

## **Dosimetry for FLASH Radiotherapy: A review of dosimetric systems**

**K F Suzart<sup>1</sup> and M P A Potiens<sup>1</sup>**

<sup>1</sup> Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares, São Paulo, 05508-000, Brazil

karolinesuzart@usp.br

### **Abstract**

FLASH radiotherapy (FLASH-RT) is a promising approach to cancer treatment, characterized by the delivery of high doses of radiation in a short period of time, within fractions of seconds. Previous studies have reported that FLASH-RT treatment can result in increased cell survival compared to conventional radiotherapy. In order to demonstrate the FLASH effect, single high doses of radiation delivered in very short times through a limited number of pulses are required.

This article aims to conduct a comprehensive literature search on dosimetry in FLASH radiotherapy, an emerging and promising technique in the field of radiotherapy. Some of the most used dosimeters in recent studies for FLASH radiotherapy will be discussed, including ionization chambers, diamond detectors, radiochromic films, EBT3 radiochromic films and thermoluminescent dosimeters. The main dosimetry parameters used in FLASH radiotherapy treatments will be analyzed, with emphasis on the characteristics and applicability of the different types of dosimeters used.

### **1. Introdução**

A radioterapia FLASH (FLASH-RT) é um método de tratamento de câncer com altas doses de radiação na região do tumor em tempo dentro de frações de segundos [1].

FLASH-RT tem sido relatado desde a década de 1960 com a administração da dose total, dentro de apenas um único pulso de nanossegundos de raios-X. Provocando um aumento acentuado da sobrevivência celular em comparação com o tratamento convencional [2].

O estudo da radioterapia FLASH vem despertando o interesse dos pesquisadores por apresentar resultados promissores no tratamento do câncer. Uma das vantagens da radioterapia FLASH é o efeito diferencial entre o tumor e os tecidos saudáveis [3].

Estudos pré-clínicos sobre FLASH-RT mostraram que este tratamento poderia controlar tumores, minimizando a toxicidade normal do tecido quando comparada a taxa de dose convencional [1]. Para demonstrar o efeito FLASH, é necessário alta dose única de RT com elétrons de baixa energia entregues em um tempo global de menos de 200 milissegundos. FLASH-RT consiste em fornecer um número limitado de pulsos ( $\leq 10$  pulsos).

A liberação de FLASH-RT foi previamente caracterizada por irradiação a taxas de dose médias ultra-altas ( $>40 \text{ Gy s}^{-1}$ ) para efetuar frações de tratamento de sub-segundo único [4-6].

Lamentavelmente, apesar da premente necessidade de identificação dos requisitos inerentes ao feixe para o FLASH-RT, constata-se uma escassez de sistemas disponíveis globalmente capazes de alcançar as taxas de dose requeridas [7].

Até o presente momento, o fenômeno o efeito FLASH tem sido predominantemente demonstrado utilizando aceleradores lineares de elétrons de baixa energia [6]. Entretanto, com o intuito de abordar de forma ágil as questões ainda não resolvidas relacionadas ao FLASH-RT, as tecnologias atualmente em uso estão sendo adaptadas [8-11]. Além disso, novas tecnologias estão sendo desenvolvidas para aprimorar a disponibilidade de fontes de dose ultra-alta [12-14].

## **2. Objetivos**

O objetivo deste trabalho é conduzir uma pesquisa bibliográfica abrangente sobre a dosimetria para radioterapia FLASH, uma técnica emergente e promissora na área de radioterapia. Serão descritos alguns dos dosímetros mais utilizados em estudos recentes para radioterapia FLASH com alta dose e uso de feixe de elétrons e prótons.

## **3. Metodologia**

A metodologia deste trabalho consiste em revisar a literatura científica atualizada com base em dados científicos, para identificar e coletar artigos acadêmicos, estudos de caso e revisões sistemáticas que abordem a dosimetria em radioterapia FLASH. Os detectores de radiação selecionados para esta revisão foram: câmara de ionização, detector de diamante, filmes radiocrômicos, filmes radiocrômicos EBT3 e dosímetros termoluminescentes.

