell'HTV:

- Per diversi fasci di ioni.
- Per $S = 0.1$ fissa e S variabile (dipendente dalla dose biologica).
- Assumendo diversi valori di pressione parziale p_h nel HTV

Piano di trattamento - mappe OER



OER volume histograms



Le mappe di OER sono state calcolate nell'HTV per diverse ipotesi di livelli di ipossia:

- $ph = 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 20.0$ mmHg
- $S = S(\text{Dose} \times \text{RBE}.a)$

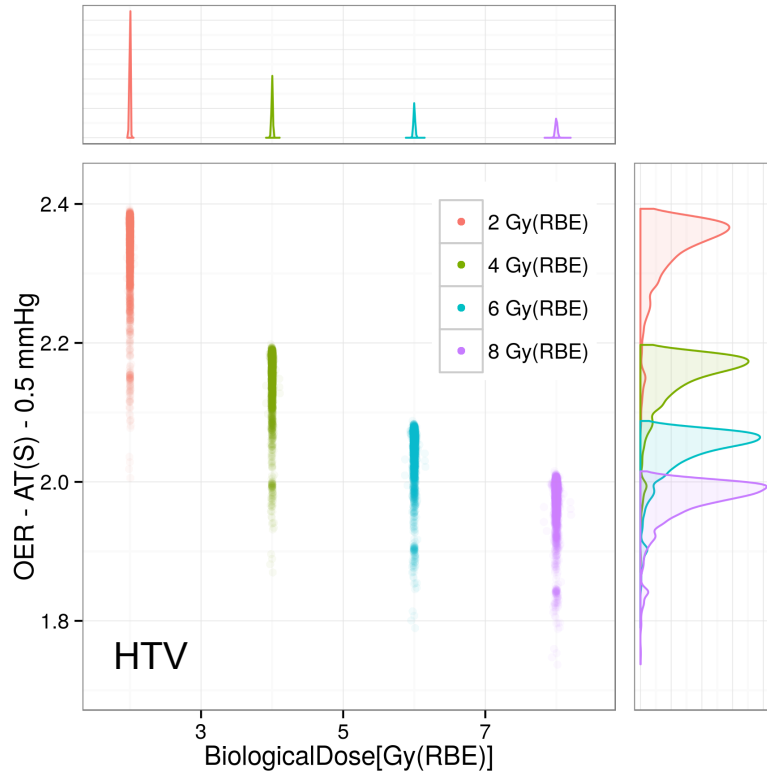
Dove RBE.a è l'RBE di riferimento calcolata assumendo condizioni normossiche ($ph = 30$ mmHg).

I DVH della dose equivalente sono stati calcolati rimodulando l'RBE per tener conto del livello di ipossia:

$$\text{RBE}.h(D) = \text{RBE}.a(D) / \text{OER}(D)$$

$$D.\text{eq} = D \times \text{RBE}.h(D)$$

Dose (RBE/OER) volume histograms



Esempio di distribuzioni di OER nel HTV per diversi livelli di dose pianificati nel PTV.

(irraggiamento con ion carbonio)

Le mappe di OER sono state calcolate nell'HTV per diverse ipotesi di livelli di ipossia:

- $ph = 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 20.0$ mmHg
- $S = S(\text{Dose} \times \text{RBE}.a)$

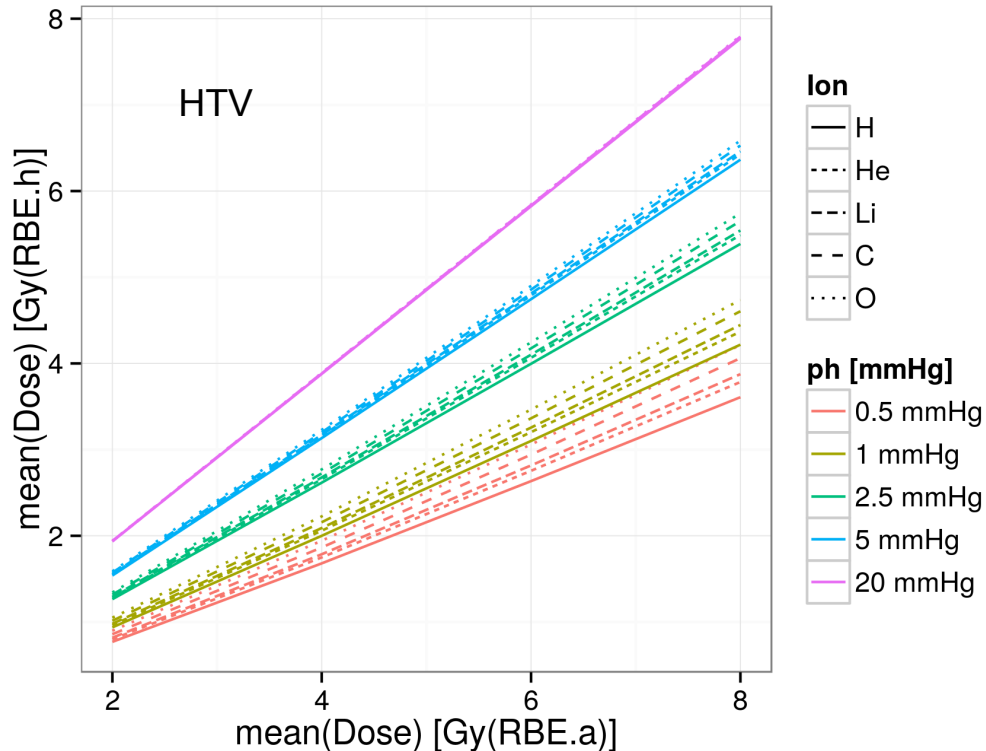
Dove RBE.a è l'RBE di riferimento calcolata assumendo condizioni normossiche ($ph = 30$ mmHg).

I DVH della dose equivalente sono stati calcolati rimodulando l'RBE per tener conto del livello di ipossia:

$$\text{RBE}.h(D) = \text{RBE}.a(D) / \text{OER}(D)$$

$$D.\text{eq} = D \times \text{RBE}.h(D)$$

Dose (RBE/OER) volume histograms



Le mappe di OER sono state calcolate nell'HTV per diverse ipotesi di livelli di ipossia:

- $ph = 0.5, 1.0, 2.5, 5.0, 20.0$ mmHg
- $S = S(\text{Dose} \times \text{RBE.a})$

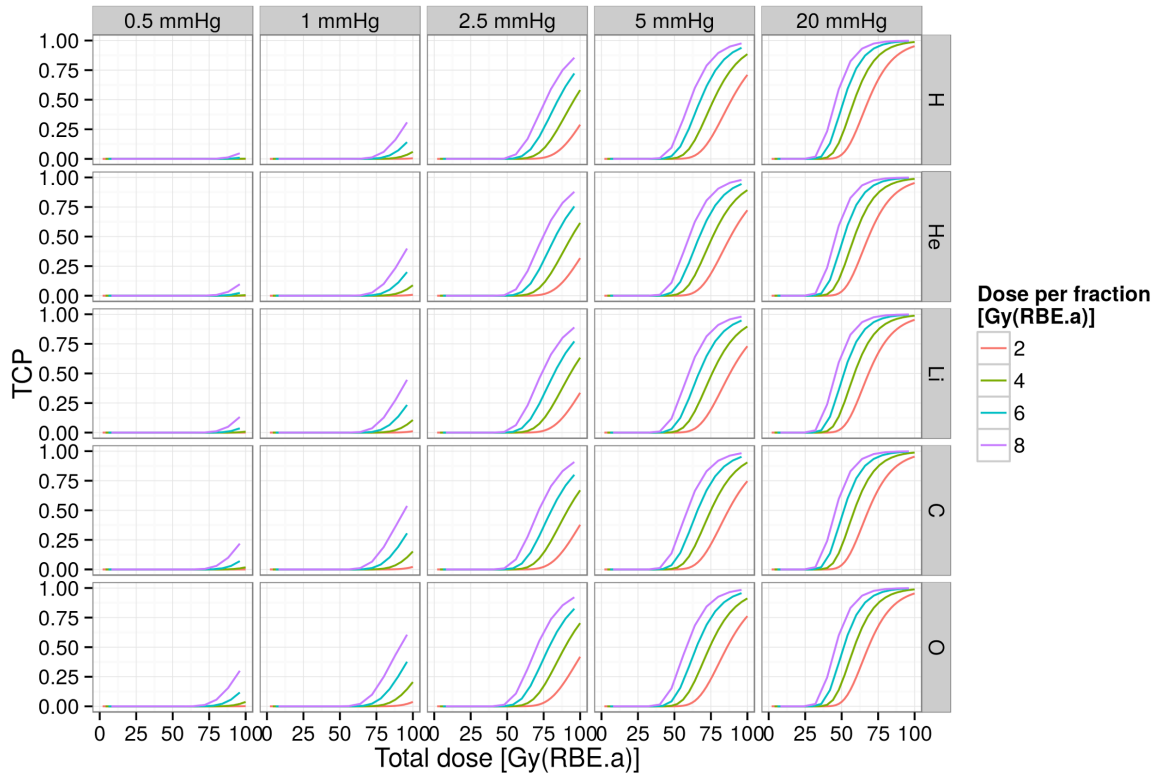
Dove RBE.a è l'RBE di riferimento calcolata assumendo condizioni normossiche ($ph = 30$ mmHg).

I DVH della dose equivalente sono stati calcolati rimodulando l'RBE per tener conto del livello di ipossia:

$$\text{RBE.h}(D) = \text{RBE.a}(D) / \text{OER}(D)$$

$$D.\text{eq} = D \times \text{RBE.h}(D)$$

Tumor Control Prob. with hypoxia



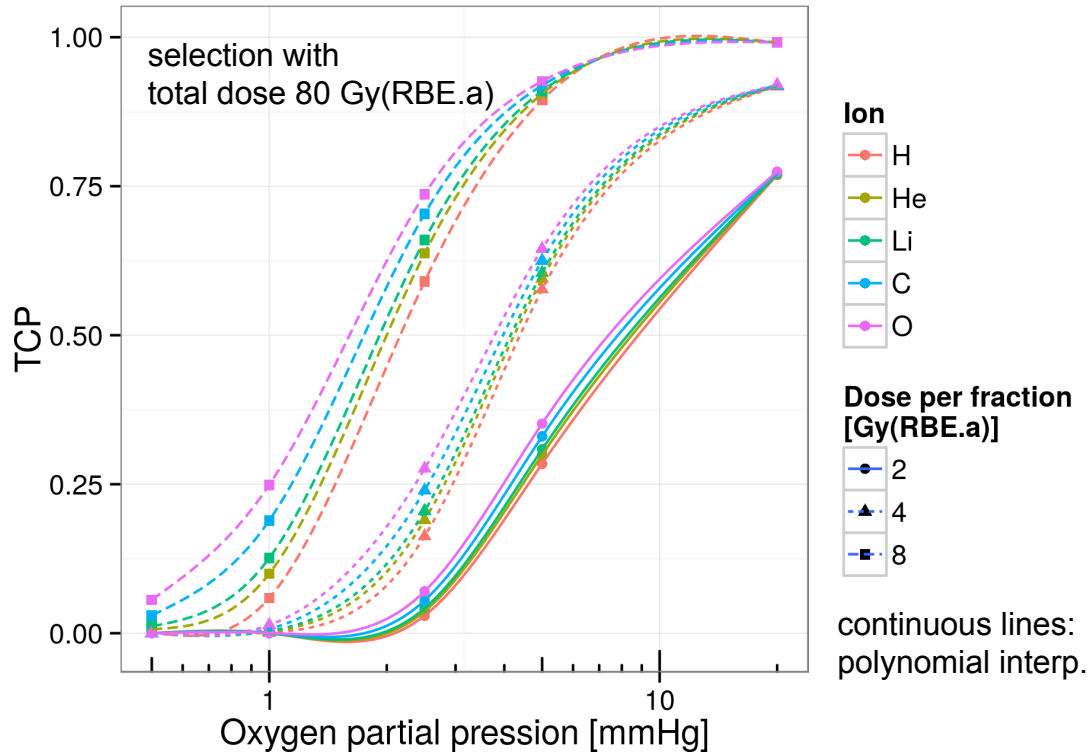
La dose equivalente isoeffetto alle condizioni normossiche è usata per valutare le curve TCP.

La pianificazione di riferimento è fatta assumendo una condizione non ipossica per il tumore.

La valutazione indica la perdita di controllo tumorale in caso di ipossia non propriamente presa in considerazione, in funzione di:

- pressione parziale di ossigeno
- tipo di ione
- dose totale
- dose per frazione

Tumor Control Prob. with hypoxia



La dose equivalente isoeffetto alle condizioni normossiche è usata per valutare le curve TCP.

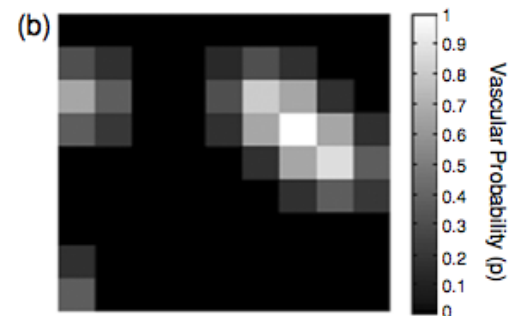
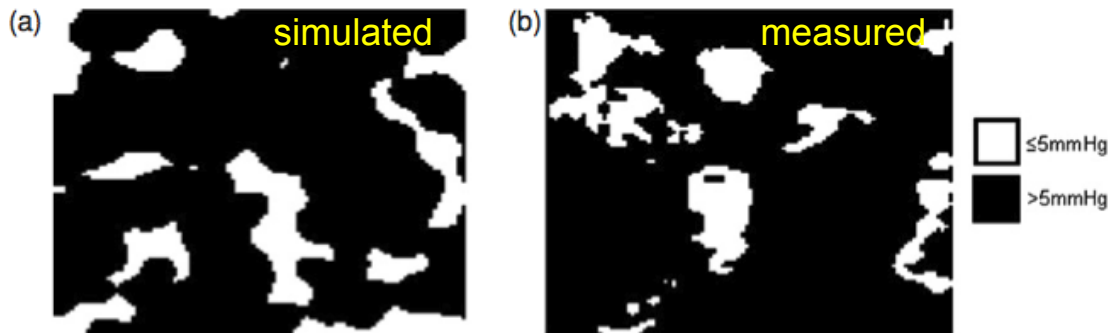
La pianificazione di riferimento è fatta assumendo una condizione non ipossica per il tumore.

La valutazione indica la perdita di controllo tumorale in caso di ipossia non propriamente presa in considerazione, in funzione di:

- pressione parziale di ossigeno
- tipo di ione
- dose totale
- dose per frazione

Next steps...

