

# DICTIONARY-BASED PROTOACOUSTIC IMAGING FOR PROTON RANGE VERIFICATION

Clara Freijo<sup>1\*</sup>, Joaquin L. Herraiz<sup>1,2</sup>, Daniel Sánchez-Parcerisa<sup>1,2,3</sup>, Jose Manuel Udías<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Grupo de Física Nuclear, Dpto EMFTEL & IPARCOS, Facultad de Ciencias Físicas, Universidad Complutense de Madrid, CEI Moncloa, Madrid, España  
{e-mail: [cfreijo@ucm.es](mailto:cfreijo@ucm.es)}

<sup>2</sup> Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), Madrid, España

<sup>3</sup> Sedecal, Molecular Imaging, Algete (Madrid), España

## Resumen

La radioterapia de haces de protones (protonterapia) permite concentrar mejor la dosis depositada en la zona tumoral, reduciendo posibles efectos adversos en órganos de riesgo. La verificación del rango de los protones es clave para reducir la incertidumbre en la localización de la dosis y así utilizar todo el potencial de la protonterapia. Se ha propuesto recientemente un nuevo método para la verificación del rango. Así, la protoacústica consiste en usar las ondas de presión ultrasónicas que generan los protones debido al efecto termoacústico radioinducido. Para evitar el elevado tiempo de cálculo de las reconstrucciones protoacústicas, en este trabajo construimos un diccionario formado por las señales acústicas simuladas para todos los posibles haces de protones del plan de tratamiento que permite determinar qué haz coincide mejor con las señales medidas. Se ha evaluado la capacidad del método para detectar cambios en la densidad, el rango del haz de protones y la posición del paciente. Las señales acústicas se simularon con *k-Wave*. En todos los casos se identificaron los cambios de la posición del haz con una precisión media de 1.1 mm.

**Palabras clave:** ultrasonidos, protonterapia, protoacústica, verificación del rango.

## Abstract

Protontherapy is a modality of external radiotherapy that increases dose conformality in the tumor volume, reducing possible adverse effects on other organs at risk. Proton range verification is key to reducing the uncertainties in the dose localization, and instrumental to utilizing the full potential of protontherapy. Recently, protoacoustics has emerged as a new range verification method, using the ultrasound pressure waves generated by protons due to the radio-induced thermoacoustic effect to infer the dose deposition maps. In order to avoid the high computational time of protoacoustic reconstructions, in this work we build a dictionary formed by the simulated acoustic signals for all possible proton beams from the treatment plan that allows to determine which beam best matches the measured signals. The ability of the method to detect changes in tissue density, in range and in patient's position was evaluated. The acoustic signals were simulated with *k-Wave*. In all cases the changes in the beam position were identified with an average accuracy of 1.1 mm.

**Keywords:** ultrasounds, protontherapy, protoacoustics, range verification.

**PACS n°.** 43.35.Ud, 43.35.Zc

## 1 Introducción

La protonterapia consiste en el uso de haces de protones para el tratamiento del cáncer. Esta técnica es potencialmente ventajosa en comparación con la radioterapia convencional de fotones ya que los protones depositan la mayor parte de la dosis al final de su recorrido, en el denominado pico de Bragg (BP). Además, estas partículas tienen un rango limitado, por lo que no depositan dosis más allá del pico de Bragg [1]. Así, la protonterapia ofrece la posibilidad de conseguir una mayor conformidad en la distribución de dosis, reduciendo la radiación recibida por los tejidos sanos, en especial los situados más allá del tumor (Figura 1a). No obstante, el rango de los protones se ve afectado por factores tales como errores en el posicionamiento del paciente, el movimiento cardio-respiratorio [2], cambios interfractionales en la anatomía del paciente [3], o incertidumbres en los mapas del poder de frenado de protones extraídos de las imágenes CT [4]. Para compensar la incertidumbre introducida por estos factores, los planes clínicos presentes incorporan un margen de seguridad en los planes de tratamiento con protones para asegurar que se cubre por completo la zona tumoral [2]. La introducción de este margen desaprovecha muchos de los beneficios potenciales de la protonterapia, ya que incrementa la dosis recibida por los tejidos sanos circundantes al tumor.

Para reducir estas incertidumbres se han propuesto diversas técnicas de verificación del rango *in vivo*. Dos de los métodos no invasivos más desarrollados son la tomografía por emisión de positrones (PET) y la imagen prompt-gamma, que se basan en la detección de fotones secundarios procedentes de interacciones nucleares [3]. Un método alternativo prometedor, pero todavía en desarrollo, es la protoacústica o, más en general, ionoacústica [5], que se basa en la detección de ondas de presión ultrasónicas generadas por la deposición de energía de los haces de protones, en lo que se denomina efecto termoacústico radioinducido (Figura 1b). La principal ventaja de la protoacústica con respecto a las demás técnicas es que el equipo instrumental necesario es más compacto y potencialmente menos costoso [6].