A partir dessa revisão serão analisados os parâmetros de dosimetria e identificar os principais parâmetros de dosimetria utilizados em tratamentos de radioterapia FLASH.

## **4. Resultados**

Como resultado deste levantamento, foram identificados os sistemas comumente empregados na radioterapia FLASH, os quais serão elencados a seguir:

### **4.1 Câmara de Ionização**

As câmaras de ionização são detectores de radiação amplamente utilizados para a dosimetria de referência em ambientes clínicos de radioterapia (RT) e são extremamente valorizadas por sua capacidade de fornecer medições de dose em tempo real [15]. As calibrações das câmaras de ionização



são rastreáveis aos padrões nacionais ou laboratórios de metrologia, e, por meio da aplicação de protocolos dosimétricos reconhecidos, torna-se possível realizar medições precisas de dose, levando em consideração diversos fatores de correção [16-18].

No contexto da radioterapia com FLASH-RT, entretanto, a utilização de feixes não padronizados e taxas de dose ultra-altas inviabiliza a aplicação direta dos protocolos dosimétricos usuais. Além disso, para que as câmaras de ionização sejam empregadas como dosímetros de referência em campos de alta taxa de dose média e de perfil de dose profundo (DPP), é imprescindível considerar cuidadosamente os efeitos significativos da recombinação de íons [19-23].

O uso de câmaras de ionização de ar no regime de dose ultra-alta por pulso exhibe sérias desvantagens devido à presença de uma eficiência limitada de coleta de carga que pode produzir fatores de correção de recombinação de íons que se afastam significativamente da unidade [8].

#### 4.1.2 Detector de Diamante

Os detectores de diamante vêm em duas variedades, naturais ou sintéticas, sendo a última baseada na deposição química de vapor (CVD) [7]. O exemplo mais notável de um detector do tipo CVD de cristal único é o detector microDiamond 60019 (PTW, Freiburg, Alemanha), que possui um volume sensível de apenas  $0,004 \text{ mm}^3$  como definido pela região de depleção que se estende através da camada intrínseca de diamante de  $1 \text{ }\mu\text{m}$  de espessura [7].

Gomà [24] utilizou o detector de diamante em um feixe de prótons de 150 MeV escaneando até  $3 \text{ Gy s}^{-1}$  que apresentou uma dependência insignificante da taxa de dose e sem dependência de LET. Patriarca [12] recentemente ampliaram essa faixa para prótons de até  $40 \text{ Gy s}^{-1}$  e não encontraram dependência significativa ( $<5\%$ ) da taxa de dose.

Enquanto Marsolat [25] encontraram o detector microDiamond para ser independente da taxa de dose (até  $\bar{D} = 5,52 \text{ Gy s}^{-1}$ ) em um feixe de prótons espalhados passivamente por 138 MeV, apenas 50% (2/4) dos detectores idênticos testados demonstraram as propriedades dosimétricas esperadas, incluindo LET e independência da taxa de dose.

#### 4.1.3 Filmes Radiocrômicos

Filmes radiocrômicos são dosímetros de radiação auto-desenvolvidos cujo princípio de detecção baseia-se na polimerização induzida por radiação de uma camada ativa (diacetileno), resultando em coloração e aumento mensurável da densidade óptica (DO) [26, 27].

Os filmes radiocrômicos mais comuns, os filmes radiocrômicos, são inerentemente 2D e têm sido consistentemente demonstrados como tendo baixa taxa de dose e dependências energéticas. Essas

características se destacam como sendo desejáveis para aplicação em uma dosimetria de taxa de dose ultra-alta para fornecer dados absolutos de dose, taxa de dose e distribuição de dose nos feixes altamente variáveis e não padronizados utilizados no cenário atual do FLASH-RT [7].

