

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 964 972**

51 Int. Cl.:

**A61B 5/05**

(2011.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **20.07.2017** **PCT/US2017/043125**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.02.2018** **WO18022431**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.07.2017** **E 17835006 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2023** **EP 3487403**

54 Título: **Sistema de verificación de alcance de haz de radiación usando mediciones sónicas**

30 Prioridad:

**25.07.2016 US 201662366613 P**

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

**10.04.2024**

73 Titular/es:

**PATCH, SARAH KATHRYN (100.0%)**  
**5140 S Hyde Park Blvd No.17H**  
**Chicago, IL 60615, US**

72 Inventor/es:

**PATCH, SARAH KATHRYN**

74 Agente/Representante:

**VÁZQUEZ FERNÁNDEZ-VILLA, Concepción**

ES 2 964 972 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

Sistema de verificación de alcance de haz de radiación usando mediciones sónicas

## 5 Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

Esta solicitud se basa en el documento número de serie US 62/366.613 presentado el 25 de julio de 2016 y titulado "Método y sistema para derivar estimaciones de tiempo de vuelo precisas y de alta resolución a partir de múltiples mediciones correlacionadas pero de baja resolución".

## 10 Antecedentes

La presente divulgación se refiere en general a sistemas y métodos para localizar fuentes de ondas y, en particular, a sistemas y métodos para la verificación de alcance termoacústico en terapia iónica.

La terapia iónica aprovecha el perfil de deposición de energía de iones de alta energía para proporcionar una irradiación altamente conforme de tumores sin afectar a estructuras críticas. Específicamente, un haz de iones tiene una profundidad de penetración finita dentro de un paciente y depende de las energías de los iones. A diferencia de la radioterapia de fotones convencional, la mayor parte de la dosis de radiación de un haz de iones monoenergético se administra a una corta distancia de su alcance final en el tejido, también conocido como pico de Bragg. Los tejidos superficiales reciben menos dosis de radiación en comparación con los que se encuentran cerca del pico de Bragg. Además, el perfil de dosis cae drásticamente más allá del pico de Bragg, y esos tejidos prácticamente no reciben dosis de radiación a partir de entonces. Estas características de deposición de dosis permiten administrar dosis altas a tumores profundos con dosis y toxicidades reducidas en el tejido normal. Para proporcionar cobertura de volumen, a menudo se utiliza una combinación de múltiples haces de protones con diferentes energías, lo que da como resultado un pico de Bragg extendido con una mayor dosis recibida por los tejidos superficiales.

Independientemente de si se utilizan haces de energía única o múltiple, las imprecisiones del alcance de los iones suelen ser motivo de preocupación debido a la pronunciada caída de la dosis cerca del pico de Bragg, lo que puede reducir la cobertura objetivo y aumentar la toxicidad en las estructuras críticas. Las imprecisiones del alcance final pueden ocurrir debido a errores de posicionamiento, cambios o movimiento en la anatomía del paciente y el movimiento del paciente. En algunos casos, características anatómicas específicas, tal como estructuras óseas grandes o bolsas de gas en el abdomen, pueden entrar o salir de la trayectoria del haz e introducir grandes incertidumbres debido a diferencias significativas en el poder de detención del haz.

Aunque el posicionamiento se verifica antes del tratamiento y los bloqueos pueden detener el tratamiento inmediatamente al detectar un fallo del equipo, no existe ningún mecanismo de seguridad para defenderse contra los cambios anatómicos y el movimiento del paciente durante el tratamiento. Como resultado, se desarrollan muchos planes de tratamiento de protones para favorecer ciertas disposiciones de haces que son resistentes a los errores inducidos por imprecisiones del alcance. Por ejemplo, los tratamientos de próstata suelen utilizar haces laterales paralelos opuestos. Sin embargo, muchos de estos planes a menudo pueden ser subóptimos con respecto a la cobertura objetivo general y la exposición del tejido sano, lo que disminuye la eficacia del tratamiento y aumenta el riesgo de toxicidad.

Por lo tanto, se han desarrollado varias técnicas con el objetivo de estimar o inferir el alcance de iones antes, durante y después de la administración del tratamiento en el campo. Por ejemplo, un enfoque utiliza isótopos de vida corta que se producen por interacciones nucleares de un haz de iones con el tejido. Los isótopos se desintegran en positrones que se aniquilan y generan rayos gamma coincidentes que se pueden medir con un escáner de PET. Al superponer datos de PET en imágenes de CT, se puede obtener un buen indicador de la radiación administrada. Sin embargo, estos métodos de dispersión pasiva solo son válidos para la verificación previa al tratamiento con ángulos de haz seleccionados. Además, aunque las emisiones gamma inmediatas pueden proporcionar información rápida y en tiempo real, todavía no pueden alcanzar una precisión milimétrica debido a la naturaleza de desintegración de los isótopos y los límites de resolución de las imágenes de PET. Además, un método automatizado para correlacionar los datos de PET con la anatomía subyacente en imágenes de CT adquiridas días antes del tratamiento es lento e impide la verificación del alcance en línea. Además, el alcance de iones se determina basándose en las coordenadas de la habitación, que están sujetas a incertidumbre de configuración y movimiento intrafraccional cuando se registran en la anatomía subyacente.

Otro enfoque para la verificación del alcance se basa en el efecto termoacústico. Por ejemplo, cuando un haz de iones incide sobre un tejido, se generan ondas de presión termoacústicas debido a la deposición de energía localizada cerca del pico de Bragg. Aunque en principio estas ondas de presión pueden medirse mediante técnicas de detección por ultrasonidos, aún quedan muchos desafíos para trasladar el enfoque a un entorno clínico. Por ejemplo, en tejido blando, una administración instantánea de 2 Gy genera una presión de 200 Pa en el pico de Bragg, mientras que una dosis reducida de 1 cGy genera solamente 1 Pa. Sin embargo, las amplitudes de presión disminuyen con la distancia desde el pico de Bragg y, por lo tanto, los detectores deben posicionarse relativamente cerca. Además, dado que los tejidos están sujetos a restricciones de dosis de radiación, existen límites en las amplitudes de presión medibles, así

como en la capacidad de realizar un promedio significativo de señales. Además, la verificación del alcance también requiere que las deposiciones de dosis sean lo suficientemente rápidas para garantizar que se genere y detecte presión antes de que pueda dispersarse.

Además, la dispersión de iones desdibuja la ubicación de una fuente termoacústica y limita la banda de las señales detectadas por transductores ubicados lateral o distalmente. Específicamente, aunque los iones se dispersan menos que los fotones en el tejido blando, una fuente termoacústica está determinada longitudinalmente por la transferencia lineal de energía (LET) o curva de Bragg, y lateralmente por el diámetro del haz, los cuales a menudo tienen una anchura a media altura (FWHM) mayor de aproximadamente 7,5 mm. El tiempo de desplazamiento acústico a través de un haz de 7,5 mm es de aproximadamente 5  $\mu$ s, lo que limita la banda de las emisiones termoacústicas por debajo de 200 kHz. Además, los tiempos de derrame de los sistemas de terapia iónica clínica superan actualmente los 6  $\mu$ s, lo que limita aún más las bandas de los espectros y suprime las amplitudes de presión. Las simulaciones de haces de protones de 230 MeV en objetivos acuáticos indican que las emisiones termoacústicas tienen una banda limitada por debajo de 150 kHz, suponiendo una deposición instantánea. Finalmente, resolver el alcance o la ubicación del pico de Bragg con una precisión superior a los 3 mm requiere métodos más allá del alcance de las técnicas típicas de fuente inversa, que generalmente tienen una precisión de media longitud de onda. La longitud de onda acústica correspondiente a 150 kHz es de 10 mm, por lo que se espera una precisión de 5 mm de la formación de haz unidireccional tradicional de emisiones termoacústicas.

Aunque desde hace tiempo se reconoce que la terapia iónica es ventajosa para el tratamiento de diversos tumores pediátricos y adultos, incluidos los asociados con la base del cuello, la columna vertebral, los ojos, la próstata y otros, la verificación inadecuada del alcance ha limitado su utilidad clínica. Por lo tanto, existe una necesidad urgente de desarrollar una verificación de alcance rápida y precisa para el tratamiento de muchos cánceres.

El documento WO 2014/179430 da a conocer un método para verificar la precisión del haz de protones terapéutico mediante imágenes tomográficas por ultrasonidos para mapear la dosis de protones tridimensional mediante la detección de una señal termoacústica inducida por radiación ionizante procedente del haz de protones.

Documento: PATCH S K ET AL: "Thermoacoustic range verification using a clinical ultrasound array provides perfectly co-registered overlay of the Bragg peak onto an ultrasound image", publicado en PHYSICS IN MEDICINE AND BIOLOGY, INSTITUTE OF PHYSICS PUBLISHING, BRISTOL GB, vol. 61, n.º 15, 6 de julio de 2016 (2016-07-06), páginas 5621-5638, da a conocer la verificación del alcance termoacústico en la que el pulso de iones generó pulsos termoacústicos que fueron detectados por una matriz de ultrasonido cardíaco, que también produjo una imagen de ultrasonido en escala de grises. Un algoritmo de retroproyección filtrado enfocó la señal recibida en la ubicación del pico de Bragg con un registro conjunto perfecto con las imágenes de ultrasonidos.

## Sumario

La invención se refiere a un sistema que tiene las características de la reivindicación independiente. Realizaciones opcionales se describen en las reivindicaciones dependientes.

La presente divulgación supera los inconvenientes antes mencionados proporcionando sistemas y métodos para estimar el alcance de haz de radiación en un objetivo sujeto a tratamiento de radiación. Como se describirá, se introduce un enfoque novedoso en el que se pueden utilizar múltiples mediciones de baja resolución para estimar con precisión el alcance final o pico de Bragg de un haz de radiación. Específicamente, las señales asociadas con ondas termoacústicas inducidas de baja frecuencia pueden detectarse utilizando múltiples receptores dispuestos alrededor del objetivo y las mediciones combinadas para estimar la posición del pico de Bragg. En algunos aspectos, las mediciones de ondas termoacústicas de baja frecuencia pueden correlacionarse con información de referencia, incluidos datos de simulación, para obtener estimaciones de alcance final más precisas. De esta manera, se puede ajustar ventajosamente un tratamiento o plan de tratamiento, permitiendo mejores resultados para los pacientes.

De acuerdo con un aspecto de la divulgación, la presente invención es un método para estimar el alcance final de un haz de radiación administrada a un objetivo. El método incluye controlar un sistema de tratamiento de radiación para administrar un haz de radiación que induce al menos una onda termoacústica de baja frecuencia dentro de un objetivo y detectar, utilizando receptores posicionados alrededor del objetivo, señales sónicas correspondientes a al menos una onda termoacústica de baja frecuencia. El método también incluye analizar las señales sónicas para determinar las diferencias en los tiempos de vuelo asociados con diferentes receptores y estimar un alcance final del haz de radiación correlacionando las diferencias en los tiempos de vuelo. El método incluye además generar un informe indicativo del alcance final del haz de radiación.

De acuerdo con otro aspecto de la divulgación, se proporciona un método para estimar el alcance final de un haz de radiación administrado a un objetivo. El método incluye controlar un sistema de tratamiento de radiación para administrar un haz de radiación que induce al menos una onda termoacústica de baja frecuencia dentro de un objetivo y detectar, utilizando receptores posicionados alrededor del objetivo, señales sónicas correspondientes a al menos una onda termoacústica de baja frecuencia. El método también incluye calcular una estimación de alcance final preliminar del haz de radiación usando las señales sónicas y analizar las señales sónicas para determinar la

información de tiempo de vuelo correspondiente a diferentes receptores. El método incluye además calcular, basándose en la estimación final preliminar y la información de tiempo de vuelo, una estimación de alcance final corregida del haz de radiación, y generar un informe indicativo de la estimación de alcance final corregida.

De acuerdo con otro aspecto más de la divulgación, se proporciona un sistema para estimar el alcance final de un haz de radiación administrado a un objetivo. El sistema incluye un sistema sónico que tiene una pluralidad de receptores configurados para adquirir señales sónicas a partir de un objetivo. El sistema también incluye un controlador programado para controlar un sistema de tratamiento de radiación para administrar un haz de radiación que induce al menos una onda termoacústica de baja frecuencia dentro de un objetivo, y detectar, utilizando receptores posicionados alrededor del objetivo, señales sónicas correspondientes a al menos una onda termoacústica de baja frecuencia. El controlador también está programado para analizar las señales sónicas para determinar las diferencias en los tiempos de vuelo asociados con diferentes receptores y estimar un alcance final del haz de radiación correlacionando las diferencias en los tiempos de vuelo. El controlador está programado además para generar un informe indicativo del alcance final del haz de radiación.

Según otro aspecto más de la divulgación, se proporciona un método para localizar una fuente de ondas. El método incluye detectar, utilizando múltiples receptores posicionados alrededor de una fuente de ondas, señales de ondas correspondientes a la fuente de ondas, y calcular una estimación preliminar de una ubicación de la fuente de ondas utilizando las señales de ondas. El método también incluye analizar las señales de ondas para determinar la información de tiempo de vuelo, incluyendo tiempos de vuelo relativos, correspondientes a diferentes receptores, y correlacionar la información de tiempo de vuelo correspondiente a los diferentes receptores para calcular una estimación corregida de la ubicación de la fuente de onda. El método incluye además generar un informe indicativo de la estimación corregida.

De acuerdo con otro aspecto más de la divulgación, se proporciona un sistema para estimar el alcance final de un haz de radiación administrado a un objetivo. El sistema incluye un sistema sónico que tiene una pluralidad de receptores configurados para adquirir señales sónicas a partir de un objetivo y un controlador programado para controlar un sistema de tratamiento de radiación para administrar un haz de radiación que induce al menos una onda termoacústica de baja frecuencia dentro de un objetivo. El controlador también está programado para detectar, usando receptores posicionados alrededor del objetivo, señales sónicas correspondientes a al menos una onda termoacústica de baja frecuencia, calcular una estimación de alcance final preliminar del haz de radiación usando las señales sónicas y analizar las señales sónicas para determinar información de tiempo de vuelo correspondiente a diferentes receptores. El controlador está programado además para calcular, basándose en la estimación final preliminar y la información de tiempo de vuelo, una estimación de alcance final corregida del haz de radiación, y generar un informe indicativo de la estimación de alcance final corregida.

Según otro aspecto más de la divulgación, se proporciona un método para localizar una fuente de ondas. El método incluye detectar, utilizando receptores posicionados alrededor de la fuente de ondas, señales de ondas de baja frecuencia correspondientes a un alcance y calcular, utilizando las señales de ondas, una estimación preliminar para localizar la fuente de ondas. El método también incluye analizar las señales de ondas para determinar información de tiempo de vuelo, incluyendo tiempos de vuelo relativos, correspondientes a diferentes receptores, y calcular, basándose en la estimación preliminar y la información de tiempo de vuelo, una ubicación de la fuente de ondas corregida. El método incluye además generar un informe indicativo de la ubicación de la fuente de ondas corregida.