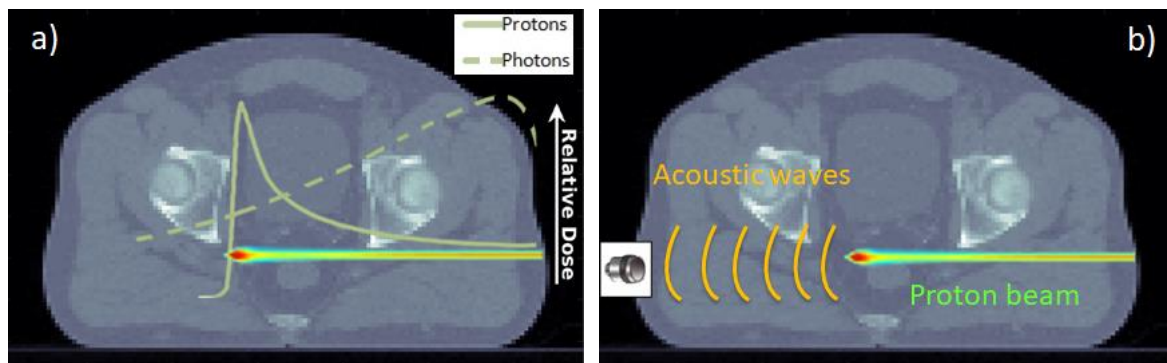


Figura 1 - a) Dosis longitudinal depositada por un haz de fotones (línea discontinua) y un haz de protones (línea continua). Se representa un haz de protones entrando en el tejido humano, en el que la región de color rojo indica dónde se deposita la mayor cantidad de dosis; b) Efecto termoacústico: ondas de presión ultrasónicas (representadas en naranja) generadas por la dosis depositada por el haz de protones, que se registran en el detector de ultrasonido.

El primer experimento en el que se demostró la generación de señales acústicas por haces de protones se llevó a cabo en 1979 [7], mientras que en 1995 se midieron por primera vez los pulsos acústicos inducidos durante el tratamiento de un paciente [8]. Recientemente se ha demostrado que es posible medir el rango de los protones en agua con precisión submilimétrica [9,10], mientras que en estudios experimentales y de simulación en medios heterogéneos se ha podido reconstruir la posición del BP

usando métodos como la retroproyección filtrada 3D [11], los cálculos de tiempo de vuelo (TOF) [12], la reconstrucción basada en inversión temporal [13] y la reconstrucción de inversión basada en modelos [14].

Una de las principales dificultades para la implementación de la fotoacústica/protoacústica es la necesidad de implementar, de la forma más realista posible, la propagación de la señal a través del cuerpo humano hasta alcanzar los transductores. Existen paquetes de software complejos, como *k-Wave* [15], que proporcionan reconstrucción de imágenes de alta calidad a partir de señales acústicas, como ocurre en el caso de imágenes fotoacústicas [16]. Sin embargo, la precisión que se obtiene con estos enfoques viene de la mano de un gran coste computacional, lo cual dificulta el uso de esta técnica *in vivo*.

En este trabajo proponemos un método para la verificación del rango en el cual la computación intensiva del mapa de distribución de dosis se realiza *a priori*, en el momento del cálculo del plan de tratamiento, con la creación de un diccionario que contiene las señales acústicas simuladas de todos los posibles haces de protones que integran el plan de dosis. El plan se calcula típicamente al menos un día antes del tratamiento, dando tiempo suficiente para precalcular el diccionario de señales con un modelo realista que incluya toda la física relevante de la propagación de las ondas acústicas. Al contrario que los métodos previamente mencionados, nuestro sistema no requiere la reconstrucción explícita de los mapas de dosis a partir de las medidas acústicas. En su lugar, comparamos las señales acústicas medidas con las precalculadas en el diccionario con el fin de identificar, para una señal dada, el mapa de dosis más probable que la originó. Este método es especialmente adecuado para detectar desviaciones en el tratamiento que causan que la señal del haz depositado difiera de la que se espera recibir. Los planes de tratamiento modernos de protonterapia (en su modalidad más común de ‘pencil beam scanning’) están formados típicamente por miles de *pencil beams*, suministrados con un espaciado temporal del orden de 10 ms [17], lo que permite diferenciar las ondas acústicas inducidas por cada pencil beam individual. Puesto que el diccionario se calcula antes del tratamiento y no se necesita realizar reconstrucción de imagen explícita, este método requiere mucho menor tiempo de computación durante el proceso de validación de la señal acústica y está regularizado *per se*, haciendo posible su aplicación para la verificación del rango *in vivo*. Además, se puede llevar a cabo con un menor número de detectores.

En las siguientes secciones presentamos una evaluación basada en simulaciones de casos realistas, de este método de reconstrucción de la posición del BP basada en el diccionario. El estudio consta de cuatro partes. Primero, seleccionamos un plan de tratamiento creado para un paciente con un tumor de próstata, y determinamos cuatro posiciones coplanares razonables en las que situar los detectores de ultrasonido. Este primer estudio abarca una sola rodaja axial del paciente y un plan de un solo campo, que consta de 426 pencil beams. En segundo lugar, empleamos el código de propagación acústica *k-Wave* para simular las ondas generadas por cada haz del plan y las señales que inducen en los detectores simulados. La simulación incluye una descripción completa de la deposición temporal de dosis (tal y como lo emite el acelerador), así como los detalles de la respuesta en frecuencia de los transductores. Estos conjuntos de señales acústicas simuladas, uno para cada haz, forman el diccionario protoacústico específico de este plan. A continuación definimos un algoritmo que determina la posición del haz a partir de la señal acústica detectada en los detectores, usando la información del diccionario calculado *a priori*. Por último, aplicamos varias pruebas al algoritmo descrito para estimar su utilidad como herramienta de verificación del rango de los protones, midiendo su sensibilidad a cambios en la densidad, la geometría y el rango.

