

Periodico trimestrale di formazione,
informazione e aggiornamento della
Associazione Italiana di Fisica in Medicina



www.aifm.it

Associazione Italiana di Fisica in Medicina

Presidente:

G. Candini (Ferrara)

Vice Presidente:

G. Gialanella (Napoli)

Consiglieri:

L. Begnozzi (Roma)

M. Brambilla (Novara)

E. Crippa (Ravenna)

P.L. Indovina (Napoli)

M. Lazzeri (Pisa)

R. Novario (Varese)

S. Piraneo (Agrigento)

Segretario-Tesoriere:

L. Bianchi (Busto Arsizio)

Periodico

Fisica in Medicina

Direttore responsabile:

G. Tosi (Milano)

Segretario di Redazione:

F. Levrero (Genova)

Componenti del Comitato di

Redazione:

G. Borasi (Reggio Emilia)

M.G. Brambilla (Milano)

C. Canzi (Milano)

R. Di Liberto (Palermo)

F. Di Martino (Pisa)

G. Gagliardi (Stoccolma)

G. Gialanella (Napoli)

P. Isoardi (Torino)

P. Moresco (Pietra L.-SV)

L. Moro (Pavia)

L. Raffaele (Catania)

S. Squarcia (Genova)

C. Traino (Pisa)

F. Turrini (Varese)

Sommario

2005 Anno Internazionale della Fisica	299
Recenti sviluppi della Radiobiologia cellulare di M. Belli	300
Diffusion Weighted Imaging e Diffusion Tensor Imaging mediante RM di M. Giannelli, M. Cosottini, C. Traino e M. Lazzeri	312
Trattamento del melanoma coroidale mediante protonterapia a Nizza di P. Chauvel, S. Donadio, N. Iborra, C. Mosci, M.A. Penco, S. Squarcia	323
Linee Guida SIE-AIMN-AIFM per il Trattamento Radiometabolico dell'Ipertiroidismo di M.E. Dottorini, E. Inglese, M. Salvatori, A. Signore, S. Squarrito e P. Vitti	329
Ricordo di un grande: Sir Godfrey Newbold Hounsfield a cura di G. Tosi	354
Fabbisogno di formazione dei Fisici Medici di G. Gialanella	358
Riassunti delle Tesi di Specializzazione - Università di Milano	363
Riassunti delle Tesi di Specializzazione - Università di Napoli	384
Analysis of a radiological incident.....	390
Convegno Residenziale Il cancro localizzato della prostata oggi: attualità terapeutiche a cura di M. Mapelli e S. Nava	391
Giornata di approfondimento sull'utilizzo delle metodiche di Medicina Nucleare in Oncologia a cura di S. Piraneo	393
ICRU Pub. 93 - Managing Patient Dose in Digital Radiology a cura di G. Tosi	397
Point/Counterpoint: rubrica di Medical Physics a cura di F. Levrero.....	399
Lettere al Direttore: 'Soluzioni alle code nei Pronto Soccorso'.....	401
Brevi note al Bilancio chiuso al 31 dicembre 2003 di L. Bianchi	403
Bilancio consuntivo 2003 e preventivo 2004	404

Stampato nel mese di Gennaio 2005

Trimestrale dell'Associazione Italiana di Fisica in Medicina - autoriz. n. 24 del 18/11/94 Trib. di Genova Omicron Editrice -
16143 Genova, Via Imperiale 43/1 - tel. 010.510251/501341 - fax 010.514330 e-mail: omicred@tin.it - www.omicred.com
- Abbonamento annuo per i non iscritti euro 40,00 (I.V.A. assolta dall'editore - art. 74 lett. c D.P.R. 26/10/72 n. 633 e
D.M. 28/12/72 - compresa nel prezzo dell'abbonamento). Tariffa R.O.C. - Poste Italiane S.p.A. Spedizione in
Abbonamento Postale - D.L. 353/2003 (conv. in L. 27/02/2004 n. 46) art. 1 comma 1, DCB Genova

In copertina: "Fotografia di Sir Godfrey Newbold Hounsfield, inventore della Tomografia Assiale
Computerizzata, deceduto il 12 agosto 2004"



World Year of Physics 2005

Risoluzione approvata per acclamazione il 10 Giugno 2004 dall'Assemblea Generale delle Nazioni Unite

L'Assemblea Generale delle Nazioni Unite,

- *Riconoscendo* che la fisica fornisce fondamento significativo dello sviluppo della comprensione della natura,
 - *Constatando* che la fisica e le sue applicazioni sono alla base di molti degli sviluppi tecnologici odierni,
 - *Nella certezza* che la formazione fisica consegna a uomini e donne gli strumenti necessari ad erigere l'infrastruttura scientifica essenziale allo sviluppo,
 - *Sapendo* che nell'anno 2005 ricorre il centenario delle rivoluzionarie scoperte di Albert Einstein sulle quali si basa la fisica moderna,
1. *Accoglie* favorevolmente la proclamazione del 2005 Anno Internazionale della Fisica da parte della Organizzazione per l'Educazione, la Scienza e la Cultura delle Nazioni Unite (UNESCO);
 2. *Esorta* l'Organizzazione per l'Educazione, la Scienza e la Cultura delle Nazioni Unite (UNESCO) a pianificare attività che celebrino il 2005 come Anno Internazionale della Fisica, cooperando con società e gruppi internazionali di fisica, con l'inclusione dei paesi in via di sviluppo;
 3. *Dichiara* il 2005 l'Anno Internazionale della Fisica.

The General Assembly of United Nations,

- *Recognising* that physics provides a significant basis for the development of the understanding of nature,
 - *Noting* that physics and its applications are the basis of many of today's technological advances,
 - *Convinced* that education in physics provides men and women with the tools to build the scientific infrastructure essential for development,
 - *Being aware* that the year 2005 is the centenary of seminal scientific discoveries by Albert Einstein which are the basis of modern physics,
1. *Welcomes* the proclamation of 2005 as the International Year of Physics by the United Nations Educational, Scientific and Cultural Organisation;
 2. *Invites* the United Nations Educational, Scientific and Cultural Organisation to organise activities celebrating 2005 as the International Year of Physics, collaborating with physics societies and groups throughout the world, including in the developing countries;
 3. *Declares* the year 2005 the International Year of Physics.

INCONTRI MONOTEMATICI DI FISICA IN MEDICINA - ANNO 2005

Roma, 24 Febbraio, 7 Aprile, 12 Maggio, 11 Novembre

Con il patrocinio dell'Aifm

Accreditamento ECM richiesto per un numero di 35 fisici,
sono comunque ammessi non più di 40 partecipanti.

Info: Fondazione Internazionale Fatebenefratelli - Via della Luce, 15 - 00153 Roma
Tel. 06 5818895 Fax 06 5818308 - E-mail: fbfisola@tin.it

ALCUNI RECENTI SVILUPPI DELLA RADIOBIOLOGIA CELLULARE RILEVANTI PER LA RADIOPROTEZIONE^(*)

Mauro Belli

Dipartimento di Tecnologie e Salute, Istituto Superiore di Sanità e INFN-Roma1
Gruppo Collegato Sanità, Viale Regina Elena 299, 00161 Roma

INTRODUZIONE

La protezione dagli effetti nocivi prodotti dalle radiazioni ionizzanti si basa su una serie di azioni che possono essere riassunte dalla seguente sequenza: a) valutazione delle dosi ricevute dalle persone, anche attraverso opportuni modelli metabolici ed ambientali; b) valutazione degli effetti associati alle dosi ricevute; c) implementazione di pratiche di prevenzione e di intervento.

Il presente lavoro è focalizzato sul contributo della radiobiologia alla valutazione degli effetti citati al punto b) e alle possibili future implicazioni dei recenti sviluppi delle conoscenze in questo settore.

GLI EFFETTI DELLE RADIAZIONI E L'EVOLUZIONE DEI CRITERI DI RADIOPROTEZIONE

Il quadro concettuale che fa da contorno alle azioni suddette ha visto una continua, seppure lenta, evoluzione nel corso della storia della radioprotezione che, è bene sottolineare, è iniziata solamente da poco più di un secolo.

Per lungo tempo dopo la scoperta dei raggi X e della radioattività naturale e artificiale, vi fu una diffusa convinzione che i danni per la salute fossero dovuti al superamento di certe dosi soglia, e che le esposizioni a basse dosi e a bassi ratei di dose non fossero dannosi, ma anzi potessero essere benefiche e stimolatrici per la salute.

Ciò si riflesse nei criteri e negli standard di radioprotezione, tant'è che le raccomandazioni emanate nel 1934 dall'IXRPC (*International X-Ray and Radium Protection Committee*, formato nel 1928, che in seguito

darà luogo all'ICRP), stabilirono che "*Under satisfactory working conditions a person in normal health can tolerate exposure to X-rays to an extent of about 0.2 roentgens per day*", con ciò ammettendo il concetto di soglia sicura. Di fatto, nei primi sessant'anni la radioprotezione ebbe come obiettivo quello di mantenere le esposizioni dei singoli individui al di sotto dei valori di soglia.

Negli anni '50 questi criteri furono drasticamente rivoluzionati dalla considerazione di possibili effetti ereditari (allora chiamati genetici) a seguito del *fall-out* dei test termoneucleari ma, soprattutto, dai risultati del *follow-up* dei sopravvissuti alle esplosioni atomiche di Hiroshima e Nagasaki (*Life Span Study*, LSS). In effetti, le conseguenze di queste esplosioni cambiarono radicalmente la percezione delle persone comuni nei riguardi delle radiazioni ionizzanti, che passarono da simbolo di progresso a simbolo di distruzione e di morte. Esse cambiarono anche gli approcci della radioprotezione. La constatazione che le radiazioni possono causare effetti somatici tardivi come la leucemia e i tumori solidi spostò l'accento dagli effetti ereditari (effetti invero mai evidenziati sulle persone, ma previsti dagli studi su sistemi animali) a quelli somatici tumorali. Così come gli studi di Müller sugli effetti ereditari radioindotti in *Drosophila melanogaster* (moscerino della frutta) indicavano che essi erano dovuti a mutazioni nelle cellule germinali, si ritenne che anche alla base della cancerogenesi radioindotta vi fossero eventi di mutazione nelle cellule somatiche.

Si affermò poi l'idea che anche la mutazione in una sola cellula di una persona può indurre una leucemia in essa, e ciò suggerì

(*) Lavoro basato sulla relazione di apertura del Convegno Nazionale AIRP (Verona 16-18 settembre 2004).

l'assenza di dosi-soglia per questo genere di effetti somatici. Essi furono detti stocastici o probabilistici, in quanto potenzialmente indotti anche da dosi molto piccole, con probabilità corrispondentemente piccole. Negli anni '50 si affermò, dunque, un ulteriore e fondamentale concetto: la distinzione tra effetti deterministici ed effetti stocastici, per i quali ultimi il concetto di dose soglia non è applicabile. Ciò produsse profondi mutamenti nella filosofia di radioprotezione come risulta dalle raccomandazioni ICRP del 1955 che, tra l'altro, sancirono la non applicabilità (per effetti stocastici) del concetto di dose-soglia.

Per quanto riguarda i danni ereditari radioindotti, anch'essi considerati di natura probabilistica, non si è mai raggiunta la dimostrazione della loro induzione nelle persone. ed anche i più avanzati metodi della biologia molecolare non sono riusciti ad evidenziare nei figli dei sopravvissuti alle esplosioni atomiche alcuna associazione con l'esposizione dei genitori. (Sankaranarayanan 2000). La mancanza di tale dimostrazione non è considerata tuttavia come un'evidenza contraria per questi effetti nelle persone, ma solo che essi sono difficilmente evidenziabili, anche per la presenza di altri fattori ad impatto maggiore.

Nei trenta anni che vanno dal 1960 al 1990 furono sviluppati i criteri di protezione dagli effetti stocastici ed implementati i relativi strumenti concettuali. Tra essi ebbe un posto di rilievo il criterio ALARA (*As Low As Reasonably Achievable*) e le tecniche mirate all'ottimizzazione delle pratiche attraverso l'analisi differenziale costi-benefici, dove la dose collettiva era la variabile indipendente. Ciò è testimoniato dalle raccomandazioni ICRP del 1977 (ICRP 1977), che introdussero il sistema di limitazione delle dosi, e da quelle del 1990 (ICRP 1991), che intervennero sul principio di ottimizzazione per risolvere il problema della disomogeneità delle esposizioni. In sostanza, l'impiego della dose collettiva appariva presentare trabocchetti di ordine radioprotezionistico ed etico. Si pensi in particolare alla difficoltà di confrontare due situazioni con dosi collettive simili, la prima in cui pochi individui ricevono dosi relativamente grandi la seconda in cui mol-

tissimi individui ricevono dosi piccolissime.

Gli anni seguenti, sino ad oggi, vedono un processo di riflessione sul bilanciamento tra la protezione dell'individuo e quella della società. Si fa strada l'idea, sulla quale verosimilmente si baseranno le prossime raccomandazioni ICRP, che ci si debba focalizzare sulla protezione dell'individuo, in quanto in tal modo anche la società sarà protetta (ICRP 2001).

IL PROBLEMA DELL'ESTRAPOLAZIONE

I principali rischi connessi con i bassi livelli di esposizione ai quali sono normalmente sottoposti lavoratori e popolazione sono quelli somatici stocastici (induzione di leucemie e tumori solidi). La valutazione di tali rischi si è basata sinora sulle conoscenze derivanti dagli studi epidemiologici sui sopravvissuti alle esplosioni atomiche di Hiroshima e Nagasaki e su altri gruppi di persone esposte per motivi medici o lavorativi. In particolare i risultati del LSS forniscono la principale fonte d'informazioni epidemiologiche per definire i rischi alle basse dosi di radiazioni di basso LET. Poiché essi si riferiscono ad esposizioni acute a dosi moderate o elevate di radiazioni di basso LET, è necessario estrapolare il rischio valutato attraverso questi studi alle esposizioni a dosi basse e protratte (quali sono quelle normalmente associate ad esposizioni lavorative, mediche ed ambientali) e alle esposizioni a radiazioni di alto LET (ad es. particelle alfa, associate alla presenza di radon in ambienti chiusi, e altre particelle di interesse nella protezione negli impianti nucleari e nei voli ad alta quota).

Attualmente non vi è possibilità di distinguere, neanche mediante "marker molecolari", i tumori indotti dalle radiazioni da quelli dovuti ad altre cause (UNSCEAR 2000).

La possibilità di distinguere gli ipotizzati tumori radioindotti dal rumore statistico dell'incidenza spontanea dipende perciò dalla potenza statistica dell'analisi. Valutazioni riportate dall'UNSCEAR (Thompson 1994, Heidenreich et al 1997, come discussi da UNSCEAR 2000) indicano che un eccesso significativo di tumori solidi può essere evidenziato solo a dosi non inferiori a 200-500 mSv.

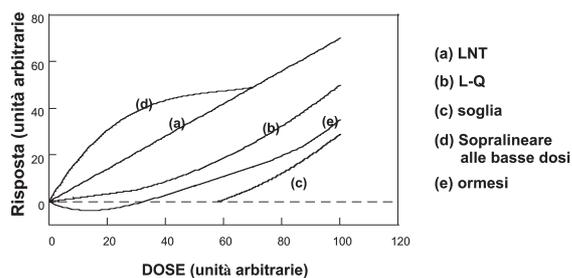


Figura 1 - Rappresentazione schematica di diversi tipi di relazione dose-risposta (adattata da NCRP 2001)

Per effettuare l'estrapolazione alle basse dosi, l'ICRP assunse, sin dal 1959, una relazione lineare e senza soglia tra la dose e gli effetti sulla salute (ICRP 1959), nota come assunzione o ipotesi LNT (*Linear No-Threshold*). Le successive modifiche alla forma generale della relazione dose-risposta (ICRP 1991) aggiunsero un termine quadratico (relazione lineare-quadratica, L-Q) che è importante alle alte dosi, mentre l'andamento alle basse dosi si mantiene sostanzialmente lineare.

L'estrapolazione basata sul modello LNT è ampiamente utilizzata in modo pragmatico nella normativa della maggior parte dei Paesi occidentali, anche se da tempo sono state proposte o considerate relazioni di tipo diverso, basate su fenomeni osservati o ipotizzati (figura 1). Sebbene taluni di questi fenomeni non siano rilevanti per la radioprotezione, in tempi recenti varie osservazioni hanno indotto a ritenere che l'ipotesi LNT sia troppo semplicistica (v. ad es. Kellerer and Nekolla 2000), facendo crescere il dibattito sulle assunzioni utilizzate nelle raccomandazioni ICRP. D'altra parte, su questo terreno occorre procedere con molta cautela, in quanto cambiamenti di orientamento possono avere significative conseguenze sociali ed economiche.

Oggi la comunità scientifica riconosce ampiamente che l'estrapolazione alle basse dosi, per essere realistica, richiede una conoscenza dettagliata dei meccanismi attraverso i quali le radiazioni ionizzanti inducono tumori e malattie genetiche (UNSCEAR 2000).

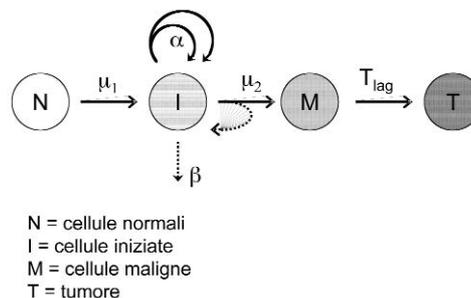


Figura 2 - Modello di carcinogenesi a due stadi con espansione clonale (Molgavkar and Venzon 1979). Le assunzioni sono: a) il tumore è causato dall'accumulo di specifiche mutazioni in una cellula staminale, indotte sia spontaneamente che a seguito di agenti esterni (radiazioni ionizzanti); b) le cellule parzialmente trasformate si moltiplicano attraverso l'espansione clonale (promozione); c) la promozione può avvenire spontaneamente e/o in risposta a promotori endogeni o esogeni (radiazioni ionizzanti)

IL RUOLO DELLA RADIOBIOLOGIA NELLA RADIOPROTEZIONE

Il quadro attuale

Già una decina d'anni fa l'UNSCEAR sottolineava che la maggior fonte d'informazione sugli effetti biologici delle radiazioni ionizzanti sull'uomo provengono dall'epidemiologia delle popolazioni, ma che molte informazioni sui meccanismi di danno e sulla relazione dose-risposta possono essere dedotte da ricerche radiobiologiche su cellule isolate coltivate *in vitro* e su animali. In effetti, le conoscenze radiobiologiche ed i modelli dei meccanismi d'azione delle radiazioni si sono rivelate essenziali per guidare la suddetta estrapolazione.

Un esempio estremamente attuale di questa integrazione è l'approccio di valutazione del rischio cancerogeno attraverso modelli di carcinogenesi basati sulla biologia ("*biologically based models*"), tra i quali è particolarmente quotato il modello a due stadi con espansione clonale (Moolgavkar and Venzon 1976) illustrato in figura 2. Il confronto di determinati dati epidemiologici con le predizioni di tali modelli è correntemente usato per determinare i parametri generali dei modelli stessi.

Un altro aspetto importante in cui la radiobiologia ha dato o darà importanti con-

tributi è la valutazione dei fattori di qualità e dei fattori di peso delle radiazioni densamente ionizzanti. E' inoltre verosimile che in futuro si potranno migliorare gli standard di radioprotezione attraverso la valutazione individuale del rischio, se saranno messi a punto metodi attendibili per la determinazione della radiosensibilità individuale. In questo lavoro sarà rivolta particolare attenzione al problema dell'estrapolazione alle basse dosi in quanto coinvolge molti degli aspetti fondamentali della risposta biologica alle radiazioni ionizzanti.

Il modello LNT ha sinora trovato giustificazione radiobiologica nell'osservazione sperimentale di risposte con componenti lineari per vari "endpoints" biologici e nella considerazione che anche piccole quantità d'energia rilasciate in una cellula potrebbero dar luogo ad effetti cellulari osservabili.

L'idea che l'insorgenza di tumori sia un processo stocastico, con probabilità d'incidenza proporzionale alla dose risale al 1924 (Crowther 1924). Successive considerazioni e sviluppi di modelli meccanicistici facenti uso del tradizionale concetto della teoria dell'urto e del bersaglio (Lea 1946) e delle conoscenze sui sistemi riparativi cellulari hanno supportato tale idea, specificandola con la seguente sequenza: anche una singola particella ionizzante è in grado di causare danni al DNA cellulare; alcuni di questi possono essere riparati in modo sbagliato dando luogo a mutazioni; alcune di queste possono

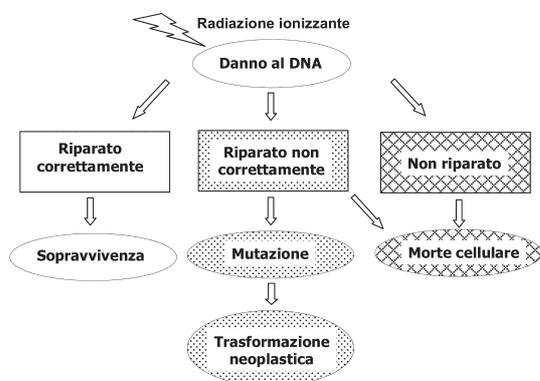


Figura 3 - Rappresentazione schematica delle conseguenze del danno al DNA indotto da radiazioni ionizzanti dopo l'intervento dei sistemi riparativi cellulari

indurre, con probabilità piccola ma finita, la trasformazione neoplastica della cellula e quindi l'insorgenza di un tumore nell'organismo (figura 3).

La conclusione generale (NCRP 1980) dedotta dagli studi radiobiologici è che la relazione dose-risposta sia, per dosi e ratei di dosi elevati e per radiazioni di basso LET, di tipo lineare-quadratico nella maggior parte dei sistemi biologici:

$E = \alpha D + \beta D^2$, essendo E l'effetto (risposta biologica) e D la dose.

Ad alte dosi l'effetto (ad es. la frequenza di tumori radioindotti in animali da esperimento) tende a curvare verso il basso per la diminuzione delle cellule "a rischio" a seguito della morte cellulare, cosicché la risposta, corretta per questo effetto, può essere descritta dalla relazione:

$$E = (\alpha D + \beta D^2) \cdot \exp(-(\alpha_k D + \beta_k D^2))$$

dove il pedice k si riferisce al "cell killing".

