

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 604 331**

51 Int. Cl.:

A61N 5/10

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.04.2010 PCT/EP2010/002495**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.10.2010 WO10121822**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.04.2010 E 10718875 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.10.2016 EP 2670484**

54 Título: **Procedimiento para la determinación de un efecto de un haz de partículas en un material**

30 Prioridad:

24.04.2009 DE 102009018545
28.06.2009 DE 102009031772

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

06.03.2017

73 Titular/es:

**GSI HELMHOLTZZENTRUM FÜR
SCHWERIONENFORSCHUNG GMBH (100.0%)
Planckstrasse 1
64291 Darmstadt, DE**

72 Inventor/es:

**SCHOLZ, MICHAEL y
ELSÄSSER, THILO**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Nuria

ES 2 604 331 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la determinación de un efecto de un haz de partículas en un material

5 La invención se refiere a un procedimiento para la determinación de un efecto de un haz de partículas en un material irradiado o a irradiar al menos parcialmente, a un procedimiento para la planificación de la irradiación para un volumen objetivo, a un plan de irradiación, a una instalación de modificación de haz, así como a un dispositivo de irradiación.

10 La irradiación de un volumen objetivo en un volumen de irradiación con haces de iones o de partículas, se refiere a la irradiación de materia, particularmente materiales inorgánicos, orgánicos y biológicos, y se usa en diferentes ámbitos de la investigación, de la industria y de la técnica médica. El volumen objetivo comprende en este caso particularmente la zona, en la cual ha de depositarse una dosis predeterminada para la modificación del material irradiado; el volumen de irradiación comprende en particular también aquellas zonas del material, las cuales son
15
15 a través de la radiación, para alcanzar la dosis deseada en el volumen objetivo. Con un haz de partículas o haz de iones se entiende particularmente un haz altamente energético de, o bien partículas cargadas, por ejemplo, protones, iones de carbono o iones de otros elementos, piones o partículas neutras, por ejemplo, neutrones. En la siguiente descripción se usan los términos haz de iones y haz de partículas, como sinónimos. Con alta energía se entiende particularmente una energía de las partículas en el ámbito de algunos MeV/amu hasta algunos GeV/amu
20 (amu: unidad de masa atómica, del alemán *atomare Masseneinheit*).

Un dispositivo de irradiación adecuado para llevar a cabo la irradiación presenta en general una instalación de aceleración que genera y forma el haz de iones, guiándose el haz de iones para la irradiación por un sistema de transporte de haz por una zona en la cual está dispuesto el volumen de irradiación. El dispositivo de irradiación
25 comprende además de ello, una instalación de modificación de haz, la cual puede adaptar el haz de iones en sus parámetros a la posición y el tamaño del volumen objetivo.

El volumen de irradiación puede ser por ejemplo, un sistema de detector, el cual sirve para la verificación de un campo de radiación. El volumen de radiación comprende en general un campo de radiación, el cual es un campo con extensión máxima en dirección lateral, que se encuentra en general en dirección x e y, y en perpendicular con respecto a la dirección del haz de iones. El sistema de detector puede consistir en este caso en un campo de detector o en una llamada pila con varios campos de detector dispuestos unos tras otros extendidos lateralmente. En la zona de la dosimetría se utilizan para ello películas con una emulsión fotográfica. Se usan además de ello, detectores de emulsión nuclear para la medición de la distribución de fluencia en el campo de radiación. En el
30 ámbito de las aplicaciones médicas, se usa la irradiación de tejido biológico para el estudio del efecto de radiación de partículas para poder calcular el efecto de la exposición a la irradiación de radiación cósmica en el espacio ultraterrestre. El volumen de radiación puede ser finalmente también, el volumen de un tumor de un paciente. Los haces de iones se usan en este caso para destruir tejido tumoral en el volumen objetivo.

40 En la terapia tumoral, las propiedades particulares de los haces de iones permiten destruir el tejido tumoral con un daño mínimo del tejido sano circundante. Esto se debe a la distribución de dosis en profundidad de haces de iones ventajosa. Al penetrar haces de iones altamente energéticos en el material, éstos en primer lugar depositan poca energía. Al aumentar la profundidad, aumenta la deposición de energía, alcanza su máximo en la zona de una curva de distribución denominada pico de Bragg y cae tras ello fuertemente. Debido a ello puede deponerse más energía
45 en el tejido tumoral, también en el caso de tumores que se encuentran a mayor profundidad, que en el tejido sano circundante.

Los haces de iones muestran en este caso un efecto en el volumen de irradiación, el cual depende del tipo de material a irradiar y de los parámetros del haz de iones. Los haces de iones muestran en general un efecto diferente que la radiación de fotones. Esto significa que con haces de iones ha de deponerse una dosis diferente que con haces de fotones para lograr un efecto predeterminado o un efecto de irradiación predeterminado. Como dosis efectiva se denomina en este caso aquella dosis de fotones D_V que conduciría al mismo efecto de radiación que la dosis de iones D_I . El efecto modificado de dosis de iones se observa tanto para tejido inorgánico, como también para orgánico y biológico. En materiales inorgánicos se observa más bien un efecto menor de haces de iones en comparación con haces de protones. En el caso de la irradiación de material biológico con iones, se observa por el contrario por norma, un efecto mayor, y con ello una efectividad mayor en comparación con irradiación de fotones.
50
55

Antes de la irradiación propiamente dicha, se establece en general un plan de irradiación para llevar a cabo la irradiación del volumen objetivo, por ejemplo, de una zona parcial en un objeto de prueba o en un tumor. En caso de
60 la irradiación con haces de iones, este plan de irradiación ha de tener en cuenta en la medida de lo posible, el efecto de los haces de iones.

Se conocen diferentes procedimientos para establecer un plan de irradiación. En la publicación (Krämer y Scholz 2000, *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 45, páginas 3319-3330) se describe por ejemplo, un procedimiento para establecer un plan de irradiación.
65

- El efecto de los haces de iones en el material depende de forma compleja del tipo de iones, de la energía de los iones, de la dosis de radiación, del material irradiado y del correspondiente efecto contemplado. La determinación experimental de estas múltiples dependencias con la exactitud, la cual es necesaria para la planificación de la radiación, prácticamente no puede llevarse a cabo. Por lo tanto, los modelos que permiten una predicción del efecto modificado, representan una herramienta importante para la realización de la planificación de irradiación. Estos modelos se basan por norma en simplificaciones y aproximaciones, dado que los mecanismos en los que se basa el daño de material inorgánico, orgánico y biológico, aún no están aclarados cuantitativamente con la exactitud suficiente. En correspondencia con ello, el ámbito de aplicación de los modelos, en general también está limitado.
- Un ejemplo de un modelo de este tipo se describe en la publicación (Scholz et al, *Radiation Environmental Biophysics*, Vol. 36, p. 59-66 (1997)). El modelo se denomina como LEM, siendo el término LEM las siglas de "local effect model" (modelo de efecto local).
- Los modelos conocidos hasta el momento no ofrecen enunciados para la planificación de la radiación por la totalidad del intervalo de iones ligeros y pesados con una exactitud suficiente.
- Existe por lo tanto la necesidad de describir y de predecir el efecto de haces de partículas, particularmente haces de iones, con la ayuda de un modelo, a través de un intervalo de masa amplio, particularmente desde protones hasta iones de neón, de forma fiable con la exactitud requerida.
- Es tarea de la presente invención, proporcionar un procedimiento para la determinación del efecto de un haz de partículas sobre un material a irradiar o irradiado, mejorada frente al estado de la técnica. Ha de proporcionarse además de ello, un procedimiento para la planificación de la radiación para un volumen objetivo y para la irradiación de un volumen objetivo. Ha de proporcionarse además de ello, un dispositivo de irradiación mejorado.
- La correspondiente tarea se soluciona mediante las características de las reivindicaciones independientes. De las reivindicaciones dependientes resultan perfeccionamientos de los procedimientos propuestos y de los dispositivos propuestos.
- En el procedimiento propuesto se determina un efecto de un haz de partículas en un material irradiado o a irradiar al menos parcialmente, determinándose a partir de al menos un parámetro, el cual caracteriza el haz de partículas, y a partir de al menos un parámetro, el cual caracteriza las propiedades del material, el efecto del haz de partículas en el material, al menos parcialmente en base a una correlación de daños microscópica.
- Como correlación de daños microscópica se entiende particularmente una interacción espacial de los daños generados en el material o de la aparición de daños, preferiblemente sobre una escala de longitud. El tamaño de la escala de longitud usada depende en este caso preferiblemente de una magnitud razonable para el material y los daños generados y su interacción espacial. Esta escala de longitud puede diferenciarse dependiendo del material irradiado o a irradiar, tener particularmente un tamaño diferente. La correlación de daños de los daños para un material inorgánico puede diferenciarse en este caso de los daños en caso de material biológico.
- El efecto del haz de partículas en el material está influido en este caso típicamente por las características del haz de partículas, como por ejemplo, la energía, el tipo de iones y/o la transferencia de energía lineal del haz de partículas en el material (linear energy transfer: LET). Dicho con otras palabras, el efecto del haz de partículas es dependiente entre otros, de la energía del haz de partículas, de la masa y del estado de carga de las partículas individuales en el haz de partículas y de la energía del haz de partículas transferida al material. Una energía típica para un haz de partículas se encuentra en el intervalo de algunos cientos de keV GeV/amu hasta algunas decenas de GeV/amu, refiriéndose el término amu a la unidad de masa atómica.
- La propiedad de material describe en general una propiedad del material y se refiere a una sensibilidad del material frente a una introducción de energía, que se refiere a una deposición de energía y de esta forma a una dosis depuesta en el material. Mediante la introducción de energía puede inducirse una generación de daño, de manera que la sensibilidad describe la deposición de energía, la cual es necesaria para inducir una generación de daño. Esto puede ser la sensibilidad del material polimérico, la sensibilidad de la película radiográfica o la sensibilidad de tejido biológico. Esta sensibilidad del material se determina y se mide típicamente para la irradiación de un material con radiación de protones, y es de esta forma una propiedad del material.
- En un perfeccionamiento del procedimiento puede producirse la correlación de daños microscópica en el intervalo de los submicrómetros. La escala de longitud se encuentra particularmente para el caso de que el material sea un material biológico, en el intervalo de los submicrómetros. El intervalo de los submicrómetros comprende un intervalo de longitud de algunos cientos de nanómetros, particularmente mayor a aproximadamente 100 nm. La escala de longitud comprende preferiblemente un intervalo entre aproximadamente 400 y 500 nm, de manera particularmente preferida 440 nm. En el caso de los daños o de la aparición de daños puede tratarse particularmente de modificaciones en el material o de componentes del material, que resultan en el material debido a la pérdida de energía. Esta modificación puede ser una modificación química de un compuesto químico, por ejemplo, la degradación de moléculas inorgánicas y orgánicas, la rotura de una cadena polimérica, la separación de cadenas

laterales o de conjuntos laterales en un material polimérico y/o una o varias roturas de cadena individuales o roturas de cadena doble del ADN en un material biológico. Dicho con otras palabras, los daños o la aparición de daños, inducidos por el haz de partículas, pueden relacionarse espacialmente entre sí, teniéndose en consideración preferiblemente todos los daños o generaciones de daños resultantes o a esperar, sobre una escala de longitud de aproximadamente 100 nm o mayor, pero menor que aproximadamente 1000 nm. En el material biológico, por ejemplo en células o en material compuesto por células, pueden tenerse en consideración particularmente las roturas de cadena doble de ADN resultantes o a esperar, con una separación de aproximadamente 440 nm y tenerse en cuenta como magnitud característica para el efecto del haz de partículas en el material. La resolución de la escala de longitud puede ser en este caso preferiblemente menor que la escala de longitud, encontrarse en particular en el intervalo de aproximadamente 10 nm.

La correlación de datos microscópica puede determinarse mediante el uso de una distribución de daños microscópica espacial. La distribución de daños microscópica espacial puede determinarse además de ello al menos parcialmente a partir de una distribución de dosis microscópica. De esta manera puede determinarse la distribución de daños microscópica, la cual es producida por el haz de partículas, derivándose la probabilidad de una reducción de daños local, al menos parcialmente de una curva de efecto de dosis de protones, la cual describe la cantidad de daños por unidad de dosis. Puede determinarse además de ello, según un perfeccionamiento de la invención, durante la determinación de la correlación de daños microscópica, un valor esperado para una cantidad de daños correlacionados en un volumen parcial escogido de forma adecuada de un volumen sensible, al menos parcialmente a partir de la distribución de daños microscópica espacial, particularmente la proporción entre la cantidad de daños correlacionados y la dosis depuesta por el haz de partículas, y con ello del daño aislado y correlacionado inducido en general. Puede determinarse además de ello una dosis de protones, la cual habría sido necesaria para alcanzar el mismo rendimiento de daños correlacionados en correspondencia con el valor esperado de la cantidad de daños correlacionados para el haz de partículas. En este caso, el rendimiento de daños correlacionados puede describir la proporción de la cantidad de daños correlacionados y de la dosis depuesta por la radiación. El rendimiento de daños correlacionados puede describir alternativamente también la proporción de la cantidad de daños correlacionados y de la cantidad de daños aislados. Según una configuración del procedimiento, puede determinarse un efecto perteneciente a esta dosis de fotones, al menos parcialmente a partir de una segunda curva de efecto de dosis de fotones. El efecto del haz de partículas puede determinarse al menos parcialmente a partir de un escalamiento del efecto perteneciente a la dosis de fotones en correspondencia con la proporción de la dosis de fotones y una dosis depuesta en el volumen sensible mediante haz de partículas. El efecto del haz de partículas puede ser determinado preferiblemente al menos de forma parcial a partir de un escalamiento del efecto correspondiente a la dosis de fotones en correspondencia con la cantidad de daños correlacionados y de la cantidad de daños correlacionados inducidos por radiación de iones.

Los términos utilizados en los pasos de procedimiento para la determinación del efecto de un haz de partículas sobre un material, se definen con mayor detalle en lo sucesivo.

La distribución de daños microscópica espacial (rSv, del alemán *räumliche mikroskopische Schadensverteilung*) puede estar determinada en general por una distribución espacial de los daños o aparición de daños. La distribución de daños microscópica espacial puede determinarse al menos parcialmente a partir de la distribución de dosis microscópica (mDv, del alemán *mikroskopische Dosisverteilung*).

La distribución de dosis microscópica, particularmente la distribución de dosis local, puede determinarse al menos mediante el uso parcial de la distribución de dosis local alrededor de la trayectoria de iones individual. La distribución de dosis radial describe el valor esperado de la deposición de energía local como función de la separación de la trayectoria del recorrido local. La ventaja del uso de la distribución de dosis local se encuentra en que puede hacerse referencia con ello directamente a los efectos tras la radiación de fotones. La distribución de dosis local puede calcularse por ejemplo, mediante simulaciones de Monte Carlo. Otra posibilidad puede resultar de una descripción de dosis analítica en el sentido de una estructura de recorrido amorfa.

Las curvas de efecto de dosis de fotones en sí, se conocen, y se determinan por norma de forma experimental. La cantidad media de daños puede ser descrita por ejemplo a menudo, mediante una relación lineal-cuadrada:

$$N_{\text{Daños}} = \gamma D_x + \delta D_x^2 (1)$$

D_x es en este caso la dosis de rayos X o de fotones e γ y δ son constantes específicas del material, como por ejemplo, parámetros para la descripción de la cantidad de acacimientos de polimerización por unidad de dosificación en un cristal monomérico de una película GafChromic o parámetros con respecto a la cantidad de roturas de cadena doble por unidad de dosificación.