Las ventajas anteriores y otras de la invención aparecerán a partir de la siguiente descripción.

### Breve descripción de los dibujos

La presente invención se describirá a continuación con referencia a los dibujos adjuntos, en los que números de referencia similares indican elementos similares.

La figura 1 es un diagrama esquemático de un sistema de tratamiento de radiación de ejemplo de acuerdo con aspectos de la presente divulgación.

La figura 2 es un diagrama de flujo que establece las etapas de un proceso de acuerdo con aspectos de la presente divulgación.

La figura 3 es otro diagrama de flujo que establece las etapas de un proceso de acuerdo con aspectos de la presente divulgación.

La figura 4 es otro diagrama de flujo más que establece las etapas de un proceso de acuerdo con aspectos de la presente divulgación.

La figura 5 son imágenes de ejemplo que ilustran el tratamiento de una próstata usando (a) IMRT y (b) terapia de protones y posibles técnicas de "cielo azul" previstas (c) y (d) de acuerdo con aspectos de la presente divulgación.

La figura 6 son imágenes de ejemplo que ilustran la curva de Bragg y las trayectorias de un haz de protones en un baño de agua.

La figura 7 son imágenes de ultrasonidos en modo B de ejemplo, de acuerdo con aspectos de la presente divulgación.

La figura 8 es una ilustración gráfica de protones de 50 MeV incidentes en un baño de agua que indica (a) la envolvente medida de la corriente de protones administrada,  $I$ , (b) presión inicial modelada debido a derrames instantáneos y experimentales y (c) espectros y banda de sensibilidad del transductor.

La figura 9 son imágenes de ultrasonidos de ejemplo que indican reconstrucciones de señales sónicas que revelan el pico de Bragg como un monopolio, de acuerdo con aspectos de la presente divulgación.

La figura 10 son superposiciones de ejemplo (a)-(d) sobre imágenes de ultrasonidos en escala de grises que indican un pico de Bragg identificado en un fantoma que tiene un cono y una cavidad de poliestireno, de acuerdo con los aspectos de la presente divulgación; (d) es una imagen de CT del corte coronal del fantoma.

La figura 11 muestra una (a) vista en perspectiva y una (b) vista en sección transversal de una matriz TRUS biplana que tiene múltiples ubicaciones de elementos de baja frecuencia.

La figura 12 es una ilustración de una técnica de triangulación, de acuerdo con aspectos de la presente divulgación.

La figura 13 es una imagen de CT que indica alcances finales estimados, de acuerdo con aspectos de la presente divulgación.

## Descripción detallada

Aunque los haces de protones y otros haces de iones pueden administrar potencialmente dosis mucho más altas a los tumores manteniendo baja la dosis a los tejidos normales, son más sensibles a las incertidumbres en comparación con los tratamientos basados en fotones. Las incertidumbres pueden conducir al fracaso del tratamiento local y a una sobredosis en el tejido normal, lo que puede aumentar significativamente el riesgo de efectos adversos graves y cánceres secundarios. En algunos casos, la posibilidad de efectos adversos puede comprometer o reducir la eficacia de la terapia porque se necesitan reducciones de dosis subóptimas para minimizar los riesgos para el paciente. Al abordar las imprecisiones del haz, se puede mejorar el tratamiento para disminuir la morbilidad y dar como resultado una mejor calidad de vida para los pacientes. Por lo tanto, la presente divulgación introduce un enfoque novedoso para estimar el alcance de haz de radiación en un objetivo sujeto a tratamiento de radiación. Aunque en el presente documento se hace referencia a la terapia de protones, se puede apreciar fácilmente que el presente enfoque o partes del mismo pueden ser ampliamente aplicables a cualquier terapia con haz de iones, así como a la terapia con radiación de rayos X.

Como se describe, la radiación ionizante puede producir ondas termoacústicas detectables en un objetivo. Sin embargo, a diferencia de las aplicaciones de imágenes termoacústicas o fotoacústicas que utilizan energía no ionizante para calentar el tejido y generar señales termoacústicas, las radioterapias incluyen límites sobre la dosis que puede recibir un paciente o un objetivo. Esto, a su vez, limita las señales medibles y la capacidad de realizar un promedio de señales. Además, un haz de radiación también sufre "rezago" dentro del objetivo debido a la dispersión. Por lo tanto, la amplitud y el ancho de banda de una medición de baja resolución de una onda termoacústica de baja frecuencia inducida por un haz de protones pulsado, por ejemplo, serían insuficientes para estimar con precisión el alcance de los protones utilizando hardware de ultrasonidos estándar y técnicas de formación de haz.

A diferencia de las tecnologías anteriores, en el presente documento se reconoce que pueden utilizarse con prudencia múltiples señales de baja resolución asociadas con ondas de baja frecuencia inducidas, tales como ondas termoacústicas, para estimar con precisión el alcance final de un haz de radiación o pico de Bragg. Con este fin, en algunos aspectos, se puede aplicar una técnica de formación de haz a las mediciones para obtener una estimación de alcance final preliminar. La estimación de alcance final preliminar puede entonces corregirse usando información de tiempo de vuelo derivada a partir de varias mediciones, así como información *a priori* obtenida a partir de emisiones termoacústicas simuladas, por ejemplo. Específicamente, la información de tiempo de vuelo se puede obtener usando mediciones de diferentes receptores, donde las señales medidas de una onda termoacústica de baja frecuencia inducida se correlacionan en el tiempo y se desplazan en el dominio del tiempo dependiendo de las posiciones del receptor. Esto da como resultado desplazamientos de fase en el dominio de Fourier que pueden usarse para estimar diferencias en los tiempos de vuelo entre cada una de las mediciones con una precisión que puede superar el límite clásico de resolución de media longitud de onda de cualquier medición individual.

Aunque la presente divulgación hace referencia a la estimación de alcance final de un haz de radiación basándose en ondas termoacústicas inducidas, se prevé en el presente documento que el presente enfoque puede aplicarse de manera mucho más amplia. Por ejemplo, el enfoque actual de utilizar múltiples mediciones de baja resolución, que están correlacionadas de alguna manera conocida, para localizar fuentes de ondas, como fuentes mecánicas o electromagnéticas, con una resolución mayor que la que se podría lograr a partir de mediciones individuales de baja

resolución, se puede aplicar a sonar, radar y otras aplicaciones. Las señales de baja frecuencia se desplazan más lejos que las de frecuencias más altas, por lo que el presente enfoque puede usarse para mejorar el equilibrio entre distancia y resolución en aplicaciones acústicas, de sonar y también electromagnéticas y de radar, por ejemplo. Con este fin, se pueden integrar múltiples detectores a lo largo de la longitud de un submarino, un satélite, un avión, etc., y el presente enfoque se puede aplicar para localizar varias fuentes sónicas y de otro tipo. Además, el presente enfoque puede ampliar los métodos de estimación de alcance bidireccional, que transmiten y reciben señales de baja frecuencia.

Tal como se usan en la presente divulgación, términos como "sobre" o "aproximadamente" cuando se usan en referencia a un valor numérico o alcance numérico generalmente pueden incluir valores hasta un 20 % por encima o por debajo del valor nominal o valores del alcance indicados.

Tal como se utiliza en la presente divulgación, el término "baja frecuencia" generalmente incluye un alcance de frecuencia que abarca CC hasta aproximadamente 300 kHz.

Tal como se utiliza en la presente divulgación, el término "señales sónicas" puede incluir generalmente señales de infrasonidos, acústicas y de ultrasonidos.

Tal como se utiliza en la presente divulgación, el término "fuente de ondas" puede incluir generalmente cualquier fuente mecánica o electromagnética que produzca señales de infrasonidos, acústicas, de ultrasonidos y electromagnéticas.

Tal como se utiliza en la presente divulgación, el término "haz de radiación" puede referirse generalmente a una corriente pulsada, continua o semicontinua de radiación electromagnética ionizante o partículas cargadas energéticamente.

Haciendo referencia particularmente a la figura 1, se muestra un sistema 100 de tratamiento de radiación, de acuerdo con aspectos de la presente divulgación. El sistema 100 de tratamiento de radiación puede ser un sistema de terapia de iones, tal como un sistema de terapia de protones, y otros. Como se muestra, el sistema 100 de tratamiento de radiación puede incluir generalmente una fuente 102 de radiación, tal como un ciclotrón, sincrotrón, etc., un sistema 104 de administración y un sistema 106 de posicionamiento. De acuerdo con aspectos de la presente divulgación, el sistema 100 de tratamiento de radiación también puede incluir un sistema 108 de obtención de imágenes.

Específicamente, el sistema 104 de administración está configurado para dar forma y administrar radiación desde la fuente 102 de radiación, y puede incluir diversos componentes y hardware, tales como imanes, aberturas, filtros, colimadores, dispersores o elementos de dispersión, atenuadores, cortadores, etc. para controlar los perfiles, formas, ángulos de incidencia y tiempos de exposición de la radiación proporcionada. El sistema 104 de administración también puede incluir una consola de tratamiento, un ordenador, así como otros componentes o hardware. En algunos aspectos, el sistema 104 de administración puede configurarse para administrar un haz de radiación pulsada, tal como un haz de protones pulsado, con un perfil espacial, temporal y energético predeterminado.

El sistema 106 de posicionamiento está configurado para mover al paciente o al objetivo con respecto a la radiación incidente. En algunas implementaciones, el sistema 106 de posicionamiento también puede configurarse para controlar la posición del paciente con respecto al sistema 108 de obtención de imágenes. Con este fin, el sistema 106 de posicionamiento puede configurarse para mover al paciente al sistema 108 de obtención de imágenes, o viceversa, o ambos.

En una implementación, el sistema 108 de obtención de imágenes incluye un sistema sónico configurado para transmitir y recibir diversas señales sónicas hacia y desde un objetivo, tal como un sistema de ultrasonidos. El sistema 108 de obtención de imágenes también puede incluir otras capacidades de obtención de imágenes, tales como tomografía computarizada, tomografía por emisión, resonancia magnética y otras capacidades de obtención de imágenes. En particular, el sistema sónico puede incluir un conjunto de sonda sónica que está configurado para acoplarse al paciente o a un objetivo para transmitir y recibir las señales sónicas. Específicamente, el conjunto de sonda sónica puede incluir varios transmisores y receptores configurados como conjuntos lineales, conjuntos curvos, conjuntos curvilíneos, conjuntos en fase, elementos individuales o combinaciones de los mismos. En algunas implementaciones, el conjunto de sonda sónica está configurado para adquirir señales desde varias posiciones alrededor del objetivo. En un ejemplo no limitativo, el conjunto de sonda sónica puede configurarse para adquirir señales desde varias posiciones ubicadas lateral y distalmente con respecto a la dirección del haz de radiación.

En algunas implementaciones, los receptores en el conjunto de sonda sónica están configurados para detectar diversas señales sónicas correspondientes a ondas termoacústicas inducidas en el objetivo por un haz de radiación o un pulso de haz aplicado. Como tales, los receptores en el conjunto de sonda sónica pueden configurarse para detectar señales en un alcance de frecuencia aproximadamente entre CC y 300 kHz, por ejemplo, aunque otras frecuencias pueden ser posibles. Además, los transmisores y receptores en el conjunto de sonda sónica también pueden configurarse para adquirir señales para generar una o más imágenes de ultrasonidos. Como tal, los transmisores y receptores pueden configurarse para transmitir y recibir señales en un alcance de frecuencia aproximadamente entre 1 y 20 MHz, aunque otras frecuencias pueden ser posibles. En algunas realizaciones, el conjunto de sonda sónica y/o

el sistema sónico también pueden incluir elementos y circuitos adicionales para dar forma y procesar señales sónicas detectadas, tales como amplificadores, filtros, voltímetros, medidores de corriente, osciloscopios digitales, espectrómetros, etc.

5 Como se muestra, el sistema 100 de tratamiento de radiación también puede incluir un controlador 110, en comunicación con el sistema 104 de administración, el sistema 106 de posicionamiento y el sistema 108 de obtención de imágenes, que está configurado para controlar un tratamiento de radiación. Generalmente, el tratamiento con radiación implica la ejecución de un plan de tratamiento producido fuera de línea en una estación de trabajo de planificación 112. El plan de tratamiento comúnmente incluye múltiples campos de tratamiento cuya forma y dirección de incidencia, junto con la energía de haz y el tiempo de exposición, determinan la dosis y la distribución de la dosis administrada a un objetivo. Como tal, el controlador 110 está configurado para recibir el plan de tratamiento desde la estación de trabajo de planificación 112 y dirigir la ejecución del plan de tratamiento recibido. En algunos aspectos, el controlador 110 también está configurado para llevar a cabo diversos pasos de control de calidad, ya sea de forma autónoma o en combinación con la entrada del operador, incluyendo verificación de posicionamiento, dosificación y otros.

Como se muestra en la figura 1, el controlador 110 puede ser una computadora, una estación de trabajo, un servidor de red, un ordenador central o cualquier otro sistema informático de propósito general o de aplicación específica. El controlador 110 también puede ser parte de un dispositivo portátil o comunicarse con el mismo, tal como un teléfono móvil, un ordenador portátil, una tableta, un asistente digital personal ("PDA"), un dispositivo multimedia o cualquier otro dispositivo portátil. Como tal, el controlador 110 también puede funcionar como parte de, o en colaboración con, uno o más ordenadores, sistemas, dispositivos, máquinas, sistemas centrales, servidores y similares. El controlador 110 puede funcionar de forma autónoma o semiautónoma, recibiendo instrucciones de una memoria, un usuario, así como cualquier otra fuente conectada lógicamente al mismo, tal como otro ordenador, dispositivo o servidor en red. En este sentido, el controlador 110 puede ser cualquier dispositivo, aparato o sistema informático que tenga una o más unidades de procesamiento y esté diseñado para integrar una variedad de capacidades y funcionalidades, así como configurado para llevar a cabo etapas de acuerdo con aspectos de la divulgación. Las unidades de procesamiento de ejemplo pueden incluir CPU, GPU y similares.