## 2 Diccionario protoacústico

### 2.1 Fundamento teórico

Los protones depositan energía en el tejido humano principalmente a través de interacciones electromagnéticas. Esta deposición de energía produce un pequeño aumento de temperatura que da lugar a una expansión termoelástica, que a su vez induce una onda de presión ultrasónica medible [5]. Este proceso se conoce con el nombre de efecto termoacústico radioinducido, y se emplea asimismo para imagen fotoacústica y optoacústica [18]. Bajo las condiciones de confinamiento térmico y confinamiento por estrés [14], la distribución de presión inicial se puede calcular a partir de la distribución de dosis como [14]:

$$p_0(r) = \Gamma(r)D(r)\rho(r) \quad (1)$$

donde  $\Gamma(r)$  es el coeficiente de Grüneisen, un parámetro adimensional específico del material que representa la eficiencia de la conversión entre energía de calor absorbida y presión inducida,  $D(r)$  es la distribución de dosis y  $\rho(r)$  es la densidad del medio.

El perfil temporal del pulso de protones se define como una distribución gaussiana  $G(t)$ . Para considerar la duración finita del pulso, la distribución de presión inicial dependiente del tiempo se calcula como la convolución entre la ec. (1) y la distribución gaussiana [13]:

$$p_0(r, t) = p_0(r) \otimes G(t) \quad (2)$$

La distribución de presión inicial  $p_0(r, t)$  produce una onda acústica que se propaga por el tejido de acuerdo a la siguiente ecuación [18]:

$$\partial_t^2 p(r, t) - c^2 \nabla^2 p(r, t) = \Gamma \partial_t H(r, t) \quad (3)$$

donde  $p(r, t)$  es la presión inducida en la posición  $r$  y tiempo  $t$ , y  $H(r, t)$  es la función del calor, que está relacionada con la presión inicial de la ec. (1), puesto que  $H(r) = D(r)\rho(r)$  si se cumplen las condiciones de confinamiento térmico y por estrés.

### 2.2 Construcción del diccionario protoacústico

La imagen CT del paciente, junto con la distribución de dosis tridimensional proporcionada por el sistema de planificación de tratamiento, se puede usar para precalcular, para cada pencil beam, la distribución de presión inicial  $p_0(r, t)$  generada por su distribución de dosis correspondiente,  $D(r)$ , aplicando las ecs (1) y (2). El software *k-Wave* (versión 1.2) de MATLAB [14] se usa para resolver la ecuación de onda (ec. (3)), así como para simular la propagación de la señal acústica inducida a través del CT del paciente hasta las posiciones de un conjunto predefinido de detectores, ejecutando el código CUDA en GPU con la herramienta de computación paralela.

Cada pencil beam del tratamiento se identifica por el conjunto de señales que origina (medidas en las posiciones de los detectores) y por las coordenadas  $(i, j)$  sobre la rodaja del CT donde deposita su dosis máxima. Esta posición 2D del máximo de dosis se utiliza para identificar de manera única un pencil beam y recuperar su información cuando se emplea el diccionario.

Para una rodaja de un plan estándar con un solo campo y 426 haces, el tamaño total del diccionario es del orden de 20 Mb. Para acelerar el cálculo de las señales acústicas, las simulaciones de *k-Wave* se realizaron en una GPU NVIDIA GeForce RTX 2080. El tiempo total de precálculo de las señales acústicas del diccionario fue aproximadamente 90 minutos.

### 2.3 Localización de la posición del máximo de dosis

Para evaluar cuantitativamente la diferencia entre una señal medida dada y las señales precalculadas del diccionario definimos la siguiente métrica [19]:

$$\varepsilon(i, j) = \frac{1}{Nt \cdot Ns} \sum_{1 \leq s \leq Ns} \int_0^t |D_s(t) - s_s(t)| dt \quad (4)$$

donde  $Nt$  es el número total de pasos temporales,  $Ns$  es el número de detectores y  $D_s(t)$  y  $s_s(t)$  son las señales del diccionario y las medidas, respectivamente, en el detector  $s$ , normalizadas por su valor máximo.