El efecto de haces de fotones se caracteriza porque la distribución espacial de los daños resultantes, está distribuida en general, debido a las propiedades físicas de la deposición de energía de fotones, de igual forma de manera estocástica. Cuando se distribuye el volumen sensible en volúmenes parciales, los cuales se denomina también como parcelas, puede partirse de que cada parcela presenta la misma distribución discreta de daños. Esto significa que resulta una distribución de daños uniforme en cada parcela.

En el caso de un volumen sensible irradiado con iones, el cual está distribuido en parcelas, se da por el contrario una distribución de daños heterogénea, debido a la deposición de energía extremadamente localizada de haces de iones. Si se distribuye el volumen sensible en parcelas con un tamaño menor o menor/igual a $1 \times 1 \times 1 \text{ nm}^3$ ($\leq 1 \times 1 \times 1 \text{ nm}^3$) y se determina en cada parcela la dosis microscópica, particularmente la distribución de dosis microscópica local, puede determinarse de esta forma una distribución de daños microscópica espacial rSv.

El valor esperado para la cantidad de daños correlacionados (AkS, del alemán *Anzahl korrelierter Schäden*) en un volumen parcial escogido de manera adecuada, de un volumen sensible, puede determinarse al menos parcialmente de forma más exacta a partir de la distribución de daños microscópica espacial. En este caso se hace referencia con el término "daño correlacionado", a un daño el cual puede resultar debido a la interacción espacial de daños individuales. La correlación espacial puede definirse en este caso mediante un análisis de los intervalos de los daños individuales. En el caso de material biológico, un daño correlacionado puede venir dado por ejemplo, por la combinación de dos roturas de cadena doble, las cuales conducen a un daño, el cual es más difícil de reparar para el material biológico. La ventaja del uso de daños correlacionados se basa en que con ello puede tenerse en cuenta mejor particularmente la reacción no lineal de materiales o células a irradiación.

Puede determinarse una dosis de fotones (PD1, del alemán *Photonendosis*) la cual habría sido necesaria para alcanzar el mismo rendimiento de daños correlacionados, es decir, la misma cantidad de daños correlacionados (AkS) referidos a la cantidad total de los daños individuales o a la cantidad de daños aislados (AiS, del alemán *Anzahl isolierter Schäden*), que tras la radiación de iones. Esto significa que para una dosis de fotones macroscópica, se determina dentro del campo de radiación, una distribución espacial de los daños, su tipo y su cantidad, según la curva de efecto de dosis de fotones PEK1 (del alemán *Photonendosiseffektkurve*), a partir de la cual puede determinarse el valor a esperar de la cantidad de daños correlacionados. De esta forma resulta particularmente una dosis de fotones PD1, la cual conduce al mismo rendimiento de daños correlacionados, que tras la radiación de iones. Puede suponerse por ejemplo para el valor esperado de la cantidad de pares de roturas de cadenas dobles con una separación predeterminada, que éste depende de forma cuadrada de la dosis de fotones macroscópica. Esto permite particularmente una determinación rápida de PD1 en base a la simulación del rendimiento de daños correlacionados en el caso de una dosis de fotones determinada. Para ello se supone que en el caso de parcelas escogidas lo suficientemente pequeñas y en caso de dosis local igual, se induce con irradiación de fotones y de iones, un mismo daño. Esto puede deberse también a que con un volumen de parcelas lo suficientemente pequeño, también puede suponerse en el caso de haces de iones, el valor esperado de la deposición de energía, como distribuido homogéneamente en este volumen, y de esta forma compararse directamente con el efecto de la radiación de haces de fotones. Es ventajoso en este caso, que la cantidad de los daños, los cuales se conocen de la radiación de fotones, pueden trasladarse en esta dimensión a un material irradiado con iones.

A partir de una segunda curva de efecto de dosis de fotones para el efecto (PEK2) observado, puede determinarse al menos parcialmente un efecto (E1) perteneciente a la dosis de fotones (PD1). A diferencia de la curva de efecto de dosis de fotones (PEK1), que describe el daño microscópico o molecular local, la curva de efecto de dosis de fotones (PEK2) representa el efecto observable macroscópicamente. En el caso de células, PEK2 puede describir por ejemplo, la inactivación de células, caracterizada por ejemplo, por los parámetros lineal-cuadráticos α_x y β_x , los cuales se conocen en el caso de muchos tipos de células y de tejidos. En el caso de tejidos y órganos, PEK2 puede describir la probabilidad de daños en tejidos o de fallo de órganos. Una ventaja se encuentra, de forma parecida a como en PEK1, en que mediante la referencia a datos de fotones experimentales, puede lograrse con PEK2 una alta exactitud de los efectos biológicos determinados para radiación de iones. Con este procedimiento pueden reducirse drásticamente además de ello, los tiempos de cálculo en comparación con otros procedimientos.

El efecto (E2) que puede ser observado puede determinarse al menos parcialmente a partir del escalamiento del efecto (E1) biológicamente relevante en correspondencia con la proporción de la dosis de fotones (PD1) y de la dosis de iones (ID, del alemán *Ionenendosis*) depuesta en el volumen sensible. El efecto (E2) que puede ser observado, puede calcularse particularmente de la siguiente manera:

$$E2 = E1 \cdot \frac{AkS_2}{AkS_1} \quad (2)$$

pudiendo suponerse por ejemplo, que E2 ha resultado mediante un único ión con correspondiente posición de dosis de iones ID y correspondiente dosis de fotones PD1. Puede suponerse también por ejemplo, que E2 ha resultado mediante un único ión y que AkS1 o AkS2 describen la cantidad de daños correlacionados mediante la dosis de fotones PD1 o la dosis de iones ID.

El efecto del haz de iones puede determinarse de manera alternativa también directamente a partir de la cantidad de los daños aislados y correlacionados, siempre y cuando el efecto de estos tipos de daños pueda derivarse de la curva de efecto de dosis de fotones:

$$E2 = AiS2 \cdot \epsilon_1 + AkS2 \cdot \epsilon_2 \quad (3)$$

La dosis efectiva puede determinarse al menos parcialmente a partir de la dosis de fotones (PD2) correspondiente al efecto (E2) que puede observarse. Mediante procedimientos de optimización adecuados puede elegirse de esta forma la dosis de iones para cada punto de un campo de radiación de tal forma, que con ello puede alcanzarse un efecto predeterminado en cada punto del volumen de radiación. En el caso de un campo de haces mezclado, PD2 también puede determinarse por ejemplo, a partir de la observación del campo de haces en cada punto del campo de radiación, según métodos conocidos en el estado de la técnica. En este caso puede utilizarse particularmente la llamada RBW (del alemán *relative biologische Wirksamkeit*, efectividad biológica relativa) intrínseca de iones individuales, pudiendo determinarse la RBW intrínseca de la siguiente forma:

$$RBW_{int} = \frac{\alpha_{int}}{\alpha_x} = \frac{E2_{simp}}{ID_{simp} \cdot \alpha_x}, (4)$$

Correspondiendo $\alpha_{int} \cdot ID_{simp}$ al efecto biológico $E2_{simp}$ de un único ión con deposición de dosis ID_{simp} . Según la publicación (Krämer y Scholz, *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 51, páginas 1959-1970, 2006.) puede obtenerse β_{int} a partir de α_{int} y a partir de α_{int} y β_{int} finalmente el efecto E2 para la totalidad del campo de haces mixto. En este caso, el efecto tras la radiación de iones puede describirse por ejemplo, mediante el parámetro lineal-cuadrático α_{ion} y β_{ion} .

Con fijación y/o determinación puede entenderse en lo dicho anteriormente, en particular, que las correspondientes magnitudes se calculan en un procedimiento técnico complejo en una unidad de cálculo. La ventaja del procedimiento para la determinación del efecto de un haz de partículas en un material o sobre un material, se ve en que permite un traslado directo de las experiencias con radiación convencional a la radiación con haces de partículas. Otra ventaja del procedimiento propuesto consiste en que los valores RBW_{int} y/o coeficientes lineales o cuadráticos pueden calcularse previamente de forma independiente del campo de haces actual para iones individuales desde protones hasta neón para energías de 0.1 MeV/u a 1 GeV/u y memorizarse en forma de tablas, antes de calcularse E2 para el campo de haces mezclado. Esto puede conducir a otra reducción notable de tiempo de cálculo.

Las demás ventajas y propiedades de estos perfeccionamientos resultan de forma análoga de la siguiente descripción del procedimiento para la planificación de la radiación y/o del procedimiento para la irradiación de un volumen objetivo, el cual no es parte de la invención, así como del dispositivo de irradiación, así como de sus perfeccionamientos.

El procedimiento propuesto para la planificación de la radiación para un volumen objetivo con un haz de partículas, presenta los pasos: -predeterminar un volumen objetivo en el volumen de irradiación, - determinar una distribución de fluencia y/o de energía del haz de partículas dentro de un volumen de irradiación que presenta el volumen objetivo; - determinar una distribución de dosis efectiva resultante de una distribución de fluencia y/o de energía, usándose datos que determinan el efecto en el material del volumen de irradiación al menos parcialmente en base a una correlación de datos microscópica. En este caso puede llevarse a cabo antes el paso de procedimiento de la predeterminación de un volumen objetivo en un volumen de irradiación, que la determinación de una distribución de fluencia y/o de energía.

En el procedimiento se determina típicamente para una distribución de fluencia y/o de energía del haz de partículas, el efecto logrado en el volumen objetivo, determinándose preferiblemente la distribución de dosis efectiva. La determinación del efecto se basa preferiblemente en la correlación de daños microscópica. Esto indica una interacción de los acaecimientos de daños en una escala de submicrómetros, que es preferiblemente mayor que aproximadamente 100 nm.

En este caso, el volumen objetivo es normalmente un volumen a irradiar en un objeto. El objeto puede ser un volumen delimitado en un material a irradiar, por ejemplo, un sistema detector, una película radiográfica, un objeto de prueba para la simulación de la situación de irradiación o una persona. El volumen de irradiación puede ser el volumen objetivo, el material dispuesto delante del volumen objetivo, como también el dispuesto tras el volumen objetivo –visto en dirección de los haces de partículas-. En este caso, el material del volumen objetivo, por ejemplo el material a modificar de un objeto o el tumor a destruir, se encuentra por lo general en la zona del pico de Bragg del haz de partículas.

La distribución de fluencia, que describe habitualmente la cantidad habitual de los pasos de iones o partículas por unidad de superficie (iones/cm²), al igual que la distribución de energía correspondiente, se determinan habitualmente en este caso en al menos un punto del volumen objetivo, pero preferiblemente en una disposición o matriz tridimensional (3D) de puntos de volumen objetivo. La distribución de fluencia puede contener además de la información sobre los haces de iones primarios, también informaciones sobre las partículas secundarias producidas por las reacciones nucleares.

A partir de la distribución de fluencia y energía puede determinarse una distribución de dosis física macroscópica resultante. Como distribución de dosis física macroscópica se entiende en lo sucesivo la distribución de dosis, la cual resulta del valor esperado de la deposición de dosis de los haces de partículas en volúmenes de típicamente unos pocos milímetros cúbicos o más. Esta distribución de dosis se basa en el conocimiento de la cantidad de las partículas y su deposición de energía en cada punto x_i, y_i, z_i del volumen objetivo.

Para la descripción del efecto de radiación a esperar, no es suficiente no obstante en el caso de haces de iones o partículas, solo la distribución de dosis macroscópica. El efecto de la radiación es determinado también en gran medida por la efectividad modificada de haces de iones en comparación con haces de protones convencionales.

El objetivo de la planificación de la radiación es normalmente poder determinar la dosis efectiva con una exactitud de aproximadamente el 5-10 %. Como dosis efectiva se hace referencia en este caso a aquella dosis, la cual debería ser depuesta con haces de protones, para lograr el mismo efecto que con haces de iones. La base de partida para el cálculo del plan de irradiación es por lo tanto el efecto buscado, observable, o deseado, o el efecto deseado en el material del volumen objetivo. En este caso se hace uso de parámetros de los haces de iones a aplicar, como por ejemplo, tipo de haz de iones, energías de haz de iones y/o habitualmente la efectividad modificada en comparación con haces de fotones y se determina o calcula a partir de ello la dosis a aplicar en relación con el volumen objetivo.

El LEM según el estado de la técnica permite derivar la efectividad de haces de iones del conocimiento de las propiedades físicas de haces de iones, así como del conocimiento de la reacción de materiales a radiación de fotones. Debido a las simplificaciones y aproximaciones usadas, la exactitud del modelo es normalmente solo lo suficientemente exacta para la planificación de la radiación solo para usos en el caso de iones pesados, como por ejemplo, carbono. Partiendo de la implementación original (LEM I) bien es cierto que ha podido mejorarse la exactitud del cálculo mediante perfeccionamientos (LEM II: Elsässer y Scholz 2007, *Radiation Research* Vol. 167, 319-329; LEM III: Elsässer et al. 2008, *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*, Vol. 71, 866-872); pero el modelo no ofrece aún una exactitud suficiente para un uso general por un intervalo de masas amplio de los iones (protones- iones de neón), así como intervalo energético (1 MeV/u – 1 GeV/u).

A diferencia de los procedimientos usados hasta el momento en los modelos LEM I a LEM III, en el presente procedimiento se usa la correlación de daños espacial microscópica para la determinación de la dosis efectiva. Para la radiación de material no biológico, por ejemplo, inorgánico, son decisivas para la determinación de la efectividad modificada y con ello de la dosis efectiva, particularmente constantes de material, como por ejemplo, la sensibilidad de cristales de bromuro de plata en películas radiográficas o la coloración de materiales colorantes radiocrómicos tras la radiación. En el caso de la irradiación de material biológico, por ejemplo, de células tumorales, los daños del ADN contenido en el núcleo de la célula representan habitualmente la causa decisiva de los efectos de radiación observables. Para la descripción de la dosis efectiva se usa en este caso habitualmente la efectividad biológica relativa (RBW) de los iones, la cual está definida por la proporción de las dosis de iones, las cuales son necesarias para lograr el mismo efecto con haces de fotones o haces de iones.

$$RBW = \frac{D_{fotón}}{D_{ión}} \Big|_{\text{isoeffecto}} \quad (5)$$

En este caso el concepto isoeffecto se refiere al mismo efecto para $D_{fotón}$ y $D_{ión}$. Esto significa, que en primer lugar a ha de definirse el tipo de daño o el efecto que puede ser observado y usarse como parámetro.

En una configuración para el procedimiento para la planificación de la radiación, puede definirse para diferentes parámetros, los cuales caracterizan el haz de partículas y/o diferentes propiedades del material, respectivamente el efecto del haz de partículas sobre el material a irradiar, en base a la correlación de daños microscópica. Los efectos o los datos y valores que caracterizan los efectos, determinados para los diferentes parámetros del haz de partículas y para las diferentes propiedades de material, pueden depositarse en una unidad de memoria.

De esta manera pueden calcularse previamente efectos para diferentes propiedades del haz de partículas, por ejemplo, para iones de protones hasta neón y/o para energías de 0.1 MeV/u a 1 GeV/u, y depositarse en una unidad de memoria, por ejemplo, un conjunto de datos y/o una tabla de datos. Los efectos depositados pueden usarse entonces en un procedimiento para la planificación de la radiación.

Para poder determinar la dosis requerida para lograr el efecto predeterminado, pueden usarse las correspondientes constantes de material o los datos requeridos para la descripción de la efectividad biológica relativa, los coeficientes lineales y/o cuadrados de las curvas de efecto de dosis u otros coeficientes, preferiblemente en forma de un conjunto de datos o de una tabla que contiene los datos.