#### 4.1.4 Filmes Radiocrômicos EBT3

O princípio de detecção de filmes radiocrômicos baseia-se na polimerização sobre irradiação de componentes da camada ativa, resultando na coloração do filme. Filmes radiocrômicos do tipo EBT3 foram lançados em 2011 como um substituto para EBT2. Estes filmes de terceira geração consistem de uma camada dosimétrica ativa de 28  $\mu\text{m}$  prensada entre duas camadas de poliéster de 100  $\mu\text{m}$ . Embora a composição da camada ativa permaneça a mesma, os filmes EBT3 oferecem várias melhorias em comparação com os filmes EBT2, como evitar padrões de interferência e uma estrutura simétrica [28].

De acordo com Jaccard et al. 2016, foram utilizadas folhas de filme Gafchromic EBT3 (Ashland Inc., Wayne, NJ, EUA) de tamanho nominal  $20,32 \times 25,4 \text{ cm}^2$ . Para todas as aplicações, os filmes foram cortados em vinte e  $5 \times 5 \text{ cm}^2$  peças e marcadas, de modo a sempre acompanhar a orientação inicial. Este estudo mostrou que os filmes de EBT3 Gafchromic são adequados para realizar medidas de dose de referência com uma incerteza global de 4% (incerteza padrão no nível  $k = 2$ ), em feixes de elétrons de alta taxa de dose com energia variável e  $\dot{D}_p$  até  $8 \times 10^6 \text{ Gy/s}$ .

#### 4.1.5 Termoluminescentes

Dosímetros termoluminescentes (TLDs) são dispositivos utilizados para medir doses de radiação ionizante. Eles são feitos de materiais sólidos que têm a propriedade de acumular energia da radiação durante a exposição. Após a exposição à radiação, esses dosímetros são aquecidos, e a energia acumulada é liberada na forma de luz. A quantidade de luz emitida é proporcional à dose de radiação absorvida pelo material do dosímetro [29].

Karsch [22] realizou as medidas no acelerador linear supercondutor ELBE (linac eletrônico de alto brilho e baixa emitância) no Helmholtz-Zentrum Dresden-Rossendorf (HZDR). Um acelerador linear de elétrons supercondutor que gera pulsos de elétrons com 5 ps de comprimento a 20 MeV. Foi utilizado o "modo de pulso único" do acelerador. Ele permite que o usuário especifique o número de micropulsos (até 4000) seguido por uma pausa do feixe definida pelo usuário (pelo menos 1 ms).

Karsch [22] mostrou que os dosímetros são independentes da taxa de dose até  $4,7 \times 10^9 \text{ Gy s}^{-1}$ . Isso corresponde para TLD e OSL a uma incerteza de 2%.

## 5. Conclusões preliminares

Como resultado, a dosimetria absoluta em feixes FLASH é atualmente realizada principalmente com dosímetros químicos e passivos, como filmes radiocrômicos, dosímetros de alanina ou termoluminescentes, cujas respostas são consideradas constantes ao passar de feixes de baixa a alta dose por pulso [30].

O detector de diamante sintético de cristal único PTW microDiamond (60019) apresenta-se como uma opção atrativa para a aplicação em dosimetria da FLASH-RT, tanto para raios X quanto para prótons. Constituindo uma possível alternativa às câmaras de ionização ou aos dosímetros baseados em silício, especialmente em aplicações que requerem medições em tempo real. Sua taxa de dose relativamente constante e independência energética acima de 100 keV podem mitigar a necessidade de aplicar fatores de correção, simplificando e agilizando o processo de dosimetria de rotina em sistemas compatíveis com a tecnologia FLASH [7].

## Referências

[1] Bourhis, J. et al. Clinical translation of FLASH radiotherapy: Why and how? *Radiotherapy and Oncology*, v. 139, p. 11–17, 1 out. 2019.