Además de estar conectado a la estación de trabajo de planificación 112 y a la consola de tratamiento del sistema 104 de administración, el controlador 110 también puede comunicarse con varias bases 114 de datos, servidores 116, la nube 118 y otros ordenadores, sistemas y dispositivos externos. Como tal, el controlador 110 puede configurarse para intercambiar una amplia variedad de información y datos. Específicamente, la base de datos 114 puede incluir datos e información de simulación y medición, generados fuera de línea o en línea, relacionados con emisiones termoacústicas para diferentes configuraciones de haces. Los datos de simulación, por ejemplo, se pueden obtener usando Monte Carlo u otros métodos computacionales, mientras que los datos de medición se pueden obtener usando diversas técnicas de detección de emisiones y configuraciones de haces de radiación. En un ejemplo no limitativo, la base de datos 114 puede incluir tablas y otras representaciones que identifican alcances finales y mapas de dosis y emisiones termoacústicas asociadas que corresponden a números de haces, energías, ángulos, etc. seleccionados.

Algunos algoritmos de planificación de tratamiento modernos se basan en simulaciones de Monte Carlo, e implementaciones ventajosas del presente documento pueden utilizar esas simulaciones. Los mapas de dosis generados por simulaciones de Monte Carlo y el volumen de CT de planificación se pueden integrar con software acústico, por ejemplo, k-Wave, para simular emisiones termoacústicas. Se pueden simular las emisiones para cada haz planificado y también para los haces que sobrepasan o no alcanzan el plan en varios milímetros. Esto podría lograrse, por ejemplo, simulando haces con alcances de aproximadamente  $\pm 5, 10, 15$  mm, etc., trayectorias equivalentes en agua en relación con cada haz planificado. Alternativamente, las energías del haz podrían incrementarse desde el plan de tratamiento en  $\pm 1, 2, 3$  MeV, etc.

En algunas implementaciones, el controlador 110 puede configurarse para acceder a datos del paciente desde el sistema 108 de obtención de imágenes, las bases 114 de datos, los servidores 116, la nube 118 y otros lugares. Los datos del paciente pueden incluir, por ejemplo, diversas representaciones o imágenes del paciente, tal como imágenes de ultrasonidos, CT, MR o PET, información relacionada con estructuras objetivo, estructuras críticas, planes de tratamiento, etc., así como características del paciente e historial médico. En algunos aspectos, el controlador 110 también puede configurarse para acceder y procesar datos de señales sónicas, adquiridos antes, durante o después de un tratamiento de radiación.

El controlador 110 puede incluir varios elementos de entrada para recibir datos e información. Los elementos de entrada de ejemplo pueden incluir unidades flash, unidades de CD o DVD, entradas USB o micro-USB, entradas HDMI, una conexión Ethernet o WIFI y otras entradas para recibir medios, datos o señales legibles por ordenador. El controlador 110 también puede incluir elementos de entrada configurados para recibir selecciones del usuario. Los elementos de entrada de ejemplo pueden incluir un ratón, teclado, panel táctil, pantalla táctil, botones y similares. El controlador 110 también puede incluir varios elementos de salida para proporcionar un informe a un usuario, así como a otros sistemas o dispositivos. Los elementos de salida de ejemplo incluyen pantallas, impresoras, etc. El controlador 110 también puede incluir uno o más elementos de memoria. Dichos elementos de memoria pueden incluir medios de almacenamiento legibles por ordenador, transitorios y no transitorios, que tienen instrucciones almacenadas en ellos,

en forma de software, firmware o programación, para procesar diversos datos e información, de acuerdo con aspectos de la presente divulgación.

En algunas implementaciones, los medios de almacenamiento no transitorios legibles por ordenador incluyen instrucciones que, cuando son ejecutadas por una o más unidades de procesamiento del controlador 110, u otro sistema, pueden estimar un alcance final de un haz de radiación administrado a un objetivo o una ubicación de una fuente sónica. Específicamente, el controlador 110 puede configurarse para controlar el sistema 104 de administración para proporcionar haces de radiación que induzcan ondas termoacústicas de baja frecuencia dentro del objetivo. El haz de radiación proporcionado puede incluir un haz de exploración como parte de un protocolo de garantía de calidad. Alternativa o adicionalmente, el haz de radiación proporcionado puede ser parte de un plan de tratamiento. Como ejemplo, el haz de radiación puede incluir un pulso de haz de protones o iones. El controlador 110 puede entonces recibir y procesar datos correspondientes a las ondas termoacústicas de baja frecuencia inducidas por el haz de radiación. Con este fin, el controlador 110 puede controlar la adquisición de señalesónicas usando el sistema 108 de obtención de imágenes.

Como se describe, se pueden utilizar múltiples receptores dispuestos alrededor y/o dentro del objetivo para adquirir las señalesónicas. Luego, el controlador 110 puede analizar las señales para estimar el alcance final de un haz de radiación o la ubicación de una fuente sónica. Además, un controlador 110 también puede verificar la posición final del alcance estimada o la posición de origen con respecto a una posición objetivo. Luego, el controlador 110 puede determinar si es necesario adaptar un plan de tratamiento, detener un tratamiento o reposicionar a un paciente, o realizar otro ajuste. La determinación se puede realizar basándose en si una diferencia o desplazamiento entre la posición de alcance final estimada de un haz, o posición de origen, y una posición objetivo excede un valor umbral predeterminado. En algunos aspectos, el valor umbral puede depender de las estructuras críticas y de objetivo específicas del cuerpo de un paciente. En un ejemplo, el valor umbral puede ser de 5 mm o más, mientras que en otro ejemplo, el valor umbral puede ser inferior a 5 mm.

En algunas implementaciones, el controlador 110 puede configurarse para correlacionar mediciones obtenidas desde diferentes receptores para estimar un alcance final. En particular, el controlador 110 puede determinar un tiempo de vuelo a cada receptor usando la onda termoacústica de baja frecuencia inducida. En este caso, el tiempo de vuelo representa el tiempo de desplazamiento de una onda inducida o no inducida desde una posición de fuente a una posición de receptor, estando asociada la posición de fuente con una deposición sustancial de dosis de radiación, o pico de Bragg, de un haz de radiación, por ejemplo. En algunos aspectos, las diferencias o desplazamientos relativos entre los tiempos de vuelo también pueden ser determinados por el controlador 110, por ejemplo, aplicando un teorema de desplazamiento de Fourier. El controlador 110 puede entonces estimar un alcance final de un haz de radiación correlacionando tiempos de vuelo determinados o diferencias de tiempos de vuelo. En algunos aspectos, el controlador 110 puede tener en cuenta retrasos en la electrónica y el tiempo de tránsito de la señal a través de los receptores. Como se describe, el controlador 110 puede llevar a cabo un análisis similar para determinar la ubicación de una fuente sónica combinando varias medicionesónicas.

En otras implementaciones, el controlador 110 puede llevar a cabo un proceso de dos etapas para estimar un alcance final de un haz de radiación a partir de señalesónicas. En una primera etapa, se puede obtener una estimación rápida aplicando una técnica de formación de haz a señales correspondientes a uno o más receptores. Por ejemplo, se puede utilizar la formación de haz unidireccional para reconstruir el pico de Bragg. En una segunda etapa, la(s) estimación(es) formada(s) por haz del alcance final se puede refinar o corregir comparando las señalesónicas medidas con una referencia o base de datos que tenga almacenadas en ella varia información y datos *a priori*, incluyendo simulación de emisiones termoacústicas y datos de medición.

Como se mencionó, el controlador 110 está configurado para dirigir o controlar la adquisición de señalesónicas usando el sistema 108 de obtención de imágenes. El controlador 110 puede entonces utilizar las señales adquiridas para reconstruir una o más imágenes. En un ejemplo no limitativo, el controlador 110 puede reconstruir imágenes de ultrasonidos 1D, 2D, 3D o 4D de un objetivo irradiado. En algunos aspectos, se puede aplicar una técnica de formación de haz bidireccional para generar las imágenes. El controlador 110, u otro sistema adecuado, puede configurarse para controlar la adquisición y reconstrucción de otros datos o imágenes, incluyendo datos o imágenes de CT, MR y PET.

En algunos aspectos, el controlador 110 puede realizar un registro de imágenes entre varios mapas e imágenes generados o accedidos. Además, el controlador 110 puede configurarse para analizar las imágenes generadas, por ejemplo, para obtener una variedad de información sobre las regiones de interés, tales como estructuras objetivo o críticas, incluyendo sus ubicaciones, densidad, potencia de frenado, propiedades acústicas, tales como como velocidad del sonido, etc. Por ejemplo, el controlador 110 puede identificar absorbentes acústicos fuertes, reflectores y otras anomalías. Estos pueden usarse luego para seleccionar las mediciones primarias más fiables para triangulación, por ejemplo. Dicho análisis se puede realizar fuera de línea o en línea en tiempo sustancialmente real. En algunos aspectos, el controlador 110, al analizar las señalesónicas, puede determinar que los receptores están posicionados incorrectamente o que los datos adquiridos son insuficientes o inadecuados. Con este fin, se puede proporcionar una indicación o notificación a un usuario, por ejemplo, para detener la operación, reposicionar los receptores, etc.

El controlador 110 también puede configurarse para generar un informe. El informe puede tener cualquier forma e incluir información diversa. En un ejemplo no limitativo, el informe puede identificar visualmente un alcance final estimado de un haz de radiación seleccionado superpuesto a una imagen, tal como una imagen de ultrasonidos. El informe también puede indicar un alcance final estimado en relación con una ubicación planificada o un objetivo de planificación, o un volumen objetivo de planificación. El informe también puede tener la forma de una alerta visual o sonora, por ejemplo, en el caso de que un alcance final estimado esté fuera de un valor umbral predeterminado. El informe también puede incluir instrucciones o señales para adaptar un plan de tratamiento, o para controlar el sistema 104 de administración, el sistema 106 de posicionamiento y el sistema 108 de obtención de imágenes.

Aunque el sistema 104 de administración, el sistema 106 de posicionamiento, el sistema 108 de obtención de imágenes y el controlador 110 se ilustran en la figura 1 como sistemas diferentes, en algunas implementaciones, cualquiera o todos estos podrían combinarse en un sistema integrado. Por ejemplo, el sistema 104 de administración y el sistema 108 de obtención de imágenes pueden combinarse para compartir el mismo sistema de coordenadas, permitiendo que se adquieran imágenes durante el tratamiento, sin necesidad de mover al paciente. Un sistema integrado de este tipo también sería ventajoso para minimizar el intervalo de tiempo entre el tratamiento y la obtención de imágenes. En otro ejemplo, el controlador 110 y el sistema 108 de obtención de imágenes podrían combinarse. Además, el análisis, el procesamiento y otras etapas pueden llevarse a cabo exclusivamente o compartirse entre procesadores o unidades de procesamiento que pertenecen al controlador 110, el sistema 108 de obtención de imágenes, el sistema 106 de posicionamiento, el sistema 104 de administración. En algunas implementaciones, el controlador 110 o un sistema integrado que incluye el controlador 110 puede diseñarse, configurarse o programarse específicamente, por ejemplo, mediante software, firmware o instrucciones cableadas, para llevar a cabo algoritmos y métodos descritos en el presente documento, incluyendo etapas para estimar el alcance final de un haz de radiación. Como tal, el controlador 110 o sistema no puede considerarse una computadora genérica, sino más bien un sistema de aplicación específica de acuerdo con aspectos de la presente divulgación.

Con referencia ahora a la figura 2, se describen las etapas de un proceso 200 de acuerdo con aspectos de la presente divulgación. El proceso 200 puede llevarse a cabo mediante una variedad de sistemas adecuados, incluyendo sistemas descritos en la presente divulgación. En algunas implementaciones, el proceso 200 puede materializarse como un programa, firmware, software o instrucciones almacenadas en una memoria, tal como un medio no transitorio legible por ordenador u otro almacenamiento de datos, y ejecutable por uno o más procesadores.

El proceso puede comenzar en el bloque 202 de proceso controlando un sistema de tratamiento de radiación para administrar uno o más haces de radiación que inducen al menos una onda termoacústica de baja frecuencia dentro de un objetivo. Esto puede incluir proporcionar un haz de radiación explorador o un campo de un plan de tratamiento. Luego, en el bloque 204 de proceso, las señales sónicas correspondientes a las ondas termoacústicas de baja frecuencia inducidas pueden detectarse usando múltiples receptores posicionados alrededor del objetivo. Como se describe, esto puede incluir la detección de señales en un alcance de frecuencia aproximadamente entre CC y 300 kHz, aunque pueden ser posibles otros valores.

Luego se pueden analizar las señales sónicas y se puede obtener una estimación de alcance final del haz de radiación, como se indica en los bloques 206 y 208 de proceso. En algunos aspectos, las señales sónicas pueden analizarse para determinar la información de tiempo de vuelo asociada con ondas termoacústicas de baja frecuencia inducidas. Dicha información de tiempo de vuelo puede incluir valores absolutos de tiempo de vuelo desde la posición de origen a diferentes receptores, así como desplazamientos de tiempo relativos o diferencias entre los distintos tiempos de vuelo. Luego se puede utilizar una técnica de triangulación para estimar el alcance final.

En algunos aspectos, se puede realizar un proceso de dos etapas para estimar el alcance final en el bloque 208 de proceso. Como se describe, primero se puede obtener una estimación preliminar aplicando una técnica de formación de haz, tal como una formación de haz unidireccional. La estimación preliminar puede luego refinarse o corregirse, basándose en estimaciones obtenidas usando la información de tiempo de vuelo o comparaciones de señales medidas con una referencia o base de datos, para generar una estimación corregida del alcance final. Para ello, ambos analizaron señales sónicas e información *a priori* que incluye haz, propiedades/trayectoria y emisiones termoacústicas puede utilizarse en el bloque 208 de proceso.

Entonces se puede generar un informe en el bloque 210 de proceso. El informe puede tener cualquier formato e incluir cualquier información, como varios mapas, imágenes, estimaciones del alcance final, etc. El informe puede proporcionarse a un usuario, médico o transmitirse a un sistema de planificación de tratamiento o estación de trabajo. En algunas implementaciones, el informe puede tener la forma de una alarma o indicación sonora o visual que informa, por ejemplo, cuándo se determina que un tratamiento o las condiciones del tratamiento son inseguras, o si un alcance final estimado excede un valor umbral predeterminado. El informe también puede adoptar la forma de señales o instrucciones para controlar o adaptar la administración de un tratamiento. Con este fin, las señales o instrucciones pueden enviarse a un sistema de administración o sistema de posicionamiento para detener un tratamiento o reposicionar a un paciente, o ambos, por ejemplo. El informe puede incluir otras acciones a ejecutar en el bloque 210 de proceso.

Volviendo a la figura 3 se muestra un diagrama de flujo que establece las etapas de un proceso 300 de acuerdo con

aspectos de la presente divulgación. El proceso 300 puede llevarse a cabo mediante una variedad de sistemas adecuados, incluyendo sistemas descritos en la presente divulgación. En algunas implementaciones, el proceso 300 puede materializarse como un programa, firmware, software o instrucciones almacenadas en una memoria, tal como un medio no transitorio legible por ordenador u otro almacenamiento de datos, y ejecutable por uno o más procesadores.