Son ejemplos de este tipo de conjuntos de datos, tablas con parámetros para determinadas energías de iones y tipos de iones, que permiten la determinación de los valores RBW relevantes. El conjunto de datos que comprenden estas tablas puede determinarse como conjunto de datos RBW y puede presentarse en forma de tabla de parámetros, la cual se usa para el control de un dispositivo de irradiación. Es concebible no obstante también,

implementar directamente el procedimiento para la determinación del conjunto de datos RBW en una instalación de control de un dispositivo de irradiación. El conjunto de datos puede presentarse como campo de parámetro en una instalación de control para el control de un dispositivo de irradiación, por ejemplo, de un acelerador.

5 A partir de la distribución de fluencia puede determinarse además de ello, la distribución de dosis local en cada punto en un volumen de típicamente $10 \times 10 \times 10 \mu\text{m}^3$, con una resolución de típicamente $< 1 \text{ nm}^3$, es decir, en el intervalo de los subnanómetros, en un campo de radiación. La distribución de dosis local puede tener en cuenta también la distribución espectral de las partículas. La distribución de dosis local es por lo tanto una distribución de dosis microscópica a diferencia de la distribución de dosis macroscópica definida anteriormente.

10 La determinación del efecto del haz de partículas sobre un material o una distribución de dosis efectiva, por ejemplo en el marco de una planificación de irradiación, puede basarse en la consideración de una correlación de daños local, que puede determinarse con la ayuda de la distribución de dosis microscópica local. La probabilidad para la producción de daños correlacionados, en particular daños correlacionados espacialmente o acaecimientos de daños, depende entre otras cosas de la cantidad de los daños en un volumen parcial de un volumen sensible escogido adecuadamente. En el caso de películas, el volumen sensible puede estar definido por el volumen de un núcleo de bromuro de plata; en el caso de células esto puede ser el núcleo celular. Se hace referencia con daños correlacionados a aquellos daños los cuales resultan de la interacción de daños individuales dentro de una separación escogida de forma adecuada. Pueden considerarse como daños individuales, por ejemplo, acaecimientos de polimerización en un cristal monómero de una película de GafChromic o daños de ADN en un núcleo celular de un tejido biológico. La probabilidad de la producción de daños correlacionados puede determinarse según esto, por ejemplo, a partir de un análisis de separación de los daños. Un ejemplo sencillo para la determinación de daños biológicos correlacionados, lo representa el cálculo de la cantidad de pares de roturas de cadenas dobles (pares DSB, del alemán *Doppelstrangbruch-paare*) dentro de una separación predeterminada.

25 En el caso de los procedimientos conocidos hasta el momento, no se calcula la cantidad y la distribución espacial de los daños producidos normalmente en una escala de (sub)nanómetros, sino en una dimensión de micrómetros. El cálculo se basa de esta manera en general en una información global de la deposición de energía por las correspondientes zonas de micrómetros; en este caso se simplifica demasiado la deposición de dosis física localizada realmente en la escala de los (sub)nanómetros, en el campo de radiación. Los procedimientos conocidos hasta el momento no se basan además de ello normalmente en la transmisión de los efectos desde la curva de efecto de dosis de los fotones.

30 La combinación del cálculo preciso de la distribución de daños espacial (rSv) en el intervalo de los submicrómetros haciendo referencia a la curva de efecto de dosis de los fotones representa una innovación esencial del procedimiento que aquí se propone.

35 La ventaja de este procedimiento para la planificación de la radiación se encuentra particularmente en que con él es posible un cálculo más exacto de la dosis efectiva, y de esta manera, la planificación de la radiación puede llevarse a cabo con una exactitud claramente mejorada. Mediante el procedimiento se mejora particularmente la exactitud en el caso de iones ligeros, de manera que el procedimiento propuesto puede usarse con la misma exactitud con un amplio intervalo de iones, desde protones hasta iones pesados, iones de neón. Con ello puede tenerse en cuenta además de ello, el efecto de haces de iones tanto prospectivamente en el caso de la planificación de la radiación, como también retrospectivamente para el cálculo posterior, la comprobación y la validación de planes de radiación ya establecidos y aplicados.

40 El procedimiento puede usarse también para la determinación de la efectividad de haces de neutrones. En el caso de la irradiación de un volumen objetivo con neutrones, pueden producirse partículas secundarias cargadas debido a reacciones nucleares. Éstas causan por su parte daños en el volumen sensible. El efecto de los neutrones se basa en este caso en el efecto de los llamados "retrocesos" resultantes y se caracteriza de esta manera por un campo de partículas mixto, el cual puede contener típicamente partículas cargadas de protones hasta iones de oxígeno. Para el cálculo del efecto de este campo de haces mixto, pueden usarse por lo tanto, de forma análoga a la situación de la terapia de radiación mediante iones, los mismo métodos.

55 Lo dicho anteriormente tiene validez de forma análoga también para otras partículas.

En una configuración del procedimiento propuesto, se usa el procedimiento para establecer un plan de irradiación para el volumen objetivo y/o para la validación de un plan de irradiación. El plan de irradiación se determina normalmente antes de la irradiación propiamente dicha de un volumen objetivo, en cuanto que se calcula un conjunto de datos de parámetros, el cual puede memorizarse en un dispositivo de irradiación para el control del procedimiento de radiación. El plan de irradiación comprende por lo tanto memorizados en una unidad de memoria, en forma de un conjunto de datos o de una tabla de valores, conjuntos de datos de parámetros, los cuales se utilizan directa o indirectamente para el control de una instalación de radiación, para poner en práctica el plan de irradiación durante la irradiación. El plan de irradiación puede garantizar que en el volumen objetivo se aplique la dosis efectiva deseada. Debido a que en el caso de la distribución de dosis efectiva determinada se usan al menos parcialmente datos de las reacciones de los haces específicas del material irradiado o a irradiar, una planificación de irradiación o

validación de plan de irradiación puede llevarse a cabo en correspondencia con el procedimiento propuesto en general de una forma más precisa. En el caso especial de una irradiación de tumor, puede optimizarse de esta forma la dosis efectiva en el tumor y protegerse de forma óptima al mismo tiempo el tejido sano circundante.

5 En una configuración del procedimiento para la determinación de una distribución de dosis efectiva, se determina a partir de la distribución de fluencia, al menos parcialmente una distribución de dosis microscópica. En este caso puede determinarse la distribución de dosis microscópica, particularmente la distribución de dosis local, al menos mediante el uso parcial de la distribución de dosis radial alrededor de una única trayectoria de ión. La distribución de dosis radial describe el valor esperado de la deposición de energía local como función de la separación de la trayectoria de la trayectoria de ión. La ventaja del uso de la distribución de dosis radial se encuentra en que puede hacerse referencia con ello directamente a los efectos tras irradiación de protones. La distribución de dosis radial puede producirse por ejemplo, mediante simulaciones Monte Carlo. Otra posibilidad resulta de una descripción de dosis analítica de una estructura de trayectoria amorfa.

15 En otra configuración del procedimiento se calcula la distribución de daños espacial microscópica (rSv) al menos parcialmente a partir de la distribución de dosis microscópica (mDv), la cual puede estar causada por el haz de partículas o por la distribución de fluencia/energía inducida, derivándose la probabilidad de una inducción de daños local requerida para ello, al menos parcialmente de una curva de efecto de dosis de fotones (PEK1) correspondiente. La distribución de daños espacial puede estar determinada particularmente por la distribución espacial de los acaecimientos de daños. Las curvas de efectos de dosis de fotones son conocidas en sí y se determinan normalmente de forma experimental. Puede describirse por ejemplo, la cantidad media de daños a menudo mediante una relación lineal-cuadrática: $N_{\text{Daños}} = \gamma D_x + \delta D_x^2$. Siendo D_x en este caso la dosis de rayos x o de fotones y γ y δ constantes específicas del material, como por ejemplo, acaecimientos de polimerización en un cristal monómero de una película GafChromic o parámetros para el rendimiento de roturas de cadena doble.

25 El efecto de haces de fotones se caracteriza porque la distribución espacial de los daños resultantes, se distribuye debido a las propiedades físicas de la deposición de energía de fotones, estocásticamente con la misma forma. Cuando se divide el volumen sensible en volúmenes parciales, los cuales se denominan también como parcelas, puede suponerse que cada parcela presenta la misma distribución de densidad de daños. Esto significa que en cada parcela existe una distribución de daños uniforme.

35 En el caso de un volumen sensible irradiado con iones, el cual está dividido en parcelas, resulta por el contrario, debido a la deposición de energía extremadamente localizada de haces de iones, una distribución de daños heterogénea. Si se divide el volumen sensible en parcelas con un tamaño menor o menor/igual a $1 \times 1 \times 1 \text{ nm}^3$ ($\leq 1 \times 1 \times 1 \text{ nm}^3$), y se determina en cada parcela la dosis microscópica, particularmente distribución de dosis microscópica local, puede determinarse de esta forma una distribución de daños espacial microscópica rSv.

40 En otra configuración preferida del procedimiento, se determina con más exactitud al menos parcialmente a partir de la distribución de daños microscópica espacial, el valor esperado para la cantidad de daños correlacionados (AkS) en un volumen parcial escogido de manera adecuada de un volumen sensible. En este caso se hace referencia con el término "daño correlacionado", a un daño el cual puede resultar de la interacción espacial de daños individuales. La correlación espacial puede definirse en este caso mediante un análisis de los intervalos de los daños individuales. En el caso de material biológico, un daño correlacionado puede estar definido por ejemplo, por la combinación de dos roturas de cadena individual del ADN, que conducen a una rotura de cadena doble de ADN o dos roturas de cadena doble que conducen a un daño, que es difícil de reparar para el material biológico. La ventaja del uso de daños correlacionados se basa en que con ello puede tenerse en cuenta mejor, en particular la reacción no lineal de materiales o de células frente a radiación.

50 En una configuración preferida del procedimiento para la determinación del efecto del haz de partículas sobre al menos material irradiado o a irradiar parcialmente, el material del volumen de irradiación es al menos parcialmente un material biológico. El material puede comprender en este caso un material compuesto por células, cultivos celulares y/o tejido, por ejemplo, tejido tumoral. El volumen puede comprender no obstante al mismo tiempo, también otro material, por ejemplo, comprender un implante metálico junto con tejido biológico.

55 En una configuración preferida del procedimiento, el volumen sensible presenta al menos, parcialmente al menos un volumen inferior y/o parcial del material biológico, particularmente una célula. El volumen sensible presenta particularmente un volumen parcial de una célula. Puede ser preferiblemente un núcleo celular. La extensión del volumen sensible para la determinación de la distribución de dosis microscópica local puede corresponderse de esta forma con las dimensiones típicas de una célula, es decir aproximadamente $10 \mu\text{m}$. Para la división del volumen sensible en las parcelas descritas más arriba, la resolución puede encontrarse en este caso en el intervalo de los nanómetros, es decir, las dimensiones de una de las parcelas descritas más arriba, se encuentra en una magnitud de típicamente $\leq 1 \text{ nm}$. La ventaja de la consideración en la escala de los nanómetros se encuentra basada en que en el caso de una resolución lo suficientemente pequeña, la dosis microscópica puede suponerse como constante dentro de una parcela en una primera aproximación. Esta suposición permite derivar el efecto de la deposición de energía de haces de iones dentro de una parcela, de la curva de efecto de dosis para radiación de protones.

En otra configuración del procedimiento se determina una dosis de fotones (PD1), la cual habría sido necesaria para alcanzar el mismo rendimiento de daños correlacionados, es decir, la misma cantidad de daños correlacionados (AKS) en relación con la cantidad total de los daños individuales o de los daños aislados y correlacionados, que en el caso de radiación de iones. Esto significa que con respecto a una dosis de fotones macroscópica dentro del campo de radiación, una distribución espacial de los daños, cuyo tipo y cuya cantidad se determina según la curva de efecto de dosis de fotones PEK1, puede determinarse a partir del valor esperado de la cantidad de daños correlacionados. De esta forma resulta particularmente una dosis de fotones PD1, la cual conduce al mismo rendimiento de datos correlacionados que en el caso de irradiación de iones. Para el valor supuesto de la cantidad de pares de roturas de cadenas dobles dentro de una distancia predeterminada, puede suponerse que éste depende de manera cuadrada de la dosis de fotones macroscópica. Esto permite particularmente una determinación rápida de PD1 en base a la simulación del rendimiento de daños correlacionados en el caso de una dosis de fotones determinada. Para ello se supone que en el caso de parcelas escogidas lo suficientemente pequeñas y en el caso de dosis local igual, se induce un mismo daño con irradiación de fotones y de iones. Esto puede justificarse también debido a que en el caso de un volumen de parcelas lo suficientemente pequeño, puede suponerse también en el caso de los haces de iones, el valor esperado de la deposición de energía como distribuido homogéneamente en este volumen y puede compararse de esta forma directamente con el efecto de la radiación de haces de fotones. En este caso es ventajoso, que la cantidad de los daños, los cuales se conocen de la irradiación mediante fotones, puedan transmitirse en esta dimensión a un material irradiado con iones.

En otra configuración del procedimiento se determina a partir de una segunda curva de efecto de dosis de fotones, al menos parcialmente un efecto (E1) correspondiente a la dosis de fotones (PD1), para el efecto PEK2 que puede observarse. A diferencia de la curva de efecto de dosis de fotones (PEK1), que describe el daño microscópico o molecular local, la curva de efecto de dosis de fotones (PEK2) representa el efecto observable macroscópicamente. En el caso de células, PEK2 puede describir por ejemplo, la inactivación de células, caracterizada por ejemplo, por los parámetros lineal-cuadráticos α_x y β_x , que se conocen para muchos tipos de células y de tejidos. En el caso de tejidos o de órganos, PEK2 puede describir la probabilidad de daños en tejido o de fallos en órganos. Una ventaja se encuentra de forma parecida a en PEK1, en que mediante la referencia a los datos de fotones experimentales, PEK2 puede lograr una alta exactitud de los efectos biológicos determinados para radiación de iones. Con este procedimiento pueden reducirse además de ello drásticamente los tiempos de cálculo en comparación con otros procedimientos.

En otra configuración preferida del procedimiento se determina el efecto (E2) observable para la distribución de fluencia dada, al menos parcialmente a partir del escalamiento del efecto (E1) relevante biológicamente, en correspondencia con la proporción entre la dosis de fotones (PD1) y la dosis (ID) depuesta en el volumen sensible en correspondencia con la distribución de fluencia. El efecto (E2) observable puede calcularse particularmente de la siguiente forma:

$$E2 = E1 \cdot \frac{ID}{PD1} \text{ o } E2 = E1 \cdot \frac{AKS_2}{AKS_1} \quad (6)$$

pudiendo suponerse por ejemplo, que E2 ha resultado a partir de un único ión con deposición de dosis ID correspondiente y PD1 correspondiente. Alternativamente puede suponerse de forma preferida, que E2 ha resultado de un único ión y que AKS1 o AKS2 describen la cantidad de daños correlacionados debido a la dosis de fotones PD1 o a la dosis de iones ID.

El efecto del haz de partículas también puede determinarse particularmente de forma directa a partir de la cantidad de los daños aislados y correlacionados, siempre y cuando el efecto de estos tipos de daños pueda derivarse de la curva de efecto de dosis de fotones:

$$E2 = A_{iS2} \cdot \varepsilon_i + A_{kS2} \cdot \varepsilon_k \quad (7)$$

Indicando en este caso A_{iS2} la cantidad de daños aislados y A_{kS2} la cantidad de daños correlacionados, los cuales pueden inducirse mediante un ion; ε_i así como ε_k describen el efecto de daños aislados individuales o correlacionados.