Alle basse dosi prevale il termine lineare e la risposta è ben approssimata da:

$$E = \alpha_L D \text{ con } \alpha_L = \alpha$$

Poiché il coefficiente α_L non può essere ricavato direttamente dai dati epidemiologici, esso è desunto dalla pendenza α_H ottenuta dall'estrapolazione lineare dei dati epidemiologici, alla quale è applicato un fattore correttivo (figura 4).

Questo fattore, chiamato "Dose and Dose Rate Effectiveness Factor" (DDREF) dall'ICRP, è stato valutato dal confronto dei risultati su

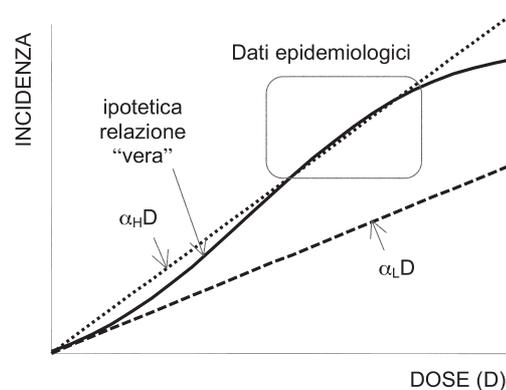


Figura 4 - Andamento schematico dell'incidenza di tumori con la dose. Il DDREF è definito come il rapporto α_H / α_L

sistemi sperimentali ottenuti ad alti e a bassi valori di dose e rateo di dose. Si è giunti così all'applicazione del fattore 2 per il quale viene diviso il fattore di rischio ricavato dai dati epidemiologici, sebbene i dati sperimentali mostrino una notevole dispersione nell'intervallo 1-10 (ICRP 1991).

4.2 Le nuove evidenze

Negli ultimi tempi l'impostazione descritta è stata sempre più frequentemente messa in discussione. In effetti, le recenti ricerche radiobiologiche hanno evidenziato la complessità della risposta cellulare sotto vari aspetti. Ha ripreso così vigore un dibattito che si era già basato sulla constatazione che le cellule possiedono meccanismi di protezione dai danni (apoptosi, sistemi riparativi, etc.) prodotti da agenti esterni o dal loro stesso metabolismo, meccanismi che potrebbero proteggerle completamente dalle basse dosi di radiazione.

Studi a livello molecolare avevano suggerito già da vari anni che l'effetto biologico fosse legato non al numero di DSB indotte, come assunto dalla teoria dell'urto, ma a quello residuo dopo riparazione (Blöcher and Pohlit 1982). Ricerche successive hanno indicato che l'efficacia biologica di una radiazione è legata al raggruppamento ("*clustering*") degli eventi di deposizione energetica (Goodhead 1994). L'attuale ipotesi di lavoro è che la correlazione spaziale dei siti di ionizzazione influisca sulla distribuzione delle lesioni indotte sul DNA, in particolare delle doppie rotture (DSB), che a sua volta influisce sulla riparabilità del danno e quindi sulle sue conseguenze biologiche. In questo modo è spiegata la maggiore efficacia biologica, rispetto alle radiazioni sparsamente ionizzanti, delle radiazioni densamente ionizzanti (di alto LET). In effetti, si è osservato sperimentalmente che le particelle cariche inducono, rispetto ai raggi X o γ , un maggior numero di piccoli frammenti e conseguentemente una maggiore correlazione spaziale delle DSB sulle piccole distanze (Löbrich et al 1996, Newman et al 1997, Belli et al 2002).

Nuove valutazioni sono poi state effettuate a sostegno della "vecchia" argomentazione sul ruolo dei meccanismi di protezione. Ad

esempio, è stato valutato che i danni al DNA cellulare prodotti da meccanismi endogeni e da altri agenti non radiogeni superano largamente quelli indotti da basse dosi di radiazioni e che il numero di doppie rotture nel DNA indotto nel corso di un anno dalla dose di 1 mGy è minore per un fattore 10^3 di quello endogeno (Pollycove and Feinendegen 2003).

A prescindere da queste considerazioni, sono stati evidenziati fenomeni quali la risposta adattativa, l'instabilità genomica, l'ipersensibilità a basse dosi, l'effetto bystander, che possono dar luogo a componenti non lineari con effetti diversi e forse opposti nella risposta cellulare, facendo nascere dunque notevoli incertezze sulle modalità di estrapolazione. Alcuni di questi fenomeni (come la risposta adattativa) erano già noti da tempo, ma solo recentemente si inizia ad inserirli in un quadro di più ampio significato.

4.2.1. L'ipersensibilità alle basse dosi

L'ipersensibilità alle basse dosi, osservata su colture di V79 irradiate con raggi X nel 1993 (Marples and Joiner, 1993) è stata recentemente evidenziata utilizzando protoni prodotti da un *microbeam* (Schettino et al 2001) e varie particelle cariche (Tsoulou et al 2002). Nelle curve di sopravvivenza cellulare, che in passato erano apparse decrescenti in maniera monotona nel *range* sperimentale (in genere da zero ad alcuni Gy), sono state evidenziate deviazioni dall'andamento atteso nell'intervallo 0.2-1 Gy, nel senso di una iniziale minore frazione di cellule sopravvivenenti tra 0.2 e 0.5 Gy, seguita da un recupero di resistenza nell'intervallo 0.5-1 Gy. Le deviazioni si possono ben apprezzare nelle colture di cellule di hamster cinese irradiate con particelle densamente ionizzanti, in quanto ci si attende da tali sistemi una curva di sopravvivenza decrescente con la dose in modo puramente esponenziale.

4.2.2 L'instabilità genomica

Con il termine di instabilità genomica si intende il fenomeno per il quale nella progenie di una cellula irradiata si manifestano nuove mutazioni o aberrazioni cromosomiche o altri danni genomici per molte generazioni. Dopo la risposta immediata osservabi-

le nelle cellule esposte o dopo la loro prima divisione, le cellule figlie possono apparire normali e solo dopo alcune divisioni si osserva l'insorgere di danni genomici che persistono nella progenie, dando luogo a subpopolazioni di cellule eterogenee e citogeneticamente diverse. Un esempio è presentato in figura 5, dove durante l'espansione clonale di una singola cellula irradiata la ricombinazione dei cromosomi genera subpopolazioni cellulari differenti l'una dall'altra.

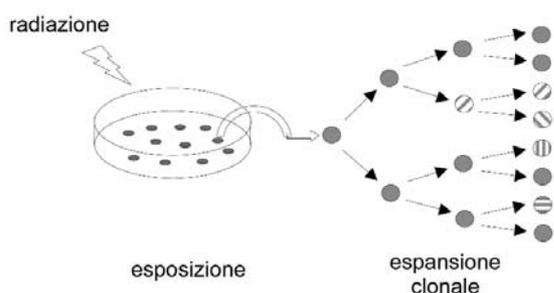


Figura 5 - Illustrazione schematica dell'instabilità genomica. Le cellule sono irradiate ed una cellula sopravvive viene propagata (espansione clonale). Nel corso dell'espansione si verificano riarrangiamenti cromosomici nella progenie in modo tale che in essa appaiono subpopolazioni di cellule citogeneticamente diverse (colorate in modo diverso nella figura) anche se appartenenti allo stesso clone

Secondo la radiobiologia convenzionale, invece, ci si doveva aspettare che alla prima divisione l'eventuale danno alla cellula irradiata, se non avesse causato perdita della capacità riproduttiva, sarebbe stato trasmesso a tutta la sua progenie che doveva quindi presentare lo stesso cariotipo. Nell'ultima decina d'anni si sono accumulate diverse evidenze di questo fenomeno (v. per una rassegna Houang et al 2003) che smentisce un principio della radiobiologia che sembrava ormai certo.

4.2.3 La risposta adattativa

La "risposta adattativa" è il fenomeno in cui un organismo esposto ad una bassa dose ("priming dose" o dose di condizionamento) di un agente dannoso, come le radiazioni ionizzanti, diviene meno sensibile ad una successiva esposizione ad alta dose dello stesso agente ("challenging dose"). La prima evidenza di risposta adattativa a radiazioni

ionizzanti fu riportata nel 1984 (Olivieri et al 1984) usando una piccola "priming dose" acuta. L'esperimento mostrò che linfociti umani in coltura, trattati con timidina tritiata, erano meno suscettibili a danni citogenetici prodotti da dosi più elevate di raggi X.

Successivamente furono osservate risposte adattative in cellule sia *in vitro* che *in vivo*, studiando vari *end-point* cellulari, quali l'inattivazione cellulare, l'induzione di mutazioni, le aberrazioni cromosomiche, l'induzione di micronuclei. La rilevanza di tale fenomeno ha indotto l'UNSCEAR a dedicarvi un intero capitolo nel Rapporto del 1994 (UNSCEAR 1994).

In genere le dosi richieste per la manifestazione delle risposte adattative sono dell'ordine di 0.005-0.2 Gy per radiazioni di basso LET. Gli esperimenti *in vitro* hanno mostrato che la risposta adattativa è un fenomeno transiente, che è massimo dopo un certo tempo dall'esposizione di condizionamento perdurando per circa tre cicli cellulari.

Sono state inoltre riportate evidenze di risposte adattative in animali da esperimento dopo esposizioni a "priming dose" da alcuni mGy ad alcuni Gy.

Sono state anche riportate manifestazioni di risposte adattative nei linfociti di gruppi di persone esposte a basso rateo di dose sopra il fondo naturale (v. per una rassegna Rigau 1999 e articoli correlati nello stesso numero della rivista). Osservazioni di questo genere sono, in parte, collegabili al concetto di "ormesi", cioè all'effetto di stimolazione (inteso come benefico) prodotto da basse dosi di una sostanza o di un agente che ad alte dosi potrebbe risultare dannoso. Tuttavia, le evidenze relative a queste situazioni non sono state ritenute conclusive dall'UNSCEAR.

Ai fini della radioprotezione è rilevante chiedersi se anche le esposizioni croniche a basso rateo di dose inducono una risposta adattativa, in relazione ad un eventuale ruolo del fondo naturale di radiazioni ionizzanti, ma allo stato attuale non vi sono molte indicazioni su tale punto. Alcune indagini sono state recentemente effettuate attraverso il confronto di popolazioni di cellule coltivate

in vitro in presenza di fondo “normale” con quelle coltivate in ambienti a basso fondo di radiazioni, utilizzando il tunnel dei Laboratori Nazionali del Gran Sasso dell’INFN. I risultati ottenuti sono consistenti con la possibilità che nelle cellule mantenute a basso fondo vi sia un aumento della suscettibilità all’induzione di mutazioni da dosi acute di raggi γ (Satta et al 2002).

Molto interesse sta sollevando la caratterizzazione dei processi molecolari e cellulari che sono alla base della risposta adattativa. Allo stato attuale appare che essi potrebbero essere molteplici, e collegabili ai meccanismi generali della cellula che la proteggono dagli “insulti” esterni.

Ci si è chiesto se l’ipersensibilità alle basse dosi e la risposta adattativa possano avere in comune gli stessi meccanismi. L’ipersensibilità alle basse dosi è, infatti, seguita da un aumento di resistenza, che potrebbe essere indotto da un fenomeno adattativo. Sebbene siano state evidenziate alcune similitudini, la diversa cinetica dei due fenomeni mostra che essi sono legati a meccanismi, almeno in parte, diversi (Joiner et al 2001).

4.2.4 L’effetto “bystander”

Sino a una decina d’anni fa era generalmente accettato che il nucleo cellulare, ed il DNA in modo specifico, fosse il principale, se non l’unico, bersaglio della radiazione nelle cellule eucariote. Si riteneva cioè che gli effetti biologici importanti fossero una diretta conseguenza del danno nel DNA non riparato o riparato non correttamente.

Nell’ultimo decennio è stata evidenziata l’induzione di danni in cellule non direttamente colpite dalla radiazione, effetto comunemente noto come “bystander effect” (v. le rassegne di Mothersill and Seymour 2001, e Ballarini et al 2002). Esso è stato inizialmente descritto nel 1992 (Nagasawa and Little 1992) in cellule di criceto coltivate *in vitro* e irradiate con particelle alfa, nelle quali si osservavano frequenze di aberrazioni cromosomiche superiori al numero di cellule realmente attraversate dalle particelle.

In seguito lo studio di questi fenomeni si è fortemente giovato dello sviluppo di

“microbeam” di raggi X e di particelle cariche, capaci di colpire selettivamente singole cellule o addirittura parti specifiche della cellula (in quest’ultimo caso si sono osservate alterazioni genetiche nella cellula esposta anche quando le particelle cariche attraversavano solo il citoplasma). Questi fenomeni implicano che il bersaglio per l’effetto biologico è maggiore del nucleo cellulare.

I numerosi esperimenti effettuati su questo effetto ricadono sostanzialmente in due categorie. La prima riguarda gli esperimenti che dimostrano che vi è un effetto biologico in cellule non irradiate a seguito del loro trasferimento nel terreno in cui erano state mantenute le cellule irradiate (si noti che l’effetto non si verifica con il trasferimento del terreno irradiato in assenza di cellule) (v. ad es. Mothersill and Seymour 2001). La seconda categoria riguarda gli esperimenti che rivelano un effetto in cellule non irradiate che sono vicine a cellule irradiate selettivamente, grazie all’impiego dei “microbeam” di particelle cariche (v. ad es. Prise et al 2000), com’è illustrato in figura 6.

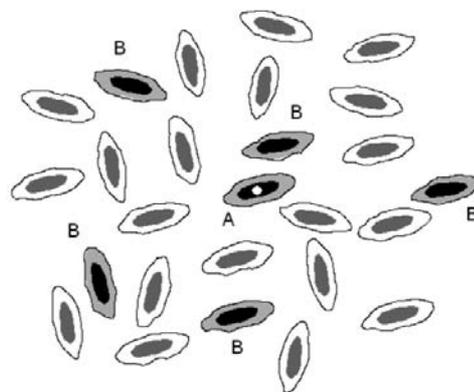


Figura 6 - Illustrazione schematica dell’effetto bystander. Una particella attraversa il nucleo della cellula A causando un danno in essa. Anche le cellule vicine B ricevono un danno, sebbene non abbiano ricevuto alcuna dose

Numerose ricerche si sono concentrate sull’individuazione dei mediatori di tale effetto. Le informazioni sinora raccolte indicano che nella prima categoria di esperimenti è coinvolto il rilascio nel terreno di “fattori” ancora non ben identificati che inducono nelle cellule riceventi un aumento dei radicali reattivi dell’ossigeno (ROS, *reactive oxygen*

species). Per gli esperimenti della seconda categoria appare fondamentale il ruolo della comunicazione intercellulare attraverso le “gap junctions” (Azzam 2001, Hall 2003), sebbene non sia stata ancora identificata la natura dei fattori scambiati.

Questi esperimenti hanno mostrato che l’effetto “*bystander*” può riguardare una grande varietà di end-point cellulari: l’induzione di micronuclei, la morte cellulare, l’induzione di mutazioni, la trasformazione neoplastica.

Vari studi mostrano che l’effetto *bystander* ha in genere una saturazione (figura 7, curva punteggiata), suggerendo la possibilità di un suo ruolo significativo alle basse dosi. Nella prima osservazione di Nagasawa e Little (Nagasawa and Little 1992) l’effetto saturava a 0.31 Gy.

A giudicare da questi esperimenti, si potrebbe concludere che l’extrapolazione dei rischi dalle alte alle basse dosi (dove vi è in media meno di una particella per cellula) potrebbe sottostimare il rischio alle basse dosi (Hall 2003), come è illustrato nella figura 7 (curva tratteggiata).

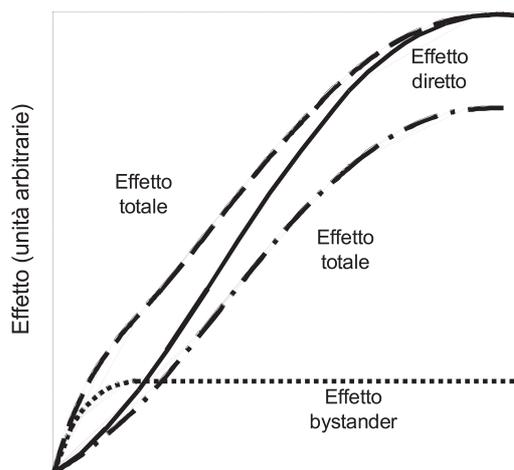


Figura 7 - La relazione dose-effetto in presenza dell’effetto *bystander*. Quest’ultimo è rappresentato dalla curva punteggiata, mentre l’effetto diretto è rappresentato dalla linea continua. L’effetto totale è dato dalla curva tratteggiata nel caso di azione di potenziamento, o dalla curva a tratto e punto nel caso di azione protettiva

Tuttavia si deve pensare che, essendo l’effetto *bystander* tipico dei sistemi multicellulari, è importante studiarlo in sistemi che mantengono le importanti caratteristiche della struttura 3D e della corrispondente interazione intercellulare dei tessuti *in vivo*. In essi l’effetto *bystander* potrebbe presentare effetti di protezione. Un’interessante ipotesi in tal senso è stata recentemente avanzata (Belyakov et al 2002), basata su dati sperimentali utilizzando un tessuto differenziale ottenuto da espanto, nel quale le cellule potenzialmente danneggiate apparivano soggette ad isolamento attraverso un differenziamento prematuro. Secondo questa ipotesi, condivisa da altri scienziati, l’effetto *bystander* sarebbe un meccanismo per rimuovere le cellule potenzialmente danneggiate attraverso meccanismi quali l’apoptosi o il differenziamento, tendendo così ad assicurare l’integrità del tessuto (omeostasi). In questa ipotesi la curva dell’effetto totale nella figura 7 sarebbe al di sotto di quella dell’effetto diretto (curva a tratto e punto).

4.2.5 Le prospettive

Le recenti acquisizioni radiobiologiche confermano l’idea generale che le modificazioni del genoma costituiscono effetti rilevanti delle radiazioni ionizzanti, ma indicano l’importanza, oltre al “classico” bersaglio costituito dalla molecola del DNA, anche di altri bersagli “complementari” (v. per una rassegna Belli et al 2002), legati ai meccanismi di difesa cellulare, quali i sistemi riparativi e i punti d’arresto del ciclo cellulare (“*cell cycle checkpoints*”). Essi sono attivati dal danno al DNA (in particolare dalle DSB) e cooperano strettamente allo scopo di mantenere l’integrità genomica delle cellule.

In questo quadro in cui compaiono nuovi fenomeni radiobiologici o in cui fenomeni già noti assumono una nuova luce, la comunicazione cellula-cellula appare come un meccanismo comune per la corretta interpretazione di alcuni di essi, quali l’effetto *bystander* e la risposta adattativa, in relazione alla cancerogenesi da radiazione (Trosko 1998). La comunicazione intercellulare appare produrre effetti senza che sia coinvolto direttamente il DNA, cosicché nuovi meccanismi (detti

perciò “epigenetici”) delle radiazioni ionizzanti devono essere considerati.

La strada che appare tracciata per il prossimo futuro sembra quella che ci farà transitare da una “vecchia” radiobiologia, basata sui concetti della teoria del bersaglio, della risposta delle singole cellule, dell’induzione di mutazioni, ad una “nuova” radiobiologia, basata sui cosiddetti “*non-targeted effects*”, sulla risposta tissutale, sull’induzione genica (figura 8). Sarà questo uno dei principali approcci all’ambizioso obiettivo, condiviso sia dall’UE che dagli USA, di risolvere le incertezze sul rischio associato alle esposizioni a dosi basse e protratte, come quelli che s’incontrano tipicamente negli ambienti di vita e di lavoro.

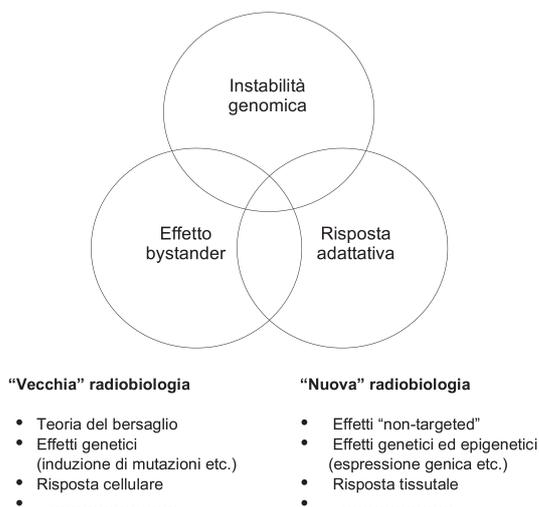


Figura 8 - Alcuni importanti fenomeni studiati recentemente, quali l’instabilità genomica, l’effetto bystander e la risposta adattativa hanno probabilmente alcuni meccanismi in comune. Essi hanno fortemente contribuito all’abbandono di paradigmi radiobiologici ampiamente accettati in passato

5. CONCLUSIONI

Nuove acquisizioni radiobiologiche, supportate dallo sviluppo delle conoscenze della biologia molecolare e cellulare e della genetica molecolare hanno allargato notevolmente l’orizzonte ed hanno gettato le basi per nuovi approcci, nei quali non sono più presenti alcuni tradizionali paradigmi che avevano aiutato a formare il quadro dell’azione biologica delle radiazioni ionizzanti.

Il quadro che emerge dalle attuali cono-

scenze radiobiologiche indica che la risposta delle cellule e dei tessuti è più complessa di quanto si pensasse. È verosimile che, seppure gli stessi meccanismi radiobiologici intervengono sia agli alti che ai bassi livelli di dose, certi meccanismi sono particolarmente evidenti alle basse dosi. I recenti progressi della radiobiologia hanno gettato nuova luce su questi meccanismi, ma le ricadute immediate sulla radioprotezione sono lente e, allo stato attuale, difficilmente quantificabili.