El proceso 300 puede comenzar en el bloque 302 de proceso generando uno o más haces de radiación. En el bloque 304 de proceso, los haces generados pueden controlarse para inducir una o más ondas termoacústicas de baja frecuencia. Por ejemplo, un haz generado puede cortarse para generar un haz pulsado. Las ondas termoacústicas de baja frecuencia se detectan entonces, como se indica en el bloque 306 de proceso, midiendo señales sónicas usando varios receptores posicionados alrededor de un objetivo o paciente. Luego se puede calcular una estimación de alcance final preliminar en el bloque 308 de proceso. Por ejemplo, se puede aplicar una técnica de formación de haz unidireccional a las señales sónicas medidas para calcular la estimación de alcance final preliminar. En algunas implementaciones, una estimación de alcance final corregida puede entonces calcularse en el bloque 310 de proceso, por ejemplo, basándose en la información de tiempo de vuelo e información *a priori*, tal como información de haz (trayectoria, diámetro y energía) e información de emisiones simuladas. Con base en las estimaciones del alcance final preliminares y/o corregidas, se puede hacer una determinación en el bloque 312 de decisión si las estimaciones son válidas o se encuentran dentro de límites aceptables. Luego se puede controlar la administración del tratamiento o adaptar un plan de tratamiento, o ambas cosas, como lo indican los bloques 314 y 316 de proceso, respectivamente. Por ejemplo, el plan de tratamiento puede adaptarse sustancialmente en tiempo real, o en línea, así como fuera de línea para un tratamiento futuro.

Los bloques 320 y 340 de proceso representan diferentes esquemas de corrección para mejorar la estimación de alcance final preliminar calculada en el bloque 308 de proceso. Estos podrán realizarse de forma independiente o secuencial. En particular, el bloque 320 de proceso puede llevarse a cabo, por ejemplo, cuando no está disponible una base de datos de emisiones termoacústicas simuladas correspondientes a trayectorias y alcances de haz conocidos. Como se indica en el bloque 322 de proceso, las señales sónicas detectadas en el bloque 306 de proceso se pueden analizar y correlacionar para determinar desplazamientos relativos o diferencias de tiempo de vuelo de ondas termoacústicas inducidas entre los diversos receptores. Por ejemplo, se puede utilizar una técnica de triangulación. Además, la información *a priori*, tal como la información de haz, se puede utilizar en el bloque 324 de proceso.

El bloque 340 de proceso se puede llevar a cabo cuando está disponible una base de datos de emisiones termoacústicas simuladas correspondientes a trayectorias y alcances de haz conocidos, como se muestra en la figura 3. Como se indica en el bloque 342 de proceso, la estimación de alcance final preliminar puede usarse para seleccionar un punto de control. El punto de control puede seleccionarse para que esté más cercano a la estimación de alcance final preliminar. Los puntos de control que representan alcances finales de haces con parámetros conocidos, tales como energía de haz, orientación, diámetro en el aire en el isocentro, etc., se pueden obtener simulando varios haces en diferentes condiciones, por ejemplo, usando técnicas de Monte Carlo. A partir del mapa de dosis simulado se podrán simular las emisiones termoacústicas correspondientes al haz de control y al punto de control. Luego, en el bloque 344 de proceso, se puede determinar una diferencia de fase asociada con el punto de control y la estimación de alcance final preliminar. Para hacerlo, se puede aplicar un filtrado juicioso y el teorema de desplazamiento de Fourier en el bloque 344 de proceso. A partir de la diferencia de fase, se puede inferir un retraso de tiempo o una diferencia de tiempo de vuelo entre la medición, o estimación de alcance final preliminar, y la simulación, o punto de control. Usando el retardo de tiempo, se puede estimar un desplazamiento de alcance final en el bloque 346 de proceso, respectivamente. Los bloques 342-346 de proceso pueden repetirse usando datos de señales sónicas de múltiples receptores. Luego, en el bloque 348 de proceso, los desplazamientos de alcance final, correspondientes a múltiples receptores sónicos, pueden usarse para calcular la estimación de alcance final corregida, por ejemplo, mediante un enfoque de mínimos cuadrados. En algunos aspectos, la información *a priori* se puede aplicar en el bloque 348 de proceso para mejorar aún más la estimación de alcance final corregida.

Con referencia ahora a la figura 4, se ilustra otro proceso 400, de acuerdo con aspectos de la presente divulgación. Como se muestra, el proceso 400 puede comenzar con una etapa de planificación en la que se utilizan datos de imágenes de planificación, incluidos CT, ultrasonido y otros datos de imágenes, junto con información *a priori*, mediante un software de planificación de tratamiento para generar un plan de tratamiento. Luego, el plan de tratamiento puede administrarse mediante un sistema de tratamiento con radiación, como se describe con referencia a la figura 1), por ejemplo. El plan de tratamiento puede incluir múltiples capas de tratamiento, indicadas como #1, #2,... #N en la figura. Cada capa de tratamiento puede incluir uno o más campos de tratamiento y/o uno o más haces de exploración. Como se muestra, los datos de emisión termoacústica o señal sónica se pueden recopilar, por ejemplo, usando un sistema sónico. Luego se puede ejecutar un algoritmo de estimación para obtener un alcance final estimado para cada capa tratada. El algoritmo de estimación puede utilizar datos de imágenes diarios (antes del tratamiento) y/o en tiempo real, como se muestra. Las estimaciones del alcance final calculadas también pueden almacenarse en una base de datos y utilizarse para adaptar un plan de tratamiento posterior, por ejemplo, cuando se administra otra fracción.

Las estimaciones pueden compararse con un plan de tratamiento y, opcionalmente, mostrarse, por ejemplo,

superpuestas en varias imágenes. También se puede mostrar otra información, incluyendo posiciones objetivo, planificación de volúmenes objetivo, etc. Las estimaciones pueden utilizarse entonces para determinar un movimiento o un error de alcance. En función de si dicho movimiento o error se considera aceptable, por ejemplo, en comparación con valores umbral predeterminados, se puede reposicionar a un paciente o detener el tratamiento.

Una aplicación controvertida de la terapia iónica es el tratamiento del cáncer de próstata. Para evitar el tejido rectal radiosensible, el protocolo estándar para el cáncer de próstata trata únicamente con haces horizontales, que se desplazan a través de estructuras óseas gruesas antes de llegar a la próstata. El hueso degrada el espectro de energía de haz de protones, minimizando la ventaja de la terapia iónica sobre la radioterapia de rayos X de intensidad modulada (IMRT). Aunque la IMRT administra el 30 % de la dosis terapéutica a regiones más grandes de la vejiga y el recto (figura 5 (a)) en comparación con la terapia iónica, la administración horizontal maximiza la trayectoria de los protones a través de los huesos de la cadera y el muslo, como se aprecia en la figura 5 (b). Un protocolo de dos etapas de "cielo azul" previsto en las figuras 5 (c) y (d) pueden minimizar la trayectoria de los iones a través del hueso y respetan tanto la vejiga como el recto. Este protocolo, sin embargo, es sensible a errores de alcance, porque el exceso durante la administración anteroposterior (AP) en la figura 5 (c) expone innecesariamente el recto y se excede durante la administración posterior-anterior (PA) en la figura 5 (d) expone la vejiga. Este es solo un ejemplo de tratamiento de alto nivel que se beneficiaría del enfoque actual de verificación del alcance termoacústico.

Los sistemas y métodos descritos anteriormente pueden entenderse mejor a través de ejemplos. Estos ejemplos se ofrecen únicamente con fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la presente invención de ninguna manera. De hecho, diversas modificaciones de la invención además de las mostradas y descritas en el presente documento resultarán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la descripción anterior y de los siguientes ejemplos y estarán dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Por ejemplo, se presentan ciertas disposiciones y configuraciones aplicadas a la verificación de alcance para terapia iónica, aunque puede entenderse que otras configuraciones pueden ser posibles y aún considerarse dentro del alcance de la presente invención. Asimismo, se enumeran parámetros y métodos de proceso específicos que pueden modificarse o variarse en función de variables.

### Ejemplo

La verificación del alcance mediante la detección termoacústica del pico de Bragg es una consecuencia natural de la conversión de la dosis depositada en pulsos de presión mecánica. Los planes de tratamiento se cuantifican en términos de Grays,  $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$ , mientras que las amplitudes de los pulsos acústicos se cuantifican en Pascales,  $1 \text{ Pa} = 1 \text{ N/m}^2 = 1 \text{ J/m}^3$ . Las unidades de dosis y presión difieren sólo por un factor multiplicativo de la densidad objetivo,  $\rho$ . El Grüneisen ( $\Gamma$ ) adimensional es simplemente la constante de proporcionalidad entre la densidad de energía y el cambio de presión inducido térmicamente. Suponiendo una deposición rápida de la dosis,  $\delta p = \Gamma \rho D$ , donde  $D$  es la dosis administrada y  $\delta p$  es el cambio de presión inducido por la dosis aplicada. En tejido blando,  $\Gamma \sim 0,1$  y  $\rho \sim 1000 \text{ kg/m}^3$  por lo que la administración instantánea de 2 Gy aumenta la presión en 200 Pa en el pico de Bragg. Sin embargo, administración de 1 cGy genera solo 1 Pa. La amplitud de la presión en ubicaciones remotas del transductor es menor, principalmente debido a la caída radial. Incluso en condiciones ideales, la verificación del alcance termoacústico requerirá detectar pulsos de presión débiles.

La verificación del alcance termoacústico comparte algunas similitudes con las imágenes termoacústicas, pero difiere en aspectos importantes. Tanto la verificación del alcance como la obtención de imágenes requieren una deposición de dosis suficientemente rápida que satisfaga el confinamiento de tensión para garantizar que la administración de iones acumule presión más rápido de lo que puede propagarse. Suponiendo que se conocen las coordenadas laterales de la línea del haz de iones, la verificación del alcance termoacústico requiere recuperar solo la ubicación del pico de Bragg a lo largo de la línea del haz. Recuperando solo un número, en lugar de un volumen  $N^3$  de valores de vóxeles relaja los requisitos de imágenes estándar para la reconstrucción de datos de alta resolución y sin artefactos.

Los desafíos fundamentales para la verificación del alcance termoacústico son el límite de dosis terapéutica, que a su vez limita la amplitud de la presión inducida y la grave limitación de la banda causada por el rezago del alcance de iones. A diferencia de las imágenes fotoacústicas, el objetivo de la terapia iónica es depositar una dosis ionizante, por lo que el promedio de la señal está fundamentalmente limitado por la dosis fraccionada. El rezago de iones longitudinal y lateral suaviza la fuente termoacústica y las señales de límite de banda detectadas en las ubicaciones del transductor distal y lateral, respectivamente. Las limitaciones de banda debidas al "rezago" causado por la dispersión de iones se resaltan en el ejemplo de la figura 6, que muestra la curva de Bragg y las pistas de iones en un baño de agua usando el modo predeterminado con condiciones iniciales idénticas,  $\text{FWHM}_p = 0$ . Para mayor claridad de visualización, solo se rastrearon 99 iones. Específicamente, la figura 6 (a) muestra que los protones de 230 MeV se desplazan  $z_{230} \pm \sigma_{z230} = 325 \pm 3,6 \text{ mm}$ ,  $\sigma_{1230} = 7,7 \text{ mm}$ , la figura 6 (b) muestra la ampliación de la porción distal del haz de 230 MeV, y la figura 6 (c) muestra que el ion de 49 MeV se desplaza  $z_{49} \pm \sigma_{z49} = 21,1 \pm 0,4 \text{ mm}$ , con distribución lateral final  $\sigma_{149} = 0,52 \text{ mm}$ . Para resaltar el rezago lateral, las figuras 6 (b) y (c) se muestran en la misma escala espacial.

En algunos aspectos, las sondas de ultrasonidos termoacústicas/modo B híbridas permiten superposiciones de estimación de alcance que son intrínsecamente resistentes a la falta de homogeneidad de la velocidad del sonido porque las imágenes de ultrasonidos creadas mediante formación de haz bidireccional pueden sufrir los mismos errores que las estimaciones de alcance formadas por haz. Las imágenes de ultrasonidos pueden verse distorsionadas

por variaciones de la velocidad del sonido. Las estimaciones del alcance formado por haz pueden distorsionarse de manera similar y, por lo tanto, ser muy precisas en relación con la morfología del tejido subyacente.

La figura 7 destaca este fenómeno mostrando los resultados obtenidos usando una configuración acústica de captura de tono en la que se utilizó un transductor de un solo elemento como fuente acústica para simular un pico de Bragg. Los pulsos fueron recibidos por una matriz de imágenes de ultrasonidos P4-1, que generó imágenes en modo B inmediatamente antes de cada experimento de captura de tono. Los pulsos se propagaron desde un transductor de un solo elemento a través de agua a temperatura ambiente en el experimento de control; se colocó un tejido que imitaba un bloque de gelatina y una muestra de hueso de 5 mm entre los transductores. Se utilizó formación de haz unidireccional para estimar la posición de la fuente acústica. En cada caso, la imagen formada por haz alcanzó su máximo en la esquina del transductor de elemento único más cercano a la matriz de imágenes. La falta de homogeneidad acústica desplazó la imagen del transductor de un solo elemento de modo que su esquina se movió de las coordenadas (83,5 mm, -17,4 mm) = (profundidad, lateral) a (81 mm, -14,5 mm). Como se ilustra, las estimaciones del alcance termoacústico formado por haz están inherentemente registradas en imágenes de ultrasonidos cuando las trayectorias de vuelo termoacústicas y de imágenes de pulso-eco coinciden.

La ubicación del transductor a lo largo de una línea de luz y distal al pico de Bragg puede ser ventajosa para la verificación del alcance. En las ubicaciones proximales del transductor desviadas lateralmente de la línea de luz, las emisiones de la línea de luz se suman con las emisiones del pico de Bragg y la verificación del alcance de confusión, como se ve en la figura 6(a). Las mediciones se obtuvieron desde ubicaciones distales de transductores utilizando una línea de luz de baja energía en un laboratorio nacional. También se estudiaron simulaciones numéricas para haces tipo lápiz de alta energía administrados con ángulos de pórtilo laterales y oblicuos.