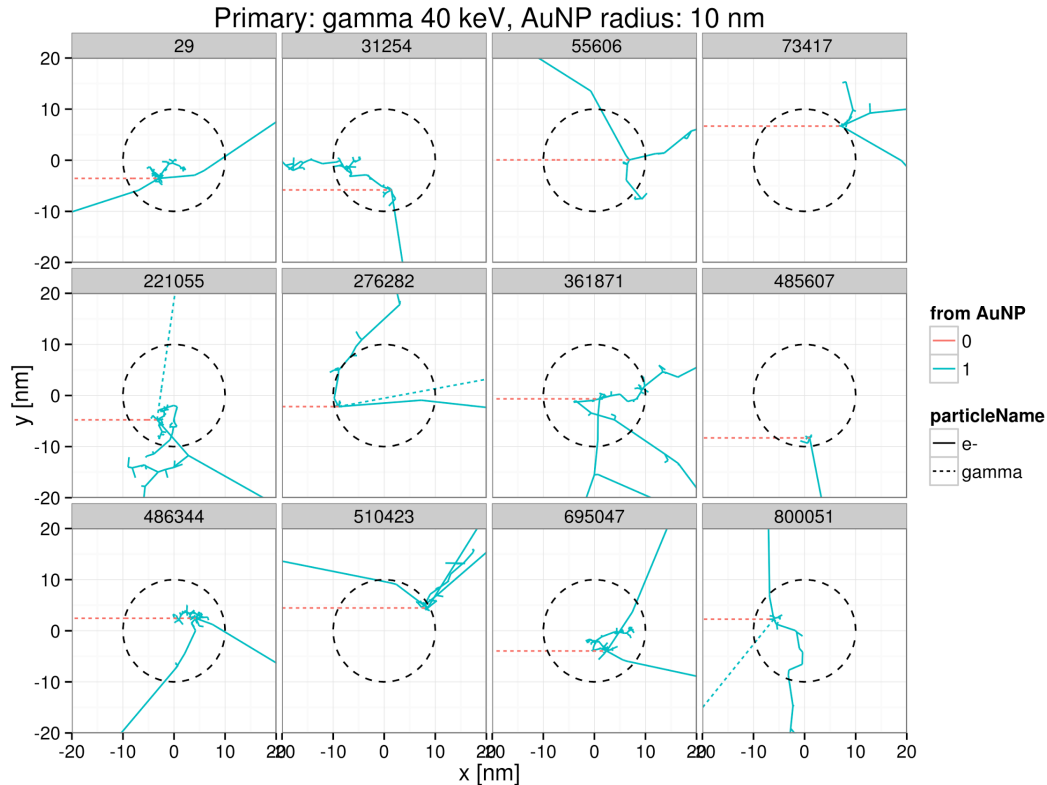
- Benchmark di altri dati radiobiologici (inclusi dati da fotoni).
- Analisi di una coorte di pazienti.
- Studio al variare delle dimensioni dell'HTV nel paziente (incluse variazioni inter-frazione).
- Approccio statistico sulle mappe di pressione parziale: ottimizzazione biol. robusta per valutare diversi scenari compatibili con i dati di imaging funzionale.



Modellizzazione della “nano-Amplified Targeted Therapy” (nATT)

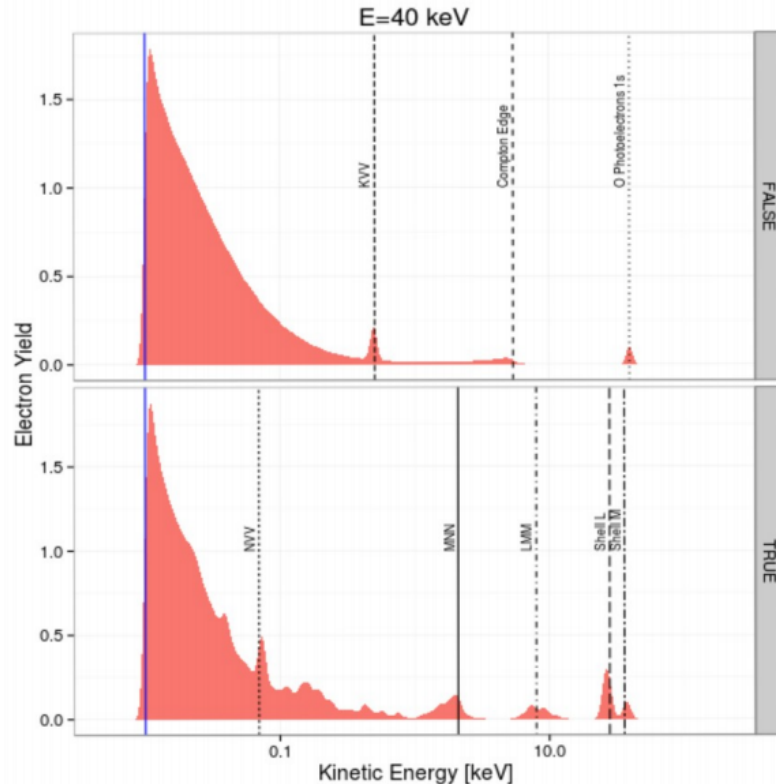
- Simulazioni MC del rilascio di dose da GNP
- Modellizzazione radiobiologica
- Applicazione a piani di trattamento

Simulazioni MC delle GNP



- Physics MC simulations (Geant4-DNA)
- single GNP:
 - projectile: protons, gammas
 - different energies
 - different GNP sizes
- Sampled data:
 - phase space of secondaries generated in the GNP
 - phase space on GNP surface
 - dose distribution from secondaries around the GNP

Simulazioni MC delle GNP



e- energy spectra

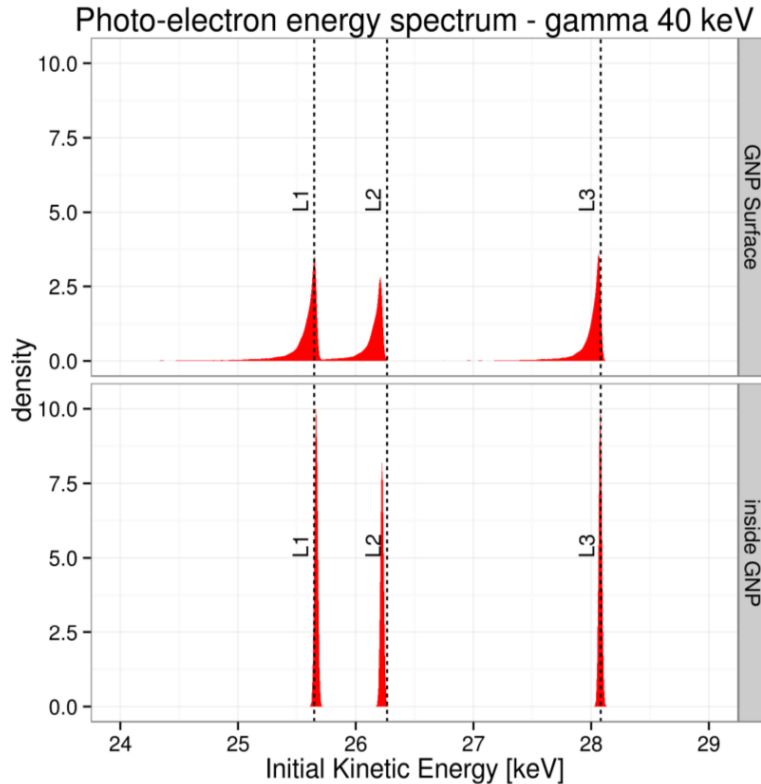
from Water

particleName
e-

from GNP

- Physics MC simulations (Geant4-DNA)
- single GNP:
 - projectile: protons, gammas
 - different energies
 - different GNP sizes
- Sampled data:
 - phase space of secondaries generated in the GNP
 - phase space on GNP surface
 - dose distribution from secondaries around the GNP

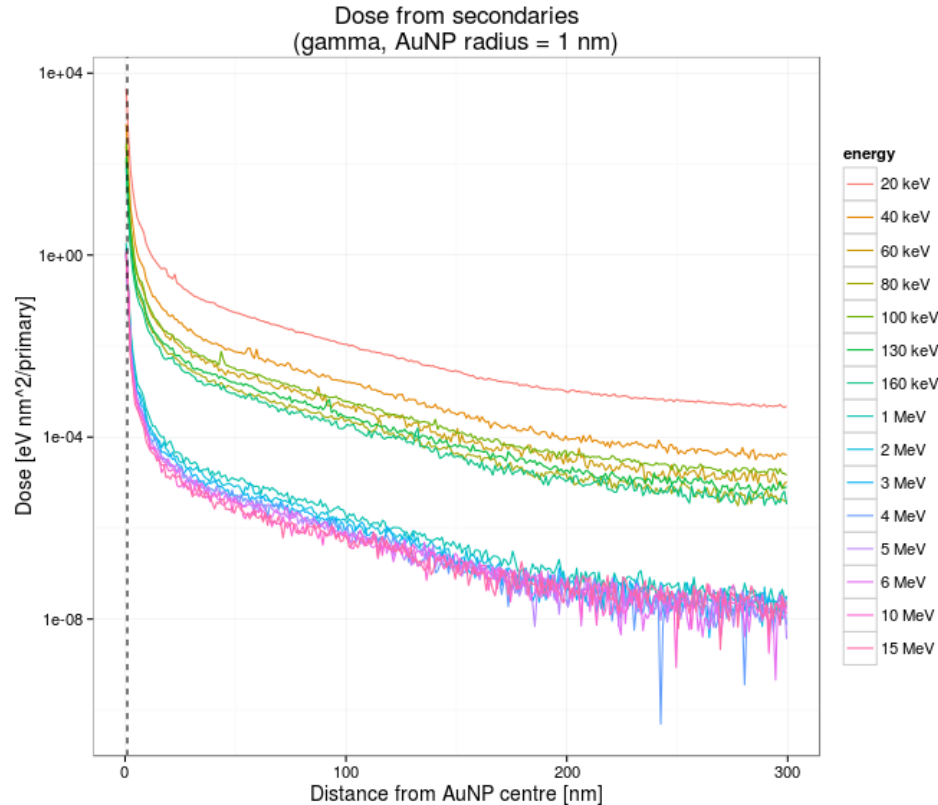
Simulazioni MC delle GNP



dettaglio dello
spazio delle fasi

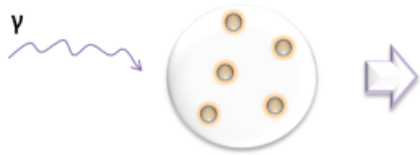
- Physics MC simulations (Geant4-DNA)
- single GNP:
 - projectile: protons, gammas
 - different energies
 - different GNP sizes
- Sampled data:
 - phase space of secondaries generated in the GNP
 - phase space on GNP surface
 - dose distribution from secondaries around the GNP

Simulazioni MC delle GNP



- Physics MC simulations (Geant4-DNA)
- single GNP:
 - projectile: protons, gammas
 - different energies
 - different GNP sizes
- Sampled data:
 - phase space of secondaries generated in the GNP
 - phase space on GNP surface
 - dose distribution from secondaries around the GNP

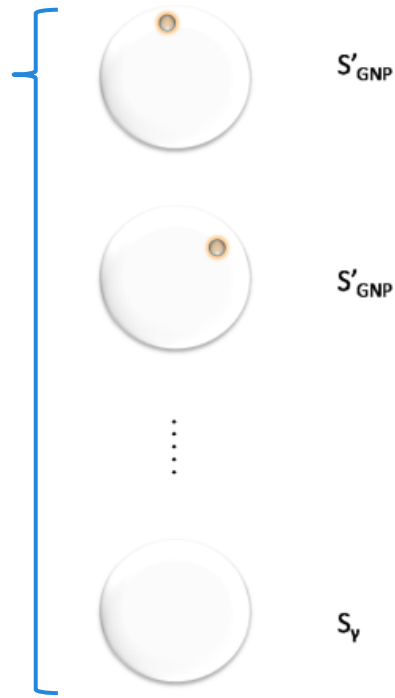
Modello “additivo” basato sul LEM



$$S = S_\gamma \times_{MF} S_{GNP} = S_\gamma \times_{MF} \prod_j^{N_{GNP}} S_{GNP}^{(j)}$$

$$S_{GNP} = \langle S_{GNP}^{(c)} \rangle = \frac{1}{N_c} \sum_{c=1}^{N_c} \exp \left(- \sum_j^{N_{GNP}} N_{leth}^{(j,c)} \right)$$

N_{leth} and S_{GNP} are stochastic variables (depending on the Poisson probability to observe one or more ionizations). A closed analytical formulation was also derived for the averaged quantities of the model.

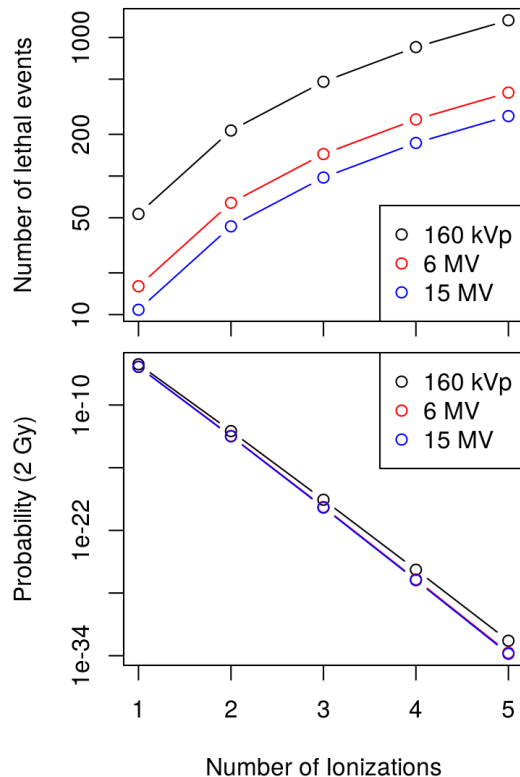
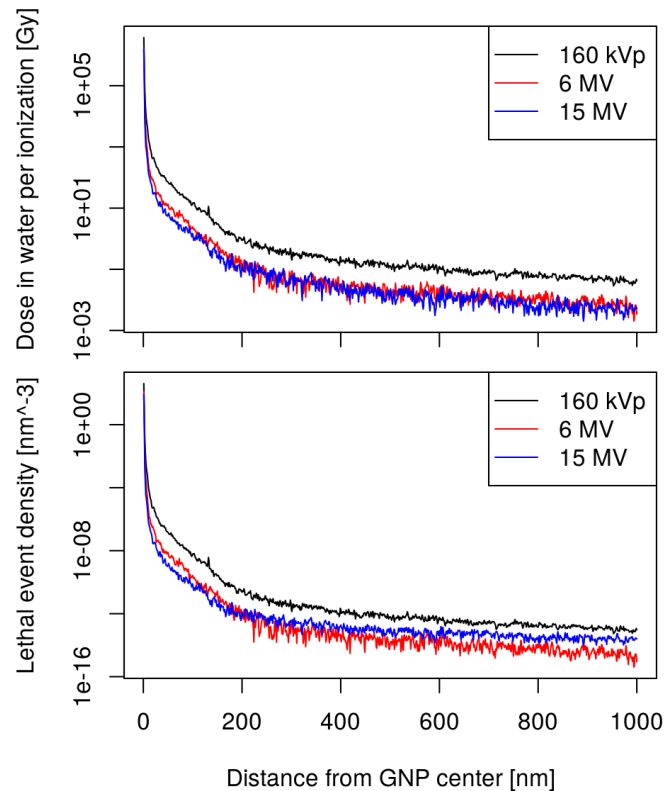


A relatively simple model, based on the local effect model (LEM), here called Additive Model (LEM-AM), was formulated by considering the nanoparticles in the cells as non-synergistically dependent.