Essi ci insegnano tuttavia che l’ipotesi LNT va posta nella giusta prospettiva. Già da tempo essa non era più considerata un dogma. Ad essa si attribuisce sovente il merito di essere uno strumento pragmatico nella gestione della radioprotezione, ed al tempo stesso di fornire valutazioni cautelative sul rischio da radiazioni. Si deve ora ritenere che quest’ultimo merito non sia più certo, cosicché essa va considerata, appunto, un’ipotesi non privilegiata rispetto ad altre, nel senso che non appare possedere particolari giustificazioni sul piano scientifico. Del resto, un rapporto NCRP di pochi anni fa, concludeva che “...*the possibility of a linear non threshold dose-response relationship at low radiation dose cannot be excluded*” (NCRP 2001), rovesciando la posizione di preminenza che l’ipotesi LNT aveva avuto.

La tendenza in atto per l’abbandono dell’uso della dose collettiva riflette certamente alcune esigenze reali e forse anche alcuni interessi ad allentare i vincoli imposti dall’attuale sistema di radioprotezione. Si potrebbe pensare che questo abbandono possa al tempo stesso risolvere alla radice il problema dell’estrappolazione alle basse dosi. Non è così perché rimarrebbero in ogni caso i problemi dell’interpretazione e della gestione delle dosi occupazionali, mediche ed ambientali. Questi problemi, assieme a quelli legati alla determinazione dei fattori di peso della radiazione (si pensi alle esposizioni al radon e allo sviluppo delle missioni spaziali) e a quelli legati alla determinazione della radiosensibilità individuale (si pensi alle esposizioni mediche e agli aspetti etici) fanno comprendere l’enorme importanza, per la radioprotezione, della formidabile sfida alla nostra conoscenza che è ancora in atto per la

piena comprensione dell'azione delle radiazioni ionizzanti sugli organismi viventi.

It is a capital mistake to theorize before one has data. Insensibly one begins to twist facts to suit theories, instead of theories to suit facts.

(A Scandal in Bohemia, Arthur Conan Doyle)

BIBLIOGRAFIA

- Azzam, E.I., de Toledo, S.M. and Little, J.B. Direct evidence for the participation of gap junction-mediated intercellular communication in the transmission of damage signals from alpha -particle irradiated to nonirradiated cells. Proc Natl Acad Sci USA, 98, 473-8, 2001
- Ballarini F., Biaggi M., Ottolenghi A., Sapora O. Cellular communication and bystander effects: a critical review for modelling low-dose radiation action. Mutat Res, 501, 1-12, 2002
- Bavestock K Radiation-induced genomic instability: a paradigm-breaking phenomenon and its relevance to environmentally induced cancer. Mutat Res, 454: 89-109, 2000
- Belli M., Cherubini R., Dalla Vecchia M., Dini V., Esposito G., Moschini G., Sapora O., Simone G., Tabocchini M.A. DNA fragmentation in V79 cells irradiated with light ions as measured by PFGE. I. Experimental results Int. J. Radiat. Biol., 78, 475-482, 2002
- Belli M., Sapora O., Tabocchini M.A.; Molecular targets in cellular response to ionizing radiation and implications in space radiation protection. J.Radiat.Res., 43:S-13-S-19, 2002
- Belyakov OV, Folkard M, Mothersill C, Prise KM and Michael BD. Non-targeted effects of radiation: applications for radiation protection and contribution to LNT discussion. In Proceedings of the European IRPA Congress 2002 "Towards harmonisation of radiation protection in Europe," Florence, Italy, 8-11 October 2002.
- Blöcher D. and Pohlit W. DNA double strand breaks in Ehrlich ascites tumour cells at low doses of X-rays. II. Can cell death be attributed to double strand breaks. Int. J. Radiat. Biol., 42, 329-338, 1982.
- Crowther J. Some considerations relative to the action of x-rays on tissue cells. Proc. Roy. Soc. London B. Biol. Sci., 96, 207-211, 1924
- Goodhead, D.T. Initial events in the cellular effects of ionizing radiations: clustered damage in DNA. Int. J. Radiat. Biol. 63, 7-17, 1994
- Hall, E.J. The bystander effect, Health Phys., 85, 31-35, 2003
- Heidenreich W.F, Paretzke H.G. and Jacob P. No evidence for increased tumor rates below 200 mSv in Atomic Bomb Survivors Data. Radiat. Environ. Bioph. , 36, 205-207, 1997.
- Houang L., Snyder A.R., Morgan W.F. Radiation induced genomic instability and its implications for radiation carcinogenesis. Oncogene, 22, 5848-5854, 2003
- ICRP (International Commission on Radiological Protection). Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 1, Pergamon Press, Oxford ,1959
- ICRP. Publication 26, Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, Annals of the ICRP vol.1, Pergamon Press, Oxford, 1977.
- ICRP. Publication 60, 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, Annals of the ICRP, vol.21, Pergamon Press, Oxford, 1991.
- ICRP (International Commission on Radiological Protection). A report on progress towards new recommendations: A communication from the International Commission on Radiological Protection. J. Radiol. Prot. 21, 113-123, 2001.
- Joiner MC, Marples B, Lambin P, Short SC, Turesson I. Low-dose hypersensitivity: current status and possible mechanisms. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 49: 379-389, 2001
- Kellerer A.M. and Nekolla E.A. The LNT-controversy and the concept of "controllable dose". Health Physics. 79, 412-418, 2000
- Lea, D.E. Actions of Radiation on Living Cells. University Press, Cambridge, 1946.
- Löbrich, M., Cooper, P.K. and Rydberg. Non-random distribution of DNA double-strand breaks induced by particle irradiation. . Int. J.

- Radiat. Biol., 70, 493-503, 1996
- Marples B. and Joiner M.C., The response of Chinese hamster V79 cells to low radiation doses: Evidence of enhanced sensitivity of the whole cell population. Radiat.Res., 133, 41-51, 1993
 - Moolgavkar, S.H. and Venzon, D.J. Two-event models for carcinogenesis: Incidence curves for childhood and adult tumors. Mathematical Biosciences, 47, 55-77, 1979.
 - Mothersill C., Seymour C. Radiation-induced bystander effects: past history and future directions. Radiat Res, 155, 759-767, 2001
 - Nagasawa H. and Little J.B. Induction of sister chromatid exchanges by extremely low doses of alpha-particles. Cancer Res., 52, 6394, 1992.
 - Newman, H.C., Prise, K.M., Folkard, M. and Michael, B.D. DNA double-strand break distributions in X-ray and g-particle irradiated V79 cells: evidence for non-random breakage. Int. J. Radiat. Biol. 71, 347-363, 1997.
 - NCRP. Influence of dose and its distribution in time on dose-response relationships for low-LET radiations. NCRP Report No.64, National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda, Maryland, 1980.
 - NCRP. Evaluation of the linear-nonthreshold dose-response model for ionizing radiation.. NCRP Report No.136, National Council on Radiation Protection and Measurements, Bethesda, Maryland, 2001.
 - Olivieri G., Bodycote J., Wolff S. Adaptive response of human lymphocyte to low concentrations of radioactive thymidine. Science, 223, 594-597, 1984
 - Pollycove M. and Feinendegen L.E., Radiation induced versus endogenous DNA damage: possible effect of inducible protective responses in mitigating endogenous damage. BELLE Newsletter 11, 2-21, 2003
 - Prise K.M., Belyakov O.V., Malcolmson A.M., Ozols A., Folkard M., Michael B.D. Understanding Bystander responses in cellular systems: studies using a charged-particle microbeam. Radiat. Res., 153, 233-234, 2000
 - Rigau O., The adaptive response to ionizing radiation: low dose effects unpredictable from high dose experiments, BELLE Newsletter, 7, 1999.
 - Sankaranarayanan K. Estimation of genetic risks of exposure to ionizing radiation: status in the year 2000. Radiat Biol Radioecol, 40: 621-626, 2000
 - Satta, L. Antonelli, F., Belli, M., Sapora, O., Simone, G., Sorrentino, E., Tabocchini, M.A., Amicarelli, F., Ara, C., Cerù, M.P., Colafarina, S., Conti Devirgis, L., De Marco, A., Balata, M., Falgiani, A., Nisi, S., Radiat. Environ. Biophys., 41, 217, 224, 2002.
 - Schettino G, Folkard M, Prise KM, Vojnovic B, Bowey AG, Michael BD. Low-dose hypersensitivity in Chinese hamster V79 cells targeted with counted protons using a charged-particle microbeam. Radiat. Res., 156, 526-534, 2001
 - Thompson D.E., Mabuchi K., Ron E. et al. Cancer incidence in atomic bomb survivors. Part.II: solid tumors, 1958-1987. Radiat.Res. 137, S17-S67, 1994
 - Trosko J., Ruch R. Cell-cell communication in carcinogenesis. Frontiers Biosci., 3, d208-36, 1998
 - Tsoulou E., Baggio L., Cherubini R., Kalfas A. Radiosensitivity of V79 Cells after Alpha Particle Radiation at Low Doses. Rad.Prot.Dos., 99, 237-240, 2002.
 - UNSCEAR, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources and Effects of Ionizing Radiation, Annex B: Adaptive responses to radiation in cells and organisms. United Nations, New York, 1994
 - UNSCEAR, United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation. Sources and effects of ionizing radiation. Volume II: Effects. United Nations Report to the General Assembly, with Scientific Annexes. United Nations, New York, 2000.

Diffusion Weighted Imaging e Diffusion Tensor Imaging mediante Risonanza Magnetica

Marco Giannelli ^(a), Mirco Cosottini ^(b), Claudio Traino ^(a), Mauro Lazzeri ^(c)

^(a) Sezione di Fisica Medica, U.O. Fisica Sanitaria - Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana

^(b) Dipartimento di Neuroscienze - Università degli Studi di Pisa

^(c) U.O. Fisica Sanitaria - Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana

La *diffusione* rappresenta il moto caotico e disordinato delle molecole di un mezzo dovuto all'agitazione termica¹. I tessuti biologici possono svolgere le loro funzioni vitali all'interno di un ristretto intervallo di temperatura compreso fra 273 °K e 315 °K. In tali condizioni la maggior parte degli elementi biologici si presenta allo stato liquido o in soluzione acquosa. L'acqua rappresenta, inoltre, il 65%-90% in volume dei tessuti biologici, funge da mezzo di trasporto dei composti biochimici ed è elemento fondamentale di molte reazioni chimiche. I tessuti biologici, a livello microscopico, presentano una struttura eterogenea e sono suddivisi in molteplici compartimenti e strutture. Le membrane cellulari ed i vari organi intracellulari modificano e ostacolano la libera diffusione delle molecole di acqua. Misurazioni di mobilità delle molecole di acqua possono fornire, quindi, rilevanti informazioni sulla struttura dei tessuti e sulla presenza di eventuali alterazioni patologiche. Attualmente l'unica tecnica *non invasiva* per studi *in vivo* di diffusione protonica è rappresentata dalla Risonanza Magnetica² (RM).

L'*imaging* mediante Risonanza Magnetica (MRI) è una metodica di indagine multiparametrica. In MRI, come in tutte le tecniche di indagine NMR (*Nuclear Magnetic Resonance*), si perturba il sistema di interesse rispetto alla condizione di equilibrio e si misura il segnale emesso durante la fase di rilassamento³. Tale segnale, denominato FID (*Free Induction Decay*), è funzione di più parametri come la densità protonica (ρ) e i tempi di rilassamento (T_1 , T_2 , T_2^*). L'immagine che si ottiene è espressione di tali parametri. Le sequenze MRI consentono di pesare maggior-

mente le immagini acquisite in funzione di uno o più parametri funzionali⁴. Ciò permette di evidenziare le singole strutture anatomiche con un'ampia gamma di contrasto e rende l'MRI un mezzo insostituibile per l'indagine dei tessuti.

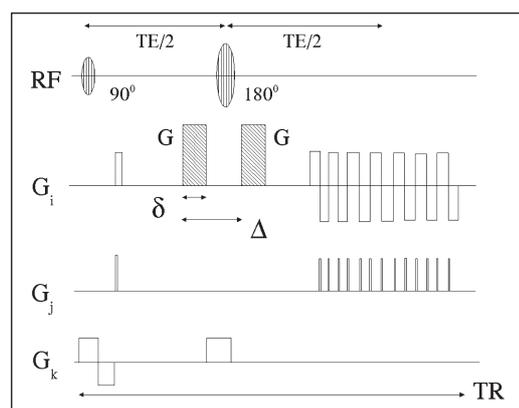


Fig.1: Sequenza SE-EPI (Echo Planar Imaging) pesata in diffusione con gradiente bipolare di Stejskal-Tanner. G rappresenta l'ampiezza del gradiente, δ la durata temporale di ciascuno dei due impulsi di gradiente e Δ l'intervallo fra i due impulsi del gradiente bipolare.

Diffusion Weighted Imaging

Il principio su cui si basano le tecniche di *imaging* mediante RM per studi di diffusione è l'effetto IVIM⁵ (*Intra Voxel Incoherent Motion*) connesso al moto incoerente e casuale delle molecole (moto Browniano). Immagini pesate in diffusione (DWI) possono essere ottenute inserendo in opportune sequenze di acquisizione⁶ (EPI) un gradiente bipolare di Stejskal-Tanner⁷ prima della registrazione dell'eco di segnale (Fig.1). Il primo impulso del gradiente bipolare sfa i singoli

momenti magnetici elementari mentre il secondo impulso tende a rifasarli. Se il gradiente bipolare di diffusione di ampiezza G è applicato lungo la direzione z lo sfasamento netto (ϕ) di un singolo momento magnetico elementare risulta:

$$\phi = \gamma G \delta (z_1 - z_2) \quad (1)$$

dove γ è il rapporto giromagnetico dell'atomo di idrogeno (42.58 MHz/T), d la durata temporale di ciascuno dei due impulsi del gradiente bipolare, z_1 e z_2 la posizione di una molecola di acqua durante l'applicazione rispettivamente del primo e del secondo impulso del gradiente bipolare. Sommando i contributi di tutte le molecole all'interno del *voxel* di interesse si ha:

$$\frac{S}{S_0} = \sum_j e^{i\phi_j} \quad (2)$$

dove S e S_0 corrispondono rispettivamente al segnale rilevato in presenza ed in assenza del gradiente bipolare. L'effetto netto che si registra è un'attenuazione di segnale nelle regioni a maggiore diffusione molecolare lungo la direzione del gradiente bipolare applicato. Il moto Browniano delle molecole comporta, infatti, uno sfasamento incoerente di ogni singolo momento magnetico elementare.

Per una descrizione completa e quantitativa dei processi diffusivi e dei relativi effetti in MRI (*Magnetic Resonance Imaging*) è necessario considerare l'equazione di Bloch per mezzi diffusivi⁸:

$$\frac{\partial \mathbf{M}}{\partial t} = \gamma \mathbf{M} \times \mathbf{B} - \begin{pmatrix} \frac{1}{T_2} & 0 & 0 \\ 0 & \frac{1}{T_2} & 0 \\ 0 & 0 & \frac{1}{T_1} \end{pmatrix} \mathbf{M} + M_e \begin{pmatrix} 0 \\ 0 \\ 1/T_1 \end{pmatrix} + \nabla \cdot (\underline{\mathbf{D}} \nabla \mathbf{M}) \quad (3)$$

dove $\mathbf{M} = (M_x, M_y, M_z)$ rappresenta la magnetizzazione, M_e la magnetizzazione di equilibrio, $\mathbf{B} = (0, 0, B)$ il campo magnetico, T_1 e T_2 i tempi di rilassamento longitudinale e trasversale, $\underline{\mathbf{D}}$ il tensore simmetrico di diffusione. La soluzione generale di tale equazione è data da:

$$\mathbf{M}(t) = \mathbf{M}_0(t) \exp\left(-\int_0^t \mathbf{k}(u)^T \underline{\mathbf{D}} \mathbf{k}(u) du\right) \quad (4)$$

dove \mathbf{M}_0 è la magnetizzazione in assenza di processi diffusivi e $\mathbf{k}(t)$ corrisponde a:

$$\mathbf{k}(t) = \gamma \int_0^t \mathbf{G}(\tau) d\tau \quad (5)$$

dove tutti i gradienti (\mathbf{G}) di *imaging* e di diffusione applicati dopo un eventuale impulso RF a 180° si intendono invertiti di segno. Relativamente a un mezzo isotropo la diffusione è la stessa in tutte le direzioni ed il tensore di diffusione è rappresentato da una matrice diagonale con gli elementi sulla diagonale pari al coefficiente di diffusione (D). In questo caso particolare si ottiene che l'attenuazione di segnale (S/S_0) di un'immagine pesata in diffusione risulta pari a:

$$\frac{S}{S_0} = e^{-bD} \quad (6)$$

dove:

$$b = \int_0^{TE} \mathbf{k}(\tau) \cdot \mathbf{k}(\tau) d\tau \quad (7)$$

con TE pari al tempo di eco della sequenza. Il parametro b è denominato *bvalue* e nell'*imaging* di diffusione mediante RM quantifica il grado di pesatura in diffusione di una sequenza di acquisizione (Fig.2).

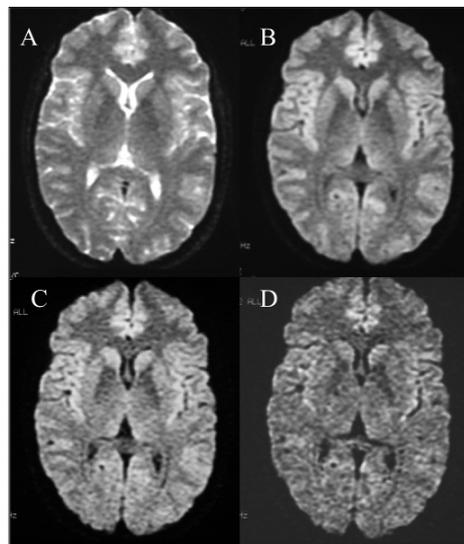


Fig.2: Immagini pesate in diffusione (DWI) acquisite a differenti *bvalue*. (A) *bvalue* = 0 sec/mm², (B) *bvalue* = 500 sec/mm², (C) *bvalue* = 1000 sec/mm², (D) *bvalue* = 1500 sec/mm². In DWI le regioni caratterizzate da una maggiore diffusione (CSF) appaiono ipointense (eq.6). All'aumentare del *bvalue* aumenta la pesatura in diffusione e diminuisce il rapporto segnale/rumore delle immagini.

In una sequenza pesata in diffusione con gradiente bipolare di Stejskal-Tanner in cui si possa considerare $\delta \ll \Delta$ e l'intensità dei gradienti di *imaging* sia trascurabile rispetto a quella dei gradienti di pesatura in diffusione (G_d) il *bvalue* (b) dipende solamente dalle caratteristiche del gradiente bipolare applicato:

$$b = (\gamma G_d \delta)^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) \quad (8)$$

Studi portati a termine in questi ultimi anni hanno dimostrato sia la possibilità sia i vantaggi di un'applicazione clinica delle tecniche di *imaging* di diffusione mediante RM. Tali studi si sono concentrati principalmente su di una regione complessa come l'encefalo dove analisi strutturale e funzionale sono fortemente correlate. In ambito neuroradiologico studi di diffusione trovano applicazione per quanto concerne la patologia ischemica, le patologie degenerative del sistema nervoso centrale, i tumori ed i traumi⁹. Recentemente studi di diffusione mediante RM vengono effettuati come importante metodo di indagine per lo studio dei fasci di fibre di sostanza bianca e dello sviluppo del sistema nervoso centrale¹⁰⁻¹².

La principale applicazione clinica dell'*imaging* di diffusione è rappresentata dalla diagnosi dell'ischemia cerebrale in fase iperacuta (Fig.3). Le tecniche di *imaging* convenzionali come la TAC e la RM di base non consentono di evidenziare un danno ischemico in fase molto precoce. Con le tecniche diagnostiche tradizionali non è spesso possibile

rilevare una lesione ischemica cerebrale nelle prime sei ore dal suo insorgere¹³ mentre le immagini pesate in diffusione possono evidenziare un danno ischemico a partire dai primi minuti¹⁴. Una diagnosi precoce dell'ischemia cerebrale risulta fondamentale per l'applicazione di una corretta terapia e per aumentare le possibilità di recupero del paziente¹⁵⁻¹⁶. L'elevata sensibilità in DWI (*Diffusion Weighted Images*) nella diagnosi dell'ischemia è connessa all'alterazione dei processi diffusivi molecolari durante l'evoluzione temporale della patologia ischemica. A causa del mancato afflusso di sangue nella regione colpita, il ridotto rifornimento energetico e di ossigeno interrompe a livello cellulare il funzionamento delle pompe sodio-potassio. A ciò fa seguito la comparsa dell'edema citotossico durante il quale le cellule si rigonfiano di acqua a discapito del liquido extracellulare. Il tutto comporta una riduzione del coefficiente di diffusione nella zona ischemica. La diffusione intracellulare, infatti, è minore di quella extracellulare a causa della presenza di ostacoli costituiti dalla membrana cellulare e dalle varie strutture intracitoplasmatiche. La riduzione del coefficiente di diffusione giustifica le iperintensità che si osservano in DWI in regioni ischemiche in fase iperacuta. Successivamente alla fase acuta si ha lo sviluppo dell'edema vasogenico con conseguente aumento del liquido extracellulare e possibilità di rilevare l'ischemia anche in immagini RM T₂ pesate. Nella fase subacuta si ha, infine, un ulteriore sviluppo dell'edema vasogenico e la successiva necrosi cellulare con disgregamento delle membra-

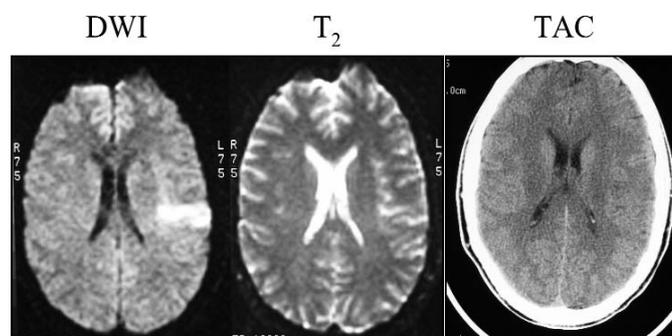


Fig.3: Lesione ischemica in fase iperacuta. Le immagini RM T₂ pesate e TAC non sono in grado di evidenziare alcuna alterazione di segnale o morfologica mentre in DWI, già nelle prime ore, la lesione ischemica appare come un'iperintensità nella regione frontale sinistra.

ne cellulari. Nella fase cronica il coefficiente di diffusione tende a risalire a livelli normali per poi stabilizzarsi a valori prossimi a quelli dell'acqua libera quando si forma la poroencefalia. In tale fase la lesione appare ipointensa in DWI ed iperintensa in immagini T₂ pesate. Data la diversa mobilità molecolare nella fase acuta e nella fase cronica le immagini pesate in diffusione consentono di discriminare lesioni recenti da lesioni datate (Fig.4).