En otra configuración del procedimiento, la dosis efectiva se determina al menos parcialmente a partir de la dosis de fotones (PD2) correspondiente al efecto (E2) observable. Mediante procedimientos de optimización adecuados, puede elegirse de esta manera la dosis de iones para cada punto del campo de radiación de tal forma, que con ello puede alcanzarse un efecto predeterminado en cada punto del volumen de irradiación. En el caso de un campo de haces mixto, puede determinarse por ejemplo PD2 también a partir de la observación del campo de haces en cada punto del campo de radiación según métodos conocidos en el estado de la técnica. En este caso puede usarse particularmente la llamada RBW intrínseca de iones individuales, pudiendo determinarse la RBW intrínseca de la siguiente forma:

$$RBW_{int} = \frac{\alpha_{int}}{\alpha_x} = \frac{E2_{simp}}{ID_{simp} \cdot \alpha_x} \quad (8)$$

Correspondiendo $\alpha_{int} \cdot ID_{simp}$ al efecto biológico $E2_{simp}$ de un único ión con deposición de dosis ID_{simp} .

5 Según la publicación (Krämer y Scholz, *Physics in Medicine and Biology*, Vol. 51, páginas 1959-1970, 2006.) puede obtenerse β_{int} a partir de α_{int} y a partir de α_{int} y β_{int} finalmente el efecto E2 para la totalidad del campo de haces mixto producido según la distribución de fluencia. En este caso, el efecto tras la radiación de iones puede describirse por ejemplo mediante el parámetro lineal-cuadrático α_{ion} y β_{ion} .

10 La ventaja del procedimiento puede verse en que permite una transmisión directa de las experiencias con radiación convencional a la radiación con haces de partículas. Otra ventaja del procedimiento propuesto consiste en que los valores RBW_{int} pueden calcularse con anterioridad previamente con independencia del campo de haces actual para iones individuales desde protones hasta neón, para energías de 0.1 MeV/u a 1 GeV/u y memorizarse en forma de tablas, antes de que se calcule E2 para el campo de haces mixto. Esto puede conducir a un ahorro notable adicional de tiempo de cálculo.

15 La tarea puede solucionarse además de ello, mediante un procedimiento para la irradiación de un volumen objetivo con un haz de partículas, el cual no es sin embargo parte de la invención, presentando los pasos: - determinar una distribución de fluencia y/o de energía dentro de un volumen de irradiación (46) que presenta el volumen objetivo (44); - determinar una distribución de dosis efectiva resultante de la distribución de fluencia y/o de energía, usándose el efecto del haz de partículas en el material del volumen de irradiación (46) al menos parcialmente en base a la correlación de daños microscópica según un procedimiento para la determinación del efecto de un haz de partículas en un material.

25 Las propiedades y características, así como las ventajas del procedimiento para la planificación de la radiación, tienen validez de forma análoga para el procedimiento para la radiación de un volumen objetivo.

30 La tarea se soluciona además de ello mediante un plan de irradiación para la irradiación de un volumen de radiación que presenta un volumen objetivo, pudiendo establecerse y/o habiéndose establecido el plan de irradiación, al menos parcialmente mediante el uso del procedimiento descrito anteriormente. Al establecerse el plan de irradiación se usan como consecuencia de ello datos, los cuales determinan la distribución de dosis efectiva resultantes de una distribución de fluencia, determinándose el efecto observable relevante en el material del volumen de irradiación, al menos parcialmente en base a la correlación de daños macroscópica, como también particularmente en base a la cantidad de daños correlacionados (AKS).

35 La tarea se soluciona además, mediante una instalación de modificación de haz, la cual puede producirse y/o manejarse mediante el uso del procedimiento descrito anteriormente para la irradiación de un volumen objetivo. La instalación de modificación de haz puede presentar en este caso un dispositivo activo y/o pasivo, el cual está configurado para llevar a cabo el procedimiento. Una instalación de modificación de haz activa puede ser en este caso por ejemplo, una instalación de escaneo de retícula, que guía el haz de partículas por el volumen objetivo en función de un campo de parámetros de espacio y energía. Una instalación de modificación de haz pasiva puede ser en este caso por ejemplo, un elemento de filtro, el cual se diseñó o se produjo mediante el procedimiento propuesto. El elemento de filtro, el cual fue diseñado de esta manera, puede montarse entonces en una instalación de radiación. En este caso, mediante el elemento de filtro puede modificarse una energía y con ello la profundidad de penetración (dirección z) del haz de iones o de partículas, mientras que las direcciones x e y se recorren mediante el desvío del haz mediante un escáner. De esta manera, mediante la interacción del elemento de filtro pasivo y del escáner activo, puede escanearse el volumen objetivo a irradiar.

50 La tarea se soluciona además de ello, mediante un dispositivo de irradiación, el cual presenta al menos una instalación de modificación de haz, la cual comprende las características descritas anteriormente. En este caso, el dispositivo de irradiación puede comprender particularmente un dispositivo de aceleración para producir y acelerar un haz de partículas, así como presentar una instalación de modificación de haz, mediante la cual puede explorarse un volumen objetivo a irradiar en las tres direcciones espaciales. En este caso, el dispositivo de modificación de haz puede presentar tanto instalaciones pasivas, como también activas, como también una combinación de pasivas y 55 activas para la modificación de la energía de haz y de la posición del haz y/o del eje de haz en el lugar del volumen objetivo. El dispositivo de irradiación presenta preferiblemente un sistema de control para el control del dispositivo de aceleración y al menos una instalación de modificación de haz, para irradiar objetos, particularmente pacientes. De esta forma puede controlarse el dispositivo de irradiación mediante el sistema de control, presentando el sistema de control una instalación, en la que hay memorizado un plan de irradiación o con la que puede producirse un correspondiente plan de irradiación.

60 La invención ha sido descrita en relación con formas de realización preferidas, y se recalca que en el alcance del ámbito de protección quedan comprendidas alternativas y modificaciones equivalentes de los objetos y/o de las

características, siempre y cuando no se encuentren fuera del alcance de la protección de las reivindicaciones.

A continuación, se describe la invención con mayor detalle mediante las figuras del dibujo. En este caso se usan para objetos parecidos de las figuras, las mismas referencias. Muestran:

- 5 La Fig.1 una representación esquemática de un principio de funcionamiento de una instalación de modificación de haz y su efecto sobre la distribución de dosis en profundidad;
- 10 La Fig.2 una representación esquemática de un dispositivo de irradiación con una instalación de modificación de haz activa (Fig. 2a) y con una instalación de modificación de haz pasiva (Fig. 2b);
- La Fig.3 una representación esquemática de una distribución de dosis microscópica en un volumen sensible para irradiación con iones (3a, 3b, 3c) y con fotones (3d);
- 15 La Fig.4 un diagrama de flujo de un procedimiento para la irradiación de un volumen objetivo;
- La Fig.5 un diagrama de flujo de pasos de procedimiento, que pueden llevarse a cabo con mayor detalle en el procedimiento mostrado en la Fig. 4;
- 20 La Fig.6 una distribución de daños de ADN en un volumen sensible tras una irradiación con iones y fotones;
- La Fig.7 una distribución de daños de ADN en un volumen sensible tras irradiación con fotones, que conduce al mismo rendimiento de daños correlacionados que la radiación con iones mostrada en la Fig.6;
- 25 La Fig.8 una función de un factor RBW en dependencia de transferencia de energía lineal (LET);
- La Fig.9a una representación esquemática de una dosis de radiación aplicada con iones de helio en un volumen objetivo como función de la profundidad de penetración;
- 30 La Fig.9b una representación de una supervivencia celular como función de la profundidad de penetración en un volumen objetivo tras irradiación con el campo de radiación de la Fig. 9a;
- La Fig.10a una representación esquemática de una dosis de radiación aplicada con protones e iones de carbono en un volumen objetivo para el caso de una radiación típica de dos campos
- 35 La Fig.10b una representación esquemática de la supervivencia celular calculada y de las correspondientes probabilidades de supervivencia determinadas experimentalmente para la irradiación de un volumen objetivo con los campos de radiación de 10a.

40 La Fig. 1 representa en representación esquemática una instalación de modificación de haz 10 y su efecto sobre un haz de iones o de partículas 12 monoenergético. El haz de iones 12 monoenergético se indica mediante flechas 14 con la misma longitud de forma esquemática. Las flechas 16a a 16i representan haces de iones con diferente energía y con ello un haz de iones 16, el cual no es monoenergético, que presenta por lo tanto iones con diferente energía. En la parte inferior de la Fig. 1 se muestra respectivamente en representación esquemática, un diagrama, el cual muestra un pico de Bragg 18' (representación izquierda), 24 (representación derecha) en un material a irradiar (no representado), el cual muestra la dosis relativa como función de la profundidad de penetración en el material. La dosis relativa está indicada en un eje 20 denominado como eje y, y la profundidad de penetración sobre un eje 22 denominado como eje x. El desarrollo de curva del pico de Bragg 18 describe el desarrollo de la dosis como función de la profundidad para la irradiación con iones monoenergéticos. El pico de Bragg 24 describe la dosis relativa en el material como función de la profundidad de penetración para un haz de iones 16 con las diferentes energías representadas mediante las flechas 16a a 16i. El pico de Bragg 24 se denomina como pico de Bragg 24 extendido y se compone de una superposición de picos de Bragg 19a a 19i individuales, para correspondientemente una energía representada simbólicamente mediante las flechas 16a a 16i, del haz de iones 16. El haz de iones 16 puede ser producido en este caso mediante la instalación de modificación de haz 10 a partir del haz de iones 12. La dosis relativa se corresponde en este caso con una dosis depuesta en un volumen de irradiación (no representado). El punto cero 26 del eje x 22 se corresponde con la superficie del volumen de irradiación.

60 En este caso se muestra esquemáticamente el efecto de la instalación de modificación de haz 10, con cuya ayuda puede irradiarse un volumen objetivo (no representado) con una distribución de dosis predeterminada. Para ello se modula un haz monoenergético mediante elementos de guía de haz activos o pasivos de la instalación de modificación de haz 10 con respecto a la energía de haz y la profundidad de penetración de tal manera, que con ello puede cubrirse una zona de profundidad predeterminada con la dosis deseada. La flecha 28 simboliza el efecto de la instalación de modificación de haz 10 partiendo del pico de Bragg 18 para radiación de iones monoenergética, hasta el pico de Bragg 24 para el haz de iones 16.

65

La Fig. 2 representa diferentes posibilidades de realización de la instalación de modificación de haz 10. La Fig. 2a muestra en representación esquemática, una estructura de una instalación de aceleración 36 estructurada como dispositivo de irradiación o instalación de terapia de partículas 30, con una instalación de modificación de haz 32 activa, que comprende una guía de haz y una aplicación de haz activas. La instalación de terapia de partículas 30 presenta típicamente una instalación de producción de haz 38 que produce un haz de partículas 34, y una instalación de aceleración de haz 40. La instalación de producción de haz 38 presenta típicamente una fuente de partículas, por ejemplo, una fuente de iones. La instalación de aceleración de haz presenta típicamente una unidad de aceleración de energía baja y una correspondiente guía de haz. A la instalación de acelerador 36 hay postconectado un sincrotrón 42, un ciclotrón u otro acelerador, así como una instalación de transporte de haz de alta energía. Tras el sincrotrón 42 se pone a disposición un haz de partículas 34a con la energía necesaria para la radiación. Como partículas se usan típicamente partículas o partes como protones, piones, iones de helio, iones de carbono, iones de oxígeno, u otras partes o partículas cargadas denominadas como iones, de elementos o compuestos químicos. De esta forma, los términos iones, partes y partículas se usan en la invención como sinónimos.

En la Fig. 2 se muestra a modo de ejemplo la fuente de iones 38, un acelerador lineal 40 y un sincrotrón 42. La instalación de acelerador 36 y la instalación de aceleración de alta energía postconectada pueden presentar también cualquier otro acelerador, el cual sea capaz de poner a disposición un haz de partículas 34a, particularmente de iones cargados, con la energía necesaria para la irradiación de un volumen objetivo 44. Para el uso en una terapia tumoral, se usan típicamente instalaciones de acelerador 36, que ponen a disposición un haz de iones 34a con una energía máxima de las partículas con la magnitud de típicamente 1 GeV/amu.

El volumen objetivo 44 está dispuesto en un objeto o volumen de irradiación 46, pudiendo comprender el objeto 46 el volumen que rodea el volumen objetivo 44 y/o la totalidad del objeto a irradiar. El volumen objetivo 44 a irradiar puede ser un volumen con una forma cualquiera, el cual ha de exponerse a la radiación de partículas, por ejemplo, un sistema de detección de película, un volumen lleno de muestras de cultivo celular o un volumen tumoral en un paciente (no representado). El volumen objetivo 44 puede ser tanto un volumen objetivo 44 en reposo, como también un volumen objetivo 44 en movimiento. El volumen objetivo 44 se divide típicamente en lonchas 45a, 45b, 45c, 45d, 45e, 45f, las cuales se irradian correspondientemente con un haz de iones 34a con una energía específica necesaria para la correspondiente loncha 45a, 45b, 45c, 45d, 45e y 45f. La correspondiente energía se ajusta habitualmente con el sincrotrón 42 y es variable.

Para la aplicación de la dosis total en el volumen objetivo 44 a irradiar, se irradia el volumen objetivo 44 por ejemplo mediante un procedimiento de escaneo de retícula. En este caso se guía un haz delgado con la ayuda de imanes de desvío 48a y 48b, así como 50a y 50b, lateralmente por el volumen 46 a irradiar, mediante la variación del ajuste de acelerador de alta energía o del grosor de absorbedor se varía la energía de haz y con ello la profundidad de penetración del haz 34a, y de esta forma se guía el haz en dirección longitudinal por el volumen a irradiar, particularmente por las lonchas 45a, 45b, 45c, 45d, 45e y 45f.

El dispositivo de irradiación 30 presenta para ello una instalación de control de desarrollo 52, así como al menos un detector 54 para la supervisión de los parámetros denominados como parámetros de haz de iones, del haz de iones 34a. La instalación de control de desarrollo 52 está acoplada mediante una conexión 56 típicamente eléctrica, con la instalación de acelerador 36, particularmente el sincrotrón 42, y mediante una conexión 58 con una instalación de escaneo de retícula 60. Mediante una conexión 62 está unido el control de desarrollo 52 con el detector 54. De esta manera, los valores (parámetros del haz de partículas 34a) determinados a través del detector 54, como por ejemplo, energía y posición del haz de partículas 34a, pueden usarse para el control y la regulación del dispositivo de irradiación 36, particularmente del sincrotrón 42. El detector 54 puede consistir en varias unidades de detector. En la forma de realización mostrada, el detector 54 está compuesto por dos unidades de detector 54a y 54b, y como consecuencia, la conexión 62 presenta dos conexiones 62a y 62b. Un ejemplo de un detector 54 para la determinación de los parámetros de haz de iones es por ejemplo, una cámara de ionización 54a y una cámara proporcional de hilos 54b, las cuales pueden utilizarse o son adecuadas como monitores de intensidad de haz o de posición de haz.

La instalación de control de desarrollo 52 representa el sistema de control de la instalación de haz de partículas 30 y controla de esta forma los componentes individuales de la instalación 30, como por ejemplo, la instalación de acelerador 36, el sincrotrón 42 y los imanes 48a, 48b, así como 50a y 50b de la instalación de escaneo de retícula 60. En la instalación de control de desarrollo 52 pueden leerse y/o memorizarse además de ello, datos de medición, como por ejemplo datos del detector 54, para la supervisión de los parámetros de radiación.

El control de los parámetros de haz de la instalación de haz de partículas 30, se produce habitualmente con la ayuda de un plan de irradiación, el cual es producido por una radiación. Este plan de irradiación se establece típicamente antes del inicio de la irradiación del volumen objetivo 44 en una instalación de planificación. Pero puede estar previsto también, el establecimiento y/o la modificación del plan de irradiación cuando ya ha comenzado la irradiación. Mediante un procedimiento 200 (representado en la Fig. 4) pueden establecerse este tipo de planes de radiación.