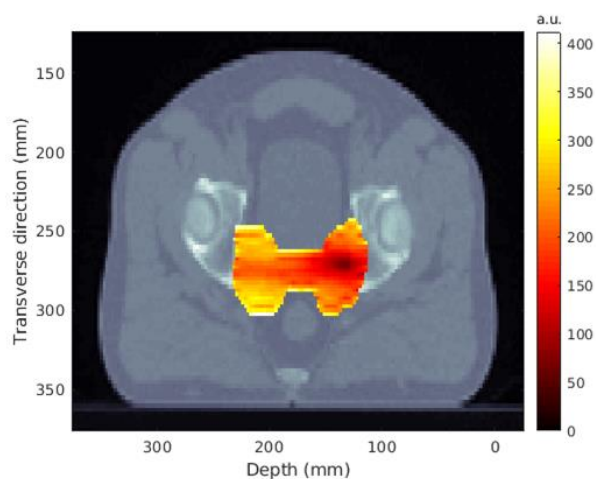


Figura 2 - Ejemplo del mapa de error correspondiente a cada pencil beam del diccionario (ec. 4), superpuesto sobre una imagen axial del CT, para un conjunto de 4 señales  $\{s_1(t), s_2(t), s_3(t), s_4(t)\}$  detectadas por 4 transductores dispuestos según se indica en la Fig 3. En este mapa, el color rojo oscuro representa los menores valores de error, es decir, las posiciones donde es más probable encontrar el BP.

Para cada conjunto de señales  $\{s_1(t), s_2(t), \dots, s_n(t)\}$  medidas por los detectores  $1 \dots n$ , procedentes de un pencil beam dado, el valor del error  $\varepsilon(i, j)$  se calcula para cada conjunto completo de señales guardadas en el diccionario, donde la posición  $(i, j)$  identifica el pencil beam con la dosis máxima situada en las coordenadas  $(i, j)$  de la rodaja del CT. La representación gráfica de la métrica  $\varepsilon(i, j)$  sobre la rodaja del CT (ver Fig. 2) indica claramente el pencil beam “más probable” que dio lugar al conjunto de señales  $\{s_1(t), s_2(t), \dots, s_n(t)\}$ , correspondiente al haz con el máximo en  $(i, j)$  y que minimiza el error  $\varepsilon(i, j)$ . La distribución de los valores del error en este mapa es suave y convexo, haciendo la determinación del mínimo simple y robusta. Este código, desarrollado internamente en MATLAB, tarda  $\sim 100$  ms en determinar el mínimo error, y por tanto el pencil beam más probable que ha generado el conjunto de señales detectadas.

### 3 Métodos

Para evaluar el método propuesto para la verificación del rango de los protones, realizamos un estudio de simulación sobre un caso de próstata, donde precalculamos las señales del diccionario y las utilizamos para reconstruir la posición del máximo de dosis en distintas condiciones. Simulamos cuatro cambios diferentes del plan original que representan posibles fuentes de error en la determinación del rango: variaciones en el rango provocadas por dos cambios anatómicos, desplazamientos en la posición transversal del paciente y cambios en la densidad del medio. Realizamos la evaluación en cada uno de estos cuatro casos para tres pencil beams del plan (Fig. 3).

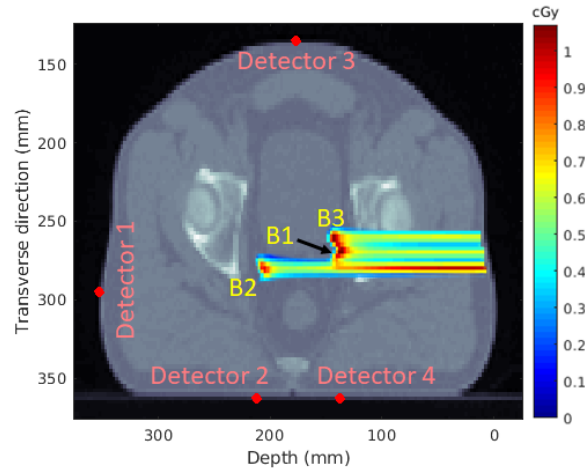


Figura 3 - Representación de los tres pencil beams originales del plan tomados como 'haces de prueba', denotados en esta figura como 'B1', 'B2' y 'B3'. Los círculos rojos representan los 4 transductores simulados sobre la piel para la detección de las señales acústicas.

#### 3.1 Configuración del tratamiento simulado

La imagen CT de próstata, compuesta de 90 rodajas, se tomó de la base de datos CORT [20], y el plan de tratamiento de protonterapia, con 2 campos e intensidad modulada, se creó con *matRad* [21]. Para construir el plan se usaron haces de protones con energías en el rango 120 - 196 MeV. En la máquina de protones que *matRad* proporciona por defecto, estos haces tienen una distribución gaussiana con una anchura a media altura (FWHM) entre 8.9 y 10.0 mm. La dosis depositada por cada pencil beam del plan es aproximadamente 3 mGy. Las dimensiones de las rodajas del CT son 219×219, con un tamaño del vóxel de 2.5 mm en ambas direcciones X, Y.

Sin pérdida de generalidad, evaluamos el método del diccionario sobre la rodaja central del corte axial, simulando solo los pencil beams cuya dosis máxima recae sobre esta rodaja según el plan. El número de pencil beams total en esta rodaja es de 426. Para considerar la anchura del haz en la dirección Z (eje vertical), que aumenta a lo largo de su recorrido en el cuerpo, la simulación acústica se realizó en una red de computación 3D de dimensiones 219×219×12 vóxeles, con un tamaño del vóxel de 2.5×2.5×3 mm<sup>3</sup>. Además, se añadió una capa absorbente en los bordes de la red, denominada PML en *k-Wave*, de 7×7×2 vóxeles para impedir que las ondas salientes de un lado de la red vuelvan a entrar por el lado opuesto [12,13,15]. Para realizar la simulación acústica en *k-Wave* se tomó por simplicidad un valor constante del coeficiente de Grüneisen,  $\Gamma=0.8$ , de igual forma que en [13]; mientras que la densidad del medio y la velocidad del sonido se calcularon a partir de los valores de las Unidades de Hounsfield (HU) del CT, siguiendo los trabajos de Schneider et al y Mast [22,23].