In this approximation it is assumed that an uniform distribution of gold nanoparticles inside the cell nucleus can be described by a system containing a certain number of nanoparticles which are independent to one another i.e., whose associated induced dose distributions do not overlap significantly with one another.

This approximation is justified by the very low ionization rates estimated per GNP.

Calcolo di N_{leth}

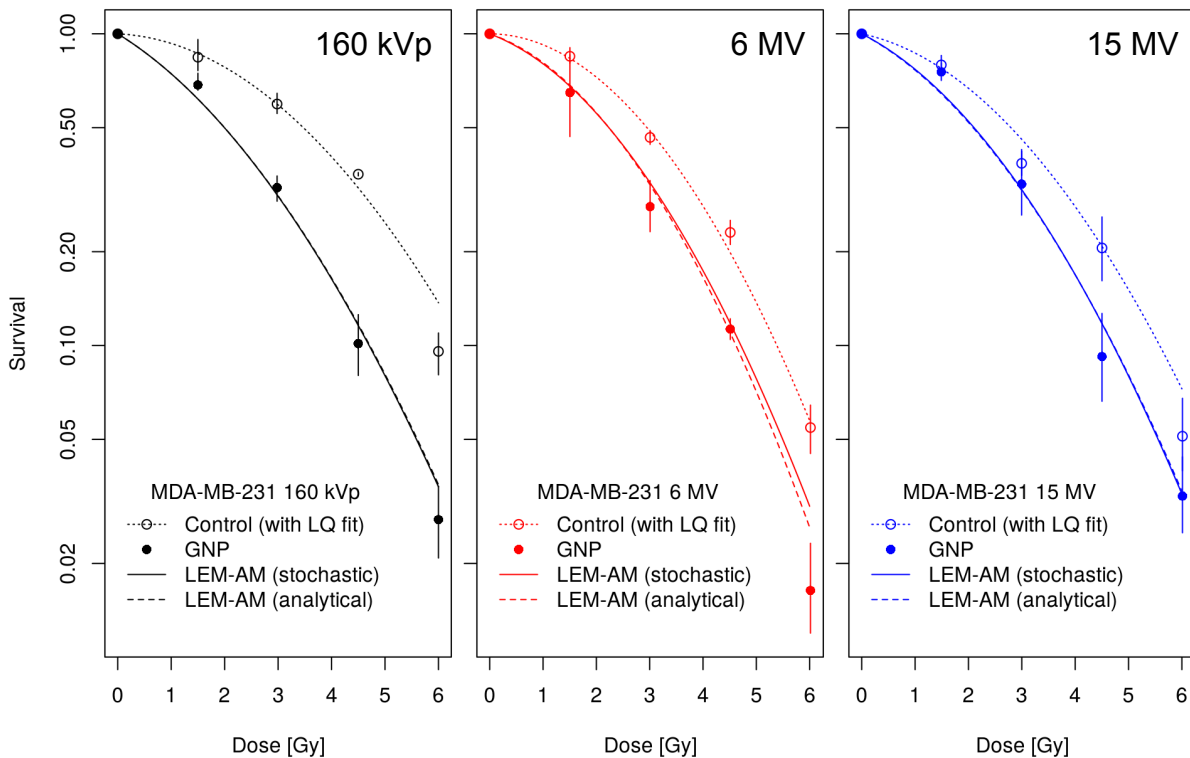


Il numero di eventi letali per ionizzazione di una singola GNP è calcolato secondo un approccio di effetto locale (LEM):

$$N_{leth} = -\frac{1}{V_N} \int \ln[S_\gamma(D(r))] dr$$

$$= \frac{1}{V_N} \int (\alpha_\gamma D(r) + \beta_\gamma D^2(r)) dr$$

Benchmark su dati sperimentali



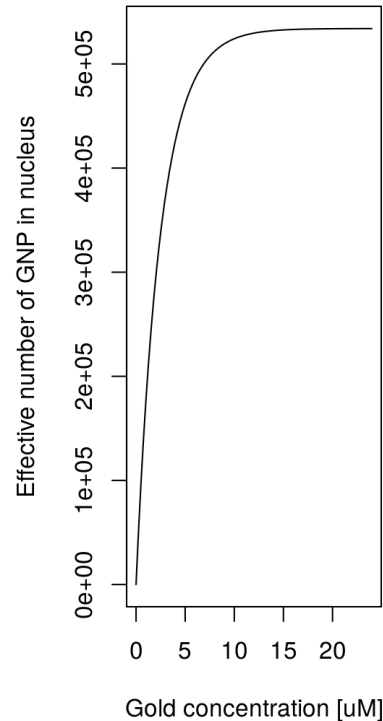
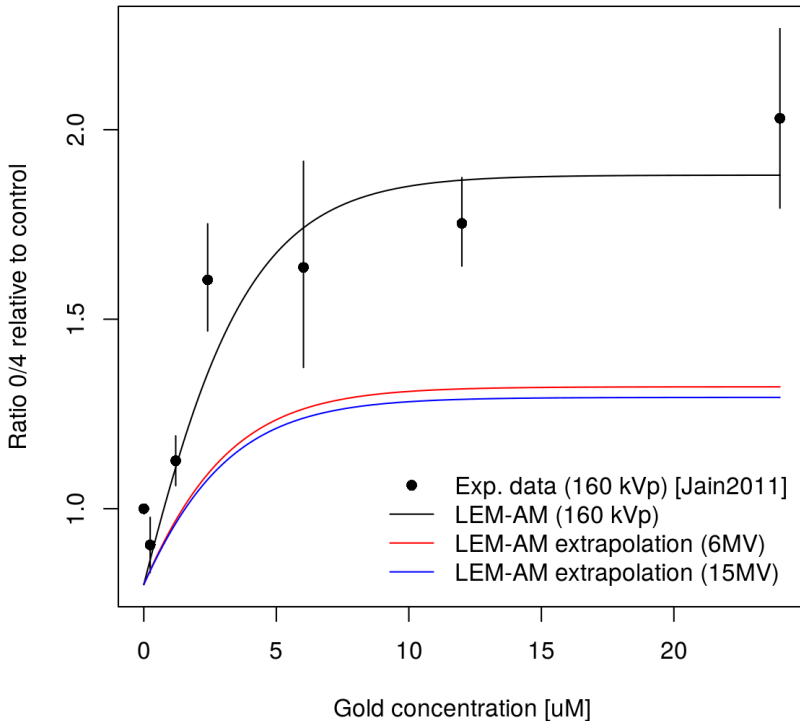
Benchmark del modello LEM-AM (sia come calcolo stocastico sia nella formulazione analitica) sulle curve di sopravvivenza di cellule **MDA-MB-231** (carcinoma alla mammella) [Jain S et al. (2011) Int J Radiat Oncol 79] irradiate con fotoni:

- 160 kVp
- 6 MV
- 15 MV

Tutte le cellule sono state trattate con la stessa concentrazione nominale d'oro ($\rho = 12 \mu\text{M}$)

I dati per le diverse energie sono stati quindi fittati simultaneamente con **un solo** parametro libero per il modello: N_{GNP} ($N_{\text{GNP}} \sim 5.6 \times 10^5$)

Radiosens. vs concentrazione d'oro

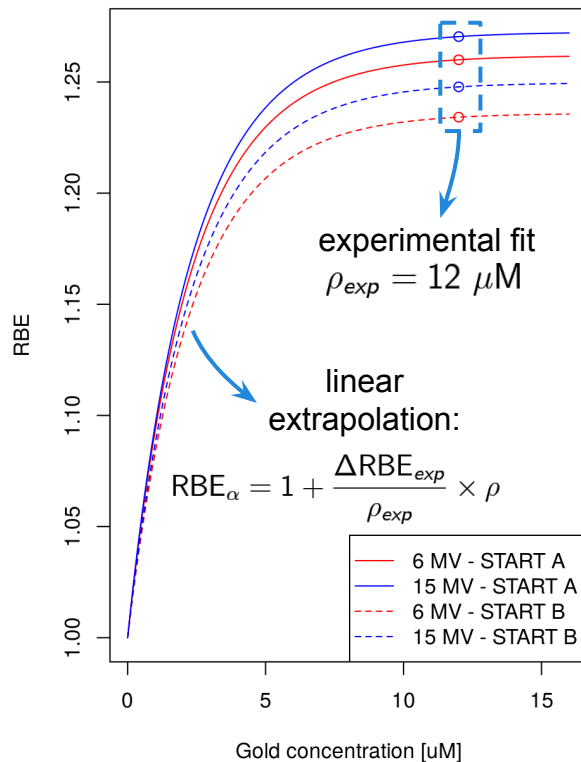
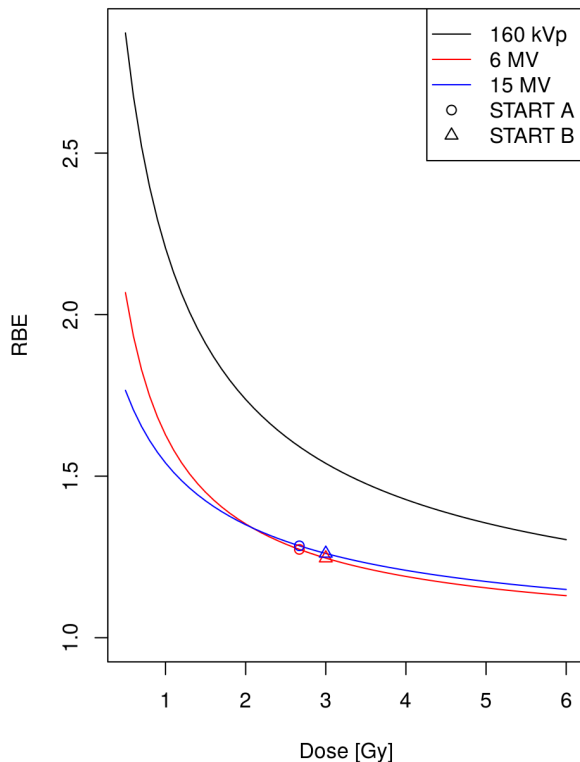


Il modello permette di estrapolare l'andamento della risposta biologica in funzione della concentrazione d'oro nominale (ρ), attraverso il parametro $N_{\text{GNP}} = N_{\text{GNP}}(\rho)$.

Per tener conto della saturazione ad alte concentrazioni, è stato assunto un andamento asintotico esponenziale:

$$N_{\text{GNP}}(\rho) \sim (1 - \exp(k\rho))$$

Efficacia biologica relativa



Il modello analitico permette una semplice estrapolazione dell'RBE (efficacia relativa alla dose in assenza di GNP) in funzione della concentrazione di GNP:

$$\text{RBE} = \frac{R}{2D} \left(-1 + \sqrt{1 + \frac{4}{R} \left(\text{RBE}_\alpha D + \frac{D^2}{R} \right)} \right)$$

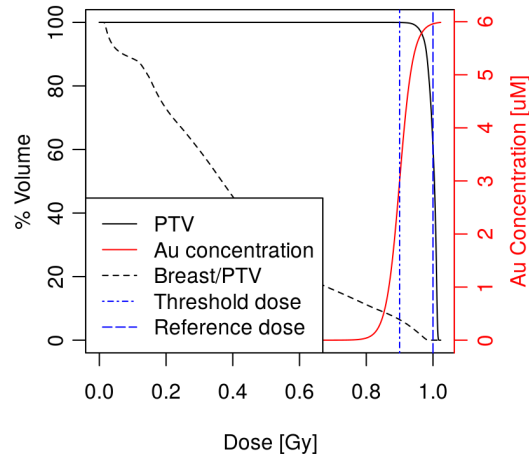
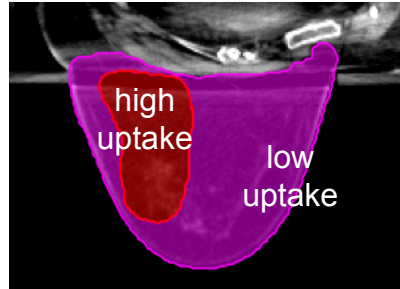
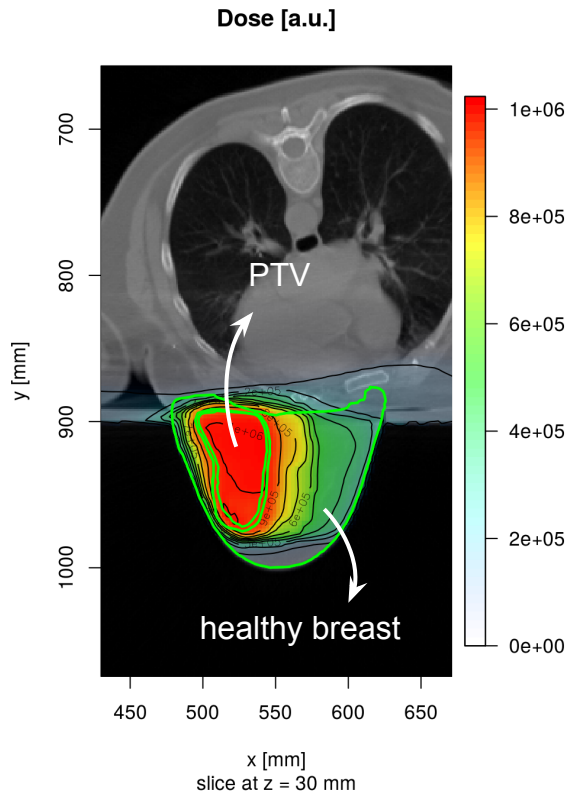
$$\text{RBE}_\alpha = 1 + \frac{\bar{N}_{ion}^0 N_{GNP}}{\alpha_\gamma}$$

$$R = \alpha_\gamma / \beta_\gamma$$

Le dosi per frazione di riferimento considerate sono corrispondenti ai trial:

- **START A** (D = 2.67 Gy)
- **START B** (D = 3.00 Gy)