Como un ejemplo, la figura 8 muestra pulsos debidos a iones de 50 MeV en un baño de agua. Específicamente, la figura 8 (a) muestra la envolvente medida de la corriente iónica administrada,  $I$ . La figura 8 (b) muestra la presión inicial debido al derrame instantáneo modelado en la imagen en escala de grises. Las líneas verdes discontinuas representan superficies de integración esféricas. Las emisiones termoacústicas que llegan a la ubicación distal indicada por un cuadro cuadrado amarillo se representan en amarillo. Emisiones instantáneas ( $p_0$ ) y experimental ( $p_1$ ) los derrames se representan con líneas amarillas finas y gruesas, respectivamente. La figura 8 (c) muestra espectros y la banda de sensibilidad del transductor.  $|F|$ , la magnitud del espectro actual se representa en gris grueso, mientras que los espectros de emisiones termoacústicas están limitados por la banda  $I$  están trazados en negro grueso. Los pulsos idealizados debidos a la administración instantánea se trazan con líneas finas. El espectro ideal generado por el pico de Bragg,  $Fp_{\delta}^{pico}$ , alcanzó su máximo por debajo de aproximadamente 500 kHz con una anchura a media altura de 1 MHz. Los iones de 50 MeV penetran solo 2 cm en el agua y los tejidos blandos y, por lo tanto, experimentan menos "rezago" que los iones de mayor energía, que se dispersan más a medida que se desplazan más profundamente en el tejido. La extensión longitudinal y lateral del haz de iones reduce el ancho de banda de las emisiones termoacústicas y es importante modelar con precisión. Los anchos de banda de los pulsos realizados experimentalmente se redujeron a 700 kHz, como lo indican las líneas gruesas en la figura 8 (b).

Utilizando una matriz de imágenes de ultrasonidos P4-1, se implementó la verificación del alcance termoacústico en un baño de agua y un fantoma de gelatina, con un espacio llenado alternativamente con aceite y aire. Se detectó un desplazamiento en el alcance de aproximadamente 3 cm cuando el espacio de aire se llenó con aceite, pero las estimaciones termoacústicas del alcance coincidieron dentro de 1 mm con las simulaciones de Monte Carlo, como se detalla en la Tabla 1. En experimentos de fantoma, las ubicaciones de los picos de Bragg se superpusieron en color sobre imágenes de ultrasonidos en escala de grises, lo que proporcionó un registro conjunto perfecto con la morfología subyacente. Debido a que la banda de sensibilidad del transductor de ultrasonido clínico no coincidía con el espectro de emisiones termoacústicas, se realizó un promedio de señal y la dosis acumulada aplicada al fantoma superó los 2 Gy en el pico de Bragg. Un "cortador" de la línea de inyección desvió el haz a medida que pasaba entre placas paralelas, permitiendo que los iones pasaran al ciclotrón solo cuando las placas estaban descargadas. Pulsos de iones con corriente máxima de 2  $\mu$ A administrado 4 pC en 2  $\mu$ s.

Tabla 1. Estimaciones de alcance en agua

| 1 cm a la izquierda | centrado | 1 cm a la derecha |
|---------------------|----------|-------------------|
| 21,7±0.2            | 21,9±0.0 | 22,0±0.02         |

Las emisiones termoacústicas se midieron mediante un sistema de ultrasonidos programable (Verasonics V1) con un conjunto cardíaco P4-1 de 96 canales, y también mediante una sonda de pesca de un solo elemento (Garmin 010-10272-10). La electrónica del sistema V1 muestreó señales a 30 MHz que luego se amplificaron en 43,5 dB. El elemento transductor de la sonda tenía un diámetro de 44 mm. Además, el elemento transductor se modificó con un conector BNC y adaptación de impedancia, se amplificó en 60 dB utilizando un preamplificador de bajo ruido (Olympus 5660B) y se leyó en un osciloscopio (Tektronix TDS7104) a una frecuencia de muestreo de 80 ns. Las especificaciones comerciales para las bandas de sensibilidad de los transductores son 1-4 MHz y 50-200 kHz respectivamente.

Para analizar el impacto de la duración del pulso de iones, las emisiones termoacústicas se evaluaron de dos maneras, asumiendo la administración impulsiva y la corriente medida,  $I(t)$ . Además, a efectos de comparación, se realizó una evaluación en la ubicación del transductor, 6,5 mm distal al pico de Bragg en la línea de luz. Emisiones termoacústicas debidas a instantáneas idealizadas,  $p_s$ , y realizado experimentalmente,  $p_i$ , se modelaron los derrames, como se muestra en la figura 8 (b) por líneas amarillas finas y gruesas, respectivamente. Las líneas verdes discontinuas representan superficies esféricas sobre las cuales el término fuente no negativo,  $\Gamma d$ , está integrado para calcular la presión. Aunque las presiones iniciales excedieron los 200 Pa en el pico de Bragg,  $p_s(x, t)$  permaneció por debajo de 50 Pa en la ubicación distal del transductor, es decir,  $x = (0,0,6,5 \text{ mm})$  a medida que pasaba el pulso termoacústico. La presión realizada experimentalmente,  $p(x, t)$ , se redujo en aproximadamente un orden de magnitud, debido a la convolución del sobre la corriente administrada,  $I(t)$ .  $p_i$  se compara con  $p_s$  en la figura 8 (b).

Los resultados en el tanque de agua indican que el pulso que emana del pico de Bragg se desplazó hacia afuera en todas direcciones. La porción del pulso que se desplazó hacia la pared lateral se reflejó y regresó al conjunto de transductores. Los tres pulsos, pico de Bragg directo, pared lateral de LDPE y pico de Bragg reflejado, se pueden ver en las figuras 9 (a)-(f), donde se muestran las lecturas de los 96 canales del transductor. Los datos se recogieron en tres posiciones del transductor aproximadamente a 1" de la pared del tanque. El desplazamiento de los arcos corresponde a una traslación lateral de 1 cm entre mediciones. Se aplicó formación de haz unidireccional y el pico de Bragg se reconstruyó como un monopolo redondo, en las figuras 9(a)-(f). La pared del tanque aparece como una estructura oblonga en las figuras. La medición de la distancia entre el valor máximo en el monopolo y el cruce por cero más central en el LDPE bipolar sobrestimó consistentemente el alcance de 21,1 mm como se aprecia en las figuras 9 (d)-(f) y la Tabla 1.

También se fabricaron fantasmas para producir una cavidad en "forma de U" diseñada para imitar un intestino ubicado al final de un cono de espuma de poliestireno de 135 mm de largo. La cavidad tenía una sección transversal elipsoidal (ejes primarios de 26 y 36 mm). El haz de iones se desplazó a través del cono de poliestireno y la cavidad antes de ingresar al material TM. La estimación del alcance se realizó con la cavidad tanto vacía como llena de aceite de oliva. Cuando estaba lleno, el haz se detuvo a mitad del aceite de oliva, indicado por la flecha sólida en la figura 10 (d). Cuando estaba vacío, el haz se desplazó a través de la cavidad llena de aire antes de detenerse en el fantoma TM, como lo indica la flecha discontinua en la figura.

Los datos se recogieron nuevamente con transductores ubicados en la línea de luz, distal al pico de Bragg, como se muestra en las figuras 10 (a)-(c). Primero se realizaron imágenes en modo B para garantizar que el transductor P4-1 estuviera ubicado a lo largo de la línea de luz, y los datos sin procesar se guardaron en el disco para que los modos B estuvieran perfectamente registrados conjuntamente con las estimaciones termoacústicas. Sin mover la matriz P4-1, se promediaron 1024 pulsos termoacústicos en el ordenador central de Verasonics y se guardaron en el disco. Los pulsos termoacústicos se filtraron en paso de banda y se retroproyectaron utilizando 1540 m/s como medida de la velocidad del sonido. Se aplicó un umbral para seleccionar el pico de Bragg, que se superpuso en amarillo sobre la imagen en modo B correspondiente. Se confirmó nuevamente que la sonda de baja frecuencia proporcionó una mejor relación señal-ruido con menos promedios de señal que la matriz P4-1. La sensibilidad mejorada de la sonda de baja frecuencia (y económica) respalda la importancia de dedicar elementos de baja frecuencia a la verificación del alcance termoacústico.

Una comparación de las imágenes sagitales mostradas en las figuras 10 (a) y (b) indican la traslación del pico de Bragg debido al aire en la cavidad intestinal. Además, destaca la dificultad de utilizar únicamente imágenes de ultrasonidos para verificar el alcance. La cavidad llena de aceite en la figura 10 (a) aparece como una región oscura anecoica, pero el reflejo del ultrasonido en una interfaz aire/tejido en la figura 10 (b) hace que el patrón de motas dentro de la cavidad sea muy parecido al del material de fantoma circundante. Las ubicaciones de los picos de Bragg de las mediciones tanto vacías como llenas de aceite se superponen a la imagen de ultrasonido coronal llena de aceite en la figura 10 (c). El haz se desplazó aproximadamente un 10 % más en aceite de oliva que en el fantoma, lo que coincide con la diferencia de densidad del 10 % entre el aceite de oliva y el material de fantoma de gelatina.

Como se describe, en algunas implementaciones, las señales sónicas se pueden comparar o correlacionar para obtener estimaciones de un alcance final de un haz de radiación. A modo de ejemplo, la figura 11 muestra una implementación no limitativa que ilustra una matriz TRUS biplano con cuatro elementos de baja frecuencia. Una información *a priori* se puede utilizar sobre los parámetros del objetivo y del haz e información redundante de los cuatro elementos de baja frecuencia para superar el límite clásico de resolución de media longitud de onda. Las estimaciones del tiempo de vuelo (TOF) a partir de señales de baja frecuencia por sí solas podrían no ser precisas, *sin embargo*, las diferencias en TOF se pueden encontrar con precisión. La correlación cruzada de señales de los cuatro elementos de baja frecuencia produce tres retrasos de tiempo independientes y deja solo uno desconocido. Para fines de ilustración, se considera que  $t_1$  representa el TOF *desconocido* para el elemento #1,  $\delta t_k$  representan el retraso de tiempo entre los elementos #1 y #k, para  $k=2,3,4$ . Se considera la orientación del elemento en la figura 10, y se trata el pico de Bragg como una fuente puntual. Determinar la ubicación del pico de Bragg en 3 espacios requiere TOF para tres elementos, pero tres veces *retrasos* son conocidos, cada uno de los cuales es función del  $t_1$  *desconocido*. Para cualquier par de elementos y TOF  $t_1$  el pico de Bragg debe estar en la intersección de esferas de radios  $t_1$  y  $t_1 + \delta t_k$  centrado en los elementos #1 y #k, respectivamente.

Una técnica de triangulación se ilustra en la figura 12. Idealmente, las cuatro esferas se cruzan en un único punto para la correcta elección de  $t_1$  como se muestra en la figura 12(a). La familia de círculos está determinada por diferentes  $t_1$  y la intersección de esferas centradas en los elementos 1 y 4 como se muestra en negro. Se puede hacer lo mismo con los elementos rojos #2 y #3. Para el valor verdadero de  $t_1$  estos círculos deberían cruzarse en el pico de Bragg, indicado por una estrella.

Como se analizó, la información sobre los bordes distales de todos los dispersores fuertes tal como se muestran mediante una matriz de imágenes por ultrasonidos, así como se puede utilizar información *a priori* sobre el haz de iones. Dicha información puede tabularse y compararse con estimaciones de alcance y estimaciones de Monte Carlo para cuantificar la precisión. En algunos aspectos, se pueden abordar errores sistemáticos debidos a fallos repetibles del sistema y características tales como retrasos en la electrónica y tiempo de tránsito a través del elemento transductor. Por ejemplo, los errores repetibles se pueden corregir en software para ajustar las estimaciones de alcance, con el objetivo de proporcionar resultados con errores aleatorios.

El enfoque de triangulación anterior puede fallar cuando el problema está infradeterminado debido a la simetría o sobredeterminado debido al ruido (figuras 12 (b) y (c)). Los datos ruidosos pueden dar lugar a curvas que nunca se cruzan. Sin embargo, es probable que dichas curvas sean cercanas, de modo que se puede seleccionar un  $t_1$  para minimizar la distancia entre las curvas. En la improbable situación de que el haz de iones esté posicionado simétricamente con respecto a los elementos de baja frecuencia, todos los retrasos de tiempo son cero,  $\delta t_k = 0$ , y el pico de Bragg debe estar en algún lugar de la línea vertical centrada entre los cuatro elementos. En este caso, las señales medidas pueden tener una correlación cruzada con las emisiones termoacústicas modeladas suponiendo en un objetivo de agua la energía de haz conocida, la corriente,  $I(t)$  y el FWHM del haz. Cuando el pico de Bragg está significativamente fuera del plano, es posible que dos elementos no detecten una señal significativa y un dispositivo de seguridad puede pedirle al usuario que reposicione la sonda. Cabe señalar que buscar la intersección de arcos correspondientes a elementos transductores emparejados diagonalmente, como se describe, es simplemente un ejemplo intuitivo. Puede apreciarse fácilmente que podrían aplicarse otros métodos numéricos para estimar el tiempo de vuelo real.

El cálculo de estimaciones precisas del alcance a partir de datos de baja frecuencia en comparación con una base de datos de haces simulados y las correspondientes emisiones termoacústicas se realizó de la siguiente manera. Las energías de un haz oblicuo se alteraron deliberadamente en incrementos de 5 mm de espesor equivalente de agua (WET) para simular escenarios de falta o exceso de protones que podrían ocurrir durante el tratamiento. Para cada uno de los siete alcances de haz, se simularon emisiones termoacústicas y se añadió ruido blanco para probar la solidez del método. Las estimaciones fuera de línea se obtuvieron a partir de datos ruidosos para los haces oblicuos 3, 5 y 7, denominados datos "medidos". Se tomaron como datos libres de ruido y las ubicaciones reales de los picos de Bragg para los haces vecinos #2, 4, 6 y 8 datos de control *a priori*. Las verdaderas ubicaciones de los picos de Bragg se representan mediante cuadrados en la figura 13. Para cada conjunto de datos medidos, se calculó la estimación del alcance formado por haz y se seleccionó la ubicación de control más cercana para usarla en la actualización de la estimación del alcance formado por haz.

Para cada elemento transductor del receptor termoacústico, se estimó un tiempo de vuelo hasta el pico de Bragg a partir de las diferencias de tiempo de vuelo entre las emisiones de los haces medidos y de control y conocimiento *a priori* del tiempo de vuelo desde el transductor hasta el pico de Bragg del haz de control. Las señales medidas y de control se anularon durante todo el tiempo después del inicio de la rarefacción para enfatizar el aumento de presión termoacústica inicial utilizado para calcular el tiempo de vuelo. Se aplicó el teorema de desplazamiento de Fourier para estimar los desplazamientos de tiempo entre las emisiones ruidosas y de control ajustando una línea recta a los desplazamientos de fase en los componentes de Fourier de frecuencia más baja. La comparación de dos series de tiempo con cientos de puntos arrojó de manera sólida una estimación única del desplazamiento de tiempo entre ellas. Suponiendo una velocidad del sonido constante, los tiempos de vuelo conocidos entre los transductores y la ubicación del pico de Bragg de control se actualizaron con desplazamientos de tiempo, para estimar los tiempos de vuelo hasta la ubicación desconocida del pico de Bragg.