La instalación de modificación de haz que se muestra en la Fig. 2a es una instalación de modificación de haz 32 activa. Las disposiciones de los componentes de la instalación de haz de partículas 30, que se muestran en la Fig. 2a, son solo ejemplares. Pueden usarse también otras disposiciones, particularmente otros componentes para la producción de haz y para las modificaciones de haz.

La Fig. 2b muestra en representación esquemática un ejemplo de otra forma de realización de una instalación de radiación 66. La modulación de la energía de haz (energía del haz de iones) se produce en este caso a través de un llamado sistema de filtro de cresta 68. La forma de este filtro 68 está configurada de tal forma, que mediante grosor variable en diferentes puntos del filtro se detiene con diferente intensidad un haz de iones 34a. Debido a la construcción del filtro 68 se fija inequívocamente con ello la forma exacta de la distribución de dosis en profundidad del haz de iones en el volumen objetivo 44. Una distribución de dosis en profundidad predeterminada determina por el contrario la configuración del filtro 68 correspondiente. La configuración técnica del filtro 68 es dependiente de esta forma típicamente del correspondiente plan de irradiación determinado. El procedimiento 200 para establecer un plan de irradiación puede usarse durante la fabricación del sistema de filtro 68 y/o de componentes individuales y puede servir de esta forma por ejemplo, para la producción de datos de control para máquinas de fabricación CNC. Los datos generados mediante el procedimiento propuesto, de la distribución de dosis efectiva a lograr, pueden usarse por lo tanto durante la fabricación del filtro 68. La instalación de modificación de haz 10 mostrada en la Fig. 2b se denomina como instalación de modificación de haz 70 pasiva. La instalación de modificación de haz 70 pasiva comprende típicamente además del filtro 68, una instalación de colimador 71, de la cual se muestra esquemáticamente solo un colimador.

Además de los procedimientos activos y pasivos para la modificación de haz descritos más arriba, son concebibles también procedimientos mixtos para la implementación de una instalación de modificación de haz.

La Fig. 3 muestra esquemáticamente el valor esperado de la deposición de energía en una escala de micrómetros para haces de fotones (3d) y haces de iones (3b). El efecto modificado de haces de iones en comparación con radiación de fotones, puede atribuirse a la diferente distribución microscópica de la deposición de energía 72 de los diferentes tipos de haces, es decir, radiación de iones y radiación de fotones. En la radiación de fotones, esta distribución en el medio se produce de manera uniforme por una superficie 74 tenida en consideración. A diferencia de ello, los iones deponen su energía distribuida de forma muy homogénea. En la proximidad de una trayectoria o recorrido 76 de un ión (con una separación de unos nm) pueden deponerse dosis D extremadamente altas (hasta aproximadamente 10^6 Gy), pudiendo caer sin embargo con grandes intervalos (algunas μm) de la trayectoria 76, los valores de dosis muy rápido a valores muy bajos ($\ll 1$ Gy). De esta manera resulta en general una distribución 78 muy heterogénea (3b) de la energía depuesta. Si se tiene en consideración no obstante, solo una zona parcial muy pequeña (nm^3) 80 (3c) de esta distribución 78 heterogénea, la dosis depuesta en esta zona parcial puede asumirse de nuevo como aproximadamente constante. De esta forma, esta distribución se parece a la distribución esperada para la irradiación con fotones con la misma dosis local.

De esta forma puede derivarse mediante la selección de una zona parcial 80 adecuada, debido a la similitud descrita anteriormente, el efecto de haces de iones en una zona parcial pequeña, a partir del efecto de la radiación de fotones. Particularmente se elige como zona parcial, particularmente como volumen parcial, un volumen sensible.

El aprovechamiento de este principio para al cálculo del efecto de haces de iones para la determinación y la optimización de un plan de irradiación, se explica a continuación con mayor detalle mediante el procedimiento representado en la Fig. 4.

La Fig. 4 muestra un diagrama de flujo de un procedimiento 200 para el establecimiento de un plan de irradiación, el cual se usa para la irradiación del volumen objetivo 44 con el haz de partículas 34a (compárese la Fig. 2). En la determinación del plan de irradiación se inicia el paso de procedimiento 210 con el cálculo. En el paso de procedimiento 220 se determina una distribución de fluencia en un volumen objetivo 44 del volumen de irradiación 46. El volumen objetivo 44 puede presentar un material a irradiar inorgánico, orgánico o biológico. El material biológico se compone típicamente de células. El volumen objetivo 44 puede presentar por ejemplo al menos un cultivo celular, y/o al menos un tejido, por ejemplo, un tejido tumoral.

En el paso de procedimiento 230 se determina una distribución de dosis efectiva que resulta de la distribución de fluencia, utilizándose datos que determinan el efecto que puede observarse en el correspondiente material en base a una correlación de daños microscópico, particularmente locales. En el paso 235 se consulta si para la distribución de fluencia dada se logra la dosis objetivo deseada. Cuando éste es el caso, el procedimiento se finaliza en el paso 240. Cuando éste no es el caso, se modifica la distribución de fluencia en correspondencia con la diferencia entre valor teórico y real de la distribución de dosis efectiva y se continúa entonces con el paso 220.

El procedimiento 200 puede usarse para la irradiación del volumen objetivo 44, para el establecimiento de un plan de irradiación, el cual se usa para la irradiación del volumen objetivo 44, y/o para la validación del plan de irradiación antes o tras haberse llevado a cabo la irradiación del volumen objetivo 44.

El procedimiento 200 comprende en el paso de procedimiento 220, el uso de un modelo biofísico, dado que el uso de los haces de partículas durante una irradiación de materia, particularmente de tejido biológico en la terapia tumoral, requiere el conocimiento exacto de los efectos biológicos de los haces de partículas. El modelo biofísico usado se denomina como modelo de efecto local (LEM) y tiene en consideración la dependencia compleja de la efectividad de los parámetros del haz de partículas 34a, como el tipo de las partículas (tipo de iones), la energía de haz de iones, la dosis de iones y el material, particularmente tipo de célula o de tejido. En este caso se tiene en cuenta durante el cálculo de la distribución de dosis efectiva, el efecto biológico de la deposición de energía local dentro de una célula o de un núcleo celular.

La Fig. 5 muestra un diagrama de flujo de los pasos de procedimiento, los cuales pueden estar comprendidos en el paso de procedimiento 230 del diagrama de flujo de la Fig. 4.

En el paso de procedimiento 250 se determina a partir de la distribución de fluencia, una distribución de dosis microscópica mDv. En este caso, la distribución de dosis microscópica, particularmente la distribución de dosis local, puede determinarse al menos mediante el uso parcial de la distribución de dosis radial alrededor de una única trayectoria de iones. La distribución de dosis radial describe el valor esperado de la deposición de energía local como función de la separación de la trayectoria de la trayectoria de iones. La ventaja del uso de la distribución de dosis radial se encuentra en que con ello puede hacerse referencia directamente a los efectos tras la irradiación de fotones. La distribución de dosis radial puede producirse por ejemplo, mediante simulaciones Monte Carlo. Otra posibilidad resulta de una descripción de dosis analítica de una estructura de trayectoria amorfa. La distribución de dosis radial describe el valor esperado de la deposición de energía local como función de la separación de la trayectoria de la trayectoria de iones. La ventaja del uso de la distribución de dosis radial, se encuentra en que con ello puede hacerse referencia directamente a los efectos tras la irradiación de fotones. La distribución de dosis radial puede producirse por ejemplo, mediante simulaciones Monte Carlo. Otra posibilidad resulta de una descripción de dosis analítica de una estructura de trayectoria amorfa, en la forma en la que se usan en los modelos LEM conocidos según el estado de la técnica:

$$D_{\text{tray}}(r) = \begin{cases} \lambda \text{LET}/r_{\text{min}}^2 & ; r < r_{\text{min}} \\ \lambda \text{LET}/r^2 & ; r_{\text{min}} \leq r \leq r_{\text{máx}} \quad (9) \\ 0 & ; r > r_{\text{máx}} \end{cases}$$

siendo A una constante de estandarización, describiendo LET la transferencia de energía lineal, caracterizando r_{min} la zona interior con dosis constante y siendo $r_{\text{máx}}$ el radio de trayectoria máximo, determinado por ejemplo, por:

$$r_{\text{máx}} = \gamma E^{\delta} \quad (10)$$

con $\gamma = 0.062$, $\delta = 1.7$. $r_{\text{máx}}$ se indica en este caso en μm y E es la energía específica del ión en MeV/u. LET se refiere en este caso a la energía depuesta por un ión por unidad de recorrido longitudinal al atravesar material equivalente a agua.

En el paso de procedimiento 260 se determina una distribución de daños espacial rSv al menos parcialmente a partir de la distribución de dosis microscópica mDv, derivándose la probabilidad de una inducción de daños local, al menos parcialmente de una curva de efecto de dosis de fotones PEK1 correspondiente. En el caso de volumen objetivo biológico, por ejemplo, células o tejido, la distribución de daños espacial rSv puede venir dada por ejemplo, por la distribución de las rupturas de cadena doble (DSB) en el núcleo celular. En este caso, la curva de efecto de dosis de fotones PEK1 correspondiente es aquella curva de efecto de dosis, la cual describe la inducción de rupturas de cadena doble como función de la dosis.

En el paso de procedimiento 270 se determina el valor esperado para la cantidad de dalos correlacionados en un volumen escogido de forma adecuada, al menos en parte de la distribución de daños espacial rSv dentro de un volumen sensible. En el caso de material biológico, el volumen sensible presenta al menos un volumen inferior y/o parcial de una célula del material biológico. Como se ha descrito anteriormente, la ventaja de la distribución en un volumen inferior y/o parcial consiste en que en una zona parcial, la distribución del valor esperado de la deposición de energía, resulta también en el caso de haces de iones, casi de igual forma, pareciéndose de esta forma a la distribución en el caso de haces de fotones.

Por lo tanto, el efecto biológico en este pequeño volumen debería corresponderse con aquel que se espera para la radiación de fotones en el caso de una dosis igual de grande. De esta forma se posibilita debido a ello, derivar el efecto biológico de haces de iones de aquel de haces de fotones.

En el paso de procedimiento 280 se determina una dosis de fotones PD1, la cual habría sido necesaria para alcanzar el mismo rendimiento de daños correlacionados. Los daños correlacionados son en este caso típicamente combinaciones de roturas de cadena doble, que se inducen dentro de la separación predeterminada. Como daños correlacionados pueden considerarse no obstante también, combinaciones de roturas de cadena doble con roturas de cadena individual u otras, u otros daños del ADN relevantes para las funciones celulares.

En el paso de procedimiento 290 se determina a partir de una segunda curva de efecto de dosis de fotones PEK2 para el efecto que puede observarse, un efecto E1 perteneciente a una dosis de fotones PD1. En el caso de la irradiación de tejido tumoral, el efecto que puede observarse puede ser por ejemplo, una destrucción de tumor. El efecto que puede observarse puede afectar no obstante también, al tejido normal sano circundante; puede tratarse por ejemplo, de un dañado de la piel, la cual se encuentra delante del tumor en el canal de entrada del campo de irradiación. La curva de efecto de dosis de fotones PEK2 representaría en estos casos una dependencia de la destrucción tumoral o del daño de la piel como función de la dosis de radiación.

En el paso de procedimiento 300, se determina un efecto E2 observable para la distribución de fluencia dada, a partir del escalamiento del efecto E1 observable en correspondencia con la proporción de la dosis de fotones PD1 y la dosis de iones depuesta en el volumen sensible en correspondencia con la distribución de fluencia. En el paso de procedimiento 300 se determina preferiblemente un efecto E2 observable para una distribución de fluencia dada, a partir del escalamiento del efecto E1 observado en correspondencia con la proporción de la cantidad de daños correlacionados tras la radiación de iones (AKS2) con respecto a la cantidad de daños correlacionados tras la radiación de fotones (AKS1).

En el paso de procedimiento 310 se determina la dosis efectiva como aquella dosis de fotones PD2, la cual conduciría al mismo efecto E2 que la dosis de iones ID. La efectividad biológica relativa resulta entonces de la proporción de la dosis de fotones PD2 con respecto a la dosis de iones ID.

Con el procedimiento 200 pueden hacerse predicciones sobre efectos a observar, por ejemplo, la probabilidad de supervivencia de células en un cultivo celular irradiado, la probabilidad de la destrucción tumoral o la probabilidad de daños de tejido normal tras la irradiación con un haz de partículas 34a.

Con el procedimiento 200 se describe típicamente el efecto por la totalidad de la zona de energía relevante para el uso en la terapia tumoral, como también por una amplia zona de diferentes tipos de iones, de forma correcta. Cálculos a modo de ejemplo, los cuales se llevaron a cabo con el procedimiento 200, se representan y describen en las siguientes figuras.

En este caso los cálculos pueden basarse en las siguientes descripciones y parámetros, no siendo éstos obligatorios para la determinación propuesta de la distribución de dosis efectiva:

1) el núcleo como volumen sensible se simula como cilindro con un volumen de $500 \mu\text{m}^3$. El núcleo celular se determina mediante datos experimentales. La altura del núcleo celular resulta en correspondencia.

2) La distribución de dosis radial alrededor de trayectorias de iones individuales resulta según la ecuación (11). En este caso $r_{\text{min}} = v/c \cdot 6.5 \text{ nm}$ es dependiente de la energía, siendo v la velocidad de los iones y c la de la luz.

3) PEK1 es a partir de datos experimentales $N_{\text{DSB}} = Y_{\text{DSB}} \cdot D_v$ con $Y_{\text{DSB}} = 30 \text{ DSBs/Gy/célula}$ y D_v es la dosis de fotones. Adicionalmente se tiene en consideración otro efecto de clúster de roturas de cadena individual (ESB) como en (Elsässer y Scholz 2007, *Radiation Research* Vol. 167, 319-329).

4) PEK2 resulta de:

$$s(D) = \begin{cases} e^{-\alpha D - \beta D^2} & ; D \leq D_t \\ S_t e^{-\eta(D)D - D_t} & ; D > D_t \end{cases} \quad (11)$$

siendo α , β los parámetros lineal cuadráticos, que por lo general vienen dados por mediciones "in vitro" o datos clínicos. $s = \alpha + 2\beta D_t$ es la subida por encima de un valor umbral D_t , por encima del cual, tras conocimiento experimental el PEK2 pasa a un desarrollo meramente exponencial. S_t es la subida para $D > D_t$ y η cuantifica el efecto de clúster de ESB (véase arriba y Elsässer y Scholz 2007, *Radiation Research* Vol. 167, 319-329).

5) Los daños correlacionados se consideran en los cálculos ejemplares como pares DSB con una distancia inferior a 440 nm. Este valor se optimizó mediante el uso del procedimiento según la invención mediante datos experimentales. Es independiente del tipo de iones, de la energía iónica, de la dosis o del material biológico.

La Fig. 6 muestra una distribución calculada de roturas de cadena doble tras irradiación de un núcleo celular con un radio de $5 \mu\text{m}$ con un ión (11 MeV/u, 153.5 keV/ μm) o fotón. En este caso se puso a disposición para ambos tipos de haces la misma deposición de energía total $D_1 = 0.3 \text{ Gy}$, que se corresponde con la deposición de dosis del ión único en el núcleo celular. Los tres ejes x, y, z representan correspondientemente una extensión longitudinal del núcleo celular en dirección x, en dirección y, y en dirección z, correspondiendo la indicación de cifra a una longitud en micrómetros. Los símbolos 98 circulares representan respectivamente una rotura de cadena doble tras pasar un ión a través del núcleo celular, representando frente a ello los símbolos 99 cuadrados, respectivamente una rotura de cadena doble tras irradiación con fotones. La trayectoria de vuelo o trayectoria del ión como tal, se indica con la flecha 97. Puede verse claramente, que las roturas de cadena doble están localizadas tras la irradiación con iones

en una zona estrecha alrededor de la trayectoria de iones. Las roturas de cadena doble tras la irradiación con fotones, que se indican con el símbolo 99, están distribuidas por el contrario estocásticamente y casi con la misma forma dentro de la totalidad del volumen del núcleo celular.