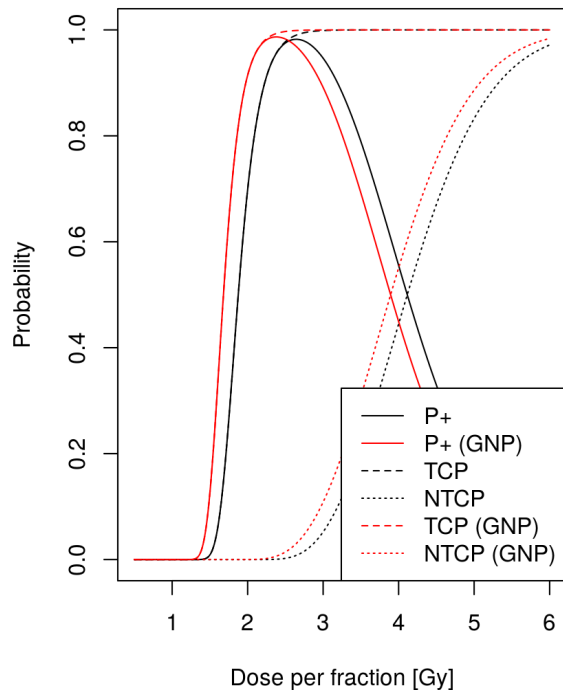
Applicazione a casi clinici



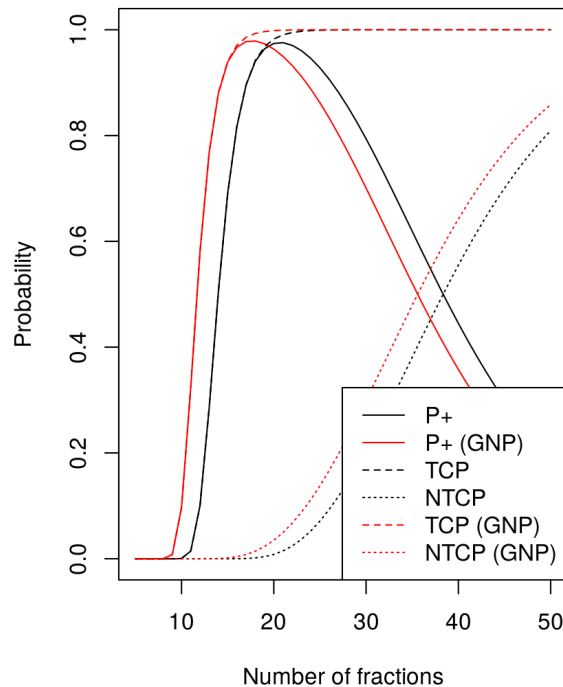
- A simple logistic model was used to parametrize the uptake in a real patient's differentiating tumor and healthy regions.
 - Different “uptake scenarios” were considered.
- The irradiation of 6 MV and 15 MV gamma was planned and simulated with and without GNPs (two breast cancer cases). (TPS used: Eclipse)
- A preliminary analysis of TCP/NTCP was performed.

Applicazione a casi clinici

Number of fractions: 27



Dose per fraction: 3.25 Gy



Analisi preliminare TCP/NTCP utilizzando un modello poissoniano basato sul *relativity serial model* (parametri delle curve di risposta presi dalla letteratura [Mavroidis et al. 2013])

Nelle figure è riportato un esempio di curve TCP/NTCP e P+, calcolate per un trattamento con 6 MV nell'ipotesi di concentrazione massima nel target tumorale **max(rho) = 6 uM**.

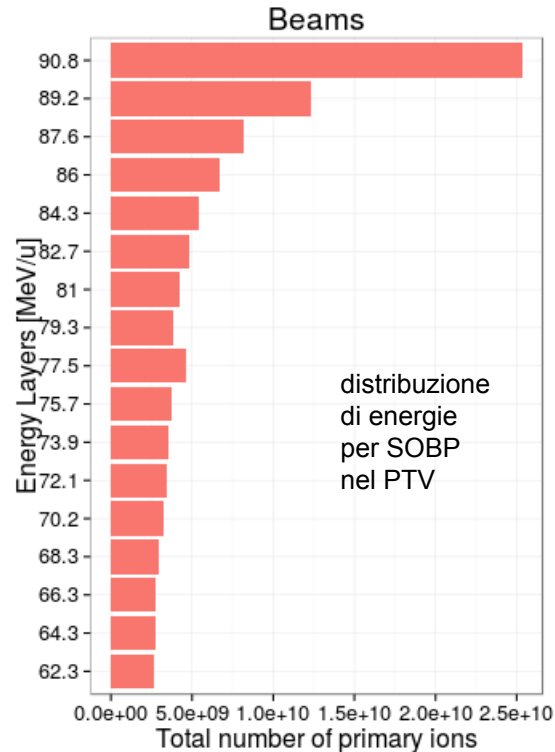
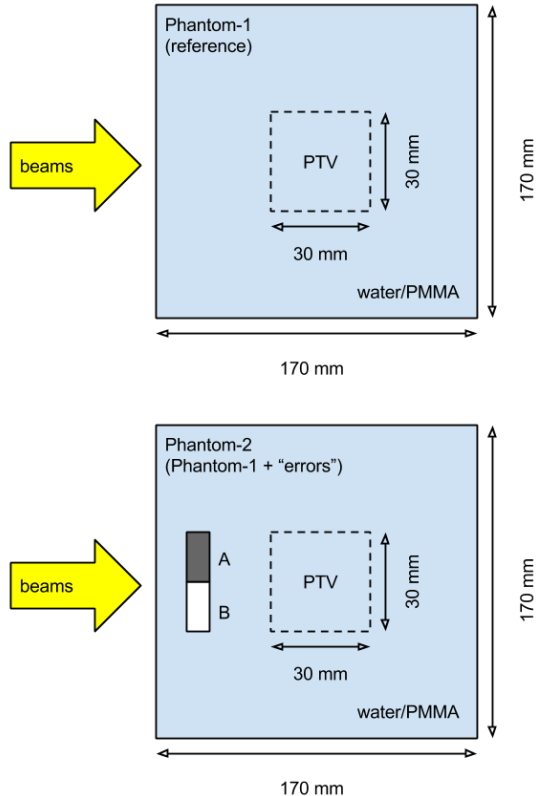
Next steps...

- ***Next steps... (RDH)***
 - Misura ed inclusione dati ROS nelle simulazioni (simulazioni radiochimiche via Geant4-DNA)
 - Misura ed inclusione dati di uptake da PET.
 - Valutazione impatto clinico tramite simulazioni di una serie di piani di trattamento in presenza di GNP.

Estensione algoritmi TPS per calcolo attività PET

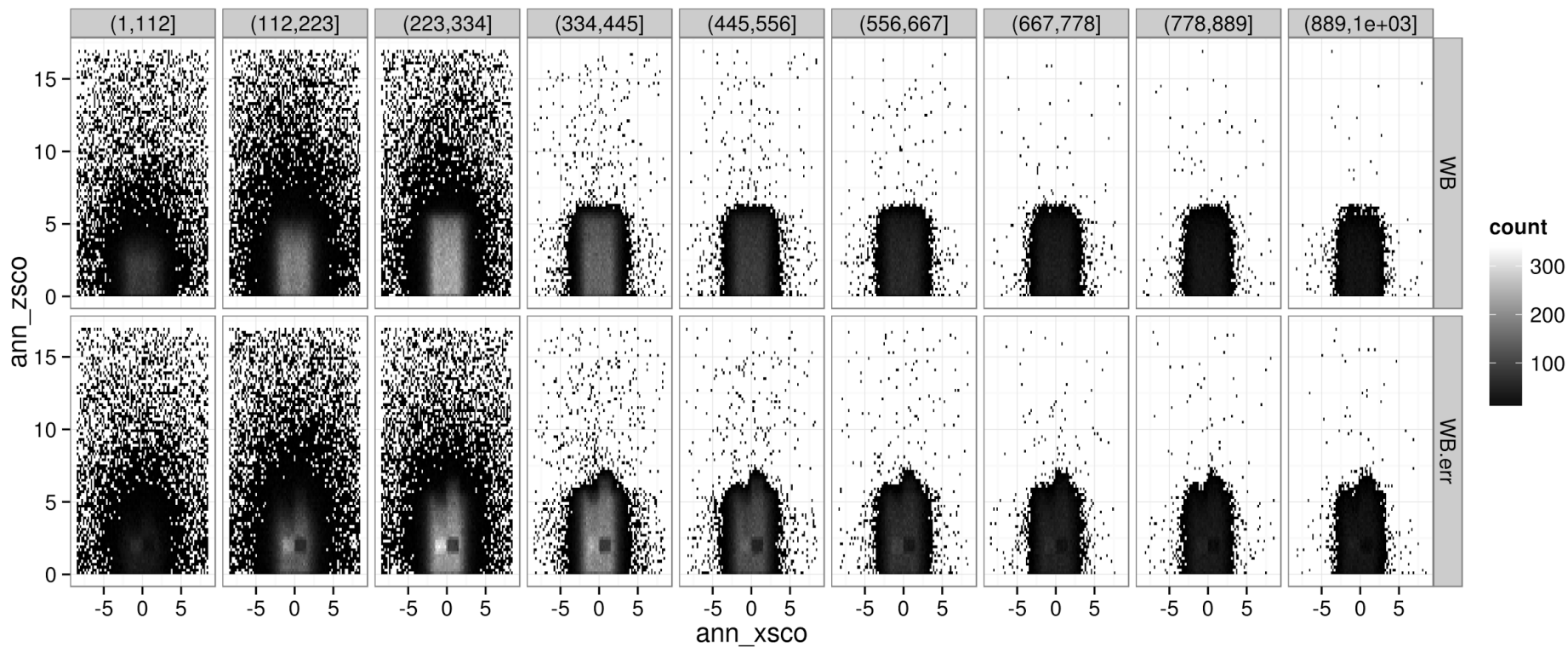
- “Proof of concept” per la ricostruzione della dose di un irraggiamento a partire da misure PET
- analisi preliminare per approccio “pencil-beam” per il calcolo veloce dell’attività nel TPS

Simulazioni su fantocci

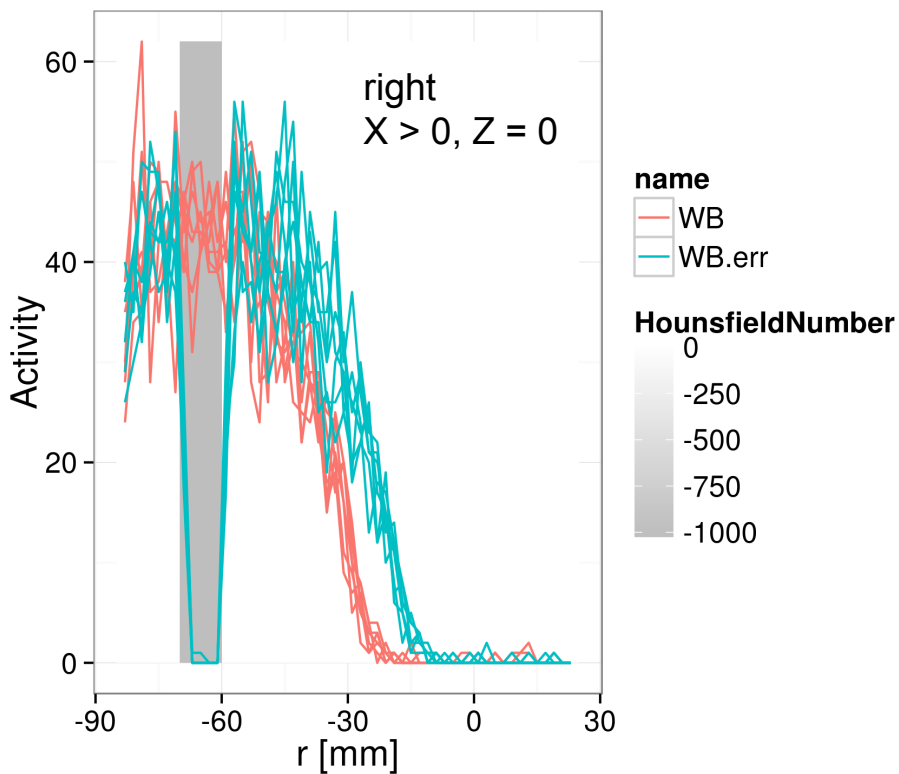
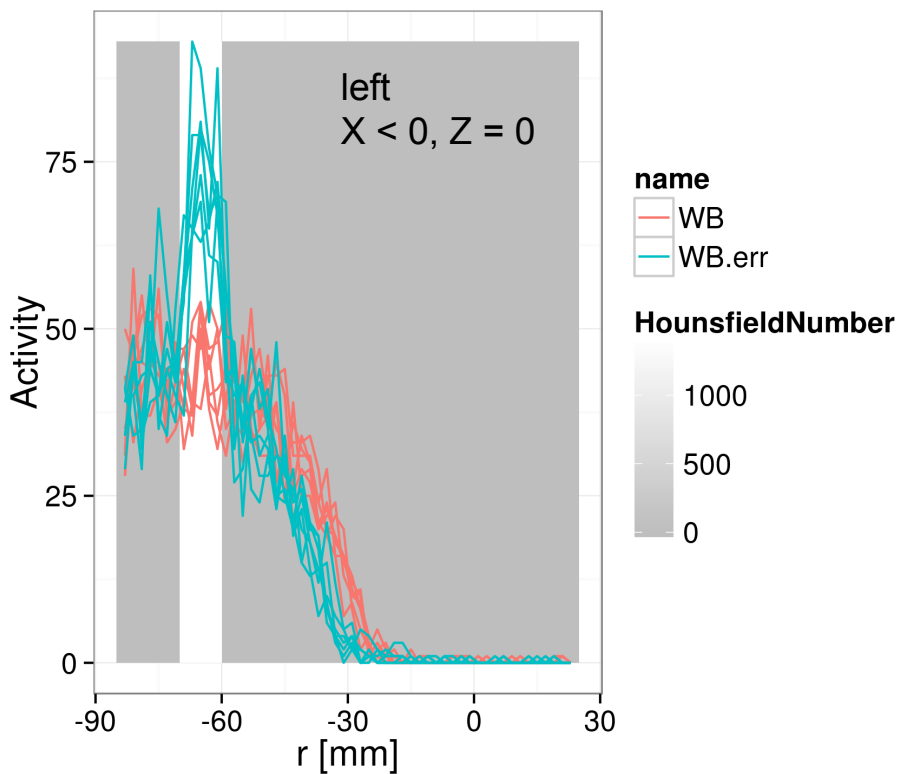


- Fantoccio non uniforme:
 - Box: 170^3 mm³ acqua
 - A: $x=[-1.5,0]$, $y=[-1.5,1.5]$, $z=[1.5,2.5]$ - air (0.00115357 cm³ g)
 - B: $x=[-1.5,0]$, $y=[-1.5,1.5]$, $z=[1.5,2.5]$ cm - bone (1.85 cm³ g)
- Simulazioni Fluka: L'attività è salvata in un file root come sequenza taggata di eventi (l'attività è associata alle coordinate x,y,z dell'annichilazione beta)
- Sia le simulazioni che il calcolo TPS utilizzano lo stesso piano di trattamento.