Específicamente, si una fuente termoacústica se considera como un solo punto, entonces una triangulación necesita solo tres ubicaciones de transductores y tiempos de vuelo,  $t_k$ , para localizar el pico de Bragg en  $\mathbf{x} = (x, y, z)$  resolviendo para cada ubicación del transductor  $\mathbf{x}_k = (x_k, y_k, z_k)$

$$|\mathbf{x} - \mathbf{x}_k|^2 = (v_s t_k)^2 \quad \text{para } k = 1, 2, 3, \dots, N \quad (1)$$

donde  $v_s$  representa la velocidad del sonido y  $N$  es el número de ubicaciones del transductor.

En un estudio de simulación, se utilizaron cuatro ubicaciones de transductores. Se implementó un enfoque de cálculo de mínimos cuadrados linealizando primero el sistema de ecuaciones. Restando por  $j \neq k$  produjo  $6 = N(N - 1)/2$  ecuaciones lineales,

$$2 \mathbf{x} \cdot (\mathbf{x}_k - \mathbf{x}_j) = (|\mathbf{x}_k|^2 - |\mathbf{x}_j|^2) - v_s^2(t_k^2 - t_j^2) \quad (2)$$

5 Con todos los parámetros conocidos, excepto la ubicación deseada del pico de Bragg, se puede encontrar una solución de mínimos cuadrados,  $\mathbf{x}_{LSQ}$ .

10 Para ubicaciones arbitrarias de transductores, la solución de mínimos cuadrados es única. Sin embargo, las ubicaciones coplanares de los transductores condujeron a un sistema con alcance deficiente. La solución de mínimos cuadrados puede ser ortogonal al plano del transductor, *es decir*,  $\mathbf{x} = \mathbf{x}_{LSQ} + c\mathbf{n}$ , con  $\mathbf{n} = (0,0,1)$  la unidad normal al plano coronal del transductor. La componente normal puede entonces determinarse volviendo a las ecuaciones no lineales originales.

$$|\mathbf{x}_{LSQ} + c\mathbf{n} - \mathbf{x}_k|^2 = (v_s t_k)^2 \quad (3)$$

15 y expandiendo para obtener k ecuaciones cuadráticas con respecto a c,

$$c^2 + 2\mathbf{n} \cdot \mathbf{x}_k c + [|\mathbf{x}_{LSQ} - \mathbf{x}_k|^2 - (v_s t_k)^2] = 0 \quad (4)$$

20 La fórmula cuadrática produce dos soluciones,  $c_{k\pm}$ , a cada ecuación. Para la geometría del transductor anterior, las soluciones de mínimos cuadrados estaban en el plano coronal ubicado 28 mm posterior, por lo que las soluciones deseadas se obtuvieron elevando la solución de mínimos cuadrados en  $c_{k+}$ . Si el pico de Bragg fuera realmente una fuente puntual y los cálculos estuvieran libres de errores, entonces el  $\{c_{k+}\}$  sería idéntico para simulaciones sin ruido. En la práctica, se encontró que el  $\{c_{k+}\}$  fueron casi iguales para simulaciones sin ruido. Se tomó el promedio para estimar  $c_{LSQ} = \text{media}\{c_{k+}\}$ . A medida que aumentaba el ruido aditivo, el discriminante en la ecuación. 4 era a veces

25 negativo, lo que daba lugar a soluciones con valores complejos. Por lo tanto, se utilizó la parte real para estimar  $c_{LSQ}$  y  $\mathbf{x} = \mathbf{x}_{LSQ} + c_{LSQ}\mathbf{n}$ .

30 Las características adecuadas para dichas combinaciones y subcombinaciones resultarán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica tras la revisión de la presente solicitud en su conjunto. El objeto descrito en el presente documento y en las reivindicaciones citadas pretende cubrir y abarcar todos los cambios adecuados en la tecnología.

# REIVINDICACIONES

1. Sistema para estimar el alcance final de un haz de radiación administrado a un objetivo, comprendiendo el sistema:  
5 un sistema sónico que tiene una pluralidad de receptores configurados para adquirir señales sónicas a partir de un objetivo; y  
un controlador (110) programado para:  
10 a) controlar un sistema (100) de tratamiento de radiación para administrar un haz de radiación que induce al menos una onda termoacústica de baja frecuencia dentro de un objetivo,  
b) detectar, utilizando receptores posicionados alrededor del objetivo, señales sónicas correspondientes a la  
15 al menos una onda termoacústica de baja frecuencia,  
c) derivar, a partir de las señales sónicas, información de tiempo de vuelo asociada con la al menos una onda termoacústica de baja frecuencia y correspondiente a diferentes receptores,  
20 d) calcular una estimación de alcance final preliminar del haz de radiación utilizando las señales sónicas,  
e) seleccionar, basándose en la estimación de alcance final preliminar, un punto de control basándose en la estimación de alcance final preliminar, en el que el punto de control está asociado con un haz de control,  
25 f) utilizar al menos una diferencia de fase entre los datos de control asociados con el punto de control y los datos medidos asociados con la estimación de alcance final preliminar para inferir una diferencia en el tiempo de vuelo,  
g) calcular un desplazamiento de alcance final basándose en la diferencia de fase,  
30 calcular, basándose en la estimación de alcance final preliminar y la información de tiempo de vuelo y utilizando el desplazamiento de alcance final y la información de haz a priori, una estimación de alcance final corregida del haz de radiación, y  
35 h) generar un informe indicativo de la estimación de alcance final corregida.
2. Sistema según la reivindicación 1, en el que el controlador (110) está programado además para calcular la estimación de alcance final preliminar utilizando una técnica de formación de haz acústico.
- 40 3. Sistema según la reivindicación 1, en el que el controlador (110) está programado además para calcular múltiples desplazamientos de alcance final asociados con diferentes receptores y combinar los desplazamientos de alcance final para calcular la estimación de alcance final corregida.
- 45 4. Sistema según la reivindicación 1, en el que el controlador (110) está programado además para controlar un sistema de ultrasonidos para adquirir una o más imágenes de ultrasonidos del objetivo y presentar al menos la estimación de alcance final corregida superpuesta sobre la una o más imágenes de ultrasonidos.