[2] R.J. Berry, J.E.; Salão, D.W. Oliveira, T.H.; Storr, M.J.; Goodman  
Sobrevivência de células de mamíferos expostas a raios X a taxas de dose ultra-altas  
*BJR*, 42 (494) (1969), pp. 102-107, [10.1259/0007-1285-42-494-102](https://doi.org/10.1259/0007-1285-42-494-102)  
versão impressa ISSN 0007-1285.

[3] Rama N, Saha T, Shukla S, Goda C, Milewski D, Mascia A, Vatner R, Sengupta D, Katsis A and Abel E 2019 Improved tumor control through t-cell infiltration modulated by ultra-high dose rate proton FLASH using a clinical pencil beam scanning proton system *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **105** S164–S5.

[4] Favaudon, V., Caplier, L., Monceau, V., Pouzoulet, F., Sayarath, M., Fouillade, C., Poupon, M.-F., Brito, I., Hupé, P., Bourhis, J., Hall, J., Fontaine, J.-J., M.-C. Vozenin; “Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice” *Sci Transl Med*, 6., 2014.

[5] Montay-Gruel P *et al* 2017 Irradiation in a flash: unique sparing of memory in mice after whole brain irradiation with dose rates above 100Gy/s *Radiother. Oncol.* **124** 365–9.

[6] Vozenin M.-C. De Fornel P. Petersson K. Favaudon V. Jaccard M. Germond J.-F. et al. **The advantage of FLASH radiotherapy confirmed in mini-pig and cat-cancer patients.** *Clin Cancer Res.* 2018; (in press)<https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-17-3375>.



- [7] Esplen, N.; Mendonca, M. S.; Bazalova-Carter, M. Physics and biology of ultrahigh dose-rate (FLASH) radiotherapy: a topical review. **Physics in Medicine and Biology**, v. 65, n. 23, p. 23TR03, 4 dez. 2020.
- [8] Schüller, A. et al. The European Joint Research Project UHDpulse – Metrology for advanced radiotherapy using particle beams with ultra-high pulse dose rates. v. 80, p. 134–150, 9 nov. 2020.
- [9] Montay-Gruel, P. et al. X-rays can trigger the FLASH effect: Ultra-high dose-rate synchrotron light source prevents normal brain injury after whole brain irradiation in mice. v. 129, n. 3, p. 582–588, 1 dez. 2018.
- [10] Lempart M, Blad B, Adrian G, Bäck S, Knöös T, Ceberg C and Petersson K 2019 Modifying a clinical linear accelerator for delivery of ultra-high dose rate irradiation *Radiother. Oncol.* **139** 40–5.
- [11] Bazalova-Carter M and Esplen N 2019 On the capabilities of conventional x-ray tubes to deliver ultra-high (FLASH) dose rates *Med. Phys.* **46** 5690–5.
- [12] Patriarca A *et al* 2018 Experimental set-up for FLASH proton irradiation of small animals using a clinical system *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **102** 619–26.
- [13] Esplen N, Egoriti L, Gottberg A and Bazalova-Carter M 2019 Strategies for the delivery of spatially fractionated radiotherapy using conventional and FLASH-capable sources: scientific session 1: YIS–07 *Med. Phys.* **46** 5373.
- [14] Maxim P G, Keall P and Cai J 2019a FLASH radiotherapy: newsflash or flash in the pan? *Med. Phys.* **46** 4287–90.
- [15] Khan, F. M. (2014). *The Physics of Radiation Therapy* (5<sup>a</sup> ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
- [16] Almond P R, Biggs P J, Coursey B, Hanson W, Huq M S, Nath R and Rogers D 1999 AAPM's TG-51 protocol for clinical reference dosimetry of high-energy photon and electron beams *Med. Phys.* **26** 1847–70.
- [17] Andreo P, Burns D T, Hohlfeld K, Huq M S, Kanai T, Laitano F, Smyth V and Vynckier S 2000 Absorbed dose determination in external beam radiotherapy: an international code of practice for dosimetry based on standards of absorbed dose to water *Vienna (Austria): IAEA Technical Report Series*.
- [18] McEwen M, Dewerd L, Ibbott G, Followill D, Rogers D W O, Seltzer S and Seuntjens J 2014 Addendum to the AAPM's TG-51 protocol for clinical reference dosimetry of high-energy photon beams *Med. Phys.* **41** 1–20.