Se estableció una duración temporal del pulso de protones de  $\sigma=7 \mu\text{s}$ , coincidiendo con el valor del sincrociclotrón S2C2 de IBA [24], con perfil gaussiano. El valor de paso del muestreo temporal fue 83 ns, siendo la duración total del muestreo 250  $\mu\text{s}$ .

Para registrar las señales acústicas simuladas se dispusieron 4 detectores ideales puntuales sobre la piel del paciente en el phantom numérico, representando una configuración que se podría emplear en un caso real (Fig. 3, círculos rojos). Se añadió ruido aleatorio uniformemente distribuido entre -0.1 y 0.1 mPa a las señales acústicas, y se introdujo un filtro pasa-baja con una frecuencia de banda de 100 kHz para mitigar el efecto del ruido de alta frecuencia.

### 3.2 Selección de los casos de prueba

**Variaciones del rango causadas por cambios anatómicos.** Se estudiaron dos situaciones: introducción en el paciente de una región de aire ( $HU = -1000$ ) de  $1 \times 1 \text{ cm}^2$  cerca del canal de entrada del haz (caso #1), lo cual representa un cambio anatómico (por ejemplo presencia de burbujas de aire); e introducción de una región de tejido blando de  $2 \times 1 \text{ cm}^2$ , con  $HU = 40 - 80$ , en el canal de entrada del haz (caso #2), simulando un aumento de peso del paciente. Estas variaciones originaron cambios de moderados a pequeños en el rango del haz (en promedio, de 9.6 mm en el caso #1 a 1.5 mm en el caso #2).

**Desplazamiento de la posición del paciente.** Se simuló un desplazamiento global en la posición del paciente de 1 mm en la dirección transversal, lo que representa una desalineación en la configuración del tratamiento. Este cambio se etiquetó como caso #3.

**Variaciones en la densidad del medio.** Los cambios en la variación del medio se estudiaron mediante la introducción de una disminución del 3.5% en los valores CT-HU en todo el paciente (caso #4). Esto afecta tanto a la cantidad de dosis que se deposita como al lugar en el que se localiza su máximo. La propagación de la señal acústica se realizó sobre el CT original, analizando así posibles errores en la conversión de los valores HU a los de poder de frenado relativo.

### 3.3 Evaluación del método para detección de errores

Para evaluar la precisión del método propuesto para la detección de errores calculamos los siguientes parámetros:

$$\Delta Z_{real} = |Z_1 - Z_0| \quad (5)$$

$$\Delta Z_{acoustic} = |Z_{1,acoustic} - Z_{0,acoustic}| \quad (6)$$

donde  $Z_0$  es la posición original del BP,  $Z_1$  es la posición real del BP cuando se introduce un cambio,  $Z_{0,acoustic}$  es la posición original del BP calculada con el método basado en el diccionario, y  $Z_{1,acoustic}$  es la posición del BP estimada por el diccionario cuando se introduce un cambio. Así,  $\Delta Z_{real}$  representa el cambio real que se produce en la posición del BP en los diferentes casos de prueba, mientras que  $\Delta Z_{acoustic}$  representa el cambio que el método del diccionario es capaz de detectar.

## 4 Resultados

### 4.1 Presión acústica simulada

El conjunto de señales acústicas simuladas resultantes para uno de los pencil beams de prueba, los cuales depositan una dosis máxima de 1 cGy, se muestra en la Figura 4. La amplitud de presión máxima detectada por los transductores oscila entre 5.0 y 1.3 mPa, para detectores situados a una distancia del BP de entre 9.25 y 22 cm y un pencil beam de  $5 \times 10^7$  protones. De esta forma, el detector más cercano al BP registró 0.5 Pa/Gy, mientras que el más lejano midió 0.13 Pa/Gy. El espectro de frecuencia de las señales va de 8 a 100 kHz, con una frecuencia central de 28 kHz. Estos valores de presión son similares a los publicados por [25], quienes midieron una amplitud de presión de 5 mPa con un detector situado a 5 cm del BP después de promediar 2048 pulsos, conteniendo cada uno  $1.2 \times 10^7$  protones y depositando 1.9 cGy.