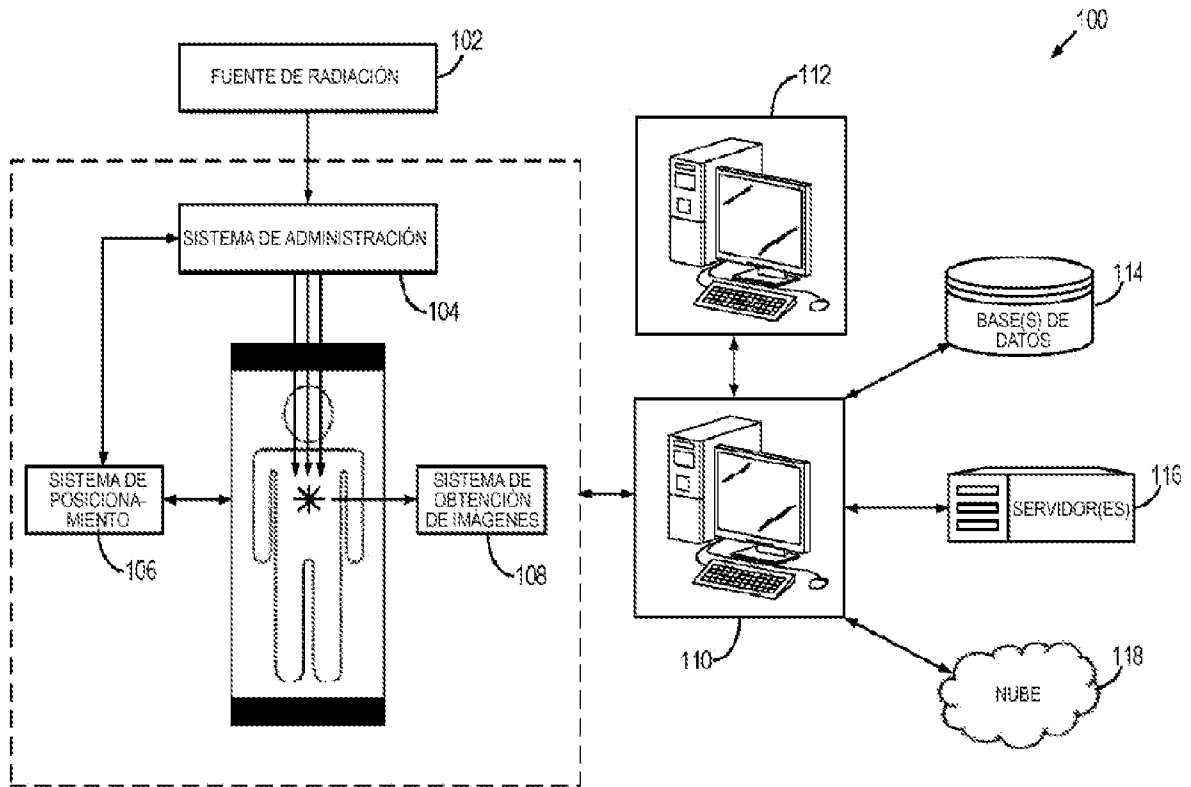


FIG. 1

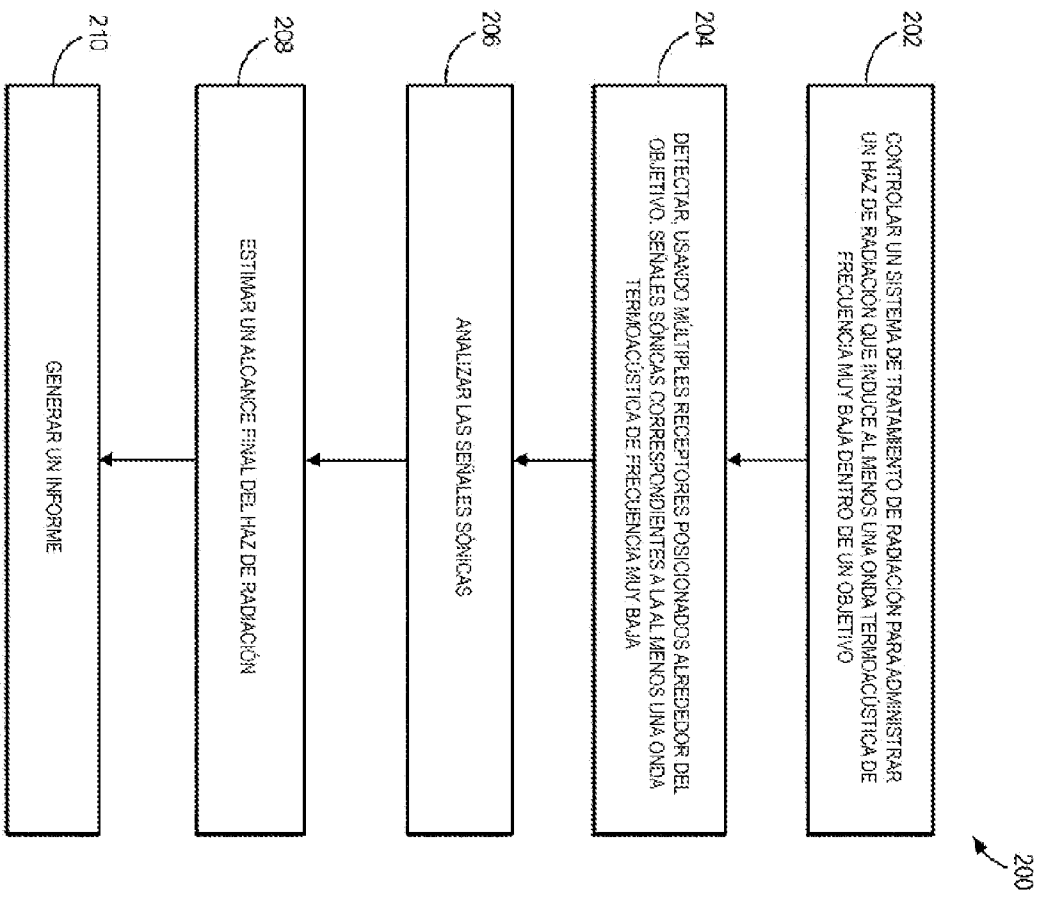


FIG. 2

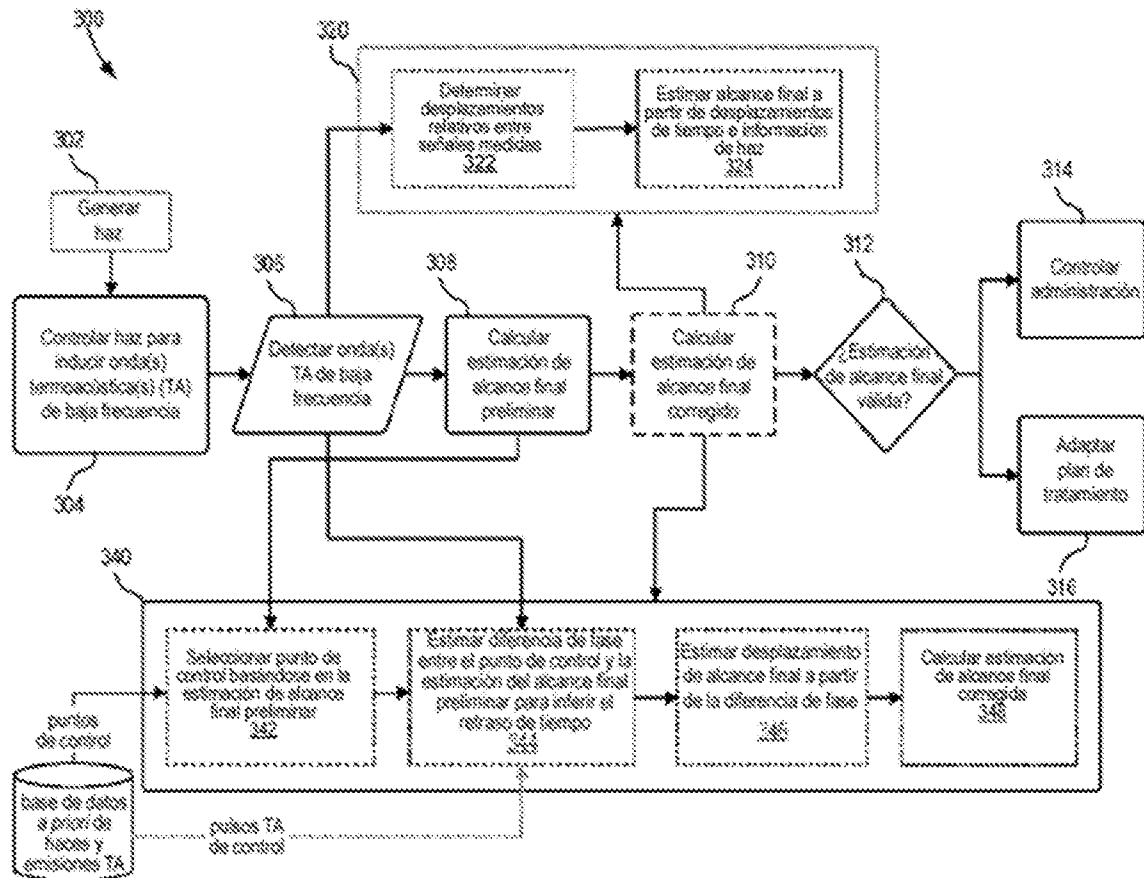


FIG. 3

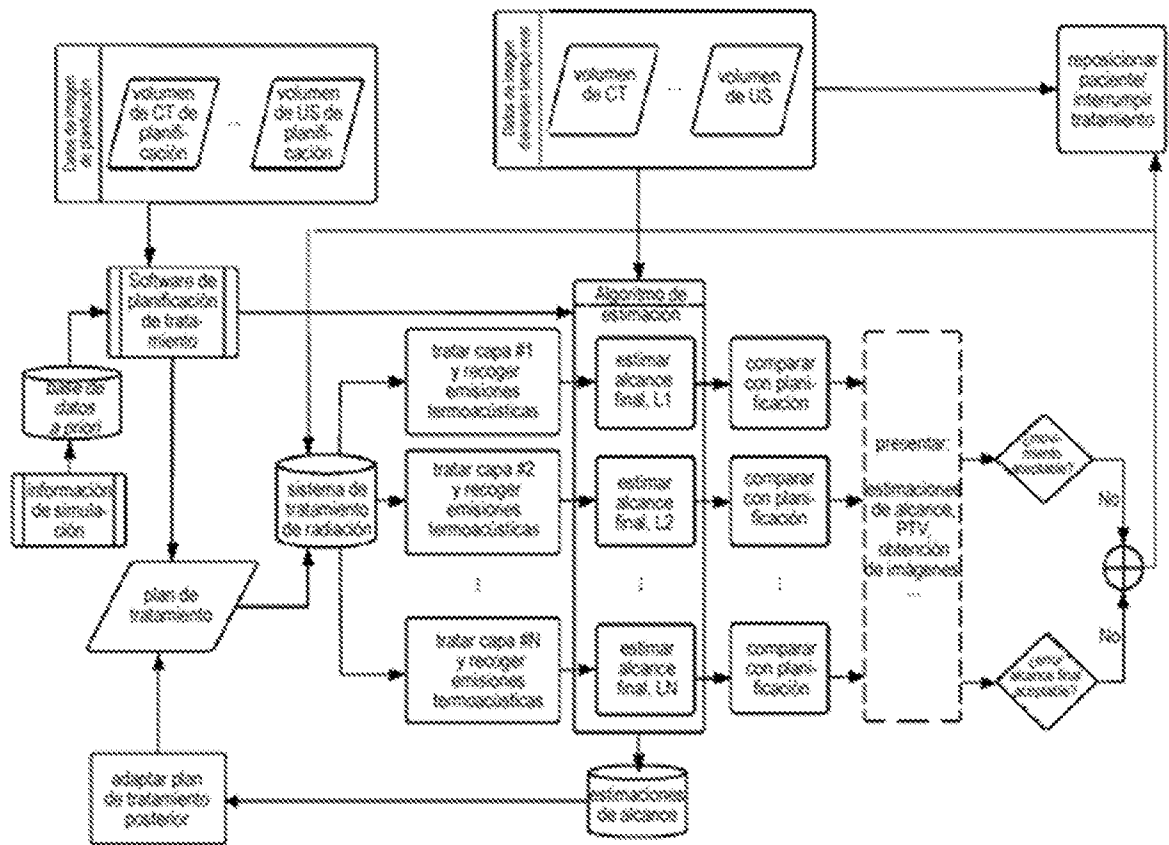


FIG. 4

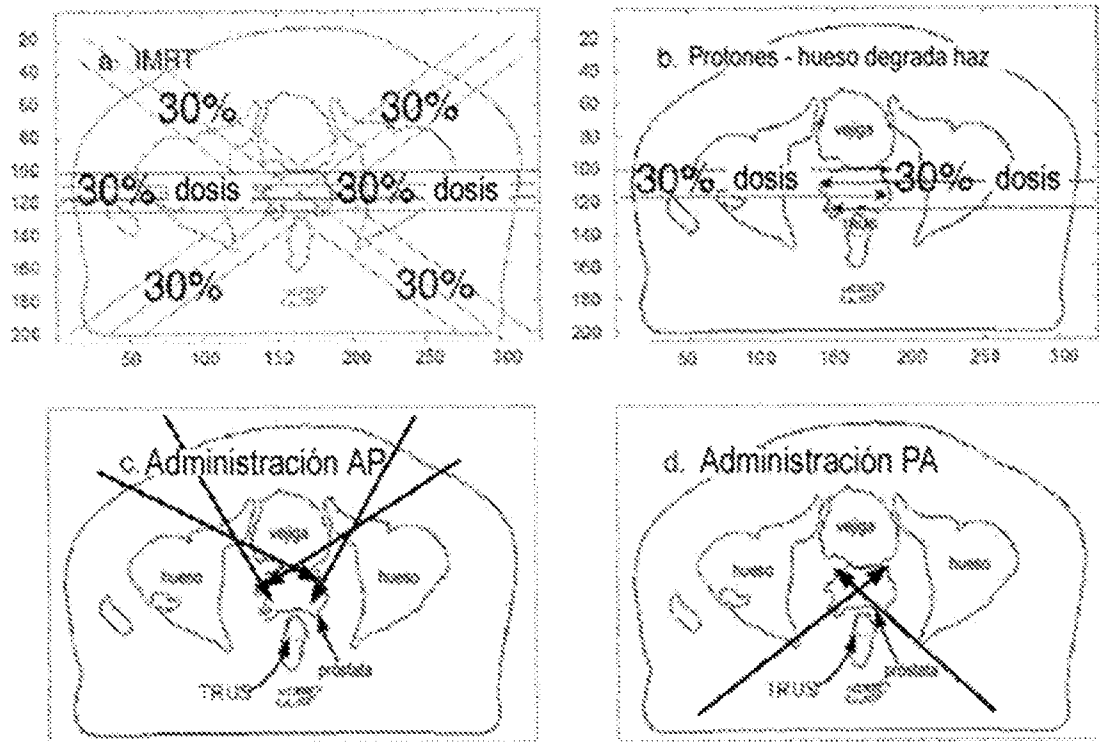


FIG. 5

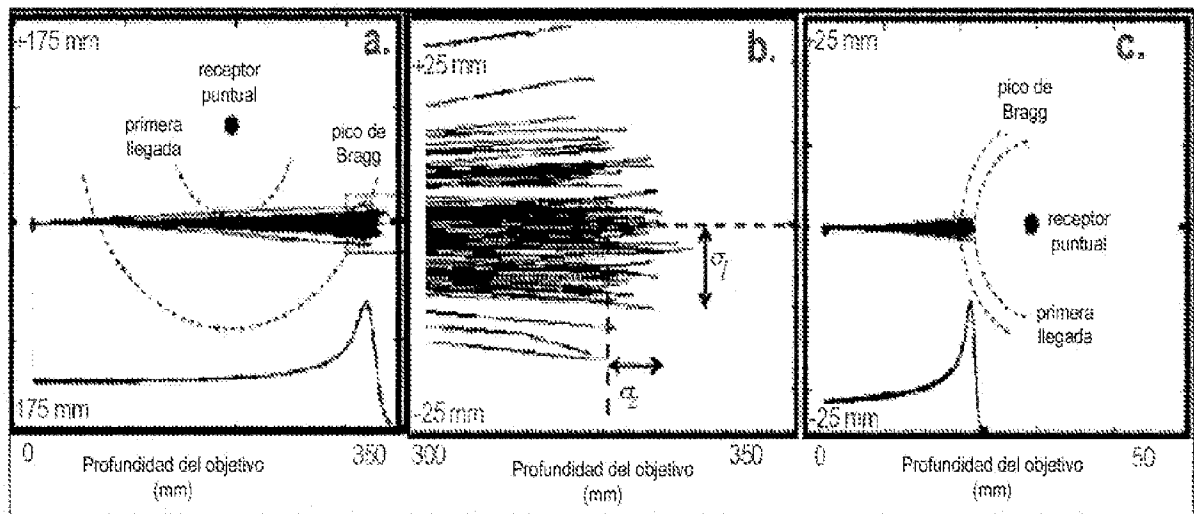


FIG. 6

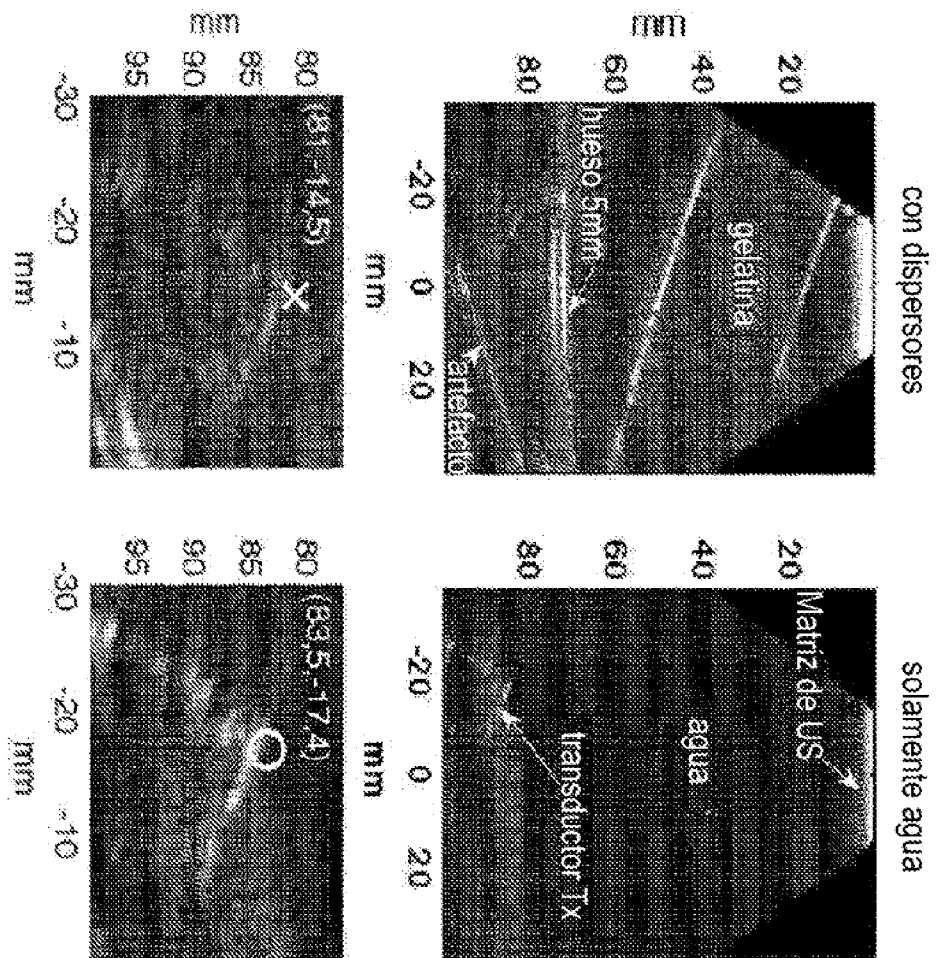