5 Debido a la diferente distribución espacial, es claramente más probable para haces de iones, inducir daños correlacionados, es decir, por ejemplo, dos roturas de cadena doble dentro de una distancia predeterminada de por ejemplo, 440 nm.

10 Como medida para la probabilidad de la inducción o alternativamente al rendimiento de daños correlacionados, la proporción de la cantidad de daños correlacionados, por ejemplo, pares de roturas de cadena doble (pares DSB), puede considerarse la cantidad total de los daños individuales inducidos o preferiblemente de los daños aislados y correlacionados. Para inducir con haces de fotones una proporción parecida de la cantidad de daños correlacionados AkS con respecto a la totalidad de daños individuales o daños aislados o correlacionados como con haces de iones, se requiere una dosis claramente mayor.

15 La Fig. 7 muestra la distribución calculada de roturas de cadena doble 99 tras irradiación con fotones en el caso de una dosis que conduce a la misma proporción de daños correlacionados con respecto a daños totales que la distribución mostrada en la Fig. 6 para haces de iones. Para un volumen inferior del núcleo celular escogido de forma adecuada, puede considerarse por lo tanto la distribución mostrada en la Fig. 7 como representativa del efecto de un haz de iones mostrado en la Fig. 6 y derivarse de esta forma el efecto de un haz de iones del efecto de haces de fotones convencionales. El modelo en el que se basa este procedimiento se denomina como modelo de efecto local generalizado (GLEM).

20 La Fig. 8 muestra un cálculo llevado a cabo con la ayuda de GLEM, de la efectividad biológica relativa para la inactivación de células HSG (*Human Salivary Gland*, glándula salival humana) tras la irradiación con iones de helio y carbono. La efectividad biológica relativa (RBW) se indica en el eje y como función de la transferencia de energía lineal (LET) en el eje x. Los datos de fotones en los que se basa el cálculo, para PEK2 ($\alpha = 0.313 \text{ Gy}^{-1}$, $\beta = 0.0615 \text{ Gy}^{-2}$) se sacaron de (Furusawa et al. 2000 *Radiation Research*, Vol. 154, p. 485-496), $D_t = 18 \text{ Gy}$ y el radio del núcleo celular es $5 \mu\text{m}$.

25 Las curvas 85 y 92 indican una relación funcional calculada según el procedimiento GLEM, entre el factor RBW máximo $\text{RBW}_\alpha = \alpha_{\text{ión}}/\alpha_x$ y el LET para una irradiación con iones de helio y carbono, así como una comparación con datos experimentales 90 y 96 (datos experimentales de Furusawa et al. 2000 *Radiation Research*, Vol. 154, p. 485-496). La curva 85 es una curva para iones de helio calculada según GLEM, la curva 86 según LEM III y la curva 88 lo es según LEM II. Los datos de medición, los cuales están indicados mediante símbolos redondos e indicados en sustitución mediante 90, son aquellos, los cuales se determinaron tras una irradiación del volumen objetivo 44 con iones de helio. La curva 92 muestra análogamente un cálculo con GLEM, la curva 93 con LEM III y la curva 94 muestra un cálculo con LEM II para iones de carbono; y los símbolos cuadrados, representados en sustitución mediante 96, muestran los datos experimentales correspondientes. Puede reconocerse claramente, que la curva 85 y la curva 92 son las que mejor reflejan los datos experimentales. Puede verse claramente, en particular para un LET bajo, que las curvas calculadas con GLEM predicen mejor la posición de los valores de medición 90 y 96.

30 Esto se corrobora mediante la comparación mostrada en la Fig. 9. La Fig. 9a muestra el perfil de dosis 81 físico, para un volumen objetivo 44 irradiado con iones de helio modulados en energía (pico de Bragg extendido 4 cm a una profundidad equivalente a agua de 8 cm) de dependencia de la profundidad de penetración x en mm. Con la referencia 79 se indica la dosis D depuesta en el volumen objetivo 44. Las flechas 100 indican el haz de iones. Como comparación con datos experimentales, se compara la supervivencia determinada experimentalmente de células de CHO con los parámetros de PEK2 $\alpha = 0.228 \text{ Gy}^{-1}$, $\beta = 0.02 \text{ Gy}^{-2}$ y $D_t = 35 \text{ Gy}$ (radio celular $5 \mu\text{m}$) con la supervivencia calculada.

35 En la Fig. 9b, la curva 87 representa un resultado del cálculo según LEM I, la curva 82 según el cálculo según LEM II, la curva 78 según el cálculo con LEM III, y la curva 84 según el cálculo según GLEM. Los círculos rellenos, marcados en sustitución con 83, representan los resultados experimentales (publicación Müller, *GSI Report* 2004). En este caso el cálculo con GLEM muestra también una coincidencia esencialmente mejor con los datos experimentales en comparación con los modelos LEM I – LEM III.

40 La Fig. 10 muestra en otra comparación el cálculo del efecto de haces de protones y de carbono en un campo de radiación parecido a una terapia, junto con los datos experimentales correspondientes para células CHO con parámetros PEK2 $\alpha = 0.105 \text{ Gy}^{-1}$, $\beta = 0.025 \text{ Gy}^{-2}$ y $D_t = 40 \text{ Gy}$ (radio celular $6 \mu\text{m}$) también determinados experimentalmente.

45 La Fig. 10a muestra la distribución de dosis física con dos campos opuestos, los cuales se irradiaron con un ángulo de 180 grados. La irradiación del volumen objetivo 44 con el haz de partículas 34a ha tenido lugar en este caso desde una primera dirección, la cual se muestra esquemáticamente mediante las flechas 100, y una segunda dirección, la cual se muestra esquemáticamente mediante flechas 110. La curva 116 muestra un perfil de dosis D físico de la irradiación de carbono y la curva 118 un perfil de dosis D físico de la irradiación de protones. La dosis se

indica con D y se muestra en el eje y, y la unidad de longitud x en el eje x. La posición del volumen objetivo 44 se representa esquemáticamente mediante la zona 112.

La Fig. 10b muestra la supervivencia calculada y determinada experimentalmente de las células CHO. Los símbolos cuadrados 124 son la supervivencia medida y la curva 114 la supervivencia calculada tras la irradiación de protones. Los símbolos redondos 122 representan la supervivencia medida y la curva 120 la supervivencia calculada tras irradiación de carbono. A partir de la comparación de la curva 114 con los resultados de medición 124 para una irradiación de protones producida y la comparación de la curva 120 con los datos de medición 122, puede verse, que la distribución de dosis efectiva que se calculó con el modelo GLEM con el procedimiento 200 propuesto, devuelve muy bien los datos experimentales.

Las comparaciones en las Figs. 8-10 muestran de esta forma, que los cálculos mediante el modelo GLEM según la invención son los más fiablemente adecuados para la predicción de la distribución de dosis efectiva, particularmente para la terapia de partículas.

En el procedimiento mostrado para la radiación y/o para la planificación de la radiación, hay contenido un procedimiento para la determinación de un efecto de un haz de partículas 34a en un material irradiado o a irradiar al menos parcialmente. En este procedimiento se determina al menos a partir de un parámetro, el cual caracteriza el haz de partículas 34a, y a partir de al menos una propiedad del material, el efecto del haz de partículas en el material, al menos parcialmente en base a una correlación de daños microscópica. El procedimiento para la radiación y/o para la planificación de la radiación es un procedimiento para la determinación de un efecto de un haz de partículas 34a en un material irradiado o a irradiar al menos parcialmente y puede comprender además de ello, los pasos indicados a continuación:

- determinación de la correlación de daños microscópica mediante el uso de una distribución de daños microscópica espacial;
- determinación de la distribución de daños microscópica espacial al menos parcialmente a partir de una distribución de dosis microscópica, siendo producida ésta por el haz de partículas 34a, derivándose la probabilidad de una inducción de daños local, al menos parcialmente a partir de una primera curva de efecto de dosis de fotones;
- determinación de un valor esperado para una cantidad de daños correlacionados en un volumen parcial escogido de manera adecuada, de un volumen sensible, al menos parcialmente a partir de la distribución de daños microscópica espacial;
- determinación de una dosis de fotones, la cual habría sido necesaria para lograr casi el mismo rendimiento de daños correlacionados en correspondencia con el valor de la cantidad de daños correlacionados esperado para el haz de partículas;
- determinación de un efecto correspondiente a la dosis de fotones o de un efecto correspondiente al menos parcialmente a partir de una segunda curva de efecto de dosis de fotones.
- depositar los correspondientes efectos determinados para los diferentes parámetros del haz de partículas y para los diferentes parámetros, en una unidad de memoria, determinándose para diferentes parámetros, los cuales caracterizan el haz de partículas 34a y/o al menos una propiedad del material, particularmente diferentes propiedades del material, respectivamente el efecto del haz de partículas en el material a irradiar en base a la correlación de daños microscópica.

De esta manera, el efecto de un haz de partículas 34a en un material irradiado o a irradiar al menos parcialmente, puede determinarse en un procedimiento separado y memorizarse en forma de conjuntos de datos, tablas, tablas de valores, etc., de forma separada en un medio de memoria. Estos conjuntos de datos, tablas, etc., pueden introducirse como datos de introducción en un procedimiento para la radiación, particularmente para la planificación de la radiación, conocido y diferente de los procedimientos mencionados anteriormente.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para la determinación de un efecto de un haz de partículas (34a) en un material irradiado o a irradiar al menos parcialmente, el cual presenta al menos parcialmente un material biológico, determinándose a partir de al menos un parámetro, el cual caracteriza el haz de partículas (34a), y a partir de al menos un parámetro, el cual caracteriza una propiedad de material, el efecto del haz de partículas en el material al menos parcialmente en base a una correlación de daños microscópica de roturas de cadena doble de un ADN con intervalos de ≥ 100 nm.
- 10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, produciéndose la correlación de daños microscópica en el intervalo de los submicrómetros.
3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, determinándose la correlación de daños microscópica mediante el uso de una distribución de daños microscópica espacial.
- 15 4. Procedimiento según la reivindicación 3, determinándose la distribución de daños microscópica espacial al menos parcialmente a partir de una distribución de dosis microscópica, la cual es producida por el haz de partículas (34a), derivándose la probabilidad de una inducción de daños local al menos parcialmente de una primera curva de efecto de dosis de fotones.
- 20 5. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, determinándose, en la determinación de la correlación de daños microscópica, un valor esperado para una cantidad de daños correlacionados en un volumen parcial escogido de forma adecuada, de un volumen sensible, al menos parcialmente a partir de la distribución de daños microscópica espacial.
- 25 6. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, determinándose una dosis de fotones, la cual habría sido necesaria para alcanzar de forma aproximada el mismo rendimiento de daños correlacionados en correspondencia con el valor esperado para el haz de partículas, de la cantidad de daños correlacionados.
- 30 7. Procedimiento para la planificación de la radiación para un volumen objetivo en un volumen de irradiación mediante un haz de partículas (34a), comprendiendo los siguientes pasos:
- predeterminar un volumen objetivo (44) en un volumen de irradiación (46),
 - determinar una distribución de fluencia y/o de energía dentro del volumen de irradiación (46) que presenta el volumen objetivo (44);
 - determinar una distribución de dosis efectiva resultante de la distribución de fluencia y/o de energía, usándose el efecto del haz de partículas en el material del volumen de irradiación (46), el cual se determinó según un procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6.
- 35
- 40 8. Procedimiento según la reivindicación 7, usándose el procedimiento para o durante el establecimiento de un plan de irradiación para el volumen objetivo (44) y/o en la validación de un plan de irradiación para el volumen objetivo (44).
- 45 9. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores 7 u 8, determinándose un efecto observable de la distribución de fluencia dada al menos parcialmente a partir de un escalamiento de un efecto observable para una dosis de fotones en correspondencia con la proporción de la dosis de fotones y una dosis depuesta en el volumen sensible en correspondencia con la distribución de fluencia.
- 50 10. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores 7 a 9, determinándose la distribución de dosis efectiva al menos parcialmente a partir del efecto, particularmente el efecto observable, de la dosis de fotones correspondiente.
- 55 11. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, presentando el volumen sensible al menos parcialmente al menos un volumen inferior y/o parcial del material biológico, particularmente una célula.
- 60 12. Instalación de planificación de irradiación con una unidad de cálculo, la cual está diseñada y configurada de tal forma que con la primera puede llevarse a cabo un procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 11.
13. Dispositivo de irradiación, el cual presenta una instalación de planificación de irradiación según la reivindicación 12.
- 65 14. Dispositivo de irradiación que presenta una instalación de modificación de haz, la cual está diseñada y configurada de tal forma que durante la irradiación de un volumen objetivo en un volumen de irradiación mediante un haz de partículas (34a) lleva a cabo un procedimiento, el cual comprende los siguientes pasos:
- determinar una distribución de fluencia y/o de energía dentro del volumen de irradiación (46) que presenta el volumen objetivo (44);

- determinar una distribución de dosis efectiva resultante de la distribución de fluencia y/o de energía, usándose el efecto del haz de partículas en el material del volumen de irradiación (46), el cual se determinó al menos parcialmente en base a la correlación de daños microscópica según un procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6;
- 5
- aplicación de la distribución de dosis efectiva calculada de esta manera, en un volumen objetivo.