- [19] Burns D T and Mcewen M R 1998 Ion recombination corrections for the NACP parallel-plate chamber in a pulsed electron beam *Phys. Med. Biol.* **43** 2033–45.
- [20] Bruggmoser G, Saum R, Schmachtenberg A, Schmid F and Schüle E 2007 Determination of the recombination correction factor  $k_S$  for some specific plane-parallel and cylindrical ionization chambers in pulsed photon and electron beams *Phys. Med. Biol.* **52** 35–50.
- [21] Kry S, Popple R, Molineu A and Followill D 2012 SU-E-T-375: ion recombination correction factors (pion) for varian truebeam high dose rate therapy beams *Med. Phys.* **39** 3790–
- [22] Karsch, L. et al. Dose rate dependence for different dosimeters and detectors: TLD, OSL, EBT films, and diamond detectors. *Medical Physics*, v. 39, n. 5, p. 2447–2455, 13 abr. 2012.
- [23] Petersson K, Jaccard M, Germond J F, Buchillier T, Bochud F, Bourhis J, Vozenin M C and Bailat C 2017 High dose-per-pulse electron beam dosimetry—a model to correct for the ion recombination in the advanced markus ionization chamber *Med. Phys.* **44** 1157–67.
- [24] Gomà C, Marinelli M, Safai S, Verona-Rinati G and Würfel J 2016 The role of a microDiamond detector in the dosimetry of proton pencil beams *Z. Med. Phys.* **26** 88–94.
- [25] Marsolat F, De Marzi L, Patriarca A, Nauraye C, Moignier C, Pomorski M, Moignau F, Heinrich S, Tromson D and Mazal A 2016 Dosimetric characteristics of four PTW microDiamond detectors in high-energy proton beams *Phys. Med. Biol.* **61** 6413–29.
- [26] Rink A, Lewis D F, Varma S, Vitkin I A and Jaffray D A 2008 Temperature and hydration effects on absorbance spectra and radiation sensitivity of a radiochromic medium *Med. Phys.* **35** 4545–55.
- [27] Koulouklidis A D, Cohen S and Kalef-Ezra J 2013 Thermochromic phase-transitions of GafChromic films studied by z-scan and temperature-dependent absorbance measurements *Med. Phys.* **40** 112701.
- [28] Jaccard, M., Petersson, K., T. Buchillier, Germond, J.-F., Carrillo, V., Marie-Catherine Vozenin, Bourhis, J., François Bochud, & Bailat, C. (2017). High dose-per-pulse electron beam dosimetry: Usability and dose-rate independence of EBT3 Gafchromic films. 44(2), 725–735. <https://doi.org/10.1002/mp.12066>
- [29] Kullander, R. C., & Stenström, H. (1975). Thermoluminescent Dosimetry Materials: Properties and Uses. *Radiation Protection Dosimetry*, 1(1-4), 209-220. doi: 10.1093/rpd/1.1-4.209.
- [30] Jorge G., Jaccard M., Petersson K., Gondré M., Durán M. T., Desorgher Germond J.-F., Liger P., Vozenin M.-C., J. Bourhis, F. Bochud, R. Moeckli, C. Bailat



Dosimetric and preparation procedures for irradiating biological models with pulsed electron beam at ultra-high dose-rate

Radiother Oncol, 139 (2019), pp. 34-39, 10.1016/j.radonc.2019.05.004

ISSN 0167-8140