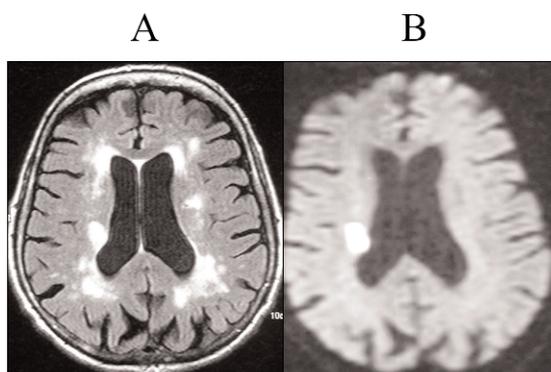


Fig.4: Immagini RM relative a lesioni ischemiche multiple. L'immagine RM T₂ pesata acquisita con sequenza FLAIR (A) mostra multiple lesioni focali iperintense di natura post-ischemica nella sostanza bianca periventricolare e delle corone radiate. Tale immagine convenzionale non rende possibile una datazione delle varie lesioni. L'immagine pesata in diffusione (B) consente di discriminare tra le varie focalità quella di più recente insorgenza. Le lesioni croniche sono infatti iso-ipointense mentre l'unica lesione di recente comparsa a livello del terzo posteriore della corona radiata destra appare iperintensa per la riduzione del coefficiente di diffusione causata dalla comparsa dell'edema citotossico.

Quanto avviene nel caso dell'ischemia cerebrale evidenzia un aspetto generale inerente alle potenzialità dell'*imaging* di diffusione mediante RM rispetto alla TAC e alla RM convenzionale. Immagini pesate in diffusione sono in grado di rilevare alterazioni precoci a carattere più prettamente funzionale quando ancora non sono presenti modificazioni di tipo strutturale secondarie al processo patologico. Nonostante una risoluzione spaziale dell'ordine del millimetro il segnale in DWI è connesso molto strettamen-

te agli effetti degli spostamenti microscopici, mediati a livello di singolo *voxel*, delle molecole di acqua durante il loro moto diffusivo. Ciò rende ragione della sempre maggiore importanza che l'*imaging* di diffusione sta rivestendo in relazione allo studio e alla diagnosi precoce delle malattie degenerative del sistema nervoso centrale.

Studi quantitativi di diffusione molecolare possono essere effettuati, in prima approssimazione, elaborando *voxel a voxel* due DWI pesate in diffusione lungo la stessa direzione ma acquisite a valori di *bvalue* differenti (*b*₁, *b*₂) per ricavare mappe del coefficiente di diffusione apparente (ADC):

$$ADC = \frac{1}{b_2 - b_1} \ln \left(\frac{S(b_1)}{S(b_2)} \right) \quad (9)$$

dove *S(b*₁) e *S(b*₂) rappresentano i segnali delle due immagini acquisite a *bvalue* differenti. Ciò che si misura non è un coefficiente di diffusione su scala locale ma un coefficiente di diffusione media all'interno di ogni *voxel*. Si sottolinea, inoltre, che tale coefficiente di diffusione misura esclusivamente la diffusione lungo la direzione del gradiente di diffusione applicato che può non essere la stessa in tutte le direzioni come avviene nel caso di mezzi anisotropi. Per questi motivi negli studi di diffusione mediante RM il coefficiente di diffusione dei tessuti biologici viene denominato ADC (*Apparent Diffusion Coefficient*). Le mappe ADC, analogamente a quanto avviene per le altre misurazioni che si basano sull'*imaging* di diffusione mediante RM, rappresentano una parametrizzazione a livello macroscopico dei processi diffusivi che avvengono a livello microscopico in analogia con quanto effettuato dai meteorologi per descrivere i processi atmosferici su una scala molto maggiore di quella relativa ai processi fisici locali¹⁷. I valori di ADC medi del parenchima cerebrale sono dell'ordine di 1 x 10⁻³ mm²/sec e sono inferiori a quelli dell'acqua libera alla temperatura corporea (3 x 10⁻³ mm²/sec). Ciò è dovuto alla presenza delle strutture e delle membrane cellulari che ostacolano la libera diffusione nei tessuti biologici¹⁸ (Fig.5). Misurazioni di ADC possono essere utili in campo medico per seguire

nel tempo l'evoluzione di particolari patologie o correlare alterazioni del coefficiente di diffusione con la gravità del processo patologico.

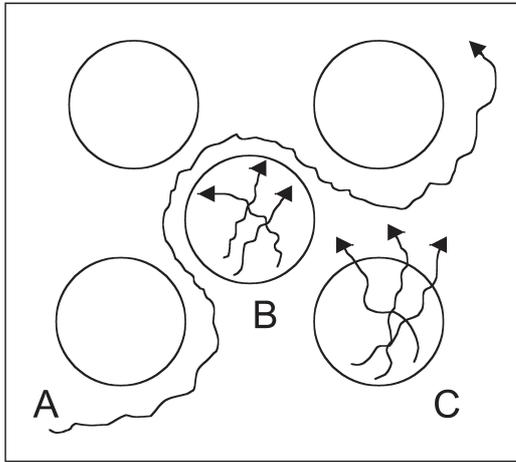


Fig.5: Diffusione molecolare nei tessuti biologici. La libera diffusione delle molecole di acqua è impedita (B,C) dalla presenza delle varie membrane cellulari o ostacolata (A) a seguito del cammino tortuoso che devono seguire le singole molecole durante il loro moto diffusivo.

Diffusion Tensor Imaging (DTI)

Una descrizione quantitativa completa dei processi diffusivi, svincolata dai limiti di direzionalità delle mappe ADC, si basa necessariamente sulla conoscenza esatta del tensore di diffusione (D). Risolvendo l'equazione di Bloch per mezzi diffusivi (eq.3) in relazione a una generica DWI si ottiene¹⁹:

$$\ln\left(\frac{S(\mathbf{b})}{S_0}\right) = -\sum_{i,j=1}^3 b_{ij} D_{ij} \quad (10)$$

dove $S(\mathbf{b})$ è il segnale dell'immagine pesata in diffusione, S_0 il segnale dell'immagine in assenza di pesatura in diffusione, D_{ij} gli elementi del tensore di diffusione e b_{ij} gli elementi della matrice \mathbf{b} denominata *b-matrix*²⁰:

$$b_{ij} = \int_0^{TE} k_i(\tau) k_j(\tau) d\tau \quad (11)$$

con TE tempo di eco della sequenza RM impiegata e $k_{(t)}$ definito come nell'equazione (5). Il metodo per ricavare il tensore di diffusione si basa sull'acquisizione di un'immagine non pesata in diffusione e di un minimo di

sei DWI pesate in diffusione lungo direzioni non coplanari. I sei elementi indipendenti del tensore di diffusione possono essere determinati, *voxel a voxel*, mediante regressione multipla dei dati acquisiti²¹. Il tensore di diffusione ammette una conveniente ed intuitiva rappresentazione geometrica consistente nell'ellissoide di rotazione (ER) associato al tensore (Fig.6). La superficie dell'ER individua i punti in cui si ha la stessa probabilità di trovare una molecola di acqua, inizialmente posizionata al centro dell'ellissoide, dopo un determinato tempo di diffusione. Nel caso di diffusione isotropa l'ellissoide coincide semplicemente con una sfera il cui raggio è proporzionale alla radice del coefficiente di diffusione. Se la diffusione è anisotropa l'ellissoide risulta, invece, allungato nella direzione di massima mobilità molecolare.

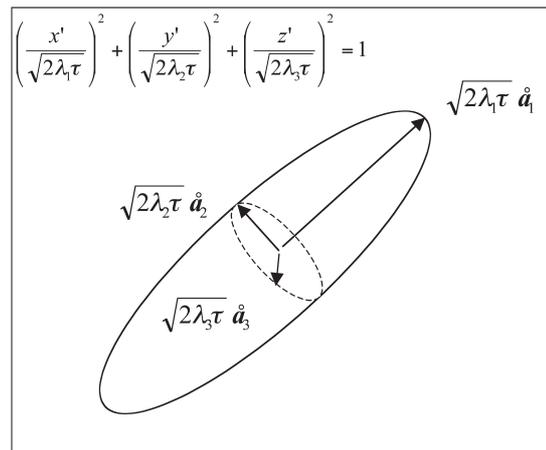


Fig.6: Ellissoide di rotazione (ER) associato al tensore di diffusione. La superficie dell'ER individua i punti in cui si ha la stessa probabilità di trovare una molecola, inizialmente posizionata al centro dell'ellissoide, dopo un tempo t di diffusione. l_i e e_i sono rispettivamente gli autovalori e gli autovettori del tensore di diffusione.

Con il termine *Diffusion Tensor Imaging*²² (DTI) si indicano la misurazione del tensore di diffusione mediante RM e la successiva analisi e visualizzazione delle informazioni in esso contenute in termini di autovettori (e_i) e autovalori (l_i). Tali informazioni possono essere visualizzate in 2D o 3D mediante opportune mappe o ricostruzioni tridimensionali. Tra le principali visualizzazioni 2D rientrano le mappe di *Mean Diffusivity* e le

mappe di *indici di diffusione anisotropa*. Le visualizzazioni 3D riguardano invece essenzialmente gli studi di *Fiber Tracking*²³.

L'indice del tensore di diffusione che maggiormente si presta dal punto di vista fisico a quantificare i processi di diffusione molecolare, senza i limiti di direzionalità delle mappe ADC, è la *Mean Diffusivity* (MD):

$$MD = \frac{\sum_{i=1}^3 \lambda_i}{3} = \frac{\text{Traccia}(\underline{D})}{3} \quad (12)$$

Gli autovalori del tensore di diffusione coincidono con gli ADC lungo le direzioni individuate dagli assi principali dell'ellissoide di rotazione associato al tensore. La MD, quindi, rappresenta il coefficiente di diffusione medio lungo tre determinate direzioni mutuamente ortogonali. La *Mean Diffusivity* è per definizione un invariante per rotazione del tensore di diffusione. Gli invarianti per rotazione offrono il vantaggio di essere indipendenti dal posizionamento e dall'orientamento del paziente all'interno dell'apparecchiatura RM. Ciò consente di confrontare misurazioni effettuate in tempi diversi o eventualmente su apparecchiature differenti.

In ambito neurofisiologico particolare interesse riveste lo studio dei fasci di fibre di sostanza bianca (FSB). Le conoscenze in tale campo non sono ancora del tutto complete e quanto noto deriva essenzialmente da studi di anatomia patologica. Una precisa descrizione anatomica delle diramazioni dei singoli fasci consentirebbe di evidenziare le mutue connessioni tra i differenti centri funzionali del sistema nervoso centrale. I FSB, inoltre, possono essere coinvolti direttamente o indirettamente in molti dei quadri patologici dell'encefalo. Al momento il DTI si contraddistingue per essere l'unica metodica *non invasiva* per lo studio *in vivo* delle connessioni e della funzionalità dei FSB. Una caratteristica strutturale dei fasci di fibre è quella di essere, al contrario della sostanza grigia e del CSF (*Cerebral Spinal Fluid*), anisotropi dal punto di vista della diffusione. La diffusione lungo l'asse principale di una fibra risulta essere tre-cinque volte superiore a quella nella direzione ortogonale. L'anisotropia dei FSB è con-

nessa essenzialmente alla presenza del rivestimento mielinico e soprattutto alla struttura coerente e direzionale delle singole fibre che compongono i FSB²⁴. L'anisotropia dei fasci di fibre di sostanza bianca può essere sfruttata per mettere a punto un'analisi di DTI mirata ad un loro studio specifico. L'idea di base è quella di realizzare mappe di opportuni indici (adimensionali) di diffusione anisotropa che siano *invarianti* per rotazione. Tramite tali indici è possibile descrivere e quantificare il grado di anisotropia delle varie strutture anatomiche dal punto di vista della diffusione molecolare²⁵.

I principali indici di diffusione anisotropa sono la *Fractional Anisotropy* (FA) ed il *Lattice Index* (LI). La *Fractional Anisotropy* è un indice *intravoxel* definito come:

$$FA = \frac{\sqrt{3}}{\sqrt{2}} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - MD)^2 + (\lambda_2 - MD)^2 + (\lambda_3 - MD)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}} \quad (13)$$

dove MD è la *Mean Diffusivity* (eq.12). La FA è proporzionale alla deviazione standard degli autovalori del tensore di diffusione e misura la parte antisimmetrica del tensore che rappresenta la frazione di anisotropia contenuta in \underline{D} . La *Fractional Anisotropy* è compresa fra zero (isotropia) e uno (massima anisotropia). Il LI è un indice *intervoxel* che affronta il problema della quantificazione dell'anisotropia da un punto di vista differente rispetto a quello della FA. Per effetto del rumore l'ellissoide di rotazione associato al tensore di diffusione misurato in un *voxel* di una regione a diffusione isotropa non sarà esattamente una sfera. L'orientazione spaziale dei singoli ellipsoidi sarà comunque scorrelata rispetto a quella degli ER dei *voxel* vicini. In un *voxel* di un mezzo a diffusione anisotropa l'ellissoide associato al tensore di diffusione risulterà allungato lungo una direzione privilegiata (massima mobilità molecolare). Tale direzione sarà, inoltre, correlata con quella degli ellipsoidi dei *voxel* vicini. Il *Lattice Index* è un indice di diffusione anisotropa che misura il grado di coerenza direzionale dell'ellissoide di un *voxel* rispetto a quello dei *voxel* vicini. Considerando i seguenti prodotti tensoriali:

$$\underline{D} : \underline{D}' = \sum_{i,j=1}^3 (\sqrt{\lambda_i} \hat{a}_i \cdot \sqrt{\lambda_j} \hat{a}'_j) \quad (15)$$

$$\underline{\mathbf{D}} \circ \underline{\mathbf{D}}' = \underline{\mathbf{D}} : \underline{\mathbf{D}}' - \frac{1}{3} \text{Traccia}(\underline{\mathbf{D}}) \text{Traccia}(\underline{\mathbf{D}}') \quad (16)$$

il LI è definito come:

$$LI = \frac{\sum_{n=1}^8 a_n (LI)_n}{\sum_{n=1}^8 a_n} \quad (17)$$

dove:

$$(LI)_n = \sqrt{\frac{3}{8}} \frac{\sqrt{\underline{\mathbf{D}} \circ \underline{\mathbf{D}}_n}}{\sqrt{\underline{\mathbf{D}} : \underline{\mathbf{D}}_n}} + \frac{3}{4} \frac{\underline{\mathbf{D}} \circ \underline{\mathbf{D}}_n}{\sqrt{\underline{\mathbf{D}} : \underline{\mathbf{D}}_n} \sqrt{\underline{\mathbf{D}}_n : \underline{\mathbf{D}}_n}} \quad (18)$$

La sommatoria su n è riferita agli otto *voxel* primi vicini del *voxel* di riferimento rispetto al quale si calcola il LI mentre gli a_n sono fattori di peso che valgono 1 per i primi vicini che hanno in comune una sola faccia con il *voxel* di riferimento e $1/\sqrt{2}$ negli altri casi. Il *Lattice Index* è compreso fra zero (isotropia) e uno (massima anisotropia). Il LI e la FA, pur descrivendo entrambi quantitativamente la diffusione anisotropa, non contengono esattamente le stesse informazioni e potenzialità. In particolare la FA può risultare più sensibile ad alterazioni soprattutto

non estese e localizzate. Lo *smoothing* con i *voxel* primi vicini ed il fatto di utilizzare tutte le informazioni (autovalori e autovettori) contenute nel tensore di diffusione forniscono al LI un elevato SNR.

Nelle mappe degli indici di diffusione anisotropa le zone caratterizzate da un maggiore grado di anisotropia (FSB) risultano iperintense e le diramazioni dei principali fasci di fibre appaiono bene definite. L'informazione quantitativa contenuta nelle mappe di FA e LI consente di studiare le singole strutture in funzione del rispettivo grado di anisotropia (Fig.7). Ciò risulta di particolare rilievo in alcune importanti patologie a carico del sistema nervoso centrale (Sclerosi Multipla, Sclerosi Laterale Amiotrofica, M. di Parkinson, M. di Alzheimer) in cui i valori degli indici di diffusione anisotropa risultano significativamente alterati rispetto alla norma anche negli stadi precoci della malattia²⁶⁻²⁹.

Le informazioni direzionali contenute nel tensore di diffusione possono essere visualizzate in 3D mediante analisi di *Fiber Tracking* (Fig.8). Assumendo che in un *voxel* la direzione dell'autovettore del tensore di diffusione relativo all'autovalore massimo

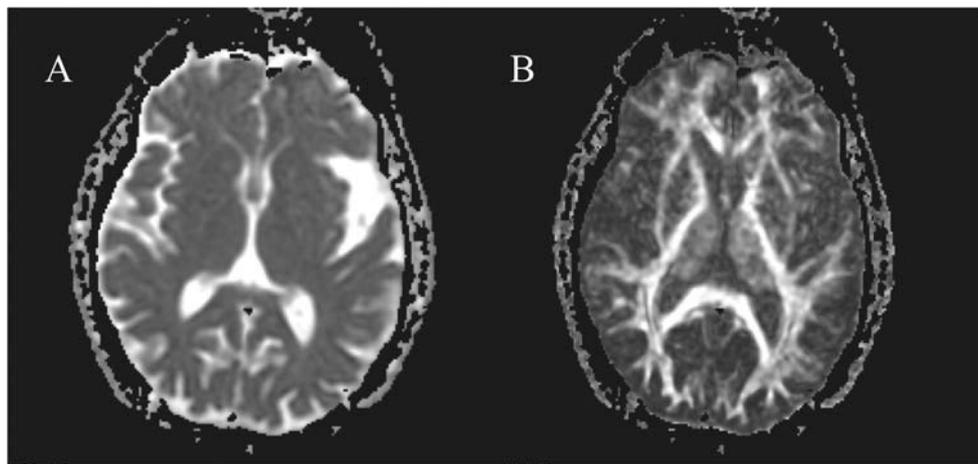


Fig.7: Immagini di DTI relative a mappe di *Mean Diffusivity* (MD) e *Fractional Anisotropy* (FA). Le mappe sono state ottenute elaborando immagini DWI pesate in diffusione lungo 25 direzioni non coplanari a $b\text{-value} = 1000 \text{ sec/mm}^2$. Nelle mappe di *Mean Diffusivity* (A) le regioni a maggiore diffusione (CSF) appaiono iperintense: i ventricoli presentano valori di MD dell'ordine di $3\text{-}3.3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$ mentre nella sostanza grigia e nella sostanza bianca si hanno valori di MD pari a $0.68\text{-}0.74 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$. Nelle mappe di *Fractional Anisotropy* (B) i fasci di fibre di sostanza bianca sono iperintensi. Particolarmente evidenti e definiti risultano i fasci di fibre del corpo calloso (FA = 0.71-0.74) e dei tratti corticospinali (FA = 0.63-0.66).

rappresenti la direzione preferenziale di un fascio di fibre è possibile ricostruire nello spazio le diramazioni dei principali fasci di fibre. La ricostruzione del cammino di una fibra a partire dalla conoscenza locale del tensore di diffusione rappresenta un problema inverso che può essere risolto mediante opportuni algoritmi una volta stabilito, sulla base delle conoscenze anatomiche, l'inizio e la fine del fascio di fibre. I principali algoritmi di ricostruzione comprendono metodi di "line propagation" e di "energy minimization"³⁰⁻³¹. Nel primo caso si sfruttano solamente le informazioni locali del tensore di diffusione di un voxel per ricostruire passo a passo il percorso delle fibre. Nel secondo caso si considerano anche i voxel vicini per definire una funzione energetica globale la cui minimizzazione determina il cammino più probabile seguito da una fibra che unisce due particolari voxel distinti. Il *Fiber Tracking* si associa al fMRI³² (*functional Magnetic Resonance Imaging*) per quanto concerne l'individuazione dei centri di attivazione del sistema nervoso centrale e la descrizione anatomica della rete di connessione neuronale.



Fig.8: *Fiber Tracking* relativo ai fasci di fibre di sostanza bianca del corpo calloso. La ricostruzione 3D dei fasci di fibre si basa sull'elaborazione di immagini DWI pesate in diffusione lungo 25 direzioni non coplanari con $bvalue = 1000 \text{ sec/mm}^2$ e voxel isotropico.

In conclusione, studi di diffusione mediante RM rappresentano una fondamentale metodica di indagine complementare alla diagnostica convenzionale. Ciò deriva essenzialmente dalla possibilità di sfruttare le molecole di acqua durante il loro moto diffusivo come tracciante endogeno per sondare la struttura dei tessuti biologici a livello microscopico. Studi di DTI rappresentano attualmente l'unico mezzo per lo studio, *in vivo* e in maniera del tutto *non invasiva*, dell'architettura funzionale del sistema nervoso centrale.