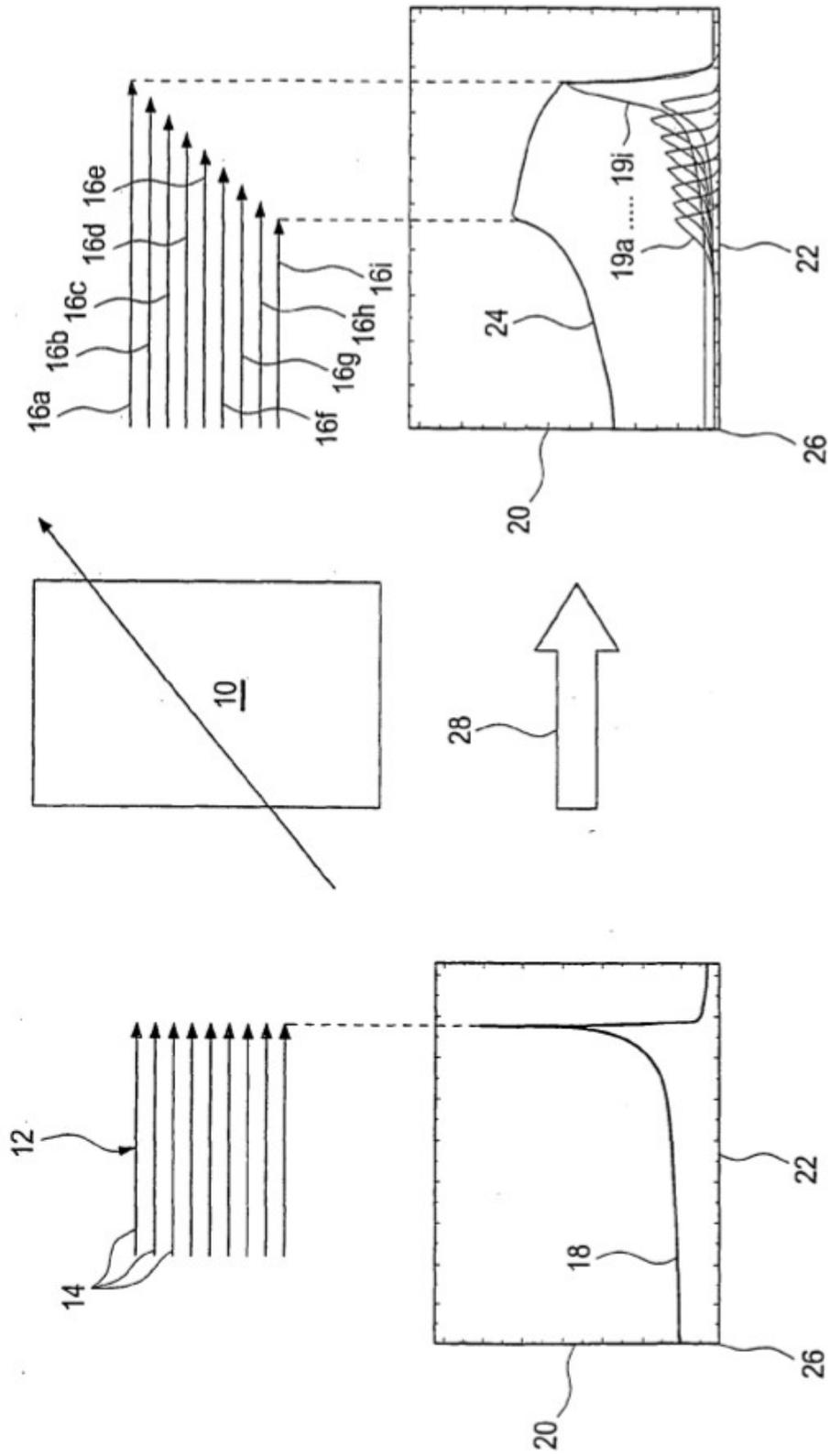


Fig. 1

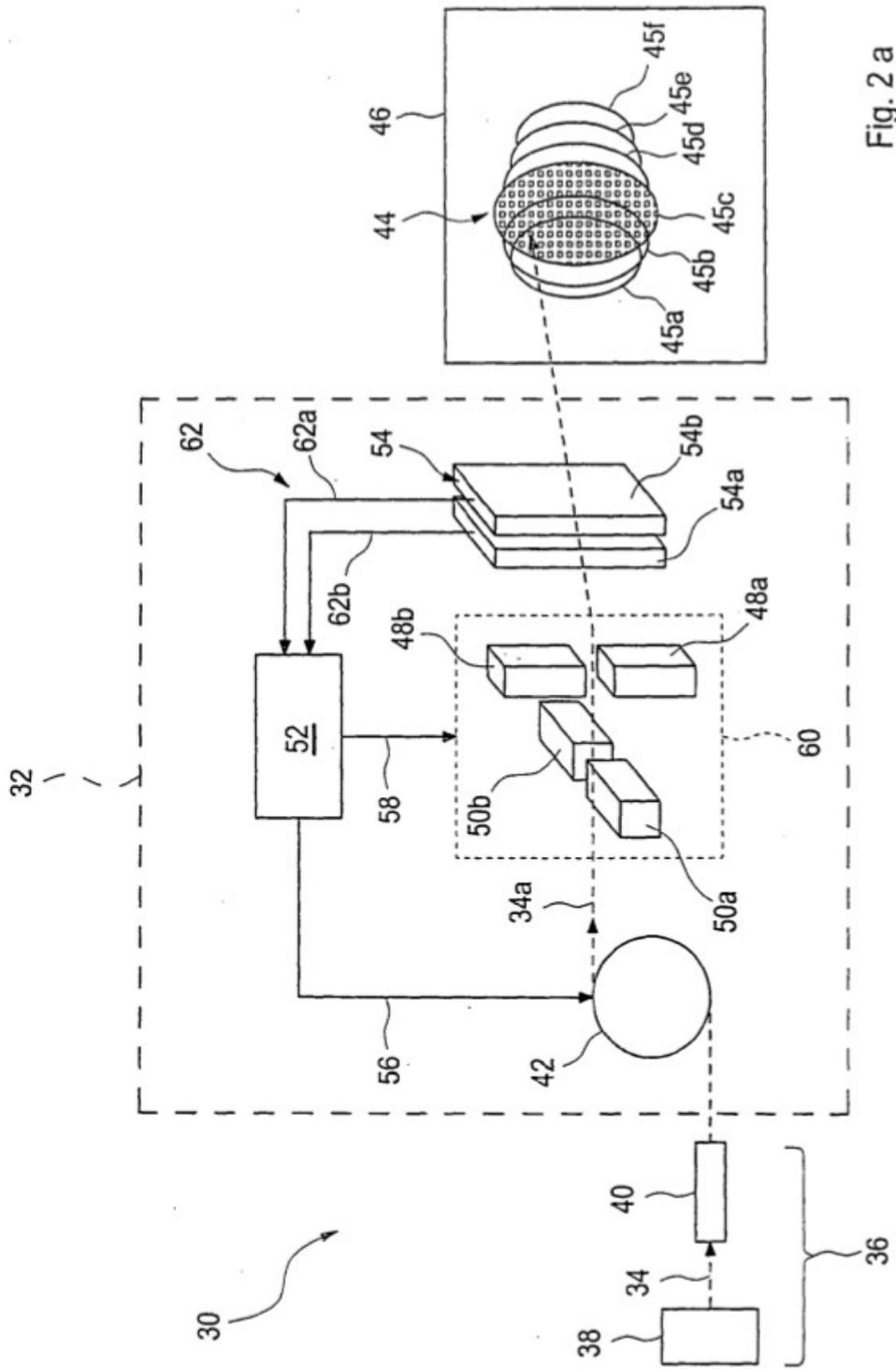


Fig. 2 a

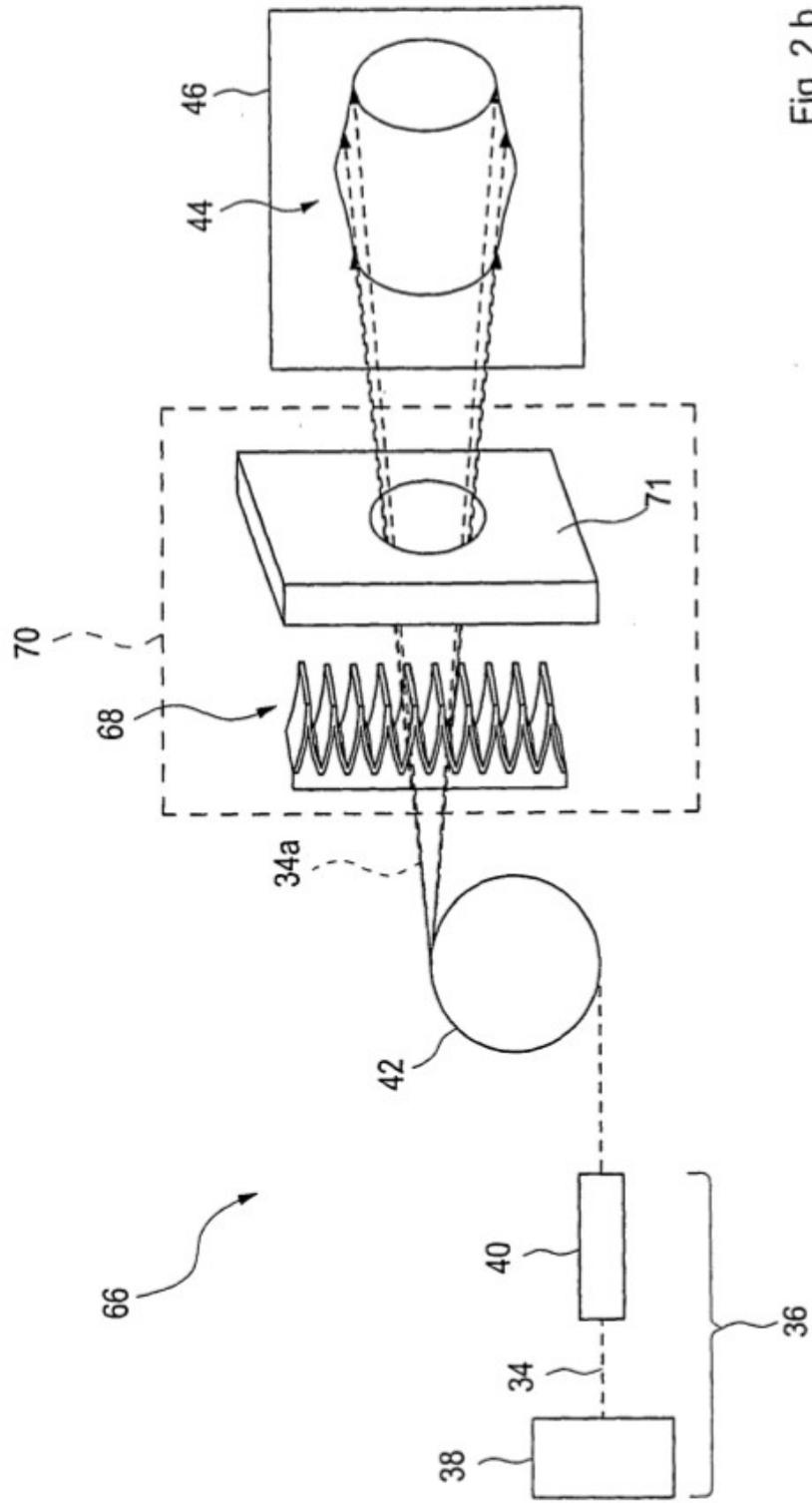
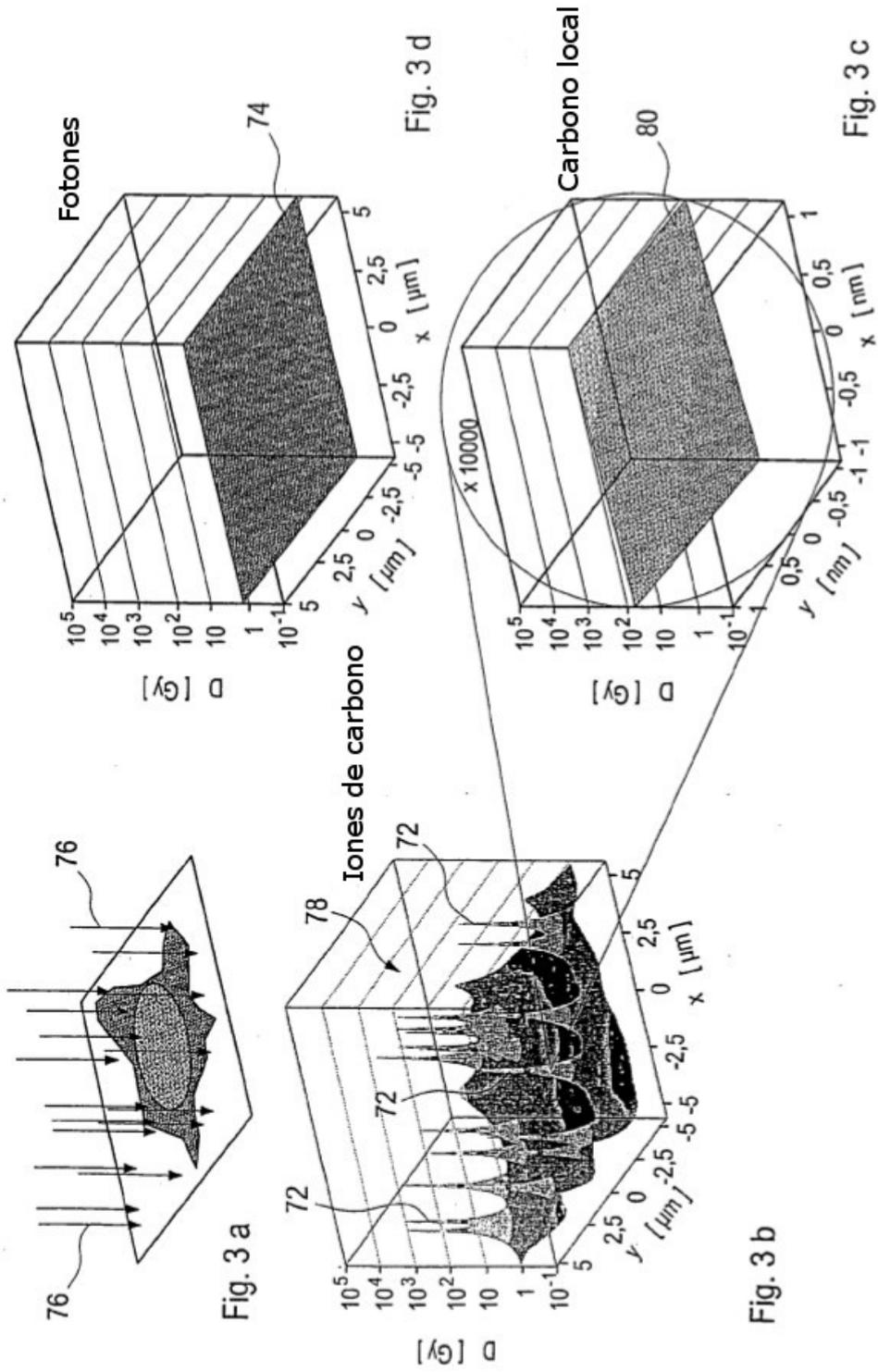