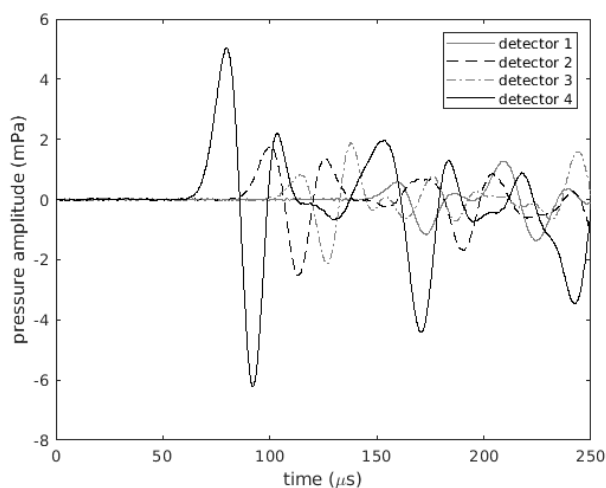


Figura 4 - Señales acústicas simuladas registradas por los cuatro detectores puntuales cuando se aplica un filtro pasa-baja para eliminar el ruido de alta frecuencia.

### 4.2 Detección de variaciones en el rango causadas por cambios anatómicos (casos #1 y #2)

La Tabla 1 recoge los resultados obtenidos para el cambio real  $\Delta Z_{real}$  (ec. 5) y el cambio detectado  $\Delta Z_{acoustic}$  (ec. 6) cuando se introducen cambios anatómicos. La presencia de una región de aire cerca del canal de entrada del haz (caso #1) produce una importante variación en la posición del BP (entre 11.3 y 12.0 mm). El método del diccionario detecta cambios de entre 8.6 y 12.7 mm. Por tanto, el método es capaz de percibir que se está produciendo algún tipo de error en la deposición de dosis, y además estima el error con una precisión media de 2.0 mm.

La introducción de una región de tejido blando provoca cambios de entre 1.4 y 1.7 mm en la posición del BP para los tres haces de prueba, mientras que el sistema del diccionario registra variaciones en el rango de entre 1.3 y 2.4 mm. De esta forma, el método detecta de nuevo que se ha producido una variación entre la posición planeada del BP y su posición real, y cuantifica con una precisión media de 0.4 mm la cantidad en la que se ha desplazado la posición del máximo de dosis.



### 4.3 Detección de desplazamientos en la posición del paciente (caso #3)

La Tabla 1 muestra también el cambio real y el cambio detectado en la posición del BP cuando se simula un cambio de 1 mm en la posición transversal del paciente. Esta situación da lugar a variaciones en la posición del BP de 0.3 - 0.6 mm. El cambio detectado por el método del diccionario es de 0.0 - 0.9 mm. En los haces de prueba 1 y 2 el sistema permite identificar que se está produciendo un fallo, y estima con precisión submilimétrica, 0.3 mm, el valor del cambio en la posición del BP. En el haz 3 el método acústico no detecta la desviación en la posición BP ( $\Delta Z_{acoustic} = 0.0$  mm). No obstante, el cambio real en ese caso es de sólo 0.3 mm, con lo que la diferencia entre el cambio real y el detectado queda dentro del intervalo de precisión de 0.3 mm que el método presenta en los haces 1 y 2.

### 4.4 Detección de cambios en la densidad del medio (caso #4)

La disminución del 3.5% en los valores de las HU del CT ocasionan cambios en la posición del BP de entre 5.3 y 8.1 mm para los tres haces de prueba (ver Tabla 1), mientras que el sistema del diccionario detecta un cambio de entre 7.4 y 8.4 mm. Esto indica que el método es sensible a las variaciones producidas por un error en la conversión de las HU al poder de frenado relativo, y cuantifica la desviación de la posición del máximo de dosis con una precisión media de 1.6 mm.

Tabla 1 – Cambio real producido en la posición del BP ( $\Delta Z_{real}$ ) y cambio detectado por el método del diccionario ( $\Delta Z_{acoustic}$ ) para cada haz de prueba, y en cada uno de los casos de prueba: caso #1 - introducción de una región de aire; caso #2 - introducción de una región de tejido blando; caso #3 - desplazamiento de 1 mm en la posición del paciente; caso #4 - disminución de un 3.5% en los valores HU.

		$\Delta Z_{real}$ (mm)	$\Delta Z_{acoustic}$ (mm)
Caso #1	Haz 1	12.0	12.7
	Haz 2	11.8	9.0
	Haz 3	11.3	8.6
Caso #2	Haz 1	1.6	1.3
	Haz 2	1.7	2.4
	Haz 3	1.4	1.7
Caso #3	Haz 1	0.6	0.9
	Haz 2	0.5	0.8
	Haz 3	0.3	0.0
Caso #4	Haz 1	5.7	7.4
	Haz 2	8.1	8.4
	Haz 3	5.3	8.1

## 5 Discusión

De acuerdo a los resultados presentados en la Tabla 1, el método protoacústico basado en el diccionario de señales es capaz de detectar los cambios que se producen en la posición del BP causados por las variaciones anatómicas simuladas, que son la fuente de incertidumbre más común en los tratamientos interfractionales, y que en este estudio están representados por la inserción de una región de aire y una región de tejido blando (casos #1 y #2 respectivamente).

Asimismo, el método propuesto percibe los cambios que se producen en la posición del máximo de dosis provocados por errores en el posicionamiento del paciente (caso #3), estimando la desviación con una precisión de 0.3 mm. Además, este sistema es sensible a posibles errores en la conversión de los

valores HU a los de poder de frenado relativo tal y como se prueba en el caso #4, en el que se detecta el cambio causado por un descenso de un 3.5% en los valores HU.