Bibliografia

- [1] A. Einstein. *Investigations on the theory of Brownian motion*. Furthe & Cowper (1956).
- [2] D. Le Bihan. *Diffusion and Perfusion Magnetic Resonance Imaging. Applications to functional MRI*. Raven - Press (1995).
- [3] J.W. Hennel, J. Klinowski. *Fundamentals of Nuclear Magnetic Resonance*. Longman Scientific & Technical (1993).
- [4] E.M. Haacke, R.W. Brown, M.R. Thomson, R. Venkatesen. *Magnetic Resonance Imaging: physical principles and sequence design*. Wiley - Cloth (1999).
- [5] P.J. Basser, J. Mattiello, D. Le Bihan. *Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin-echo*. J Magn Reson B 1994; 103: 247-254.
- [6] R. Turner, M.K. Stehling, F. Schmitt. *Echo Planar Imaging: theory, technique and application*. Springer (1998).
- [7] E. Stejskal, J.E. Tanner. *Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time dependent field gradient*. J Chem Phys 1954; 42: 288-292.
- [8] H.C. Torrey. *Bloch equations with diffusion terms*. Physical Review 1956; 104: 563-565.
- [9] G. Dal Pozzo. *Compendio di Risonanza Magnetica*. Utet (2001).
- [10] T.E. Conturo, N.F. Lori, T.S. Cull, E. Akbudak, A.Z. Snyder, J.S. Shimony, R.C. McKinstry, H. Burton, M.E. Raichle. *Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain*. Proc Natl Acad Sci USA 1999; 96: 10422-10427.
- [11] M.A. Horsfield, D.K. Jones. *Applications of diffusion weighted and diffusion tensor MRI to white matter diseases - a review*.

- NMR Biomed 2002; 15: 570-577.
- [12] J. Neil, J. Miller, P. Mukherjee, P.S. Huppi. *Diffusion tensor imaging of normal and injured developing human brain - a technical review*. NMR Biomed 2002; 15: 543-552.
- [13] J.M. Provenzale, R. Jahan, T.P. Naidich, A.J. Fox. *Assessment of the patient with hyperacute stroke: imaging and therapy*. Radiology 2003; 229: 347-359.
- [14] R.G. Gonzalez, P.W. Schaefer, F.S. Buonanno, L.H. Schwamm, R.F. Budzik, G. Rordorf, B. Wang, A.G. Sorensen, W.J. Koroshetz. *Diffusion-weighted MR imaging: diagnostic accuracy in patients imaged within 6 hours of stroke symptom onset*. Radiology 1999; 210: 155-162.
- [15] P.W. Schaefer, Y. Ozsunar, J. He, L.M. Hamberg, G.J. Hunter, A.G. Sorensen, W.J. Koroshetz, R.G. Gonzalez. *Assessing tissue viability with MR diffusion and perfusion imaging*. AJNR Am J Neuroradiol 2003; 24: 436-443.
- [16] J.V. Guadagno, E.A. Warburton, F.I. Aigbirhio, P. Smielewski, T.D. Fryer, S. Harding, C.J. Price, J.H. Gillard, T.A. Carpenter, J.C. Baron. *Does the acute diffusion-weighted imaging lesion represent penumbra as well as core? A combined quantitative PET/MRI voxel-based study*. J Cereb Flow Metab 2004; 24: 1249-1254.
- [17] P. Bougeault, J.F. Geleyn. *Some problems of closure assumption and scale dependency in the parameterization of moist deep convection for numerical weather prediction*. Meteorol Atmos Phys 1988; 40: 123-135.
- [18] D.G. Norris. *The effects of microscopic tissue parameters on the diffusion weighted magnetic resonance imaging experiment*. NMR Biomed 2001; 14: 77-93.
- [19] P.J. Basser, J. Mattiello, D. Le Bihan. *MR diffusion tensor spectroscopy and imaging*. Biophys J 1994; 66: 259-267.
- [20] J. Mattiello, P.J. Basser, D. Le Bihan. *Analytical expression for the b matrix in NMR diffusion imaging and spectroscopy*. J Magn Reson A 1994; 108: 131-141.
- [21] P.J. Basser, D.K. Jones. *Diffusion-tensor MRI: theory, experimental design and data analysis*. NMR Biomed 2002; 15: 456-467.
- [22] D. Le Bihan, J.F. Mangin, C. Poupon, C.A. Clark, S. Pappata, N. Molko, H. Chabriat. *Diffusion tensor imaging: concepts and applications*. J Magn Reson Imaging 2001; 13: 534-546.
- [23] S. Mori, B.J. Crain, V.P. Chacko, P.C. Van Zijl. *Three dimensional tracking of axonal projections in the brain by magnetic resonance imaging*. Ann Neurol 1999; 45: 265-269.
- [24] C. Beaulieu. *The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review*
- [25] C. Pierpaoli, P.J. Basser. *Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy*. Magn Reson Med 1996; 36: 893-906.
- [26] C.M. Ellis, A. Simmons, D.K. Jones, J. Bland, J.M. Dawson, M.A. Horsfield, S.C. Williams, P.N. Leigh. *Diffusion tensor MRI Assesses corticospinal tract damage in ALS*. Neurology 1999; 53: 1051-1058.
- [27] R. Bammer, M. Augustin, S. Strasser-Fuchs, T. Seifert, P. Kapeller, R. Stollberger, F. Ebner, H.P. Hrtung, F. Fazekas. *Magnetic resonance diffusion tensor imaging for characterizing diffuse and focal white matter abnormalities in multiple sclerosis*. Magn Reson Med 2000; 44: 583-591.
- [28] M. Bozzali, A. Falini, M. Franceschi, M. Cercignani, M. Zuffi, G. Scotti, G. Comi, M. Filippi. *White matter damage in Alzheimer's disease assessed in vivo using diffusion tensor magnetic resonance imaging*. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2002; 72: 742-746.
- [29] M.F. Schocke, K. Seppi, R. Esterhammer, C. Kremser, K.J. Mair, B.V. Czermak, W. Jaschke, W. Poewe, G.K. Wenning. *Trace of diffusion tensor differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy and Parkinson's disease*. Neuroimage 2004; 21: 1443-1451.
- [30] S. Mori, P.C. Van Zijl. *Fiber tracking: principles and strategies - a technical review*. NMR Biomed 2002; 15: 468-480.
- [31] P.J. Basser, S. Pajevic, C. Pierpaoli, J. Duda, A. Aldroubi. *In vivo fiber tractography using DT-MRI data*. Magn Reson Med 2000; 44: 625-632.
- [32] R.B. Buxton. *Principles of functional Magnetic Resonance*. Hardback - Cambridge University Press (2002).



GE Medical Systems

press information



GE HEALTHCARE PRESENTA IL PRIMO SISTEMA TOTALMENTE INTEGRATO PER L'ECOGRAFIA CARDIOVASCOLARE IN 4D
Vivid 7 Dimension è in grado di incrementare notevolmente l'affidabilità delle diagnosi delle patologie cardiache

MONACO DI BAVIERA (30 agosto 2004) – In data odierna, GE Healthcare ha presentato il nuovo per l'ecografia cardiovascolare *Vivid 7 Dimension*, il primo sistema totalmente integrato, che consente l'esecuzione di indagini diagnostiche multidimensionali, in tempo reale e in 4D. *Vivid 7 Dimension*, l'"ultimo nato" della famiglia *Vivid*, fornisce nuovi strumenti per individuare e diagnosticare le patologie cardiache, come, ad esempio, l'insufficienza cardiaca.

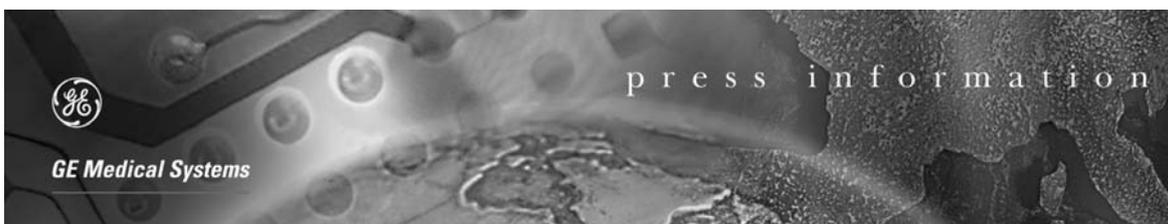
Vivid 7 Dimension offre nuove tecniche di acquisizione, ricostruzione e analisi dei dati ecocardiografici, che consentono la visualizzazione contemporanea di immagini acquisite su più piani anatomici. Di conseguenza, oltre a consentire un miglioramento della produttività clinica, *Vivid 7 Dimension* permette di individuare e diagnosticare in maniera più accurata patologie che, con ogni probabilità, sarebbero state difficilmente rilevabili in passato. Grazie a una gamma più ampia di funzioni operative, *Vivid 7 Dimension* può contribuire a una migliore gestione dei pazienti affetti da patologie cardiovascolari e potenziare al contempo l'affidabilità diagnostica.

"*Vivid 7 Dimension* è la prova della nostra leadership nel settore e dell'impegno per l'innovazione continua in campo ecografico," ha dichiarato Omar Ishrak, Presidente e CEO della divisione *Ultrasound* di GE Healthcare. "L'impatto dell'*imaging* multi-dimensionale sull'affidabilità diagnostica, sulla produttività e di conseguenza sul miglioramento del trattamento dei pazienti dimostra la straordinaria potenzialità attuale e futura della piattaforma *Vivid*."

La vasta gamma di opzioni operative, tra le quali l'*imaging* parametrico e strumenti quantitativi esclusivi, è resa possibile dalla piattaforma *Vivid software based* per l'acquisizione e l'elaborazione di dati grezzi. Il sistema risulta ineguagliabile a livello di funzionalità e produttività.

James Thomas, Direttore del Reparto di Imaging Cardiovascolare alla Cleveland Clinic ha dichiarato: "L'*imaging* multi-dimensionale potrebbe dimostrarsi un eccellente strumento per incrementare la produttività nell'ambulatorio di ecografia. La possibilità di ottenere immagini in modalità bianco e nero, colori, *Doppler* e 4D con un unico trasduttore potrebbe abbreviare i tempi di esecuzione degli esami ed aumentare il numero di dati diagnostici acquisiti."

Grazie a una condivisione più efficiente dei dati diagnostici, i medici possono sfruttare formati "*user-friendly*" e aumentare contemporaneamente la produttività in



tutte le modalità dell'esame ecografico standard. *Vivid 7 Dimension* offre prestazioni all'avanguardia, un nuovo livello di qualità dell'immagine e di funzionalità nelle applicazioni, oltre che nuovi strumenti clinici fra cui:

Imaging Multi-dimensionale – tecnologia di acquisizione immagini che consente di visualizzare contemporaneamente ed in tempo reale fino a tre piani di scansione in modalità bianco e nero, colori e *Doppler* al fine di ridurre in misura significativa i tempi dell'esame ed al tempo stesso visualizzare un maggior numero di segmenti miocardici durante test provocativi e procedure standard.

Imaging in 4D – visualizzazione in tempo reale delle strutture cardiache in 3D per ottenere maggiori informazioni sulla funzionalità e per meglio comprendere le strutture anatomiche e cardiache.

Valutazione della sincronia cardiaca in 4D (TSI) – modello di studio dinamico della sincronia di attivazione dei segmenti cardiaci ottenuta mediante *l'imaging* parametrico in 4D nel medesimo ciclo cardiaco per meglio comprendere e comunicare le condizioni di funzionalità del muscolo. Formato di refertazione supplementare "bull's eye" per rappresentare il grado di dissincronia in un formato più facilmente interpretabile.

Blood Flow Imaging (BFI) – modalità di *imaging* vascolare che consente una comprensione ed una delineazione migliore della circolazione sanguigna nei vasi.

GE Healthcare

GE Healthcare è uno dei leader mondiali nei settori delle apparecchiature e delle tecnologie medicali, *healthcare services* e *information technology* con un fatturato di 10 miliardi di euro a livello mondiale. Propone una vasta gamma di soluzioni comprendente strumenti di *networking* e di gestione della produttività (RIS PACS), sistemi per la gestione dei dati clinici, sistemi di monitoraggio pazienti, *imaging* chirurgico e vascolare, sistemi per radiografie tradizionali e digitali, sistemi per *l'imaging* dentale, tomografia computerizzata, tomografia ad emissione di positroni, PET-TC, risonanza magnetica, ecografia e densitometria ossea, medicina nucleare, sistemi per anestesia, sistemi per terapia intensiva, la ventilazione assistita, la rianimazione ed una gamma completa di prodotti, servizi ed accessori. Da oltre cento anni, gli operatori della sanità di tutto il mondo si affidano a GE Healthcare per l'alta qualità e l'efficienza delle tecnologie e dei servizi.

GE Healthcare opera in più di 100 Paesi con più di 30.000 dipendenti nel mondo.

Per ulteriori informazioni, visitare il sito Web di GE Healthcare www.gemedical.com.

Trattamento del melanoma coroidale mediante protonterapia a Nizza

Pierre Chauvel³, Stefania Donadio¹, Nicole Iborra³, Carlo Mosci²,
 Maria Antonietta Penco¹, Sandro Squarcia¹

¹Laboratorio di Fisica e Statistica Medica - Dipartimento di Fisica, Genova, Italy

²Centro di Oncologia Oculare - Divisione Oculistica Ospedale Celesia ASL 3, Genova, Italy

³Centre Antoine Lacassagne Cyclotron Biomédical, Nice, France

Introduzione

La patologia oncologica oculare rappresenta un capitolo importante dell'oftalmologia e individua, nell'occhio nell'adulto, tre principali affezioni tumorali: il melanoma uveale, le metastasi endoculari, l'emangioma della coroide, mentre il retinoblastoma è il tumore più significativo in età pediatrica.

Di tutte queste patologie il melanoma è la più frequente e quella con maggior importanza clinica, rappresentando circa 2.5% del totale delle neoplasie umane. L'incidenza annua del melanoma in ambito europeo è di 7.5 casi per milione di abitanti [1] e quindi si stimano in Italia circa 350-400 nuovi casi ogni anno.

Il trattamento di tale patologia è cambiato notevolmente negli ultimi 20 anni, passando dall'intervento radicale di enucleazione dell'occhio, che era e rimane il migliore e più efficiente trattamento per il melanoma oculare, ai trattamenti conservati, che offrono una miglior qualità di vita. Questi sono effettuati in minima parte per via chirurgica e prevalentemente mediante radioterapia, specialmente per melanomi coroidali di piccole dimensioni [2], sia con placche radioattive (¹⁰⁶Ru o ¹²⁵I) [3-5], che con particelle accelerate [6-7].

L'utilizzo della protonterapia come trattamento conservativo conformazionale del melanoma coroidale è ormai codificato [8] e risulta essere uno dei metodi migliori per trattare questa patologia che, pur con bassa incidenza statistica, risulta fortemente correlata a forme di metastasi epatica con effetti infausti [9].

Questa terapia, propagandata in Italia

dalla Fondazione TERA [10], ha assunto un particolare interesse dopo che è entrato in funzione due anni fa il primo centro italiano di protonterapia oculare presso i Laboratori Nazionali del Sud dell'INFN di Catania (Progetto CATANA) [11].

Negli anni passati i pazienti italiani hanno usufruito di Centri esteri, sia per trattamenti con protoni (Berlino in Germania, PSI-Villigen in Svizzera, Clatterbridge in Inghilterra, Orsay e Nizza in Francia), sia per trattamenti con ioni (Darmstadt in Germania), ancora più specifici dei protoni. Oltreoceano i centri sono circa una ventina per lo più concentrati negli Stati Uniti e in Giappone.

Il trattamento

Il *Genoa Ocular Oncology Group* (GOOG), gruppo interdisciplinare di lavoro formato da oculisti (Centro di Oncologia Oculare dell'ASL 3 Genovese) e da fisici universitari che si occupano di informatica e statistica medica [12], ha instaurato da oltre 12 anni con il *Centre Antoine Lacassagne Cyclotron Biomedical* di Nizza, una stretta collaborazione finalizzata al trattamento dei tumori oculari. In questo periodo oltre 300 pazienti affetti da melanoma oculare provenienti da tutte le regioni italiane sono stati sottoposti a radioterapia con protoni a Nizza [13].

Il metodo di lavoro del GOOG consiste, come prima fase, in una visita specialistica effettuata dall'oculista, per la diagnosi dell'affezione e la scelta della terapia ottimale. Si procede poi, per i pazienti per i quali il trattamento con protoni risulta essere il più adeguato, con la preparazione chirurgica mediante l'inserimento di *clip* di tantalio per

la delimitazione della zona tumorale da parte della stessa *equipe* che ha effettuato la visita oftalmologica. Entrambe queste fasi vengono svolte presso il Centro di Oncologia Oculare della Divisione Oculistica dell'Ospedale Celesia dell'ASL3 di Genova.

Durante la terza fase, quella del trattamento, che avviene normalmente entro un mese dalla rivelazione del tumore, il paziente, ricevuta l'autorizzazione dalla competente ASL, si reca a Nizza per il trattamento, della durata di due settimane. Il paziente viene alloggiato in un servizio "alberghiero" di accoglienza, che può ospitare anche un accompagnatore, e di lì giornalmente viene trasportato al Centro di Radioterapia per le simulazioni e il trattamento.

Durante la prima settimana, di simulazione, vengono preparati la maschera personalizzata in materiale termoplastico e il collimatore in ottone per la definizione *xy* del tumore. Viene preparato il piano di trattamento dettagliato, consistente nell'adattamento del fascio, nella rilevazione delle *clip* e nella modellizzazione dell'occhio e del tumore mediante il programma EYEPLAN [14]. Il paziente viene istruito su come sarà effettuato il trattamento,

Nella seconda settimana viene controllato, in presenza dell'oftalmologo che ha posizionato le *clip*, il piano di trattamento stabilito dal fisico e dal radioterapista e viene effettuato il trattamento vero e proprio, somministrando al paziente 60 Gy cobalto-equivalenti, frazionati in quattro giorni differenti, di 15 Gy ciascuno. Ciascuna sessione della terapia con protoni dura 15 secondi ed è assolutamente indolore. Durante il trattamento il paziente è posizionato su una sedia sterotassica, la cui posizione è determinabile con l'accuratezza di 0.1 mm nelle tre direzioni, e il capo viene immobilizzato mediante una maschera termoplastica e un "morso" interdentale.

Prima dell'irraggiamento vengono controllate, mediante radiografia, la posizione corretta delle *clip* di tantalio finché non è verificata la perfetta corrispondenza con il piano di trattamento e non è stata individuata la posizione balistica ottimale. A seconda delle

necessità vengono adottati sistemi per ridurre gli effetti collaterali dei protoni alle strutture oculari non coinvolte dal tumore, pur mantenendo una dose al 100% sul tumore stesso (riduzione del *safety margin* a 1.5 mm, utilizzo di *wedge filter*, applicazioni di *bolus gel* per omogeneizzare l'entrata del fascio di protoni sull'occhio).

Per registrare i dati della prima visita, dei parametri del trattamento e delle visite di *follow-up*, normalmente ogni 6 mesi per i primi 5 anni (limite oncologico) e ogni 9-12 mesi successivamente, le informazioni sono immagazzinate in una base di dati mediante una cartella clinica informatizzata costruita "ad hoc" [15]. Le informazioni così memorizzate possono essere visualizzate e trasmesse durante ogni passo che il GOOG compie, con lo scopo finale di poter valutare, ed eventualmente ottimizzare, ogni procedura durante tutto il percorso del trattamento. Il sistema infatti permette al medico oftalmologo, al fisico sanitario e al radioterapista di visualizzare e di aggiornare i dati e le immagini di ciascun paziente sia durante il trattamento che nel *follow-up* successivo.

Le variabili più significative, oltre l'anagrafica, sono la forma, la localizzazione e la descrizione del tumore, il piano di trattamento utilizzato, gli eventuali accorgimenti per salvaguardare "zone a rischio" e tutti i dati relativi che derivano dalle visite dopo la terapia [16].

Su questi dati può essere effettuata un'analisi statistica, sia di interpolazione mediante regressione lineare, sia di ricerca di correlazioni, sia di metodi di analisi alla Cox per valutare fattori prevalenti (età, sesso, diametro, spessore e localizzazione del tumore, eventuale enucleazione dell'occhio), sia infine di studi di sopravvivenza utilizzando il metodo di Kaplan-Meier. Tutti gli errori forniti in questo lavoro sono deviazioni standard. Se gli errori non vengono riportati è perché sono poco "significativi" (specialmente nel caso delle percentuali).

Risultati

Dal gennaio 1992 fino al giugno 2004 sono stati trattati con protonterapia 341 pazienti italiani affetti da melanoma oculare.

Gli studi statistici che seguono sono stati effettuati sui 281 casi inseriti nella base di dati fino al 31 dicembre 2003. I pazienti, 44.9% maschi e 55.1% femmine, hanno età media 60 anni (età mediana 63 anni) al momento della prima visita, con **range** tra 19 e 89 anni. L'occhio colpito nel 57.1% dei casi è l'occhio destro e nel 42.9% il sinistro.

I tumori si presentano localizzati nel polo posteriore (58.0%), nel corpo ciliare o nell'iride (27.0%) e nella regione equatoriale (14.3%); solo 2 pazienti (0.7%) hanno il tumore con estensione extrasclerale. Lo spessore iniziale della neoplasia varia da 1.4 mm fino a 13.0 mm (media 6.7 mm), il diametro massimo medio è di 14.7 mm.

I pazienti seguiti nel **follow-up** sono mostrati in Fig.1. La durata media del **follow-up** stesso è 25 mesi con **range** da 6 a 120 mesi. Dei 281 pazienti considerati 4 (2 ancora vivi e 2 deceduti) presentavano metastasi già al tempo della prima visita e non sono stati considerati nell'analisi che segue.

Il controllo locale del tumore (LTC) è derivabile dalla riduzione dello spessore del tumore di circa 1% per mese (Fig.2) e dall'aumento della riflettività (Fig.3) di circa 0.5% per mese. Da questi dati si può determinare, con uno studio alla Kaplan-Meier, che il controllo locale del tumore a cinque anni, è ottenuto nel 92.6% dei casi (vedi Fig.4).

In ordine di importanza le complicanze riguardano la comparsa di cataratta (24.1% dei casi), la maculopatia (22.1%), la neuropatia retinica (20.7%) e il glaucoma neovascolare (20.7%). Il distacco della retina avviene nel 13.8% degli occhi trattati e la modificazione delle palpebre nel 10.3% dei casi. Occorre notare che le percentuali superano il 100% dato che normalmente si presentano contemporaneamente nello stesso paziente più tipi di complicanze.