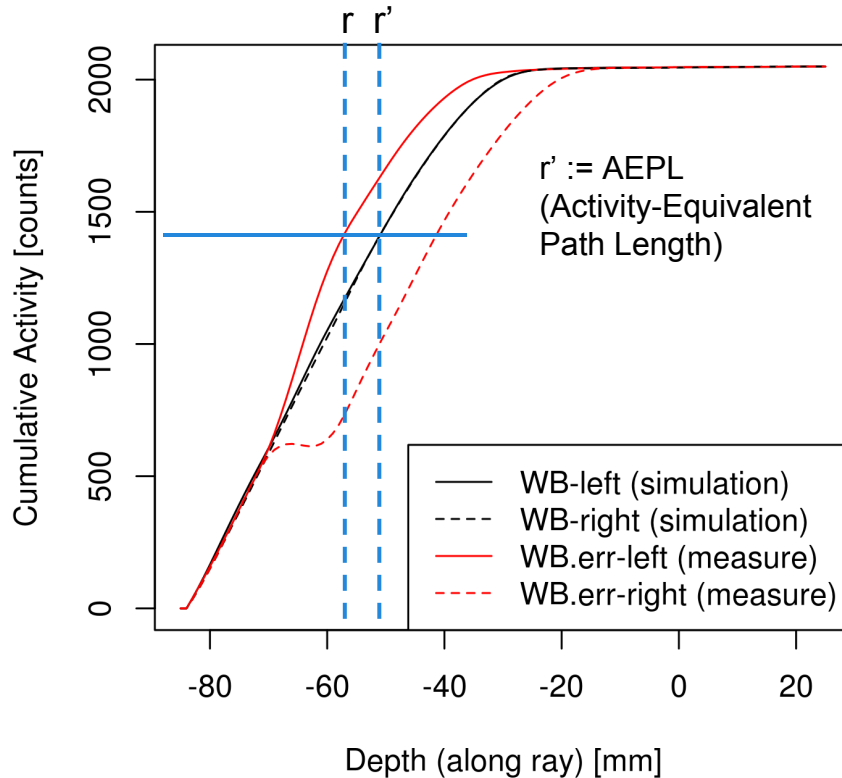
Mappe attività (simulazioni Fluka)



Profili di attività lungo i pencil-beam



Ricostruzione cammino equival. (r')

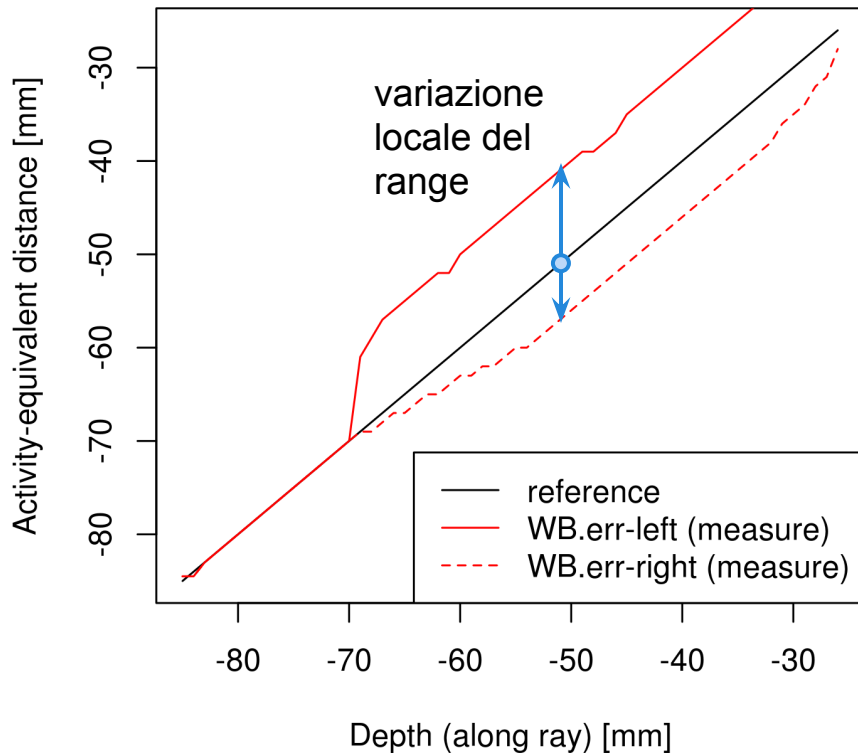


- Along the ray (axis of pencil-beam), the effective particle traveled path can be estimated starting from:

$$\int_0^r A_{err}(r'') dr'' = \int_0^{r'} A(r'') dr''$$
$$\Rightarrow r' = r'(r)$$

- This represent the initial-guess in a further variational procedure.
- The normalization imply a “Schneider approach” to account different materials (this can be done only in the case of proton beams)
- $D_{Vr} \rightarrow D_{Vr'}$

Ricostruzione cammino equival. (r')



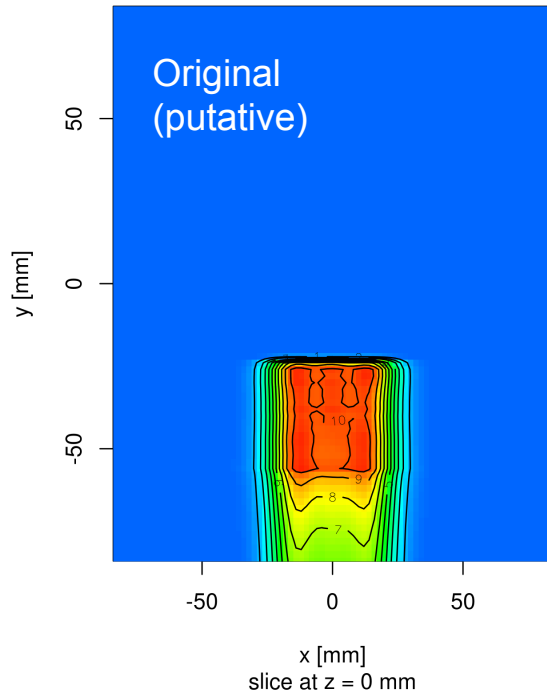
- Along the ray, the effective particle traveled path can be estimated starting from:

$$\int_0^r A_{err}(r'') dr'' = \int_0^{r'} A(r'') dr''$$
$$\Rightarrow r' = r'(r)$$

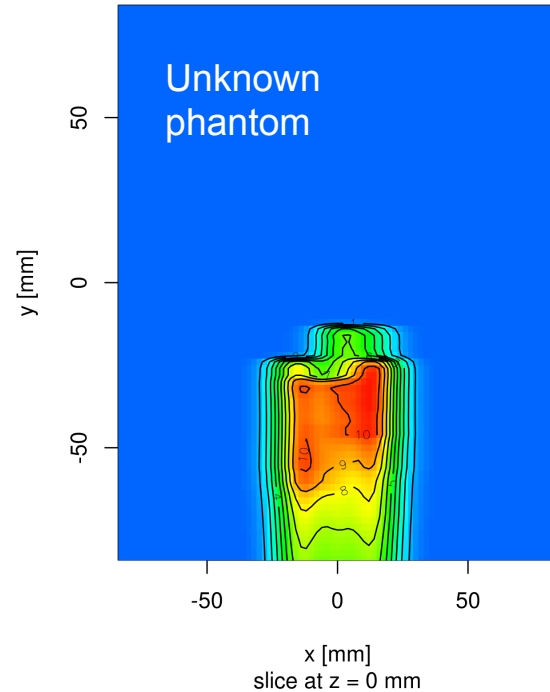
- This represent the initial-guess in a further variational procedure.
- The normalization imply a “Schneider approach” to account different materials (this can be done only in the case of proton beams)
- $D_{Vr} \rightarrow D_{Vr'}$

Ricostruzione dose da interpolazione D_{vr}

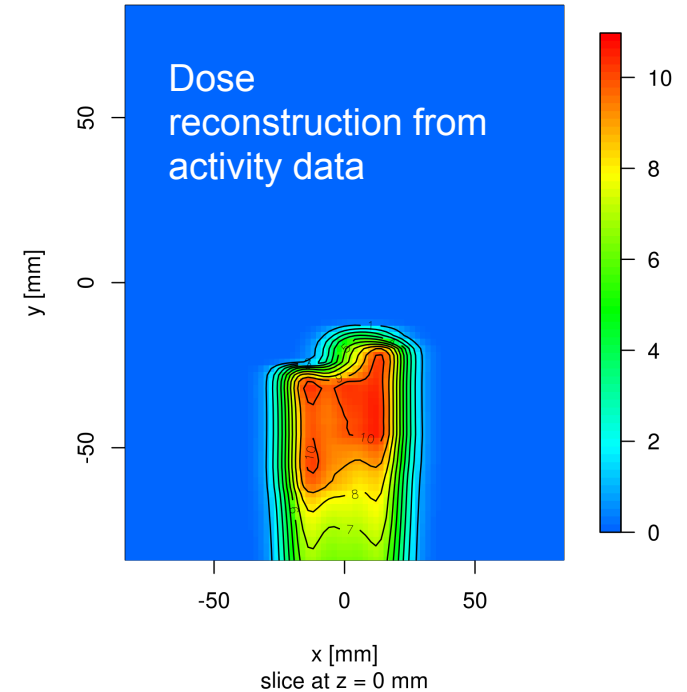
Dose [Gy]



Dose [Gy]



Dose [Gy]



Algoritmo pencil-beam per l'attività

The total yield of e^+ emitters can be sampled from the energy spectra $N_z(E)$ simulated in water, in the same setup implemented to generate the Look Up Tables (LUTs) used in the TPS.

$$Y_{(\text{H}_2\text{O})}(z) \simeq Y_{\text{H}_2\text{O}}(z) = \sum_E N_z(E) \times \sigma_{\text{H}_2\text{O}}(E)$$

A WEPL approximation is introduced, similar to the one used for the evaluation of the dose. It is assumed that the spectra of the projectiles can be pre-evaluated in water, by identifying the proper equivalent path length z_{water} . The conversion from the simulation performed in water and the actual yield found for a specific material M can be obtained via

$$Y_M(z) = \sum_e \sum_E N_{z_{\text{water}}}(E) \left(f_e(M) \times \frac{\sigma_e(E)}{\sigma_{\text{H}_2\text{O}}(E)} \right) \sigma_{\text{H}_2\text{O}}(E)$$
$$Y_M(z) = \sum_E N_{z_{\text{water}}}(E) \times \sigma_{\text{H}_2\text{O}}(E) \times \xi_M(E)$$
$$Y_M(z) = Y_{\text{H}_2\text{O}}(z_{\text{wepl}}) \times \bar{\xi}_M(z_{\text{wepl}})$$

where

$$\bar{\xi}_M(z_{\text{wepl}}) = \frac{\bar{\sigma}_M(z_{\text{wepl}})}{\bar{\sigma}_{\text{H}_2\text{O}}(z_{\text{wepl}})} = \sum_e f_e(M) \times \bar{\xi}_e(z_{\text{wepl}})$$

and the averaged cross section is

$$\bar{\sigma}_M(z_{\text{wepl}}) = \frac{\sum_E N_{z_{\text{wepl}}}(E) \sum_e f_e(M) \times \sigma_e(E)}{\sum_E N_{z_{\text{wepl}}}(E)} = \sum_e f_e(M) \times \bar{\sigma}_e(z_{\text{wepl}})$$

$Y_{\text{H}_2\text{O}}$ and the set $\{f_e, \bar{\xi}_e\}$ (for each Schneider-like materials M) can be pre-calculated in water and stored in the LUTs, exploiting the *generalized beamlet superposition approach* implemented in the TPS.

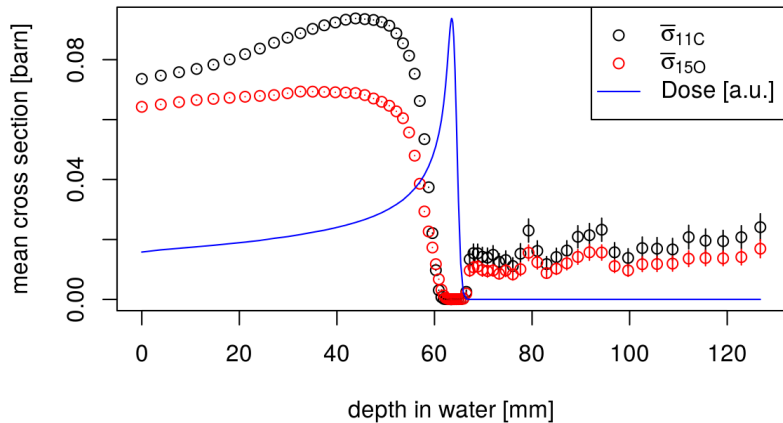
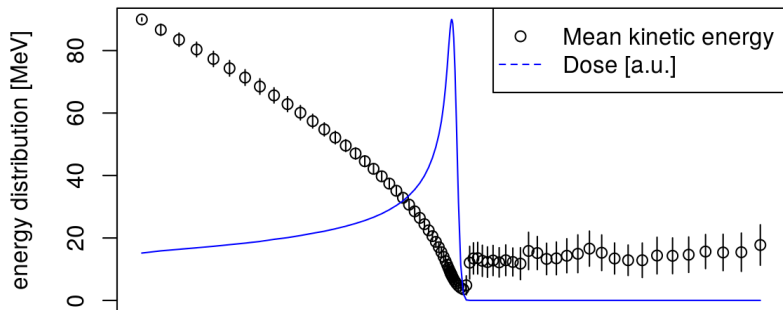
A fianco una sintesi dell'idea per il calcolo dell'attività in seguito ad irraggiamento con protoni, con una modalità di tipo pencil-beam + WEPL, analoga a quella usata nel TPS.

L'algoritmo è stato integrato nel calcolo TPS in cui, in parallelo alla dose, è possibile avere anche una stima della mappa di attività corrispondente da confrontare con le misure PET.

Le look-up tables per il calcolo dell'attività sono state generate usando simulazioni Fluka. Per il momento è stato generato solo un set limitato di energie iniziali di fasci di protoni ($60 < E < 90$ MeV).