En comparación con estudios previos de simulación en medio heterogéneo [12-14], el método aquí propuesto emplea un número menor de detectores para determinar la posición del BP, ya que no se basa en la reconstrucción de imagen. De este modo, el equipo que se necesitaría para llevar a la práctica este sistema sería de muy bajo coste, además de más cómodo para el paciente. Y por otra parte, el hecho de que el diccionario se pueda calcular mínimo con un día de antelación al tratamiento ofrece la posibilidad de obtener los valores del error (ec. 4) en tiempo real, permitiendo la verificación del rango *in vivo*. Así, intercambiamos el tiempo de precomputación por la capacidad de realizar el análisis en tiempo real, ya que la determinación del bin óptimo toma menos de un segundo.

Para implementar el método del diccionario en un escenario real sería necesario determinar con suficiente precisión la posición de los transductores, y así poder asegurar que las posiciones de los detectores en la simulación coinciden perfectamente con sus posiciones en la configuración real en el paciente. Esta comprobación podría llevarse a cabo previamente al tratamiento mediante medidas de ultrasonido, tal y como se propone en [9].

Uno de los mayores inconvenientes de la protoacústica es la relación señal/ruido (SNR), relativamente baja en los detectores acústicos con dosis por fracción similares a las de los planes realistas. A pesar de ello, en estudios anteriores se ha detectado la señal acústica generada por haces de protones en pacientes [8] aunque se necesitan más medidas experimentales en instalaciones de protones para determinar la sensibilidad en frecuencia más adecuada que deben tener los transductores. No obstante, el desarrollo de detectores de mayor sensibilidad ayudaría a mejorar la SNR, facilitando el uso de la protoacústica como técnica de verificación del rango. El método basado en el diccionario que proponemos es muy robusto ante señales ruidosas.

## 6 Conclusiones

El estudio realizado demostró la viabilidad de verificar el rango en protonterapia utilizando un diccionario precalculado, formado por las señales acústicas simuladas esperadas que los haces de protones inducen durante el tratamiento del paciente, y con un equipo de bajo coste. El uso del diccionario precalculado abre la posibilidad de la verificación en tiempo real, independientemente de la carga computacional que impliquen los cálculos realistas de propagación acústica. La precisión de este nuevo método se cuantificó mediante la comparación del cambio real,  $\Delta Z_{real}$ , y el cambio detectado,  $\Delta Z_{acoustic}$ , siendo en el conjunto de los doce casos presentados de 1.1 mm. Está previsto realizar experimentos en centros de protones que validen los resultados de este estudio de simulación.

### Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado por el Gobierno de España (FPA2015-65035-P, RTC-2015-3772-1, y RTI2018-095800-A-I00), la Comunidad de Madrid (B2017/BMD-3888 PRONTO-CM), los Fondos Regionales Europeos y el programa de investigación e innovación Horizon 2020 de la Unión Europea bajo el acuerdo de subvención Marie Skłodowska-Curie No 793576 (CAPPERAM). Esta es una contribución para el Campus Moncloa de Excelencia Internacional, “Grupo de Física Nuclear-UCM”, Ref. 910059. Parte de los cálculos de este trabajo se llevaron a cabo en el “Clúster de Cálculo para Técnicas Físicas”, financiado en parte por la UCM y en parte por los Fondos Regionales UE.