La maculopatia e la neuropatia retinica hanno rispettivamente un tempo medio di comparsa di (27±1) mesi e (22±2) mesi. Queste patologie sono direttamente ascrivibili al trattamento con protoni e si presentano quando macula o disco ottico sono coinvolti dal fascio incidente. In tutti questi casi infatti la localizzazione del tumore è nel fondo

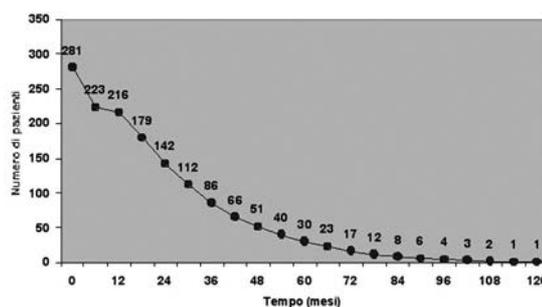


Fig. 1 - Numero dei pazienti inseriti nella base di dati in funzione del tempo

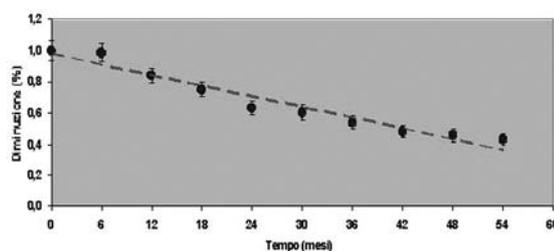


Fig. 2 - Spessore del tumore oculare in funzione del tempo

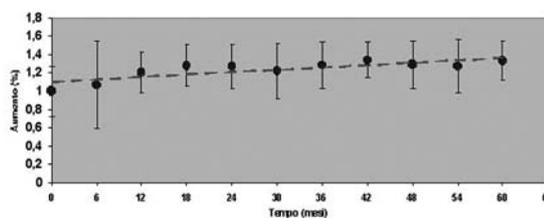


Fig. 3 - Riflettività dell'occhio in funzione del tempo

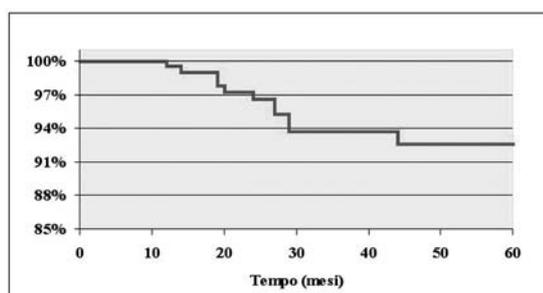


Fig. 4 - Studio alla Kaplan - Meier del controllo locale del tumore

posteriore dell'occhio.

Il test del χ^2 conferma che per la neuropatia retinica vi è una correlazione ($p < 0.05$) con la localizzazione del tumore, mentre essa risulta indipendente da altri fattori come sesso, età o livello di stadiazione. Nel caso di maculopatia questa sembra essere invece maggiormente correlata all'età del paziente ($p < 0.01$) piuttosto che dagli altri parametri prognostici. Questa è una conferma del fatto che la maculopatia non è direttamente dovuta all'irraggiamento diretto della macula ma è un effetto attribuibile principalmente alla radiazione diffusa.

La possibilità di conservare l'occhio, tenendo conto dei 31 casi di enucleazione che si sono resi necessari, risulta essere del 88.8%: 15 occhi sono stati enucleati in conseguenza della recidiva del tumore, 11 a causa del glaucoma neovascolare e 5 per problemi specifici (*blind uncomfortable eye*). Il tempo medio dell'enucleazione è di (35 ± 5) mesi dopo il trattamento.

In 24 pazienti si è presentata una disseminazione tumorale secondaria con tempo medio di comparsa di (25 ± 1) mesi dopo il trattamento, con curva alla Kaplan-Meier per la comparsa di metastasi del 86.4% a 60 mesi (Fig 5).

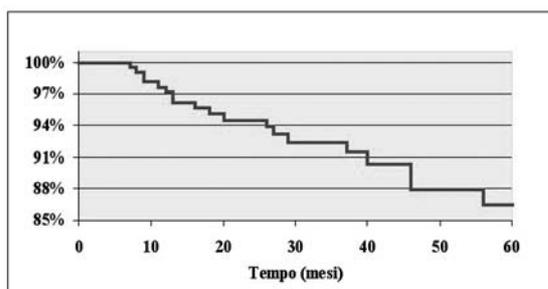


Fig. 5 - Studio alla Kaplan - Meier per la comparsa di metastasi

Tutti questi casi presentano la localizzazione metastatica principale al fegato con prognosi infausta e speranza di vita di (8 ± 3) mesi.

I più importanti fattori prognostici, ricavati con una regressione alla Cox ($p < 0.001$), sono lo spessore del tumore e l'enucleazione

dell'occhio, mentre sembrano essere non significativi l'età del paziente all'epoca del trattamento, il sesso, il diametro del tumore e la distanza dalla fovea.

Dei 277 pazienti considerati, 15 sono morti durante il *follow-up*: 11 per metastasi correlate e 4 per motivi non ascrivibili al melanoma oculare. La regressione di Cox mostra che i fattori principali da cui deriva la morte del paziente sono, ed era naturale pensarli, lo spessore del tumore e la presenza di condizioni metastatiche ($p < 0.001$). Mediante con uno studio alla Kaplan-Meier, a cinque anni dal trattamento, come mostrato in Fig.6, si può stimare che la probabilità di sopravvivenza globale sia pari al 94.1%.

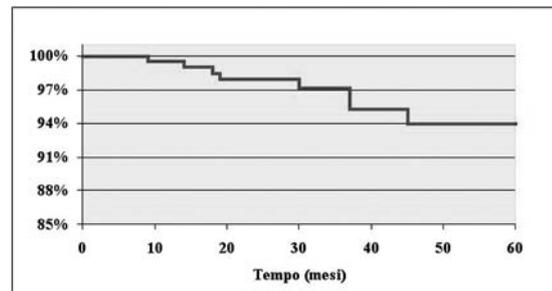


Fig. 6 - Studio di sopravvivenza globale al trattamento con protoni

Conclusioni

Come altri trattamenti conservativi, gli scopi della protonterapia applicata al melanoma della coroide sono prioritariamente la cura del tumore mediante il controllo locale del tumore e la conservazione della capacità visiva al miglior livello possibile. Questa pratica terapeutica, introdotta negli Stati Uniti [17-21] e successivamente in alcuni Centri europei [22-24], fu considerata una possibile alternativa all'enucleazione per tumori estesi che non potevano essere trattati con brachiterapia. Con essa era possibile, infatti, ottenere una distribuzione di dose omogenea anche per tumori posizionati vicino al nervo ottico e/o alla macula [7].

I nostri risultati a cinque anni: controllo locale del tumore (92.6%), conservazione dell'occhio (88.8%) e sopravvivenza globale (94.1%), risultano in buon accordo con quelli

ottenuti da altri Centri che vantano un maggior tempo di *follow-up*.

Con la protonterapia Zografos (Losanna e PSI) mostra una conservazione dell'occhio nel 88.9% dei casi a cinque anni e nel 86.2% a dieci anni e una sopravvivenza globale, a dieci anni, per pazienti con controllo locale del tumore, pari al 73% [25]. Negli Stati Uniti, Gragudas considera un *follow-up* di quindici anni ottenendo un controllo locale del tumore superiore al 95% e una conservazione dell'occhio nell'84% dei casi [26-27].

Risultati ottenuti invece con la brachiterapia, con ^{125}I , sembrano mostrare l'efficacia di questa terapia [28-29] anche se la maggior incidenza di recidiva locale sembra essere imputabile alle difficoltà tecniche nel corretto posizionamento delle placche [30-31]. Studi sul controllo locale del tumore ottenuto mediante radiazione (placche di ^{106}Ru , di ^{125}I o fasci di protoni) mostrano un LTC a cinque anni del 93.8% [32].

Il *Collaborative Ocular Melanoma Study Group* (COMS) infine ha confermato che la sopravvivenza tra pazienti enucleati ovvero trattati con placche di ^{125}I , a cinque anni, si situano in un *range* tra l'89% e il 91% e non mostrano differenze statisticamente significative [33].

Appare quindi che la radioterapia, sia con placche che con protoni, offra una valida alternativa all'enucleazione e che specificamente la protonterapia sia uno dei trattamenti conservativi più efficaci per questo tipo di tumore oculare.

Bibliografia

- [1] Egan K.M; Seddon J.M; Glynn R; et al: *Epidemiological aspects of uveal melanoma*. Surv Ophthalmol 1988; 32: 239-251.
- [2] Damato BE; Foulds WS. *Indication for trans-scleral local resection of uveal melanoma*. Br.J.Ophthalmol.1996; 80:1029-1030.
- [3] Packer S; Rotman M. *Radiotherapy of choroidal melanoma with iodine-125*. Ophthalmology 1980; 87:582-590.
- [4] Shields JA; Augburgere JJ; Brady LW; Day JL. *Cobalt plaque therapy of posteriore uveal melanomas*. Ophthalmology 1982; 89:1201-1207.
- [5] Lommatzsch P. *Beta-irradiation of choroidal melanoma with 106Ru-106Rh applicators: 16 years' experience*. Arch.Ophthalmol. 1983; 101:713-717.
- [6] Gragoudas ES; Goitein M; Verhey L; et.al. *Proton beam irradiation of uveal melanoma: results of 5/12-years study*. Arch.Ophthalmol. 1982; 100:928-934.
- [7] Egger E; Schalenbourg A; Zografos L; et al. *Maximizing local tumor control and survival after proton beam radiotherapy of uveal melanoma*. Int.J.Radiat.Oncol.Biol. Phys. 2001; 51:138-157.
- [8] Raffaele L; Cuttone G; Lo Nigro S; Cirrone GAP; Sabini MG; Salamone V; Lojacono P; Patti V; Valastro L; Ribaldi A; Privitera G; Spatola C; Ott J; Rallo ML; *I protoni e la radioterapia delle patologie oculari: primi due anni di trattamenti clinici ai LNS*. Fisica in Medicina 2004; 1: 17-21.
- [9] Woll E; Bedikian A; Legha S.S. *Uveal melanoma: natural history and treatment options for metastatic disease*. Melanoma Research 1999; 9: 575-581.
- [10] U.Amaldi e M.Silari ed. *The TERA Project and the Centre for Oncological Hadrontherapy*. INFN-LNF SIS-Ufficio pubblicazioni (1995).
- [11] Cuttone G; Amato A; Bartolotta A; Brai M; Cirrone GAP;Giammò A; Lo Nigro S; Nicoletti GA; Ott J; Privitera G; Raffaele L; Rallo ML; Rapticavoli C; Ribaldi A; Rifuggiato D; Romeo N; Rovelli A; Sabini MG; Salamone V; Teri G; Tudisco F. *Use of 62 MeV Proton Beam for Medical Applications at INFN-LNS: CATANA Project* Phys. Med. XVII, 2000, 23-25.
- [12] Squarcia S. *Il laboratorio di Fisica e Statistica medica del Dipartimento di Fisica di Genova* Fisica in Medicina 2003; 4, 384-395.
- [13] Mosci C; Polizzi A; Squarcia S; Mascialino B; Chauvel P; Zingirian M. *Choroidal melanoma treatment with proton beam: first nine years of experience of the Genoa Ocular Oncology Group*. Phys. Med. XVII, 2000, 5-6.
- [14] Chauvel P; Sauerwein W; Bornfeld N; Friedrichs W; Brassart N; Courdi A; Herault J; Pignol JP; Bondiau PY; Malandain G. *Clinical*

- and technical requirements for proton treatment planning of ocular diseases.* Front Radiat Ther Oncol 1997; 30:133-142.
- [15] B.Mascialino, C.Mosci, S.Squarcia, *An On-line Clinical Folder Applied to Choroidal Melanoma Treatment.* Proceedings of 2nd Topical Seminar on Global and Local Network for Research and Education, Certosa Di Pontignano (Italy) 6-9 November 2000.
- [16] Donadio S; Grosso D; Mascialino B; Penco M.A; Squarcia S. *A specialized clinical folder for choroidal melanoma treatment.* Proceedings of the XXXVI PTCOG (Particle Therapy Co-Operative Group) Meeting - Catania (Italy) 27-31 may 2002.
- [17] Gragoudas ES; Goitein M; Koehler A. et al. *Proton irradiation of choroidal melanomas: preliminary results.* Arch.Ophthalmol. 1978; 96:1583-1591.
- [18] Gragoudas ES; Goitein M; Verhey L; et al. *Proton beam irradiation. An alternative to enucleation for intraocular melanomas.* Ophthalmology 1980; 87:571-581.
- [19] Gragoudas ES; Egan KM; Saornil MA; et al. *The time course of irradiation changes in proton beam-treated melanomas.* Ophthalmology 1993; 100:1555-1560.
- [20] Char DH; Castro JR; Quivey JM; et al. *Uveal melanoma radiation. 125 iodine brachytherapy versus elium ion irradiation.* Ophthalmology 1989; 96:1708-1715.
- [21] Char DH; Quivey JM; Castro JR; et al. *Helium ions versus iodine 125 brachytherapy in the management of uveal melanoma. A prospective, randomised, dynamically balanced trial.* Ophthalmology 1993;100:1547-1554.
- [22] Zografos L ; Bercher L ; Chamot L ; et al. *Le traitement des tumeurs oculaires par faisceau de protons acceleres : 7 ans d'experience.* Klin.Monatsbl. Augenheilkd. 1992; 200:431-435.
- [23] Egger E ; Zografos L ; Perret C. *Proton beam irradiation of choroidal melanomas at PSI. Technique and results in medical radiology.* Diagnostic imaging and radiation oncology, volume "Radiotherapy of intraocular and orbital tumors". Berlin, Heidelberg: Springer Verlag (1993) 57-72.
- [24] Courdi A; Caujolle JP ; Grange JD; et al. *Results of proton therapy of uveal melanomas treated in Nice.* Int.J.Radiat.Oncol. Biol.Phys. 1999; 45:5-11.
- [25] Egger E; Zografos L; Schalenbourg A; et al. *Eye retention after proton beam radiotherapy for uveal melanoma.* Int.J.Radiat. Oncol.Biol.Phys. 2003; 55:867-880.
- [26] Gragoudas ES. *Long term results after proton irradiation of uveal melanoma.* Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol. 1997;235:265-267
- [27] Gragoudas ES; Wenjun LI; Goitein M; et al. *Evidence-based estimates of outcome in patients irradiated for intraocular melanoma.* Arch.Ophthalmol.2002;120:1665-1671
- [28] Foerster MH; Bornfeld N; Schullz U; et al. *Complication of local beta irradiation of uveal melanoma.* Graefes Arch.Clin.Exp. Ophthalmol. 1986; 224:336-340.
- [29] Shields CL; Shields JA; Cater J; et al. *Plaque radiotherapy for uveal melanoma: long term visual outcome in 1106 consecutive patients.* Arch.Ophthalmol. 2000; 118:1219-1228.
- [30] Kellner U; Bornfeld N; Foerster MH. *Radiation induced optic neuropathy following brachytherapy of uveal melanoma.* Graefes Arch.Clin.Exp.Ophthalmol. 1993; 231:267-270.
- [31] Augsburger JJ; Goel SD. *Visual function following enucleation or episclera plaque radiotherapy for posteriore uveal melanoma.* Arch.Ophthalmol. 1994; 112:786-789.
- [32] Wilson WM; Hungerford JL. *Comparison of episcleral plaque and proton beam radiation therapy for the treatment of choroidal melanoma.* Ophthalmology 1999; 106:1579-1587.
- [33] Collaborative Ocular Melanoma Study Group. *The COMS randomised trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma, III: initial mortality findings.* COMS report No.18. Arch. Ophthalmol. 2001; 119:969-982.



Società Italiana
di Endocrinologia
(SIE)



Associazione Italiana
di Medicina Nucleare
ed Imaging Molecolare
(AIMN)



Associazione Italiana
di Fisica Medica
(AIFM)

Linee Guida SIE-AIMN-AIFM per il Trattamento Radiometabolico dell'Ipertiroidismo

Massimo E. Dottorini*, Eugenio Inglese*, Massimo Salvatori*,
Alberto Signore[§], Sebastiano Squatrito[§] e Paolo Vitti[§]

*Associazione Italiana di Medicina Nucleare ed Imaging Molecolare

[§]Società Italiana di Endocrinologia

Gruppo di lavoro "Dosimetria in radioterapia metabolica"
della Associazione Italiana di Fisica in Medicina

INDICE

1. INTRODUZIONE	330
2. INDICAZIONI ALLA TERAPIA METABOLICA	330
I. TERAPIA CON ¹³¹ I NEL MORBO DI BASEDOW	330
II. TERAPIA CON ¹³¹ I NEL GOZZO NODULARE TOSSICO E NELL'ADENOMA TOSSICO	331
3. CONTROINDICAZIONI	331
4. CONDIZIONI IN CUI IL RADIOIODIO NON È INDICATO	332
5. AUTOIMMUNITÀ TIROIDEA E TRATTAMENTO CON ¹³¹ I	332
6. PREPARAZIONE DEL PAZIENTE	332
I. PRETRATTAMENTO CON TIREOSTATICI (M. DI BASEDOW)	332
II. PRETRATTAMENTO CON TIREOSTATICI (GOZZO NODULARE TOSSICO).....	333
III. ORMONI TIROIDEI	333
IV. PRODOTTI CONTENENTI IODIO.....	333
7. ASPETTI NORMATIVI E NORME DI RADIOPROTEZIONE	334
I. AUTORIZZAZIONE ALL'IMPIEGO DEL RADIOIODIO.....	334
II. SMALTIMENTO DEI RIFIUTI RADIOATTIVI	334
III. RESPONSABILITÀ DEL TRATTAMENTO	335
IV. GIUSTIFICAZIONE DEL TRATTAMENTO	335
V. CONSENSO INFORMATO	335
VI. OTTIMIZZAZIONE DEL TRATTAMENTO	336
VII. ASPETTI ORGANIZZATIVI	336
VIII. GRAVIDANZA E ALLATTAMENTO	337
8. MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE E DOSIMETRIA.....	337
I. GENERALITÀ DELLA DOSIMETRIA.....	337
a) volume bersaglio	337
b) captazione massima percentuale.....	338
c) tempo di dimezzamento effettivo	338
d) organi differenti dall'organo bersaglio.....	338

II. GOZZO TOSSICO DIFFUSO (M. DI BASEDOW)	339
a) obiettivo della terapia	339
b) dose al bersaglio	339
c) dosimetria.....	339
III. AREE DI AUTONOMIA FUNZIONALE SINGOLE O MULTIPLE	340
a) obiettivo della terapia	340
b) dose al bersaglio	340
c) dosimetria.....	340
IV. MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE	341
9. EFFETTI INDESIDERATI.....	341
10. TERAPIA SUCCESSIVA AL TRATTAMENTO CON RADIOIODI	342
11. FOLLOW-UP	343
12. BIBLIOGRAFIA	343
13. ALLEGATI	346
ALLEGATO 1	346
ALLEGATO 2	347
ALLEGATO 3	349
METODOLOGIE DI MISURA DEI VOLUMI	349
DETERMINAZIONE DEL VALORE DI CAPTAZIONE MASSIMA E DI $T_{1/2EFF}$	350
14. TABELLA RIASSUNTIVA.....	353

1. INTRODUZIONE

L'uso di radioisotopi a scopo terapeutico in endocrinologia risale al 1940 quando pazienti affetti da ipertiroidismo furono trattati per la prima volta con dosi terapeutiche di un isotopo dello iodio, lo iodio-131 (^{131}I). Da allora oltre un milione di persone in tutto il mondo è stato trattato con ^{131}I , cosicché le conoscenze sulla efficacia e sulla sicurezza di questo trattamento sono oggi consolidate. Scopo di queste linee guida è quello di fornire elementi aggiornati sulle indicazioni e sulle modalità del trattamento con ^{131}I .

Lo ^{131}I , captato attivamente dalle cellule follicolari della tiroide come lo iodio stabile, emette radiazioni beta e gamma, ma l'effetto terapeutico è dovuto in larga parte (94%) alle radiazioni beta, che presentano un percorso medio di 0.36 mm nei tessuti molli e determinano necrosi cellulare per effetto ionizzante. Nelle prime fasi lo ^{131}I causa necrosi cellulare con successiva reazione infiammatoria, distruzione dei follicoli e dismissione in circolo di ormoni tiroidei, cui consegue fibrosi, dopo un intervallo di tempo variabile dal trattamento.

Si realizza pertanto una vera e propria tiroidectomia attinica, da porsi in alternativa alla tiroidectomia chirurgica ogni volta che le caratteristiche o il decorso della malattia tiroidea rendano necessaria la ablazione della ghiandola o del tessuto tiroideo iperfunzionante.

2. INDICAZIONI ALLA TERAPIA RADIO-METABOLICA

I. Terapia con ^{131}I nel Morbo di Basedow

La terapia radiometabolica con ^{131}I rappresenta una valida opzione terapeutica per l'ipertiroidismo da m. di Basedow. È indicata nei pazienti che presentano una recidiva dell'ipertiroidismo dopo un ciclo di trattamento con antitiroidei (tionamidi), evento che si verifica alla sospensione del trattamento in circa il 70 % dei pazienti trattati con antitiroidei di sintesi (Vitti, 1997) e nei pazienti non trattabili con la terapia farmacologica (per allergia, effetti collaterali o scarsa compliance) o chirurgica (per rischio elevato per patologie concomitanti o per rifiuto del paziente).

Applicando schemi terapeutici appropriati è possibile curare con ^{131}I circa l'80% dei pazienti con una unica somministrazione terapeutica; il 20% richiede una seconda somministrazione dopo 6-12 mesi dalla prima e solo raramente c'è la necessità di effettuare ulteriori trattamenti.

Il trattamento con radioiodio non è controindicato nel trattamento dell'ipertiroidismo con oftalmopatia associata. Infatti in questi pazienti il trattamento definitivo dell'ipertiroidismo con tiroidectomia o con radioiodio - a dosi che consentano una completa distruzione del tessuto tiroideo - è associato a benefici effetti a lungo termine sulla oftalmopatia, probabilmente perché questi trattamenti portano ad una rimozione degli antigeni che sono in comune tra tiroide e tessuto retroorbitario, e che costituiscono la base patogenetica della oftalmopatia base-dowiana. Per quanto riguarda gli effetti a breve termine, il radioiodio può causare il peggioramento di una preesistente oftalmopatia, ma questo effetto può essere prevenuto dalla concomitante terapia steroidea.