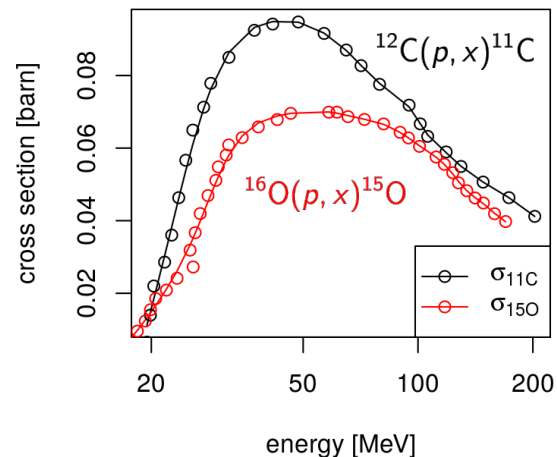
Folding sez. d'urto prod. e+ emitters

E = 90 MeV



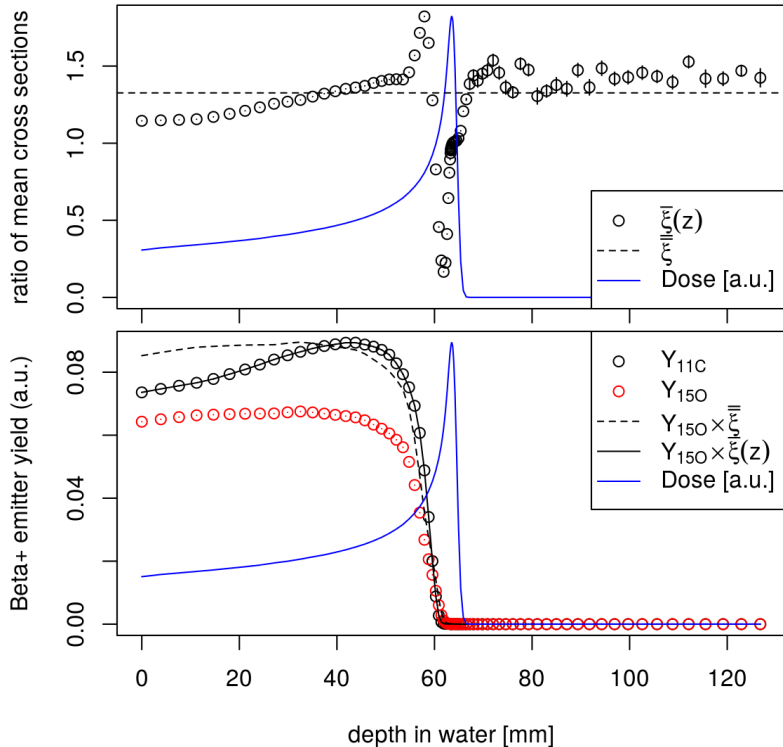
$$\bar{\sigma}_{AX}(z) = \frac{\sum_E N_z(E) \sigma_{AX}(E)}{\sum_E N_z(E)}$$

Profili delle sezioni d'urto mediate sulle energie (produzione di e+ emitters) ottenuti con il folding delle sezioni d'urto differenziali sugli spettri energetici dei protoni campionati in acqua e relativi yield.



Folding sez. d'urto prod. e+ emitters

E = 90 MeV



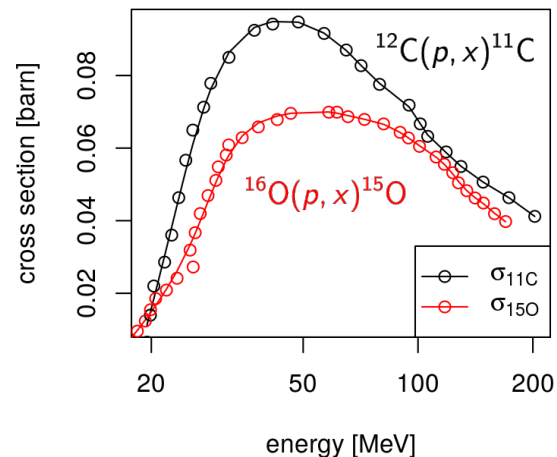
$$Y_{AX}(z) = \frac{\sum_E N_z(E) \sigma_{AX}(E)}{N_e}$$

$$\bar{\sigma}_{AX}(z) = \frac{\sum_E N_z(E) \sigma_{AX}(E)}{\sum_E N_z(E)}$$

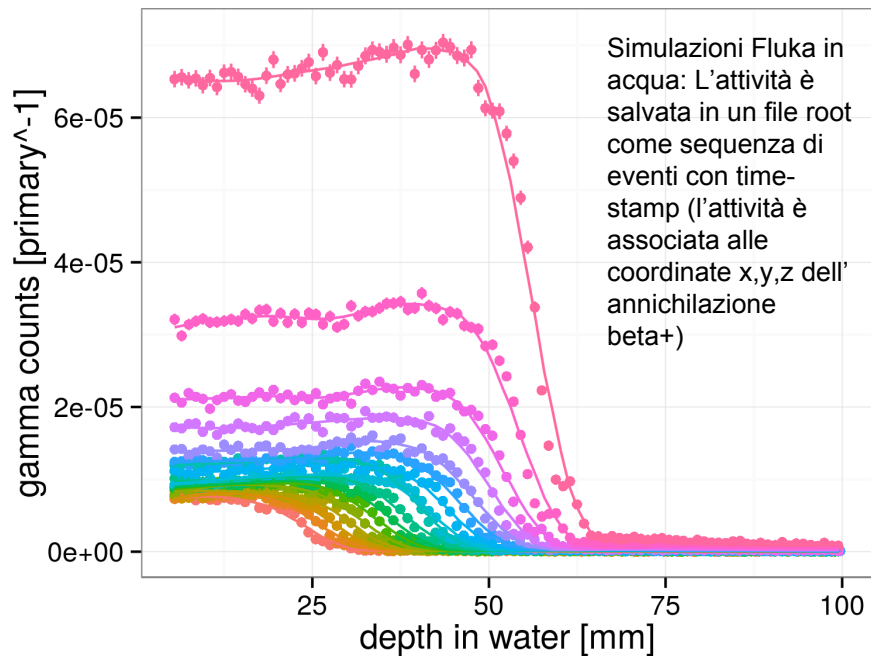
$$\begin{aligned} \bar{\xi}(z) &= \frac{\bar{\sigma}_{11C}(z)}{\bar{\sigma}_{15O}(z)} \\ &= \frac{Y_{11C}(z)}{Y_{15O}(z)} \end{aligned}$$

$$\bar{\xi} = \langle \bar{\xi}(z) \rangle$$

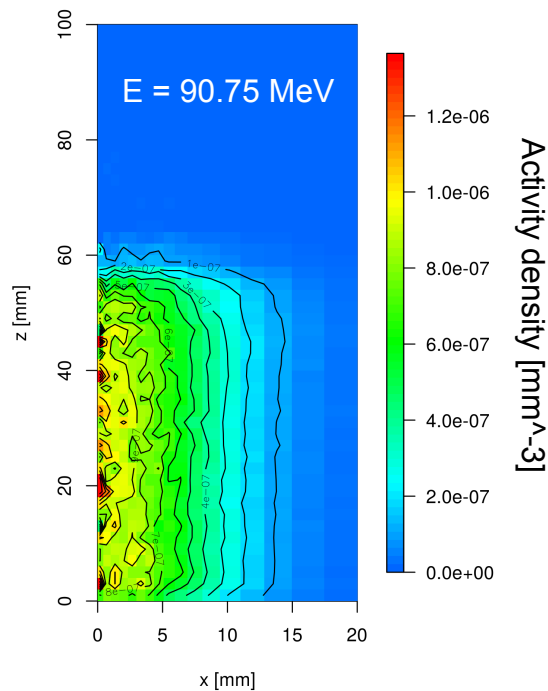
Profili delle sezioni d'urto mediate sulle energie (produzione di beta+ emitters) ottenuti con il folding delle sezioni d'urto differenziali sugli spettri energetici dei protoni campionati in acqua e relativi yield.



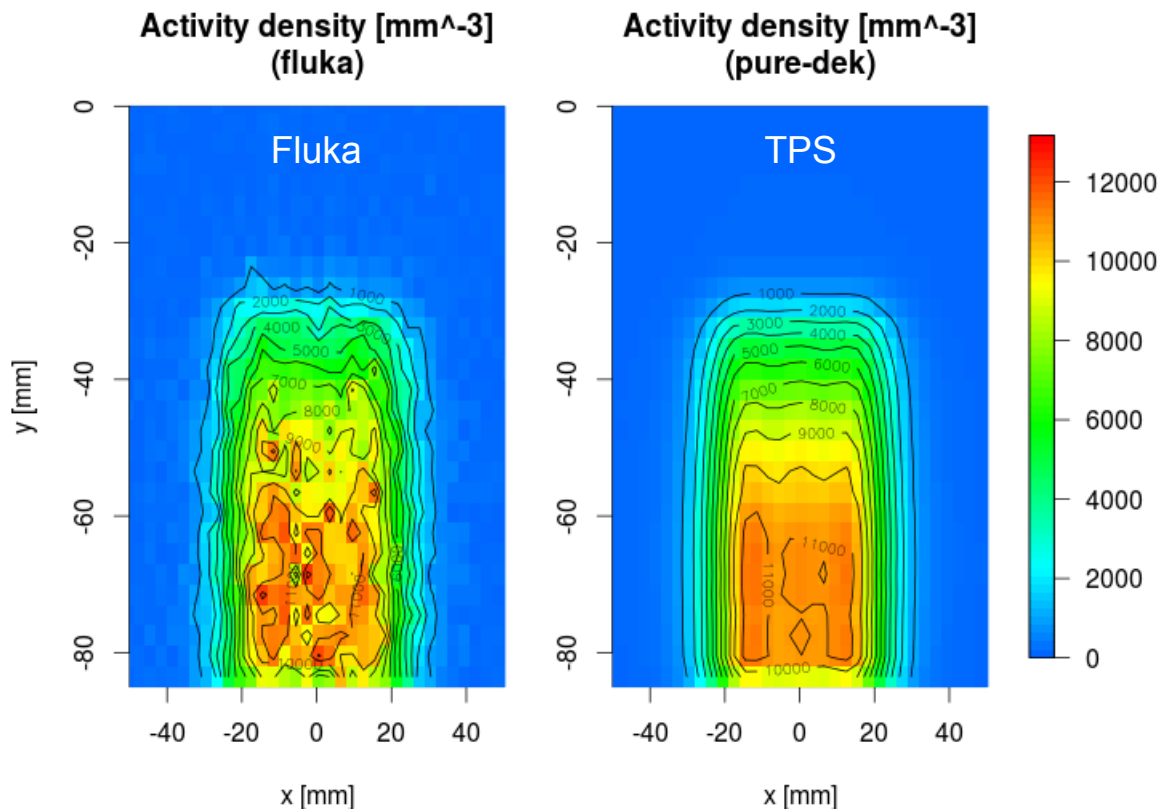
Activity-LUT simulations



Esempio di attività radiale per le LUT utilizzata nel calcolo del SOBP nel TPS.



Confronto con simulazioni MC fluka



Calcolo attività prodotta per l'irraggiamento di un SOBP in un fantoccio d'acqua **omogeneo**.

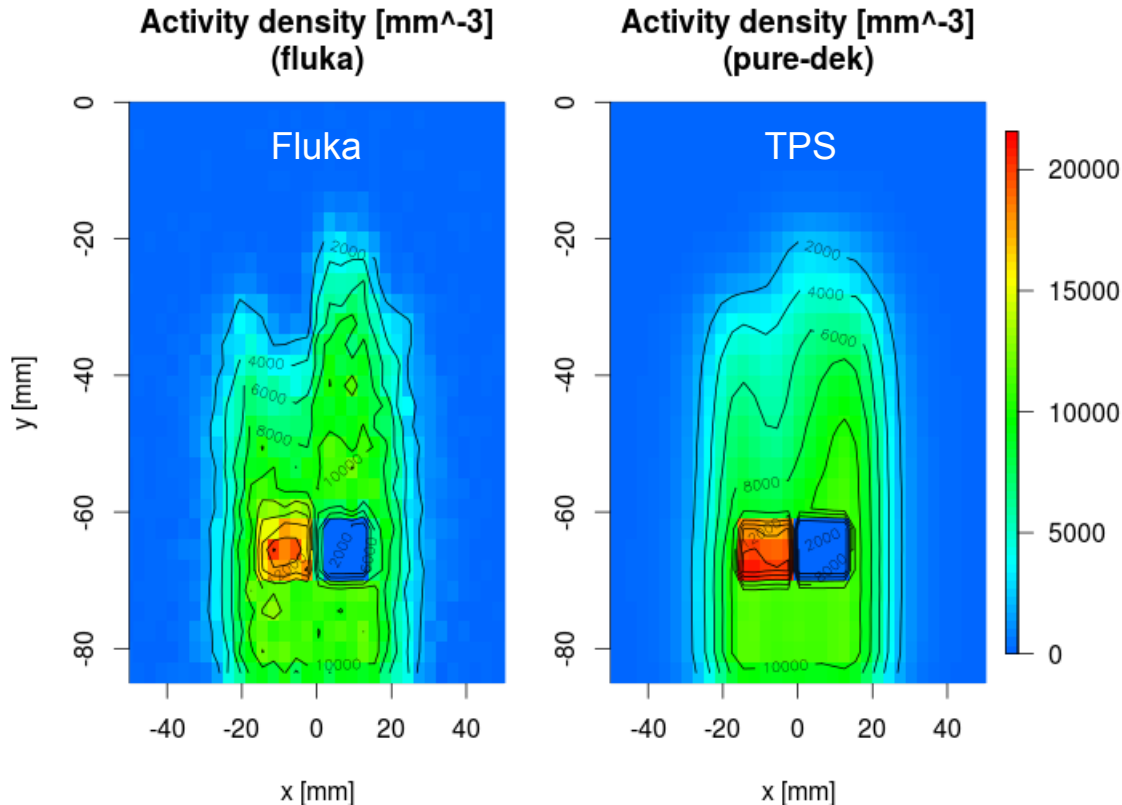
Confronto delle simulazioni fluka di un con il calcolo pencil-beam del TPS. Sia le simulazioni che il calcolo con TPS utilizzano lo stesso piano di trattamento.

Dimensione voxel di binnaggio: $3 \times 3 \times 4 \text{ mm}^3$

L'attività è riportata come conteggi/volume ed è assoluta. I conteggi di fluka sono stati divisi per la frazione di primari simulata rispetto al numero totale di primari pianificati.

N° di primari simulati in fluka: $5e7$

Confronto con simulazioni MC fluka



Calcolo attività prodotta per l'irraggiamento di un SOBP in un fantoccio d'acqua **disomogeneo**.

Confronto delle simulazioni fluka di un con il calcolo pencil-beam del TPS. Sia le simulazioni che il calcolo con TPS utilizzano lo stesso piano di trattamento.

Dimensione voxel di binnaggio: $3 \times 3 \times 4 \text{ mm}^3$

L'attività è riportata come conteggi/volume ed è assoluta. I conteggi di fluka sono stati divisi per la frazione di primari simulata rispetto al numero totale di primari pianificati.