## Referencias

- [1] Wilson, R.R. Radiological use of fast protons. *Radiology*, Vol 47, 1946, pp. 487-491.
- [2] Unkelbach, J.; Paganetti, H. Robust proton treatment planning: physical and biological optimization. *Semin. Radiat. Oncol.*, Vol. 28, 2018, pp. 88-96.
- [3] Knopf, A.C.; Lomax, A. In vivo proton range verification: A review. *Phys. Med. Biol.*, Vol. 58, 2013, pp. 131-160.
- [4] España, S.; Paganetti, H. The impact of uncertainties in the CT conversion algorithm when predicting proton beam ranges in patients from dose and PET-activity distributions. *Phys. Med. Biol.*, Vol. 55, 2010, pp. 7557-7571.
- [5] Parodi, K.; Assmann, W. Ionoacoustics: A new direct method for range verification. *Mod. Phys. Lett. A.*, Vol. 30, 2015, pp. 1-11.
- [6] Nie, W.; Jones, K.C.; Petro, S.; Kassae, A.; Sehgal, C.M.; Avery, S. Proton range verification in homogeneous materials through acoustic measurements. *Phys. Med. Biol.*, Vol. 63, 2018.
- [7] Sulak, L.; Armstrong, T.; Baranger, H.; Bregman, M.; Levi, M.; Mael, D.; Strait, J.; Bowen, T.; Pifer, A.E.; Polakos, P.A.; Bradner, H.; Parvulescu, A.; Jones, W.V.; Learned, J. Experimental studies of the acoustic signature of proton beams traversing fluid media. *Nucl. Instruments Methods*, Vol. 161, 1979, pp. 203-217.
- [8] Hayakawa, Y.; Tada, J.; Arai, N.; Hosono, K.; Sato, M.; Wagai, T.; Tsuji, H.; Tsujii, H. Acoustic pulse generated in a patient during treatment by pulsed proton radiation beam. *Radiat. Oncol. Investig.*, Vol. 3, 1995, pp. 42-45.
- [9] Jones, K.C.; Nie, W.; Chu, J.C.H.; Lehrack, S.; Assmann, W.; Bertrand, D.; Henrotin, S.; Herault, J.; Heymans, V.; Vander Satppen, F.; Thirolf, P.G.; Vidal, M.; Van De Walle, J. Submillimeter ionoacoustic range determination for protons in water at a clinical synchrocyclotron. *Phys. Med. Biol.*, 2017, pp. L20-L30.
- [10] Giza, O.M.; Sánchez-Parcerisa, D.; Sánchez-Tembleque, V.; Herraiz, J.L.; Camacho, J.; Avery, S.; Udías, J.M. Photoacoustic dose monitoring in clinical high-energy photon beams. *Biomed. Phys. Eng. Express*, Vol. 5, 2019.
- [11] Patch, S.K. Thermoacoustic range verification in the presence of acoustic heterogeneity and sound speed errors - Robustness relative to ultrasound image of underlying anatomy. *Med. Phys.*, Vol. 46, 2019, pp. 318-327.
- [12] Jones, K.C.; Nie, W.; Chu, J.C.H.; Turian, J.V.; Kassae, A.; Sehgal, C.M.; Avery, S. Acoustic-based proton range verification in heterogeneous tissue: Simulation studies. *Phys. Med. Biol.*, Vol. 63, 2018.
- [13] Yu, Y.; Li, Z.; Zhang, D.; Xing, L.; Peng, H. Simulation studies of time reversal-based photoacoustic reconstruction for range and dose verification in proton therapy. *Med. Phys.*, Vol. 46, 2019, pp. 3649-3662.
- [14] Van Dongen, K.W.A.; De Blécourt, A.J.; Lens, E.; Schaart, D.R.; Vos, F.M. Reconstructing 3D proton dose distribution using ionoacoustics. *Phys. Med. Biol.*, Vol. 64, 2019.
- [15] Treeby, B.E.; Cox, B.T. k-Wave: MATLAB toolbox for the simulation and reconstruction of photoacoustic wave fields. *J. Biomed. Opt.*, Vol. 15, 2010.
- [16] Mercep, E.; Herraiz, J.L.; Deán-Ben, X.L.; Razansky, D. Transmission-reflection photoacoustic ultrasound (TROPUS) computed tomography of small animals. *Light Sci. Appl.*, Vol. 8, 2019.

- [17] Van De Water, S.; Kooy, H.M.; Heijmen, B.J.M.; Hoogeman, M.S. Shortening delivery times of intensity modulated proton therapy by reducing proton energy layers during treatment plan optimization. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, Vol. 92, 2015, pp. 460-468.
- [18] Rosenthal, A.; Ntziachristos, V.; Razansky, D. Acoustic inversion in optoacoustic tomography: A review. *Curr. Med. Imaging Rev.*, Vol. 9, 2014, pp. 318-336.
- [19] Perez-Liva, M. Time domain image reconstruction methods for transmission ultrasound computed tomography. PhD Thesis, 2017.
- [20] Craft, D.; Bangert, M.; Long, T.; Papp, D.; Unkelbach, J. Shared data for intensity modulated radiation therapy (IMRT) optimization research: The CORT dataset. *Gigascience*, Vol. 3, 2014, pp. 1-12.
- [21] Wieser, H.P.; Cisternas, E.; Wahl, N.; Ulrich, S.; Stadler, A.; Mescher, H.; Muller, L.R.; Klinge, T.; Gabrys, H.; Burigo, L.; Mairani, A.; Ecker, S.; Ackermann, B.; Ellerbrock, M.; Parodi, K.; Jakel, O.; Bangert, M. Development of the open-source dose calculation and optimization toolkit matRad. *Med. Phys.*, Vol. 44, 2017, pp. 2556-2568.
- [22] Schneider, U.; Pedroni, E.; Lomax, A. The calibration of CT Hounsfield units for radiotherapy treatment planning. *Phys. Med. Biol.*, Vol. 41, 1996, pp. 111-124.
- [23] Mast, T.D. Empirical relationships between acoustic parameters in human soft tissues. *Acoust. Res. Lett. Online*, Vol. 1, 2000, pp. 37-42.
- [24] Kleeven, W.; Abs, M.; Forton, E.; Henrotin, S.; Jongen, Y.; Nuttens, V.; Paradis, Y.; Pearson, E.; Quets, S.; van de Walle, J.; Verbruggen, P.; Zaremba, S.; Conjat, M.; Mandrillon, J. The IBA superconducting synchrocyclotron project S2C2. *CYCLOTRONS 2013 - Proc. 20th Int. Conf. Cyclotrons Their Appl.*, 2014, pp. 115-119.
- [25] Jones, K.C.; Vander Stappen, F.; Bawiec, C.R.; Janssens, G.; Lewin, P.A.; Prieels, D.; Solberg, T.D.; Sehgal, C.M.; Avery, S. Experimental observation of acoustic emissions generated by a pulsed proton beam from a hospital-based clinical cyclotron. *Med. Phys.*, Vol. 42, 2015, pp 7090-7097.