II. Terapia con ^{131}I nel gozzo nodulare tossico e nell'adenoma tossico

Nel gozzo multinodulare tossico e nell'adenoma tossico, la terapia con ^{131}I e la tiroidectomia costituiscono i trattamenti di elezione. I farmaci antitiroidei infatti non permettono una risoluzione permanente dell'ipertiroidismo. Lo ^{131}I rappresenta inoltre la terapia d'elezione nei casi di ipertiroidismo persistente dopo tiroidectomia parziale per gozzo nodulare tossico. Il radioiodio è captato selettivamente dai noduli iperfunzionanti, riducendone il funzionamento ed il volume, mentre il parenchima extranodulare non viene irradiato in misura rilevante. Nei pazienti con adenoma tossico, il trattamento con ^{131}I deve essere effettuato nella fase in cui l'adenoma inibisce il parenchima circostante, come evidenziato scintigraficamente. Questa evenienza si verifica nelle condizioni di tireotossicosi evidente o conclamata (TSH soppresso e ormoni tiroidei liberi elevati) o di tireotossicosi subclinica (TSH soppresso con ormoni tiroidei liberi nella norma). Poiché nel caso di ipertiroidismo subclinico il beneficio

del trattamento è controverso, l'indicazione alla terapia con radioiodio viene posta dopo valutazione del quadro clinico e dei fattori di rischio individuali.

3. CONTROINDICAZIONI

Le uniche controindicazioni assolute al trattamento con radioiodio sono la gravidanza in atto e l'allattamento. Nel caso in cui il radioiodio venisse somministrato durante la gravidanza la tiroide fetale, che compare entro la 10^a-12^a settimana di gestazione, sarebbe distrutta dallo ^{131}I ed il feto riceverebbe, per la contiguità dell'utero con la vescica, dosi superiori al limite "di sicurezza" di dose efficace di 1 mSv (Commissione Europea -Protezione dalle radiazioni 100). La terapia radiometabolica non può essere effettuata durante l'allattamento, poiché il lattante riceverebbe dosi efficaci superiori ad 1 mSv (Mountford, 1997).

Per quanto riguarda il trattamento in ragazzi ed adolescenti, le casistiche di soggetti trattati con radioiodio per ipertiroidismo al di sotto dei 18 anni sono limitate. I dati disponibili in letteratura sono comunque rassicuranti, non essendo riportato un aumento di incidenza di tumori in soggetti trattati con ^{131}I in periodo infantile-giovanile (Rivkees, 1998), ma solo un incremento degli adenomi (Dobyns, 1974). L'esperienza accumulata nei bambini esposti al fallout di Chernobyl, che peraltro presentò caratteristiche qualitative e quantitative differenti rispetto alla irradiazione conseguente ad un trattamento con ^{131}I per ipertiroidismo, ha comunque confermato la maggiore sensibilità all'induzione di carcinomi tiroidei radioindotti dei bambini (in particolare da 0 ai 5 anni) e degli adolescenti rispetto agli adulti (Commissione Europea -Protezione dalle radiazioni 121). È quindi opportuno evitare il trattamento con ^{131}I al di sotto dei 18 anni, ed in particolare in età prepuberale, salvo che in casi selezionati.

L'allergia allo iodio non rappresenta una controindicazione al trattamento. Grazie alle elevate attività specifiche delle soluzioni orali di ^{131}I (usualmente superiori ai 200 MBq/ μg) le quantità ponderali di iodio conte-

nute in un trattamento radiometabolico per ipertiroidismo sono circa 1.000 volte inferiori alla razione alimentare giornaliera raccomandata (0.00015 mg vs. 0.15 mg, rispettivamente) (Neff, 1996). Per tale motivo possono essere sottoposti a trattamento con radioiodio anche pazienti che hanno presentato reazioni avverse durante l'esecuzione di indagini radiologiche con mezzi di contrasto organo-iodati.

4. CONDIZIONI IN CUI IL TRATTAMENTO NON È INDICATO

Diverse casistiche indicano che l'ipertiroidismo con gozzo di grosse dimensioni difficilmente guarisce dopo una singola somministrazione di ^{131}I , per cui in questi casi l'indicazione primaria è quella chirurgica.

Il trattamento con radioiodio non è inoltre indicato in diverse condizioni di tireotossicosi senza ipertiroidismo (tireotossicosi fattizia e medicamentosa, fase di tireotossicosi della tiroidite subacuta). In generale il radioiodio non è indicato nelle situazioni di ipertiroidismo con bassa captazione (ipertiroidismo indotto da amiodarone o da iodio).

Non costituisce indicazione al trattamento con ^{131}I la fase di ipertiroidismo subclinico della tiroidite di Hashimoto sia perché può essere una tireotossicosi da distruzione follicolare senza iperfunzione tiroidea, sia perché l'ipertiroidismo può essere transitorio e seguito da ipotiroidismo. Questo ipertiroidismo subclinico va distinto dunque nettamente da quello presente nel gozzo nodulare, che invece costituisce una indicazione chiara al trattamento con radioiodio.

Nel caso di morbo di Basedow la presenza di noduli dominanti, non-funzionanti, con sospetto di malignità all'esame citologico rappresenta una controindicazione al trattamento con radioiodio.

5. AUTOIMMUNITÀ TIROIDEA E TRATTAMENTO CON ^{131}I

Il rilievo di livelli elevati di anticorpi diretti contro il recettore del TSH (TRAb) nei pazienti con morbo di Basedow implica un significato prognostico sfavorevole sulla efficacia a lungo termine del trattamento con tio-

namidi e rappresenta quindi un elemento a favore della terapia definitiva con radioiodio.

La concomitanza di livelli elevati di TRAb ed oftalmopatia, costituisce una indicazione al trattamento definitivo dell'ipertiroidismo con radioiodio, con dosi ablative che garantiscano la completa distruzione del tessuto tiroideo.

La riduzione del volume ghiandolare valutata mediante ecografia rappresenta il parametro maggiormente predittivo di una efficace risposta terapeutica al trattamento con radioiodio (Chiovato, 1998), mentre minore importanza prognostica sembrano assumere le modificazioni post-trattamento del livello ematico dei TRAb.

In rari casi nei pazienti con gozzo nodulare tossico il trattamento con radioiodio è seguito dallo sviluppo di un ipertiroidismo autoimmune con comparsa di TRAb. Questo fenomeno è probabilmente legato alla liberazione di antigeni tiroidei conseguente al trattamento con radioiodio (Chiovato, 1994) e presuppone una suscettibilità genetica ad ammalarsi di morbo di Basedow. Questo evento è comunque estremamente raro, non impedisce un successivo trattamento definitivo e non implica limitazioni nella programmazione del trattamento con radioiodio nei pazienti con gozzo nodulare tossico.

6. PREPARAZIONE DEL PAZIENTE

I. Pretrattamento con tireostatici (m. di Basedow)

È argomento di discussione se, prima del trattamento radiometabolico, l'ipertiroidismo debba essere trattato o meno con antitiroidei.

Infatti se da un lato sono stati descritti casi di esacerbazione dell'ipertiroidismo, fino alla crisi tireotossica, in pazienti non pretrattati con tionamidi, dall'altro è noto che il pretrattamento con tireostatici può determinare una riduzione dell'efficacia della terapia con ^{131}I per la conseguente riduzione della captazione e dell'emivita biologica dello ^{131}I . Ciò potrebbe comportare la necessità di utilizzare attività di ^{131}I più elevate, per ottenere risultati comparabili.

Recentemente è stata riportata una tendenza degli ormoni tiroidei a diminuire dopo radioiodio anche nei pazienti non pretrattati con antitiroidei (Andrade, 1999; Burch, 2001). Ciò implicherebbe che il più volte riportato incremento degli ormoni tiroidei in seguito al trattamento con ^{131}I sia ascrivibile, più che alla terapia radiometabolica di per sé, alla sospensione degli antitiroidei.

È quindi consigliabile somministrare il radioiodio senza pretrattamento con tireostatici nei pazienti con ipertiroidismo subclinico e nei pazienti giovani, non affetti da patologie cardiovascolari e con ipertiroidismo lieve.

Il pretrattamento è invece obbligatorio nei pazienti con grave ipertiroidismo, nei pazienti anziani ed in quelli con gravi malattie sistemiche, soprattutto malattie cardiovascolari, per due ragioni principali.

La prima è che la terapia con ^{131}I consente di raggiungere una condizione di eutiroidismo solo dopo alcune settimane, per cui nei pazienti a rischio può essere utile accelerare il raggiungimento dell'eutiroidismo mediante la terapia farmacologica.

La seconda ragione è che la terapia radiometabolica può provocare un temporaneo peggioramento della tireotossicosi, probabilmente per il rapido rilascio in circolo dell'ormone tiroideo, determinato dal danno da radiazioni delle cellule follicolari tiroidee. Tale effetto può essere prevenuto dalla terapia farmacologica, grazie alla riduzione delle quantità di ormoni tiroidei immagazzinate nel tessuto tiroideo. Infatti, nei pazienti pretrattati l'aumento degli ormoni circolanti che si verifica dopo somministrazione di radioiodio non determina un superamento dei limiti di normalità, mentre nei pazienti non pretrattati esso si somma a livelli ormonali già elevati con ulteriore peggioramento della tireotossicosi (Burch 2001).

Il pretrattamento con tireostatici è inoltre utile nei casi ad accelerato turnover intratiroideo del radioiodio ("small pool syndrome"), poiché in questi casi consente di prolungare il tempo di residenza del radioiodio all'interno della tiroide ed ottimizzare quindi il rapporto tra dose al bersaglio e dose agli

organi critici.

Nel morbo di Basedow, nel caso in cui fosse eseguito un pretrattamento con tireostatici, è necessario sospendere quest'ultimo almeno 3 gg. prima della terapia radiometabolica.

II. Pretrattamento con tireostatici (gozzo nodulare tossico)

Nel gozzo nodulare tossico è indicato limitare la terapia tireostatica a casi selezionati, poiché il pretrattamento con tireostatici può favorire l'accumulo di radioiodio nel tessuto extranodulare non più funzionalmente inibito e determinare una più elevata incidenza di ipotiroidismo post-terapeutico.

Nel caso del gozzo nodulare tossico è importante sospendere il trattamento tireostatico almeno 3 settimane prima della terapia radiometabolica e verificare l'effettiva ripresa funzionale delle aree autonome e la presenza di inibizione funzionale del tessuto tiroideo normale mediante l'esecuzione di una scintigrafia tiroidea nei giorni precedenti la terapia radiometabolica. Nel caso in cui il tessuto tiroideo sano non fosse ancora totalmente soppresso, si dovrà prolungare il periodo di sospensione degli anti-tiroidei, eventualmente associando un trattamento sintomatico con beta-bloccanti (Signore, 2000).

III. Ormoni tiroidei

Gli ormoni tiroidei (Liotironina sodica 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ da 4-6 settimane prima del trattamento fino alla somministrazione del radioiodio) possono essere utilizzati in caso di presenza di aree ad autonomia funzionale senza completa inibizione funzionale del restante tessuto tiroideo, per ridurre la captazione del radioiodio da parte del tessuto tiroideo normale e l'incidenza dell'ipotiroidismo post-attinico.

IV. Prodotti contenenti iodio

Dato che lo iodio contenuto in alcuni prodotti può saturare la capacità delle cellule tiroidee di captare ulteriori quantità del radioiodio, i pazienti in cui è prevista la terapia radiometabolica non devono fare uso di tali prodotti per un adeguato periodo di

tempo prima della terapia radiometabolica (Tab n. 1).

7. ASPETTI NORMATIVI E NORME DI RADIOPROTEZIONE

Scopo del presente capitolo è quello di fornire brevi cenni in tema di legislazione e di radioprotezione. Maggiori approfondimenti sono reperibili nel D.L.vo 187/2000 e in alcuni documenti tecnici che verranno riportati in bibliografia.

I. Autorizzazione all'impiego del radioiodio

La terapia con radioiodio dell'ipertiroidismo è una pratica soggetta a regime autorizzativo e, qualora il centro non risulti in possesso di autorizzazione, essa va richiesta ai sensi dell'art. 27 del D.L.vo 230/95, secondo le indicazioni fornite negli artt. 28 e 29 e nell'allegato IX del D. L.vo citato.

La domanda di nulla osta va inoltrata secondo le modalità previste dall'All. IX del D.L.vo 230/95, modificato dal D.L.vo 241/2000. Per impianti di categoria A la richiesta va inoltrata al Ministero dell'Industria, Commercio e Artigianato (art.28), mentre per gli impianti di Categoria B la richiesta va inoltrata alle Autorità competenti, stabilite con leggi delle regioni o delle province autonome.

Gli enti che invece al momento dell'entrata in vigore dell'Allegato IX del D.L.vo 241/2000 risultavano già in possesso di un provvedimento autorizzativo rilasciato ai sensi della precedente normativa (art. 96 del D.P.R. 185/64), dovevano richiedere, entro 2 anni (31 dicembre 2002) la conversione o la convalida del provvedimento stesso ai sensi della nuova normativa. Nel caso in cui gli enti fossero in possesso di provvedimento autorizzativo, rilasciato ai sensi della precedente normativa, e che prevede il rinnovo, la richiesta di autorizzazione deve essere presentata nei termini previsti dai provvedimenti in questione (art. 146, comma 3 D.Lgs 230/95).

II. Smaltimento dei rifiuti radioattivi

Gli artt. 28 e 29 del D.L.vo 230/95 stabiliscono che il nulla osta relativo all'impiego di categoria A o di categoria B deve tener conto delle modalità dell'eventuale allontanamento o smaltimento dei rifiuti radioattivi. Pertanto nell'ambito della richiesta di nulla osta di categoria A o B dovrà essere previsto anche lo smaltimento dei rifiuti radioattivi. Gli Enti, che non sono in possesso di un provvedimento autorizzativo allo smaltimento di rifiuti radioattivi, rilasciato ai sensi della precedente normativa (art. 105 del D.P.R. 185/64), devono richiedere subito il nulla osta relativo all'impiego di categoria A o di categoria B.

Tab n. 1 - Tempi di sospensione consigliati di alcuni farmaci e prodotti prima della terapia con ¹³¹I (modificato da linee guida SNM)

Farmaco o prodotto	Tempo di sospensione consigliato
Multivitaminici (contenenti iodio)	7 giorni
Espettoranti, soluzioni di Lugol, prodotti a base di alghe marine, prodotti per dimagrire contenenti iodio, disinfettanti, lavande vaginali, dentifrici iodati, tinture per capelli, creme anti-cellulite a base di iodio o prodotti iodati	2-3 settimane, in base al contenuto di iodio
Tintura di iodio	2-3 settimane
Mezzi di contrasto radiografici idrosolubili	3-4 settimane (in caso di funzionalità renale normale)
Mezzi di contrasto radiografici liposolubili (oggi usati raramente)	Alcuni mesi
Amiodarone	3-6 mesi o più

Gli enti che invece al momento dell'entrata in vigore dell'Allegato IX del D.L.vo 241/2000, risultavano già in possesso di un provvedimento autorizzativo allo smaltimento di rifiuti radioattivi, rilasciato ai sensi della precedente normativa (art. 105 del D.P.R. 185/64), dovevano richiedere, nell'ambito della stessa richiesta di conversione o convalida del provvedimento autorizzativo ai fini dell'impiego (art. 96 del D.P.R. 185/64), anche la conversione o convalida dell'autorizzazione allo smaltimento. Tale richiesta doveva essere effettuata entro 2 anni dall'entrata in vigore del suddetto Allegato IX (31 dicembre 2002). Nel caso in cui gli enti fossero in possesso di provvedimento autorizzativo, rilasciato ai sensi della precedente normativa, e che prevede il rinnovo, la richiesta di autorizzazione deve essere presentata nei termini previsti dai provvedimenti in questione (art. 146, comma 3 D.Lgs 230/95).

III. Responsabilità del trattamento

L'esercizio specialistico della Medicina Nucleare viene consentito esclusivamente al medico laureato in medicina e chirurgia, abilitato all'esercizio professionale e in possesso dello specifico diploma di specializzazione (art.7, comma 3, D.L.vo 187/00). Ai sensi dell'art. 5, commi 1 e 2, del D.L.vo 187/00 il medico specialista ha la responsabilità clinica diretta del trattamento (inteso come esposizione medica), lo effettua su richiesta motivata del prescrittente e sceglie la metodologia più idonea, valutando anche la possibilità di utilizzare tecniche sostitutive non basate su radiazioni ionizzanti.

IV. Giustificazione del trattamento

La terapia radiometabolica è una pratica sottoposta al principio di giustificazione sancito dall'art. 3 del D.L.vo 187/00 e quindi ai sensi dello stesso decreto è necessaria sia la giustificazione generale della pratica che la giustificazione della singola esposizione.

Mentre la prima viene stabilita nell'ambito del consenso scientifico (da istituzioni nazionali o internazionali, da associazioni scientifiche, ecc.), la seconda viene effettuata dal medico specialista (medico nucleare) che deve tener conto degli obiettivi specifici del-

l'esposizione e delle caratteristiche della persona interessata.

La sede idonea in cui il medico nucleare (medico specialista a fini di radioprotezione) effettua la giustificazione della pratica in oggetto (terapia con radioiodio dell'ipertiroidismo) è la visita medico-nucleare pretrattamento codificata nel tariffario nazionale (G.U. n.216 del 14 settembre 1996, DM 22 luglio 1996 " Prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale erogabili nell'ambito del Servizio sanitario nazionale e relative tariffe", con il numero di codice 89.03).

Durante la visita pretrattamento il medico nucleare procede alle seguenti operazioni e valutazioni previste dalla corrente legislazione:

Evita esposizioni non giustificate, qualora non esista un'indicazione corretta al trattamento (art.3, comma 1, D.L.vo 187/00)

Valuta l'efficacia ed i potenziali vantaggi terapeutici dell'esposizione medica connessa al trattamento con radioiodio rispetto al danno alla persona che la stessa potrebbe provocare tenendo conto delle procedure terapeutiche alternative che si propongono lo stesso obiettivo, ma che non comportano un'esposizione (art.3, comma 2, D.L.vo 187/00)

Per evitare esposizioni non necessarie si avvale insieme al prescrittente delle informazioni acquisite o si assicura di non essere in grado di procurarsi precedenti informazioni diagnostiche o documentazione medica pertinenti alla prevista esposizione (art.3, comma 5, D.L.vo 187/00)

Procede alla valutazione clinica del risultato di precedenti trattamenti terapeutici (art.2, comma 2, lettera c, D.L.vo 187/00).

V. Consenso informato

Poiché attraverso la terapia con radioiodio si esercita un'azione con intrinseca portata lesiva, il paziente maggiorenne, capace di intendere e di volere, informato sulla natura e prospettive della prestazione, deve esprimere il suo specifico consenso in forma scritta.

In caso di minori o di pazienti incapaci di intendere o volere il consenso viene espresso dal legale rappresentante del paziente.

Anche se il D.L.vo 187/00 richiede espressamente il consenso informato specifico soltanto nel caso dell'esposizione di persone a fini di ricerca, l'obbligo di informare il paziente circa i rischi e i danni inerenti la prestazione terapeutica (All. I del D.L.vo 187/00) costituisce una premessa implicita al consenso.

Il consenso tutela l'operatore sia in termini di responsabilità penale (Artt. 43 e 50 C.P.) che civile (Art. 2043 C.C.) salvo nei casi di riconosciuta colpa professionale per negligenza, imprudenza e imperizia.

Va ricordato che l'obbligo di richiedere il consenso ricade sullo specialista (non sul prescrivente) in quanto titolare della responsabilità clinica (Art.2, comma 2.c, del D.L.vo 187/00) e della effettuazione della prestazione (Art. 5, comma 1, del D. L.vo 187/00).

In Allegato I viene riportato un modello esemplificativo di consenso informato al trattamento con radioiodio.

VI. Ottimizzazione del trattamento

Nell'ambito della programmazione e della valutazione delle dosi somministrate lo specialista deve programmare individualmente l'esposizione dei volumi bersaglio tenendo conto che le dosi a volumi e tessuti non bersaglio devono essere le più basse ragionevolmente ottenibili e compatibili con il fine radioterapeutico perseguito con l'esposizione (art.4, comma 2, del D.L.vo 187/00). Inoltre l'esercente e il responsabile dell'impianto radiologico devono garantire che nelle procedure inerenti la radioterapia lo specialista si avvalga di un esperto in fisica medica (art. 6, comma 3, del D.L.vo 187/00).

Il trattamento dell'ipertiroidismo con radioiodio, in quanto pratica terapeutica, rientra anche fra le "pratiche speciali", di cui all'art. 9 del D.L.vo 187/00, per cui, secondo quanto stabilito dal comma 4 di tale articolo, il responsabile dell'impianto radiologico deve predisporre le procedure per la valutazione delle dosi somministrate ai pazienti verificandone la corretta applicazione.

Da questo non ne deriva una esplicita richiesta di adozione di modelli quantitativi di calcolo della dose individuale, ma sicuramente almeno l'impiego di procedure stan-

dard di valutazione della dose, anche semplici, e comunque l'adozione di una dose strettamente individualizzata per ciascun paziente. In quanto "pratica speciale" il responsabile dell'impianto radiologico garantisce la qualità tecnica del trattamento con radioiodio, inteso come procedura terapeutica.

VII. Aspetti organizzativi

Il trattamento con radioiodio per ipertiroidismo può essere eseguito in regime ambulatoriale purché l'attività somministrata non superi 600 MBq e ciò non comporti, successivamente, il superamento dei limiti e dei vincoli di dose, rispettivamente, per la popolazione e per familiari e conoscenti (all. I - parte II del D.L.vo 187/00).

A tal fine devono essere date le necessarie istruzioni al paziente (vedi allegato II) accertandosi che le stesse possano essere rispettate e che in tale maniera non vengano superati i vincoli di dose previsti per il gruppo particolare di persone definito dall'art.1, comma 3, del D. L.vo 187/00 e i limiti di dose per le persone del pubblico (Art.4, comma 8, e All. I, parte II, comma 8, del D.L.vo 187/00).