N° di primari simulati in fluka: $5e7$

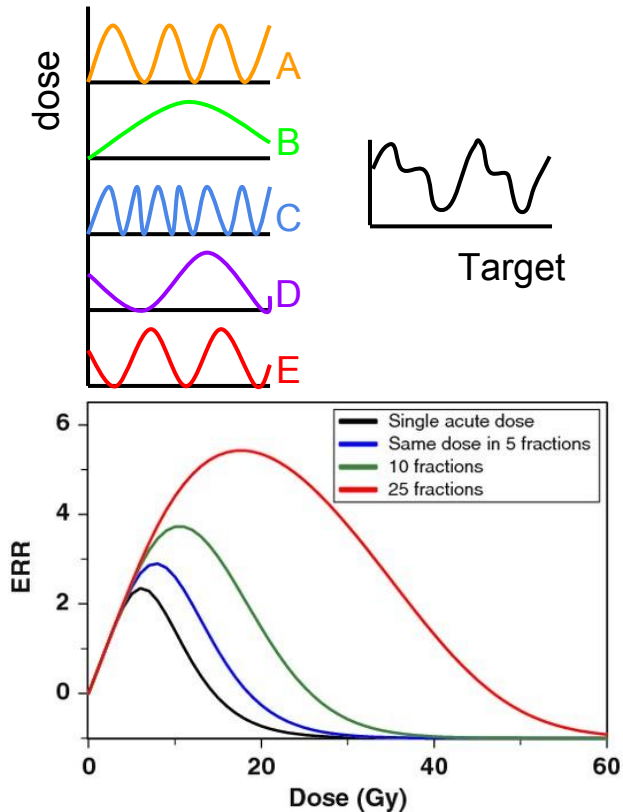
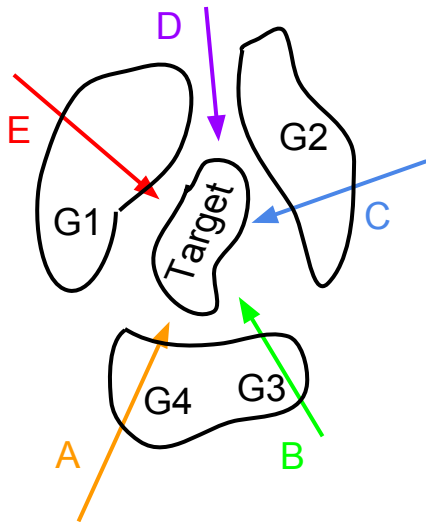
Next steps...

- ***Next steps... (RDH / IRPT / INSIDE)***
 - Ricostruzione distribuzioni di dose a partire da dati sperimentali PET (irraggiamento fantocci omogenei e disomogenei).
 - Inclusione delle simulazioni Fluka/TPS dell'attività attesa nella ricostruzione dell'immagine (estensione dell'algoritmo ML-EM).
 - Implementazione di algoritmi per la valutazione veloce delle mappe di attività dei trattamenti durante la pianificazione.
 - Studio sistematico di fasci di diversi tipi di ioni per il monitoraggio della dose on-line (simulazione dell'attività indotta per piani di trattamento completi con diversi fasci di ioni).

Altri studi “in progress”...

- Modulazione temporale del rilascio di dose:
Incremento del controllo tumorale attraverso
un “frazionamento frattale” o “voxel-based
fractionation”

Idea generale - situazioni miste



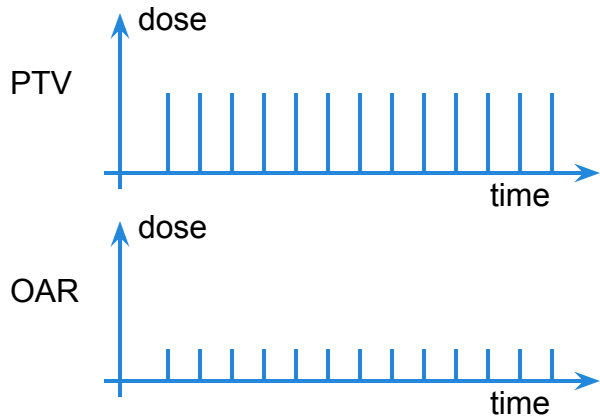
Il piano completo di trattamento è una sovrapposizione di schedule diverse correlate con la configurazione spaziale dei campi. In generale si realizzano configurazioni di irraggiamento tali da produrre una dose per frazione D_f e un numero di frazioni efficaci N_f che varia da voxel a voxel.

l' N_f efficace diventa un valore non intero ("frattale").

A parità di dose totale e di tempo totale del trattamento, si massimizza l'ottimalità dell'irraggiamento identificando configurazioni che minimizzano N_f nel target tumorale (aumento di D_f e di effetto biologico) e massimizzano N_f negli OAR (diminuzione di D_f e dell'effetto biologico)

Ipfrazionamento differenziato

Frazionamento standard:



$$S = \prod_{i=1}^{N_f} S_1 = \exp(-\alpha D_{tot} - \beta D_{tot}^2 / N_f)$$

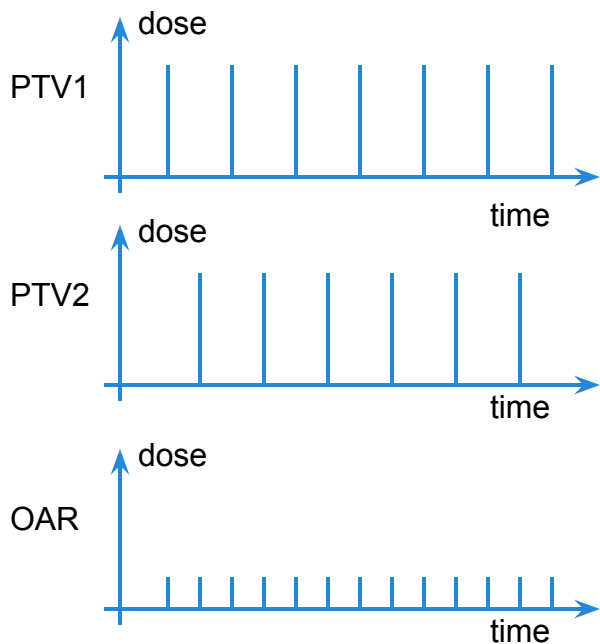
Un caso semplice è rappresentato dalla possibilità di irraggiare 2 sottovolumi del PTV in maniera alternata.

A parità di numero di frazioni totali il PTV sperimenta un ipofrazionamento con meno frazioni e dosi acute più elevate. Allo stesso tempo gli OAR sperimentano grossomodo le stesse dosi acute e il numero di frazioni del trattamento standard.

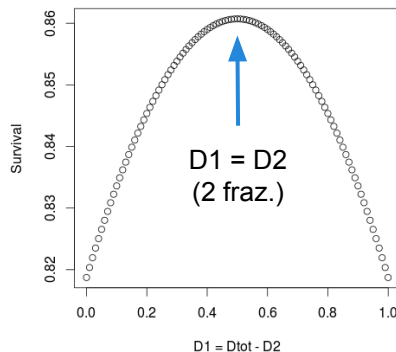
La dose totale, il numero di frazioni ed il tempo di trattamento complessivo rimane uguale a quello standard: aumenta invece il controllo tumorale.

Iprofrazionamento differenziato

Frazionamento differenziato:



$$S = \prod_{i=1}^{N_f} S_2 = \exp(-\alpha D_{tot} - 2 \times \beta D_{tot}^2 / N_f)$$



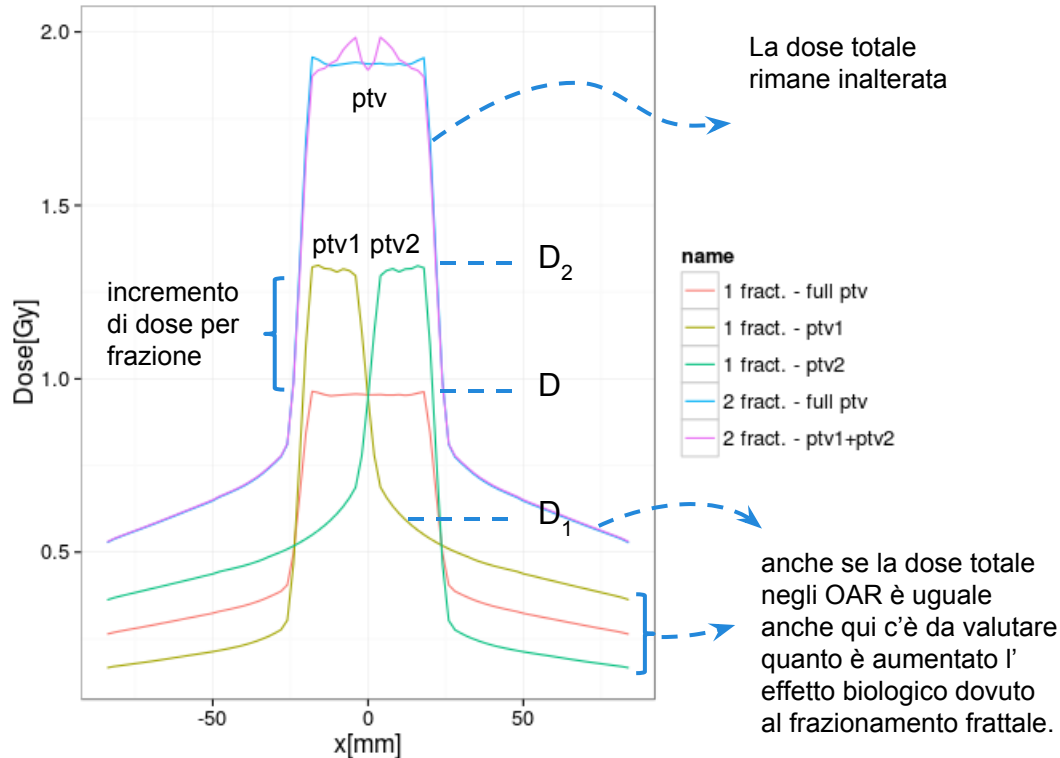
Un caso semplice è rappresentato dalla possibilità di irraggiare 2 sottovolumi del PTV in maniera alternata.

A parità di numero di frazioni totali il PTV sperimenta un ipofrazionamento con meno frazioni e dosi acute più elevate. Allo stesso tempo gli OAR sperimentano grossomodo le stesse dosi acute e il numero di frazioni del trattamento standard.

La dose totale, il numero di frazioni ed il tempo di trattamento complessivo rimane uguale a quello standard: aumenta invece il controllo tumorale.

Nel PTV: $N_f \rightarrow N_f/k$, $1 < k < 2$.

SOBP con due campi (Nf = 2)



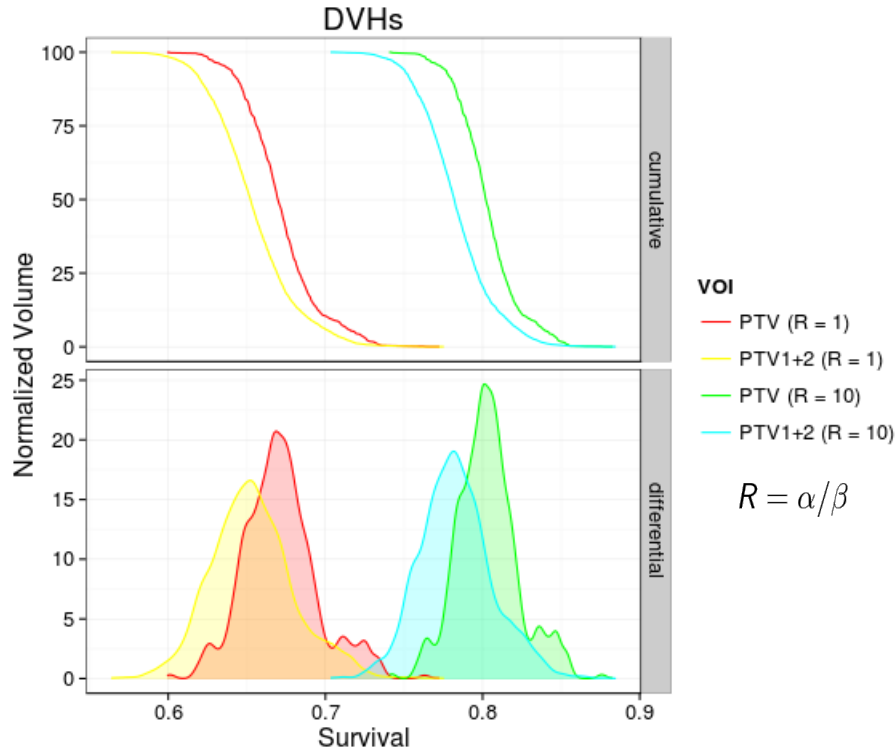
Prova con protoni: 2 campi SFUD contrapposti (provenienti da destra e sinistra nella figura). I campi sono stati splittati in ulteriori due campi SFUD efficaci per i sottovolumi PTV1 e PTV2 da alternare in due frazioni diverse.

Se l'effetto dell'incremento di dose per frazione nel PTV compensa quello negli OAR allora l'idea ha funzionato... è stato fatto un "ipofrazionamento frattale".

L'equazione che esprime la condizione necessaria per avere vantaggio terapeutico è la seguente:

$$D_1^2 + D_2^2 - 2D^2 > 0$$

SOBP con due campi (Nf = 2)

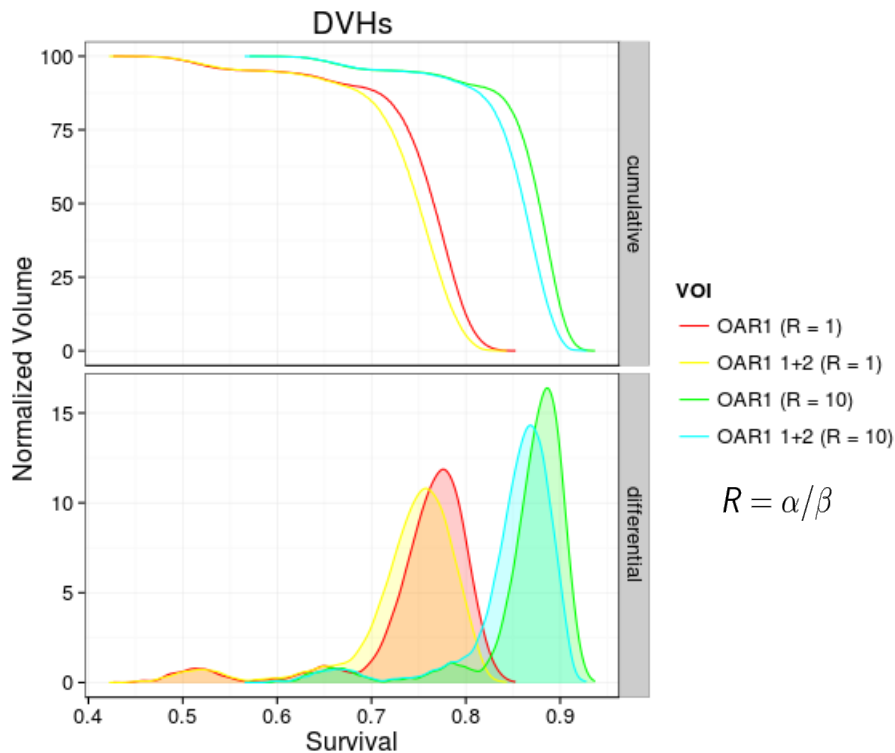


Virtuosismo: con due frazioni, alla stessa distribuzione di dose totale, corrispondono due risposte biologiche differenti nello stesso tessuto e stesso tipo di radiazione.