Fig. 2 b



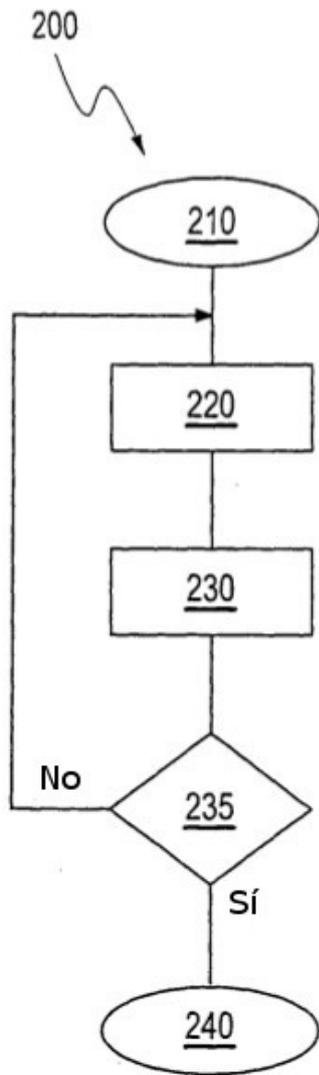


Fig. 4

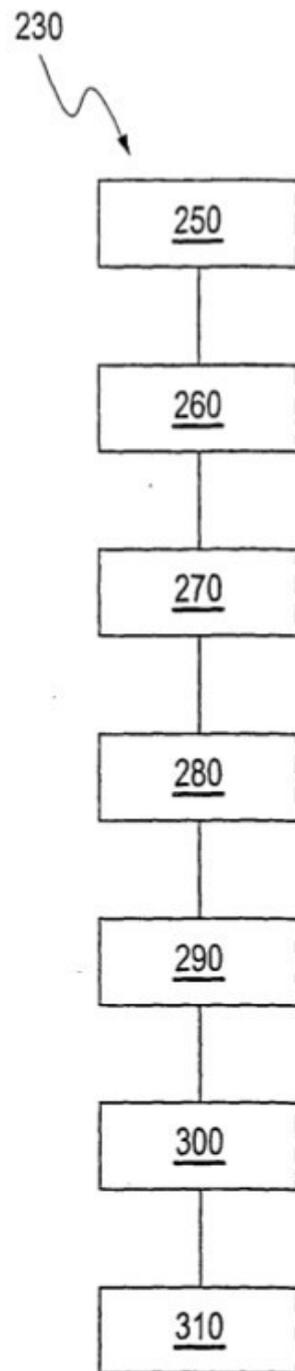


Fig. 5

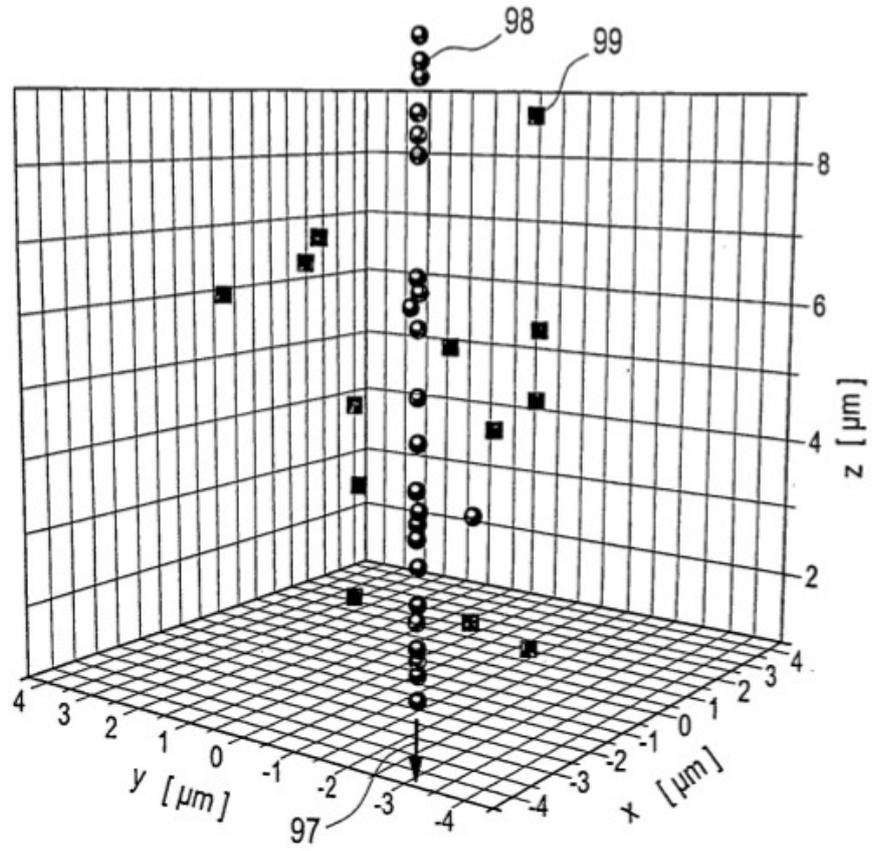


Fig. 6

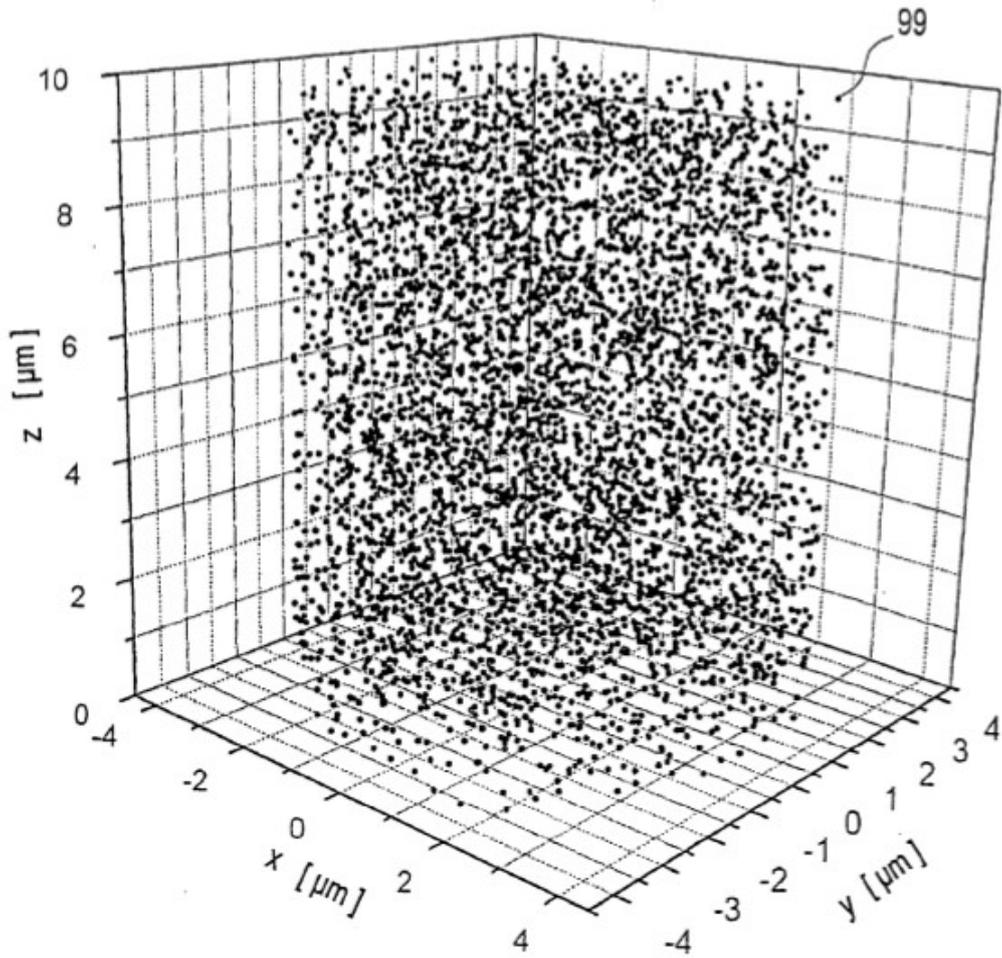


Fig. 7

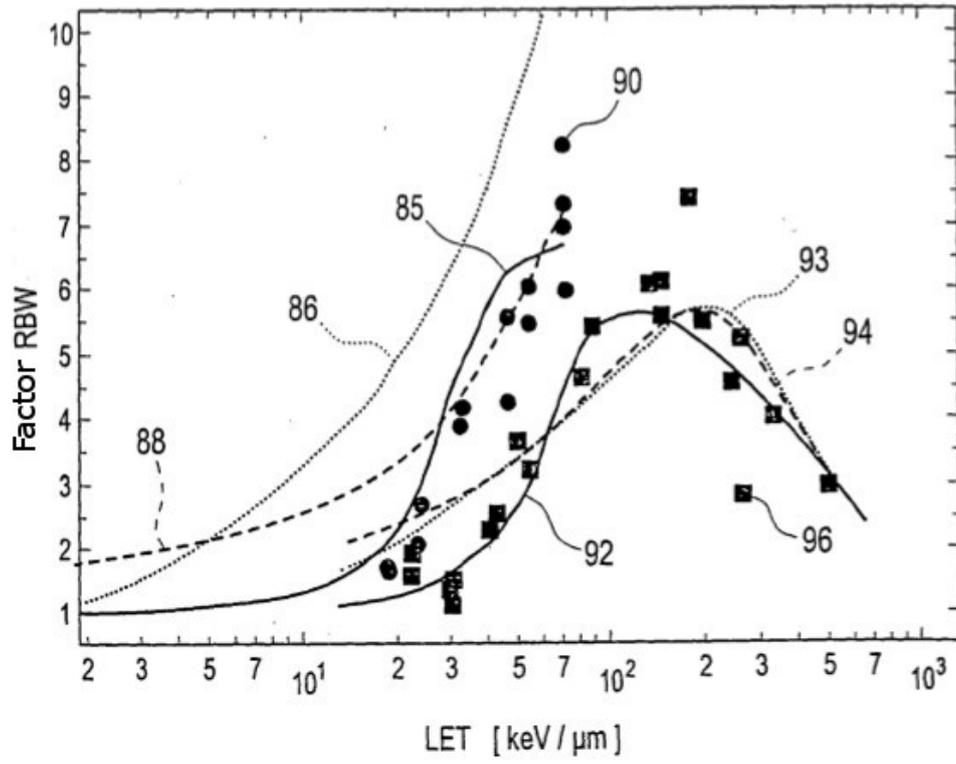


Fig. 8

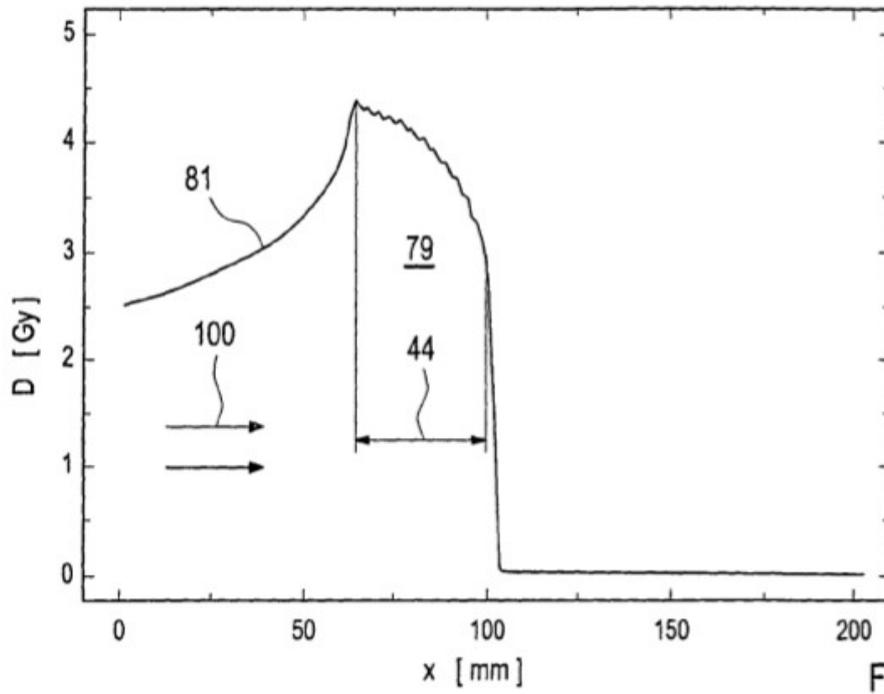


Fig. 9 a

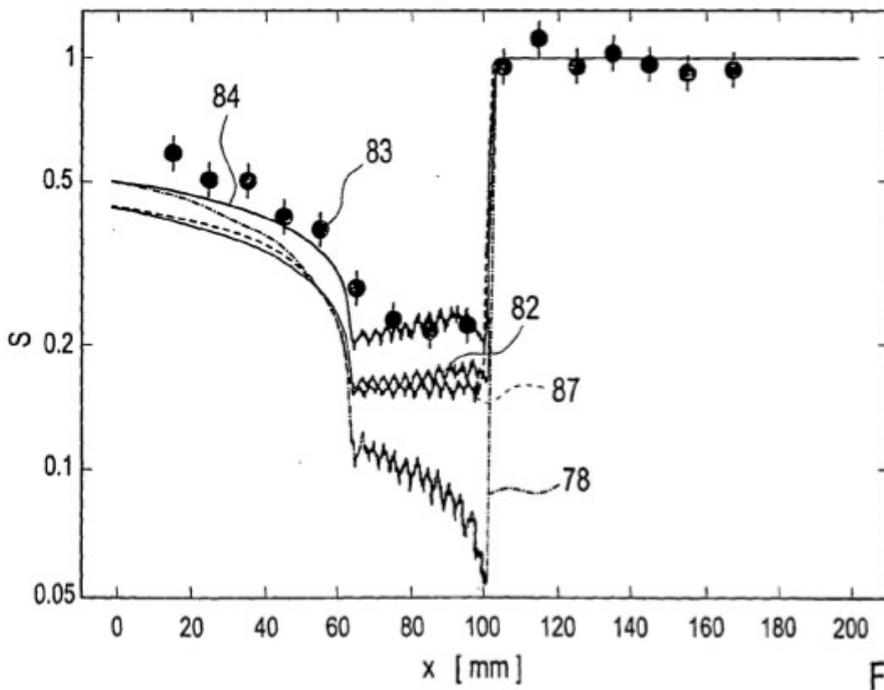


Fig. 9 b

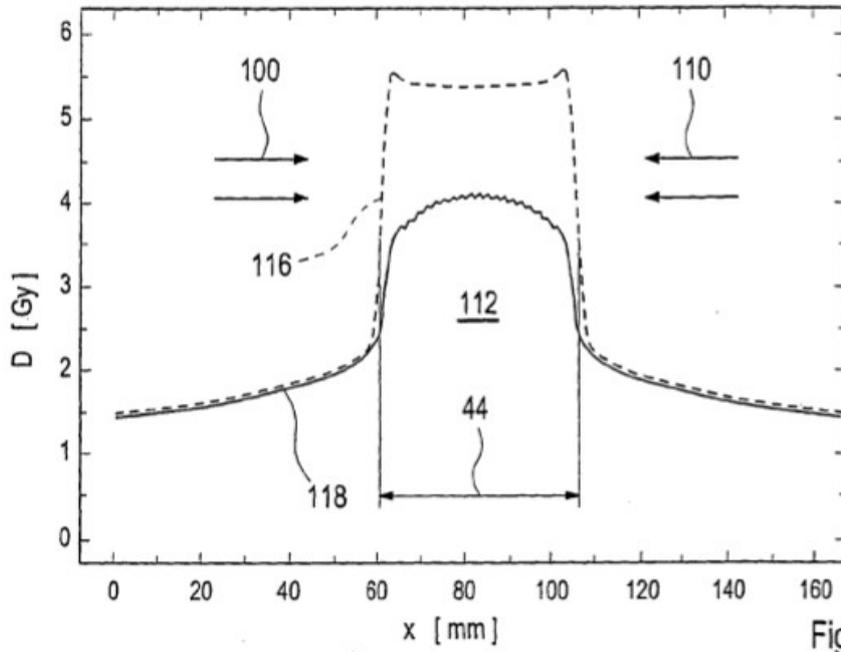


Fig. 10 a

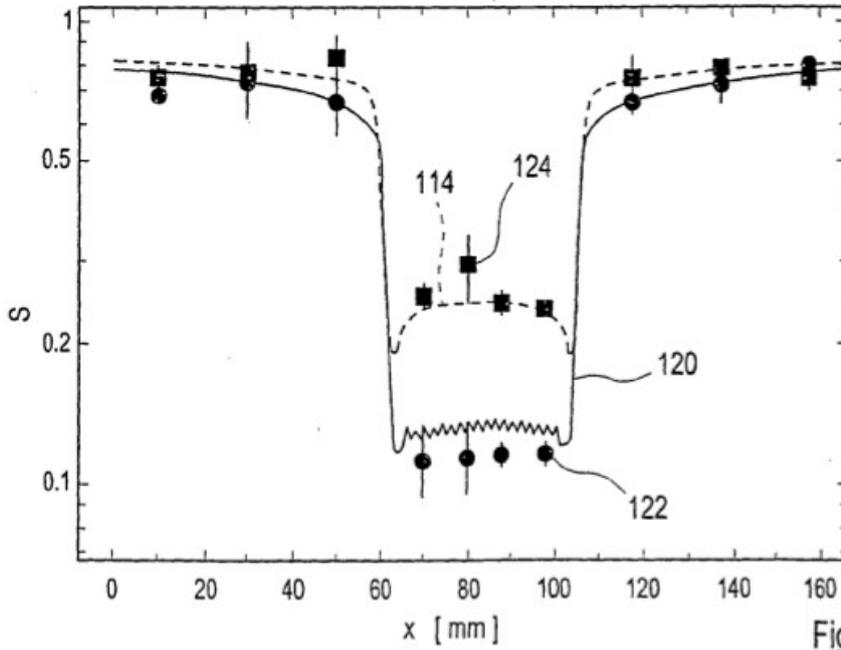


Fig. 10 b