FIG. 7

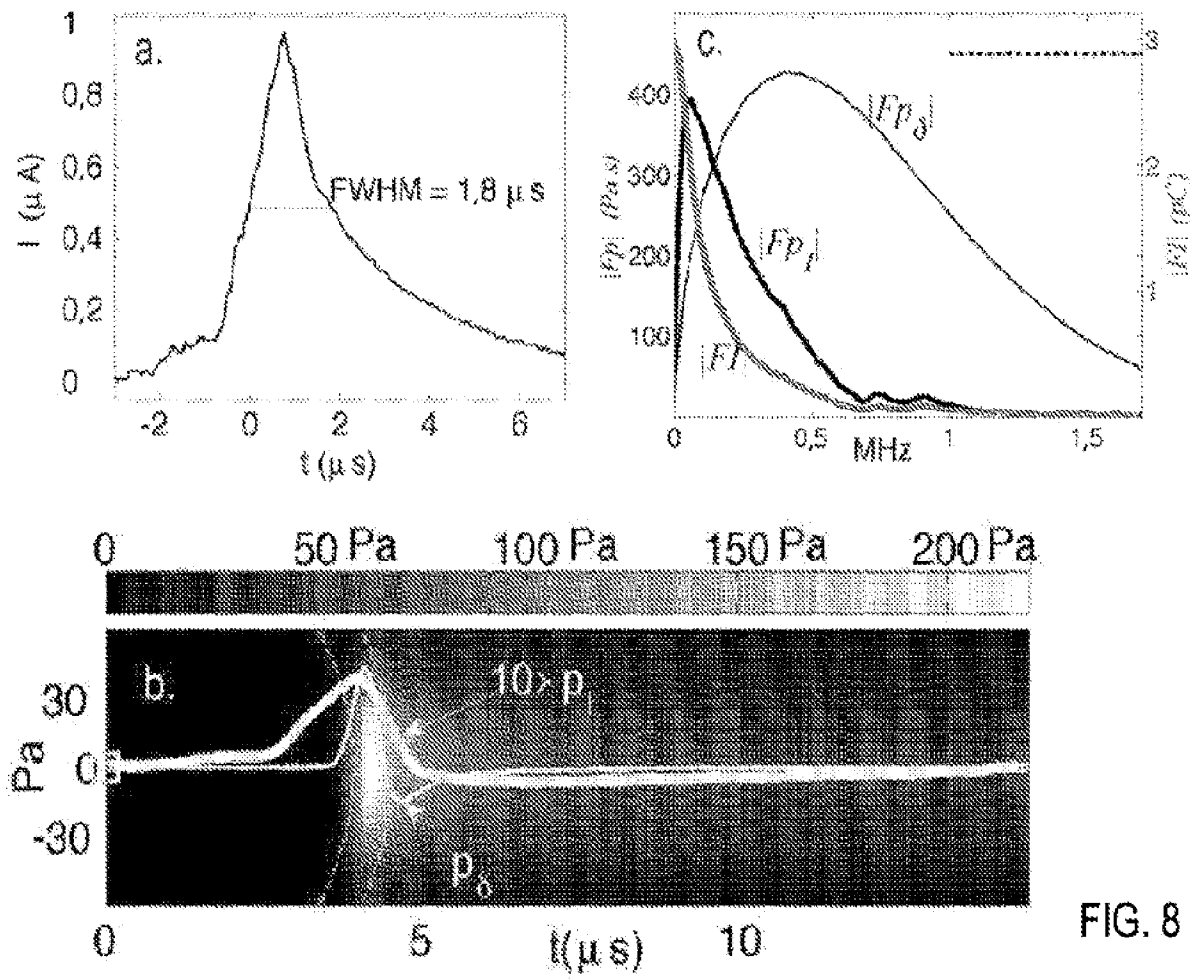


FIG. 8

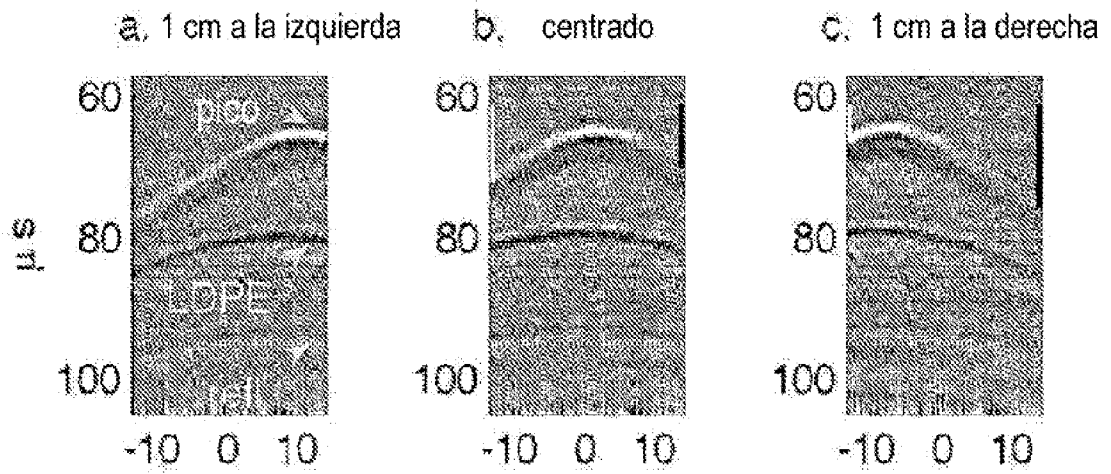
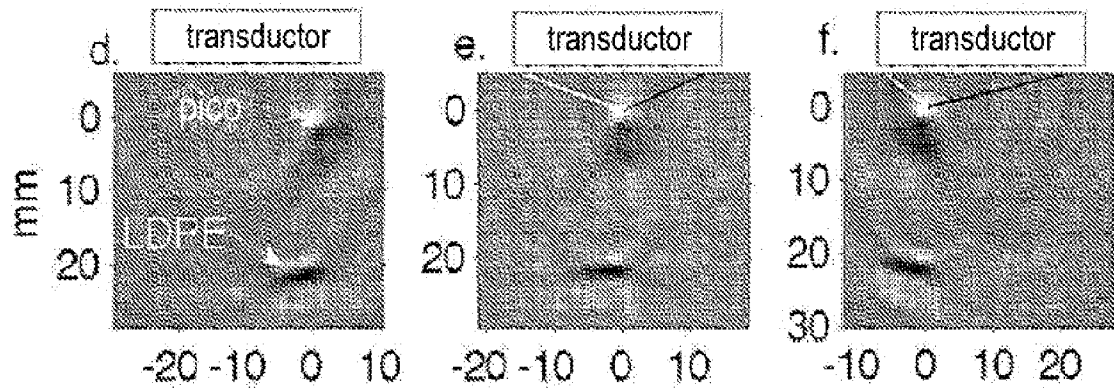


FIG. 9



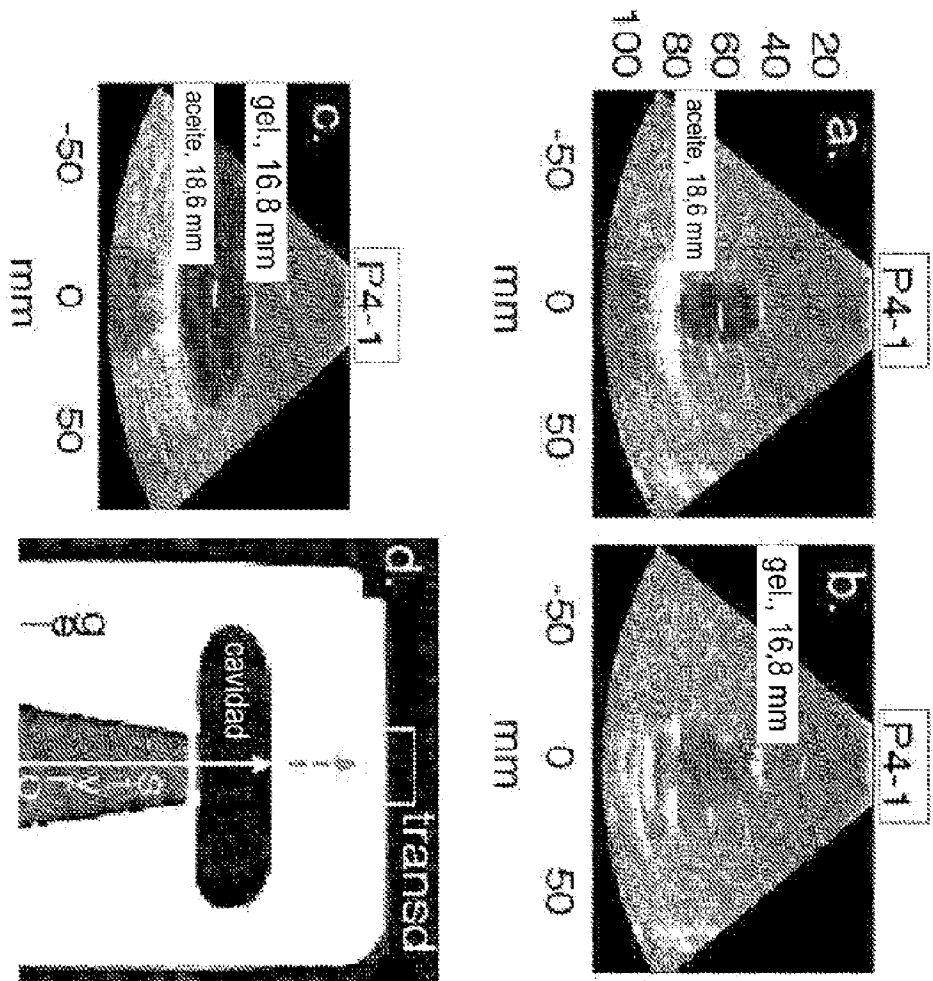
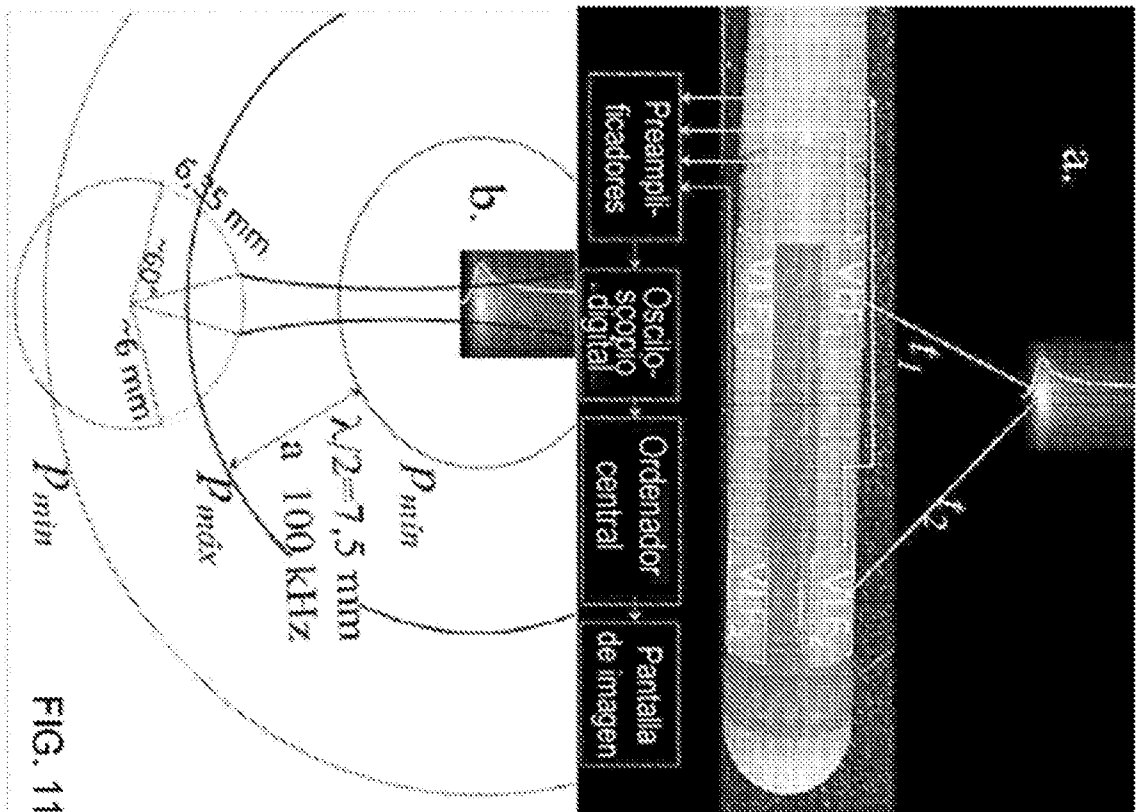


FIG. 10



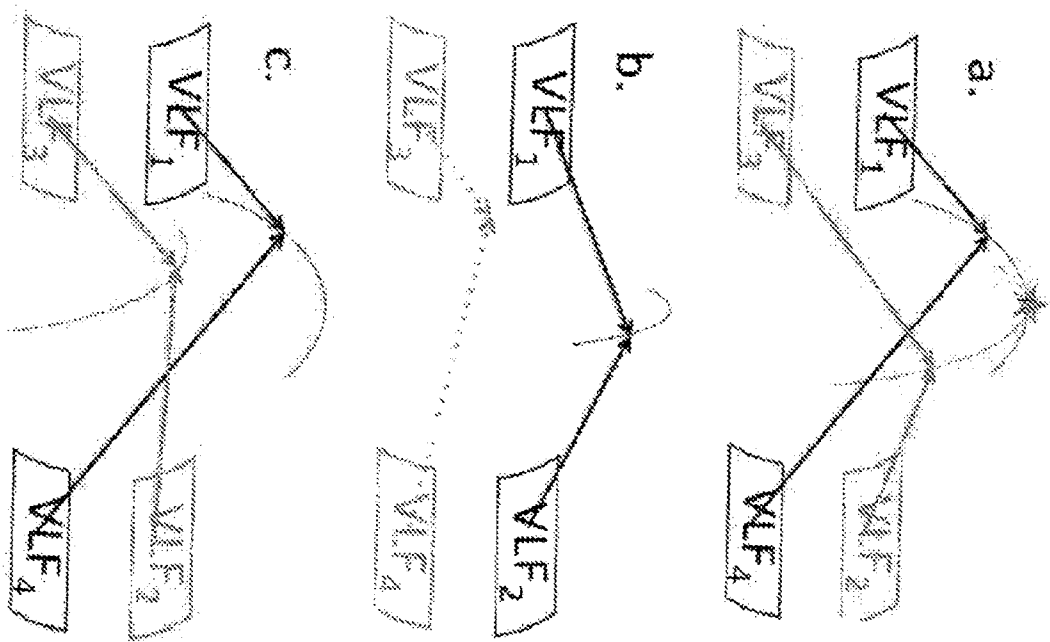


FIG. 12

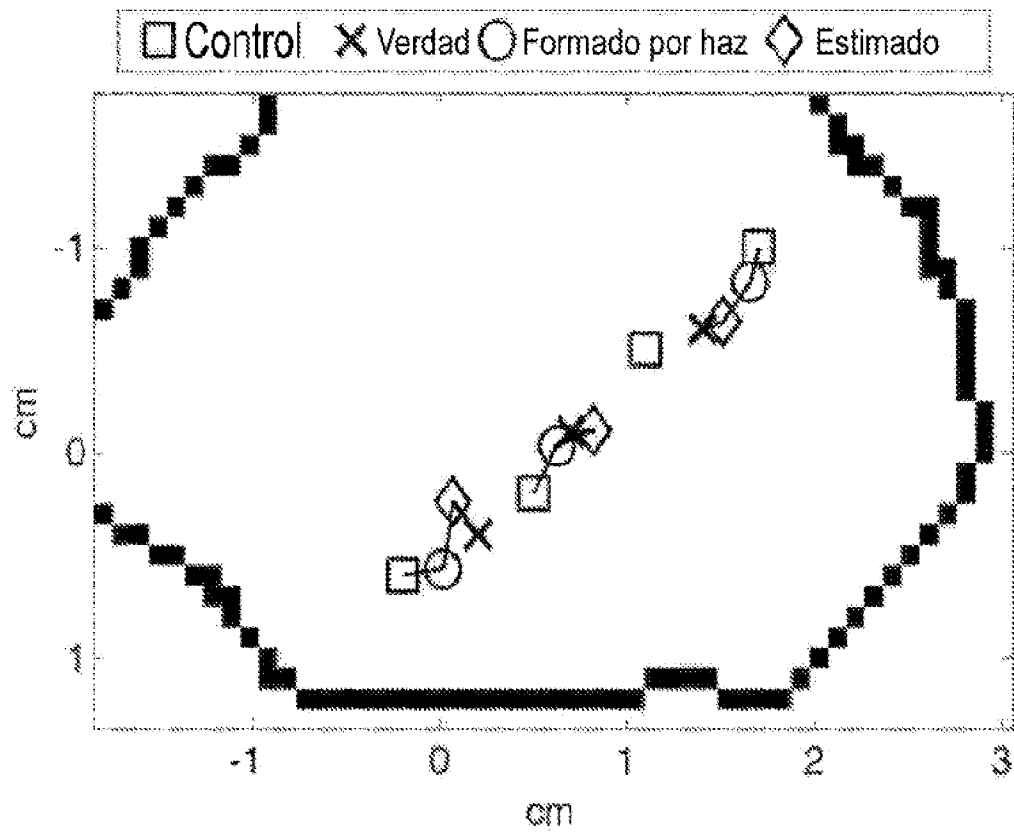


FIG. 13