La cosa si propaga per N frazioni.

Nota: l'incremento di risposta biologica degli ioni in funzione della variazione di LET non è la causa dell'incremento: qui sono stati usati protoni e imposto RBE = 1.1 costante. Lo stesso effetto ci sarebbe anche per i fotoni.

SOBP con due campi (Nf = 2)

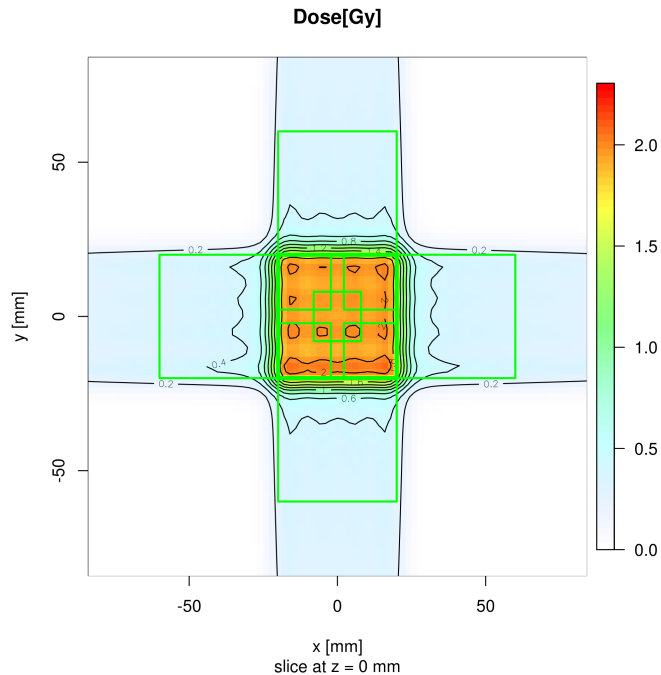


Come aspettato c'è una variazione di sopravvivenza cellulare anche negli OAR. Per fortuna (in questo caso) la variazione è minore di quella osservata nel PTV.

Resta da stabilire quanto sia significativo tutto questo nei trattamenti... La cosa interessante è che comunque il tempo totale di trattamento e la dose totale (persino la distribuzione voxel per voxel) non sono cambiati rispetto al trattamento standard.

SOBP con quattro campi (Nf = 4)

ottimizzazione standard (SFUD)

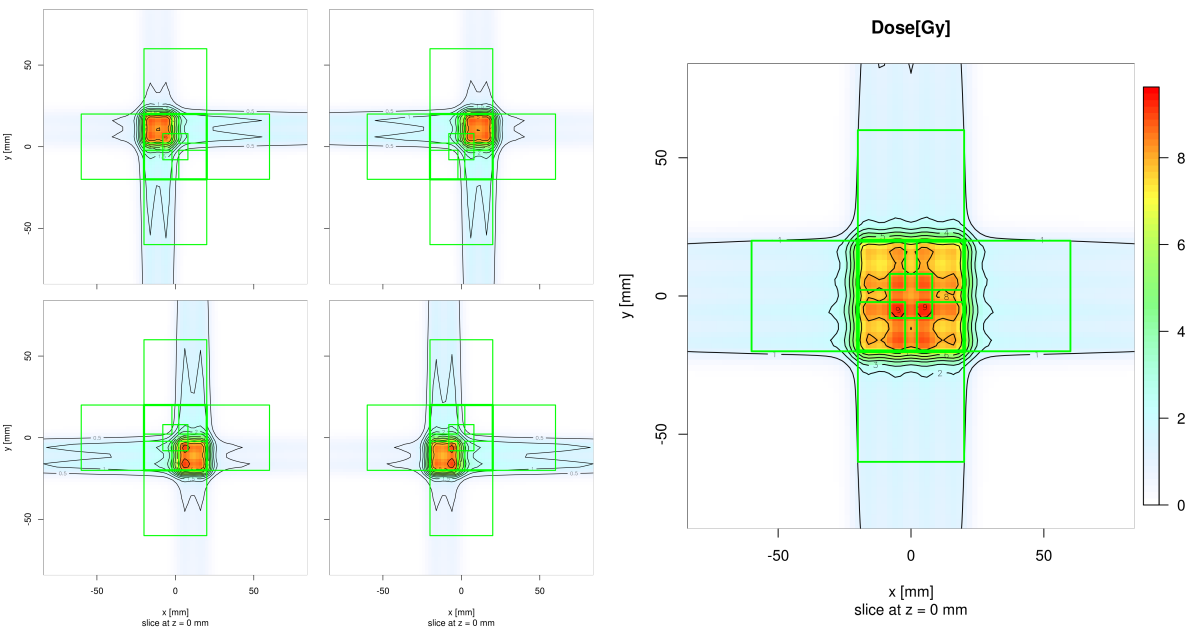


Irraggiamento da 4 direzioni ortogonali:

```
iecGantryAngle <- c(0, 90, 180, 270)  
interSpotSpacing = c(1.25, 1.3, 1.35)
```

SOBP con quattro campi (Nf = 4)

ottimizzazione 4 volumi (SFUD)



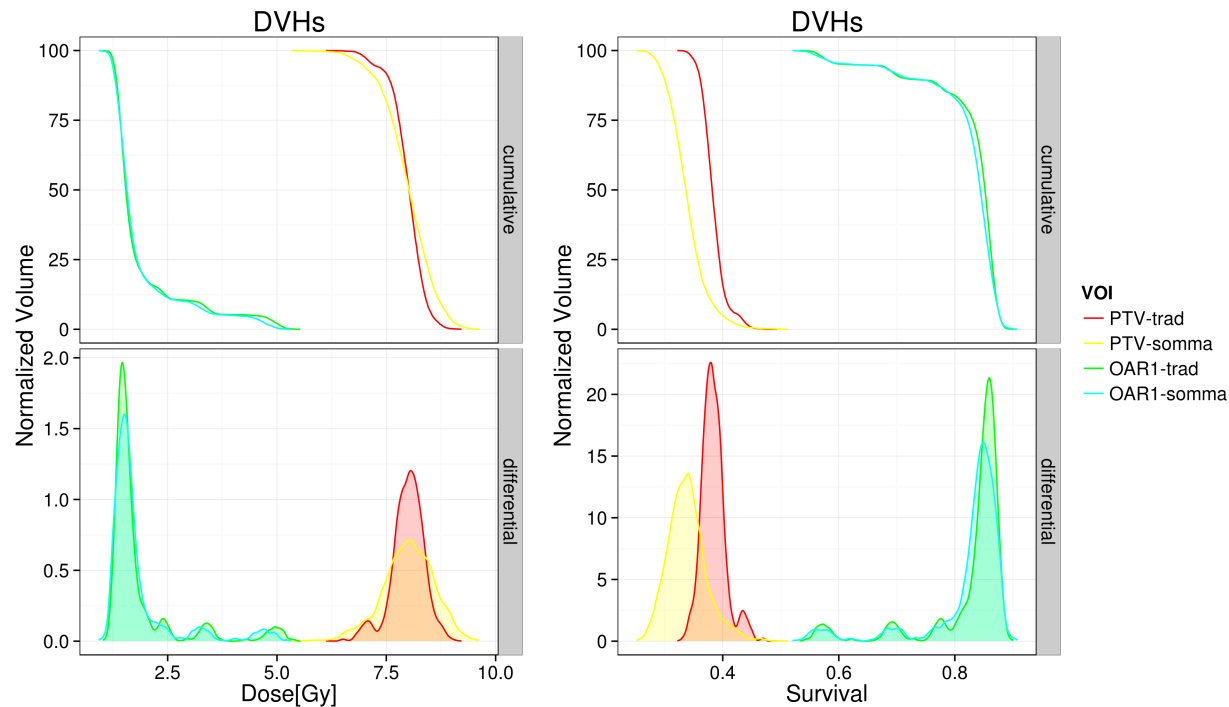
Irraggiamento da 4 direzioni ortogonali:

```
iecGantryAngle <- c(0, 90, 180, 270)  
interSpotSpacing = c(1.25, 1.3, 1.35)
```

Il PTV è stato diviso in quattro sottovolumi. Per ciascun sottovolume si identifica una configurazione specifica dell'irraggiamento con 4 campi.

La dose totale è data dalla somma delle 4 configurazioni (16 sotto-campi totali). I sotto-campi opposti sono stati pesati in maniera diversa. I pesi sono alternati (per simmetria).

SOBP con quattro campi (Nf = 4)



Irraggiamento da 4 direzioni ortogonali:

```
iecGantryAngle <- c(0, 90, 180, 270)
interSpotSpacing = c(1.25, 1.3, 1.35)
```

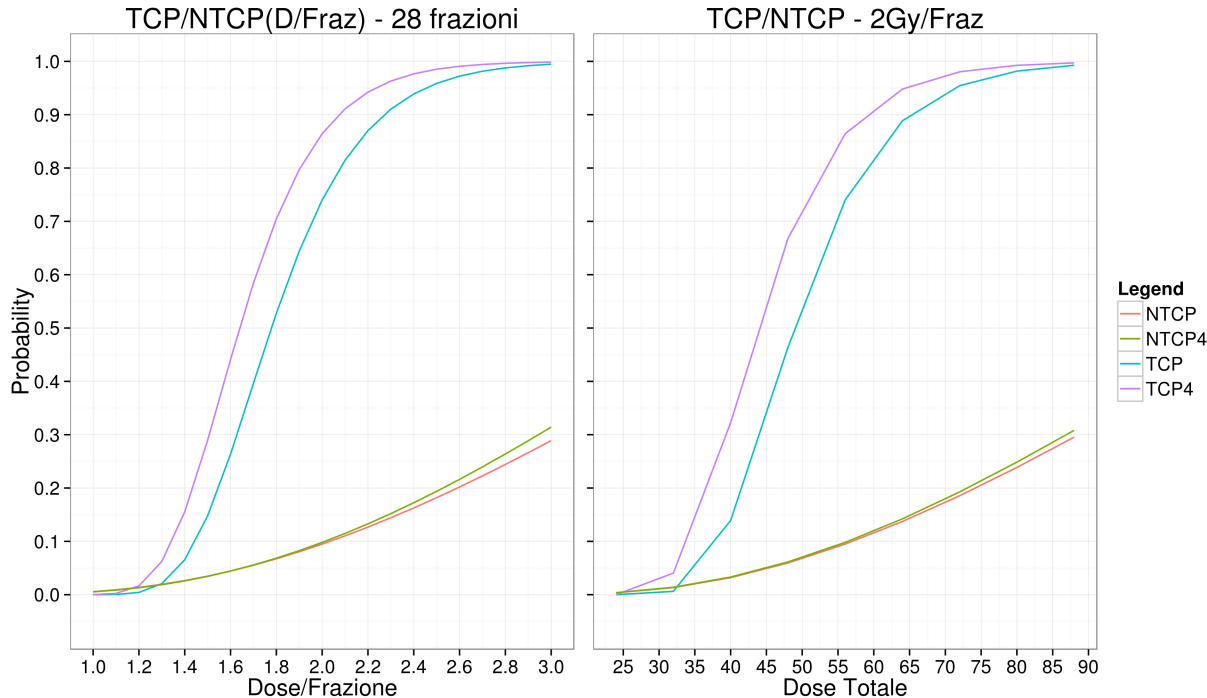
$\alpha = 0.1 \text{ Gy}^{-1}$
 $\beta = 0.01 \text{ Gy}^{-2}$

Nota: la distribuzione di dose totale è praticamente identica tra le due modalità di trattamento (standard e “frattale”).

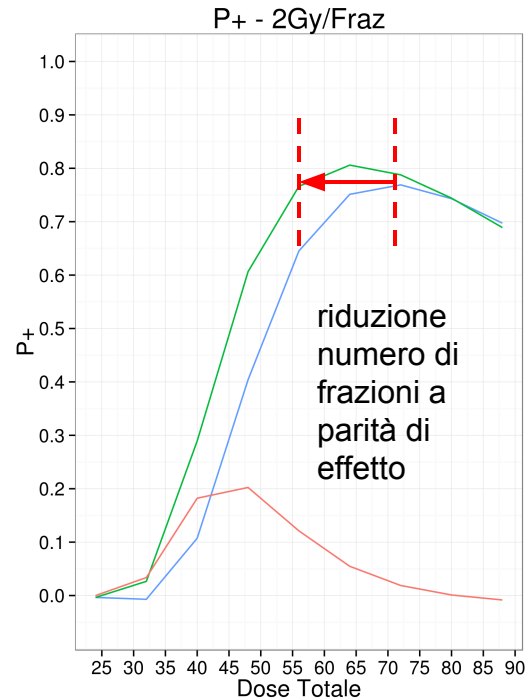
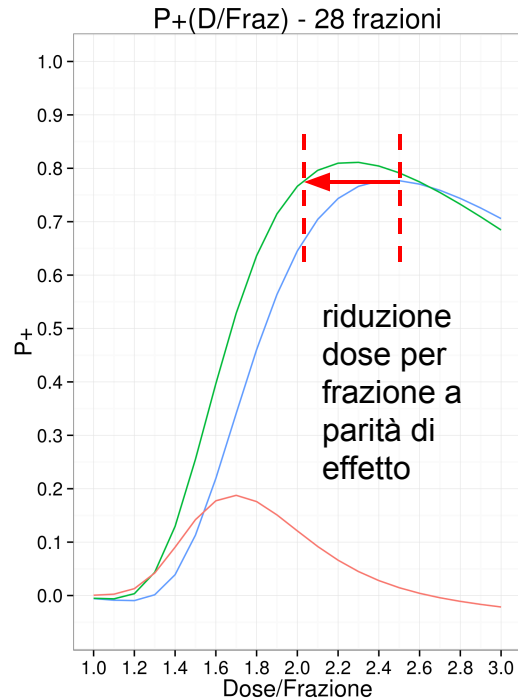
La sopravvivenza nel PTV nel caso “frattale” è più bassa. Questo si traduce in un incremento del controllo tumorale.

SOBP con quattro campi (Nf = 4)

E' possibile quantificare l'effetto attraverso la valutazione del TCP/NTCP a partire dalle distribuzioni di sopravvivenza ottenute per le 4 frazioni.



SOBP con quattro campi (Nf = 4)



Legend

- Differenza
- P+ Alternativo
- P+ Standard

Il parametro $P+ \sim \text{TCP} - \text{NTCP}$ è una misura dell'ottimalità del trattamento.

Next steps...

- ***Next steps... (...)***
 - Formalizzazione matematica del problema in termini variazionali.
 - Implementazione algoritmi di ottimizzazione della struttura temporale di rilascio della dose per ogni beamlet.
 - Applicazione a casi clinici.
 - Analisi di robustezza dei piani.