In caso di superamento del valore di 600 MBq o nel caso in cui non sia possibile assicurare il rispetto delle istruzioni (in maniera tale che non vengano superati i limiti di dose per la popolazione o per i lavoratori non esposti) o il rispetto delle norme relative allo smaltimento dei rifiuti radioattivi, la terapia deve essere effettuata in regime di ricovero protetto con sistema di smaltimento dei rifiuti radioattivi (All. I, parte II, comma 6, del D.L.vo 187/00).

Comunque tutte le modalità previste e utilizzate devono rientrare nelle autorizzazioni rilasciate.

In tutti i casi, sia per i trattamenti eseguiti in regime ambulatoriale che per quelli in regime di ricovero protetto e prima che il paziente lasci la struttura sanitaria, il medico nucleare deve fornire al paziente e rendere note ai suoi familiari informazioni sui rischi e norme di comportamento atte ad evitare il superamento dei limiti e vincoli fissati.

Un esempio di tali informazioni è riportato nell'allegato II.

VIII. Gravidanza e Allattamento

Al fine di evitare il trattamento non intenzionale di donne gravide o di lattanti:

- il prescrivente e, al momento dell'indagine o del trattamento, lo specialista "...devono effettuare un'accurata anamnesi allo scopo di sapere se la donna è in stato di gravidanza e si informano, nel caso della somministrazione di radiofarmaci, se allatta al seno" (art.10, comma 1, del D.L.vo 187/00)

- l' esercente "...deve assicurarsi che vengano esposti avvisi atti a segnalare il potenziale pericolo per l'embrione, il feto o per il lattante nel caso di somministrazione di radiofarmaci. Tali avvisi devono esplicitamente invitare il paziente a comunicare allo specialista lo stato di gravidanza certa o presunta o l'eventuale situazione di allattamento" (art.10, comma 1, del D.L.vo 187/00).

Le pazienti in età fertile devono essere adeguatamente informate sui rischi che la terapia con ^{131}I comporterebbe per una gravidanza in atto. Nessuna paziente in cui sia possibile una gravidanza in atto può essere sottoposta a terapia con ^{131}I . È consigliabile pertanto eseguire una determinazione sierica della $\beta\text{-HCG}$ nei giorni immediatamente precedenti la terapia.

È altrettanto opportuno consigliare alla paziente in età fertile di evitare gravidanze per almeno 4 mesi, in modo da avere la garanzia che la dose ai gameti e/o al nascituro non superi 1 mSv, il limite di dose individuato per la popolazione generale e per le lavoratrici gestanti dalle direttive europee vigenti (Direttiva 96/29/Euratom recepita dal D.Lgs. 241/2000 e modificato dal D.Lgs. 26 marzo 2001, n. 151). Tale attesa permette inoltre di raggiungere un soddisfacente equilibrio ormonale.

Anche per quanto riguarda i maschi, poiché gli spermatozoi potrebbero essere danneggiati, è prudente sconsigliare il concepimento nei 4 mesi successivi al trattamento con radioiodio.

Nel caso in cui una donna in gravidanza sia comunque stata sottoposta a terapia o nel caso in cui la concepimento avvenga dopo la terapia ma prima del termine di 4 mesi, l'e-

sperto di fisica medica o il medico responsabile della procedura dovranno valutare la dose al nascituro.

Si dovrà tenere conto della dose e del periodo di gravidanza al momento dell'esposizione e discutere con la paziente i possibili interventi, confrontando il rischio medio della vita di tutti i giorni con il rischio dovuto all'esposizione.

Al di sotto di 100 mSv (BIR 1973), l'aborto non è da prendere in considerazione solo sulla base dell'esposizione alle radiazioni. Al di sopra di 100 mSv si dovranno valutare le circostanze individuali. Tuttavia, persino una dose di varie centinaia di milligray al nascituro non comporta automaticamente l'indicazione di abortire (Commissione Europea - Protezione dalle radiazioni 100).

8. MODALITÀ DI SOMMINISTRAZIONE E DOSIMETRIA

I. Generalità sulla dosimetria

La stima della dose assorbita prevede la valutazione della massa del volume bersaglio, della captazione massima e dell'emiparado effettivo dello ^{131}I a livello del bersaglio ($T_{1/2\text{eff}}$).

Premesso che tali misure possono essere eseguite con vari livelli di accuratezza, precisione e complessità, come illustrato nell'allegato 3, vengono qui riassunte le modalità di determinazione dei parametri necessari al calcolo dosimetrico personalizzato.

a) volume bersaglio

Considerando una densità pari a 1 g/ml, la massa del volume bersaglio corrisponde alla somma dei volumi dei 2 lobi (ed eventualmente dell'istmo) o del singolo nodulo o infine dei noduli multipli funzionanti. Tali volumi possono essere misurati:

- utilizzando l'ecografia
- utilizzando la scintigrafia tiroidea con ^{123}I (tempo ottimale fra 4 e 24 ore dalla somministrazione), o con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (misura ottimale a 30 minuti dalla somministrazione). Lo ^{131}I può essere utilizzato per la misura del volume bersaglio solo contestualmente alla misura della capta-

zione. La misura ottimale viene effettuata fra 6 e 24 ore e con collimatore pin hole.

Il metodo scintigrafico, più accurato ai fini dosimetrici in quanto in grado di evidenziare il volume funzionale (non sempre coincidente con il volume morfologico), presuppone un'analisi dell'immagine per identificare l'isocontorno del volume o dei volumi d'interesse.

Le modalità di implementazione delle due metodiche sono descritte nell'allegato 3.

b) captazione massima percentuale

La captazione massima percentuale andrebbe determinata da una serie di misure temporali di attività accumulata nell'organo, distribuite sia durante la fase di accumulo sia durante la fase di eliminazione del radionuclide dalla regione tiroidea, utilizzando esclusivamente radioisotopi dello iodio. Ove non fattibile, la captazione massima può essere approssimata da un'unica misura eseguita all'incirca alla 24^a ora.

Le misure temporali possono essere ottenute con:

- sistemi di conteggio a sonda di captazione
- sistemi a gammacamera.

È sempre fondamentale garantire la stabilità di risposta del sistema per tutta la durata della sequenza temporale, ed in generale la definizione di condizioni geometriche di misura ottimizzate e ripetibili.

La misura con gammacamera è la metodica consigliata, in virtù della possibilità di localizzare il volume di accumulo del radionuclide e di correggere per l'attività di fondo con una sottrazione mirata in una regione di significato clinico.

Le modalità di implementazione delle due metodiche sono descritte nell'allegato 3.

c) tempo di dimezzamento effettivo

Il valore del tempo di dimezzamento effettivo $T_{1/2\text{eff}}$ è determinato a partire dalle misure di captazione percentuale, utilizzando esclusivamente radioisotopi dello iodio.

Il metodo di riferimento prevede acquisizioni almeno fino a 96 -120 ore e la successiva interpolazione dei punti sperimentali

della curva di captazione percentuale. In condizioni di non disponibilità di un numero sufficiente di punti sperimentali (almeno 3), il $T_{1/2\text{eff}}$ può essere determinato da una semplice interpolazione mono-esponenziale fra 2 misure di captazione eseguite una attorno alla 24^a ora e una a 96 -120 ore.

Quando non risulti praticabile nemmeno il metodo semplificato con 2 determinazioni temporali, il valore di $T_{1/2\text{eff}}$ può essere fissato a 132 ore (ICRP 53). Si fa comunque notare che l'utilizzo di tale valore teorico può portare ad errori rilevanti nel calcolo dosimetrico.

Nel caso venga utilizzato come radioisotopo lo ^{123}I il tempo di dimezzamento effettivo va calcolato correggendo le misure per le differenze di tempo di dimezzamento fisico fra lo ^{123}I e lo ^{131}I (vedi allegato 3).

Misurazioni in tempi più precoci (4^a o 6^a ora) possono essere utili per svelare un aumentato turn-over intraghiandolare di radioiodio (sindrome "small pool"), caratterizzato da valori di captazione tiroidea in tempi precoci superiori al valore di iodocaptazione alla 24^a. In tale caso si determina una rapida organificazione ed un incremento dell'incresione di radioiodio legato a proteine. Ciò può determinare una significativa riduzione delle dosi assorbite a livello del tessuto tiroideo ed un inaccettabile incremento della dose al sangue intero (che rappresenta un indicatore della dose assorbita a livello del midollo emopoietico) (Barandes, 1973). In tali casi può essere utile il pre-trattamento con anti-tiroidei di sintesi o l'esecuzione della terapia radiometabolica con attività somministrate più elevate e senza sospensione del trattamento tireostatico (Becker, 1991 Zanzonico, 1991 e 1997).

d) organi differenti dall'organo bersaglio

Nell'ambito delle attività usualmente somministrate per la terapia delle patologie tiroidee benigne, per organi diversi dall'organo bersaglio è sufficiente la stima della dose impegnata, ricavabile dai dati tabulati nella pubblicazione ICRP 53 e riportati nella tabella A. Per valori di captazione compresi o esterni all'intervallo presentato in tabella, le dosi impegnate possono essere calcolate per interpolazione o estrapolazione lineare.

Tabella A. Esempi di dose impegnata per unità di attività di ^{131}I somministrato (mSv/MBq) per adulti normali.

I dati sono tabulati per due valori di captazione (ICRP 53)

ORGANO	Captazione 15%	Captazione 55%
Parete della vescica	0,520	0,290
Mammella	0,043	0,091
Parete dello stomaco	0,460	0,460
Intestino tenue	0,280	0,280
Polmoni	0,053	0,130
Ovaie	0,043	0,041
Midollo osseo	0,054	0,120
Testicoli	0,028	0,026
Dose efficace impegnata (esclusa tiroide)	0,12	0,13

II. Gozzo tossico diffuso (m. di Basedow)

a) obiettivo della terapia

L'obiettivo primario della terapia radio-metabolica dell'ipertiroidismo da gozzo tossico diffuso è rappresentato dal raggiungimento di una guarigione stabile con un'unica dose di ^{131}I in un'alta percentuale di pazienti entro 1-2 mesi.

Nel caso in cui sia presente oftalmopatia l'obiettivo della terapia radiometabolica è rappresentato dalla totale ablazione del tessuto tiroideo, ottenuta in tempi rapidi.

La terapia radiometabolica dell'ipertiroidismo può essere condotta con diverse modalità:

- somministrazione di quantità di radioattività fisse, eventualmente modulate tenendo conto delle dimensioni del gozzo e dell'entità della tireotossicosi;
- somministrazione di quantità di radioattività determinate in base alla valutazione della dose media al volume bersaglio (dosimetria individualizzata con stima della massa tiroidea e della cinetica intratiroidea della dose);
- somministrazione di quantità di radioattività determinate in base alla valutazione della massima concentrazione di radioattività nella tiroide (MBq/g di tessuto tiroideo: in pratica

equivalente alla dosimetria di cui al punto b, con introduzione di valore costante per $t_{1/2\text{eff}}$ dello ^{131}I).

In queste linee guida si è scelto di proporre una modalità di dosimetria individualizzata, con formula analoga alla formula di Marinelli-Quimby.

Tale modalità consente di ottemperare pienamente al principio di ottimizzazione e di individualizzazione della dose, richiesto dalla normativa nazionale ed europea e - mediante la stima della dose media in Gy - facilita i confronti dei risultati delle diverse casistiche.

La formulazione proposta permette inoltre di modulare il livello di accuratezza della stima della dose in base alle risorse disponibili e all'esperienza professionale accumulata nei singoli Centri (si può scegliere il metodo per la stima del volume tiroideo e se stimare direttamente sul singolo paziente il $t_{1/2\text{eff}}$ o utilizzare un valore costante).

b) dose al bersaglio

Una dose al bersaglio di 80-120 Gy consente di raggiungere l'obiettivo primario definito al punto a.

In caso di oftalmopatia la dose da erogare è dell'ordine dei 150-200 Gy.

c) dosimetria

L'attività di ^{131}I da somministrare per ero-

gare alla tiroide la dose prescritta in base ai criteri del punto b, è calcolabile utilizzando la formula tradizionale (Snyder, 1975):

$$A_0 = 5,829 \cdot \frac{D_T \cdot m_0}{U_{\max} \cdot T_{1/2\text{eff}}}$$

dove:

A_0 = attività da somministrare in MBq

D_T = dose prescritta al volume tiroideo in cGy

m_0 = massa tiroidea in g

U_{\max} = iodocaptazione tiroidea massima percentuale

$T_{1/2\text{eff}}$ = emiperiodo effettivo dello ^{131}I a livello del tessuto tiroideo in ore

Per una valutazione più accurata della dose da erogare per questa patologia, può essere utile tener conto della riduzione della massa del volume tiroideo durante e come risultato della terapia. Una recente modellizzazione in tal senso è riportata nell'allegato 3.

Le attività da somministrare per ottenere dosi di 150 Gy possono variare dai 300 ai 1300 MBq per adenomi con iodocaptazione alla 24^a ora intorno al 30% e con diametro da 3 a 5 cm.

L'erogazione di dosi ablativo rende quindi necessaria in alcuni casi (adenomi di grandi dimensioni, iodocaptazione relativamente bassa, adenomi multipli) la somministrazione di attività superiori all'attività massima somministrabile in regime ambulatoriale dalla legislazione italiana vigente (600 MBq): in tali casi è necessario effettuare il trattamento in regime di ricovero protetto.

III. Aree di autonomia funzionale singole o multiple

a) obiettivo della terapia

L'obiettivo primario della terapia radio-metabolica dell'ipertiroidismo da gozzo nodulare tossico è rappresentato dalla ablazione delle aree autonome, con raggiungimento e mantenimento dell'eutiroidismo.

Le aree funzionalmente autonome risultano generalmente più resistenti al trattamento con radioiodio rispetto al morbo di

Basedow e richiedono quindi il raggiungimento di dosi assorbite superiori.

b) dose al bersaglio

Le dosi da erogare a scopo ablativo a livello del tessuto autonomo funzionante sono dell'ordine dei 150-300 Gy.

c) dosimetria

L'attività di ^{131}I da somministrare per erogare al nodulo/i la dose prescritta in base ai criteri del punto b, è calcolabile utilizzando la formula tradizionale (Snyder, 1975):

$$A_0 = 5,829 \cdot \frac{D_T \cdot m_n}{U_{\max} \cdot T_{1/2\text{eff}}}$$

dove:

A_0 = attività da somministrare in MBq

D_T = dose prescritta al nodulo in cGy

m_n = massa del nodulo in g

U_{\max} = iodocaptazione massima percentuale del nodulo

$T_{1/2\text{eff}}$ = emiperiodo effettivo dello ^{131}I del nodulo in ore

La stima dosimetrica può essere completata con la valutazione della dose impartita al lobo controlaterale, che è riportata nell'allegato 3.

L'approccio dosimetrico finalizzato al calcolo dell'attività da somministrare, in situazioni di noduli autonomi multipli (fino a 3), può essere considerato alla stregua del calcolo sul nodulo singolo. L'attività da somministrare è in principio la massima attività ottenuta dall'applicazione della formula sui singoli noduli d'interesse; considerazioni di tipo clinico possono portare a scelte terapeutiche differenti, accettando un sottodosaggio di alcuni noduli bersaglio.

La presenza di più di 3 noduli autonomi può essere risolta effettuando un calcolo dell'attività da somministrare in base alla relazione sopraripartita in cui i valori dei parametri di massa, captazione e tempo di dimezzamento sono valutati sull'intera area che iscrive la regione metabolicamente attiva. Il calcolo dosimetrico in tali situazioni non può garantire un livello di accuratezza confrontabile con il metodo proposto per il nodulo sin-

golo, a meno di non utilizzare metodiche di calcolo complesso tridimensionale (S-voxel, calcolo Montecarlo) basate sull'acquisizione di immagini tomografiche. Ciò vale anche in quelle situazioni in cui l'omogeneità di distribuzione del radionuclide nel volume tiroideo sia macroscopicamente irregolare.

IV. Modalità di somministrazione

Lo ^{131}I può essere somministrato per os (in forma di capsule o di soluzione liquida) o per via endovenosa (indicata in pazienti con vomito o non collaboranti). È opportuno il digiuno almeno per le sei ore precedenti e le tre ore successiva al trattamento in modo da facilitare ed accelerare l'assorbimento intestinale.

9. EFFETTI INDESIDERATI

Studi a lungo termine (20-40 anni) in pazienti trattati con ^{131}I hanno dimostrato che la terapia radioisotopica è associata ad effetti collaterali a breve e a lungo termine di modesto rilievo.

Il principale effetto collaterale della terapia con radioiodio, soprattutto nel morbo di Basedow, è costituito dall'ipotiroidismo, anche se attualmente esso viene considerato più che un vero effetto collaterale un rischio calcolato o un vero e proprio effetto voluto. Questo perché, soprattutto nelle gravi forme di ipertiroidismo, l'obiettivo prioritario del trattamento è rappresentato dalla rapida risoluzione della tireotossicosi, indipendentemente dalla successiva comparsa di ipotiroidismo.

Nel morbo di Basedow l'incidenza cumulativa dell'ipotiroidismo post-radioiodio può raggiungere il 90% dei soggetti trattati con una incidenza del 50 % nel primo anno e un incremento percentuale del 2-3 % di nuovi casi per anno (Graham GD 1986, Cunniën AJ, 1982, Gomez et al, 2000).

In passato si tentava di calibrare la dose di radioiodio in maniera tale da ridurre l'incidenza della successiva ipofunzione ghiandolaire. L'esperienza di anni di follow-up suggerisce tuttavia che dosi minori riescono solo a ridurre la frequenza di ipotiroidismo precoce (entro 1 anno), ma non di quello tardivo, che

è indipendente dalla dose.

Inoltre, la persistenza di parenchima tiroideo funzionante, indicata dall'eutiroidismo post-radioiodio, spesso prelude ad una futura recidiva dell'ipertiroidismo. È divenuta quindi sempre più comune la pratica di somministrare dosi medio-alte di radioiodio che garantiscono l'efficacia terapeutica a spese di un rischio di ipotiroidismo più precoce, seppur non più frequente.

Va precisato comunque che l'ipotiroidismo si verifica sempre anche dopo il trattamento chirurgico nonché in una quota dei pazienti trattati esclusivamente con antitiroidei di sintesi (Gomez et al 2000).

La prevalenza di ipotiroidismo dopo trattamento con radioiodio nel gozzo nodulare tossico è nettamente inferiore a quella osservata nel morbo di Basedow ed è più frequente nei pazienti che presentano fenomeni di autoimmunità tiroidea documentata dalla presenza di autoanticorpi anti-tiroide circolanti (Mariotti, 1986) o nei casi in cui sia documentata una presenza ridotta di tessuto tiroideo normale perinodulare.

Soprattutto in passato l'effetto collaterale più temuto è stato il possibile effetto carcinogeno delle radiazioni ionizzanti, che potrebbe manifestarsi anche a distanza di molti anni dal trattamento ed in maniera indipendente dalla dose di radiazione assorbita.

Studi condotti su decine di migliaia di pazienti trattati con radioiodio e seguiti con follow-up molto prolungati non hanno evidenziato un incremento significativo della incidenza e della mortalità complessiva da cancro in seguito a terapia con ^{131}I per ipertiroidismo (Dobyns, 1974, Holm, 1980 e 1991, Hoffmann 1982, Goldman, 1988, Hall 1993, Ron 1998). Uno studio ha evidenziato un modesto incremento della mortalità da carcinoma tiroideo, in particolare nei pazienti trattati per gozzo nodulare tossico, che presentano peraltro un aumento di tale rischio indipendentemente dal trattamento con ^{131}I (Ron, 1998). Un altro studio ha confermato l'assenza di un incremento della incidenza e della mortalità da cancro nei pazienti trattati con ^{131}I per ipertiroidismo ed ha evidenziato unicamente un piccolo incre-

mento dell'incidenza e della mortalità per il carcinoma dell'intestino tenue e per il carcinoma tiroideo (Franklyn, 1999). In sintesi, tutti gli studi finora condotti hanno evidenziato che il rischio carcinogeno della terapia con ^{131}I dell'ipertiroidismo è estremamente limitato nell'adulto, non riduce in misura significativa la sicurezza di tale modalità terapeutica e non rappresenta quindi una motivazione valida per limitarne l'utilizzazione.

Un altro problema dibattuto è il possibile effetto dello ^{131}I a livello delle cellule germinali, con ripercussioni sulla progenie. In realtà la dose assorbita a livello gonadico in una donna che venga trattata con 370 MBq (10 mCi) di ^{131}I è di circa 10-30 mGy, paragonabile quindi alla dose assorbita in seguito ad alcune indagini radiologiche (es. TC addome) (Wall BF, 1997). È stato calcolato che l'aumento del rischio genetico dopo trattamento con ^{131}I è trascurabile (0,003%) rispetto a quello spontaneo (0,8%) (Robertson, 1976).

Pazienti con gozzo di grandi dimensioni e con elevata captazione del radioiodio possono presentare una lieve tumefazione transitoria del collo (tiroidite attinica) e/o una lieve forma di scialoadenite per cui è consigliabile in questi casi la somministrazione di anti-infiammatori.

Del possibile aggravamento dell'oftalmopatia dopo trattamento si parlerà nel capitolo successivo.

10.TERAPIA SUCCESSIVA AL TRATTAMENTO CON RADIOIODIO

Dopo la terapia con radioiodio, gli antitiroidei di sintesi (tionamidi) possono essere utilizzati per il controllo immediato dell'ipertiroidismo. È stato ipotizzato che l'uso delle tionamidi dal 4° al 23° giorno dopo la somministrazione di radioiodio evita una sua rapida organificazione e dismissione dalla ghiandola aumentando quindi il suo effetto terapeutico. Questa ipotesi è contrastata da altri dati della letteratura che indicano una ridotta efficacia del radioiodio se le tionamidi sono somministrate entro 7 giorni dal trattamento (Velkeniers, 1988, Sabri, 1999), probabilmente a causa di un effetto radioprotettivo dei

tireostatici, mediato da una riduzione dei radicali liberi.

È quindi opportuno effettuare il trattamento tireostatico dopo la terapia con ^{131}I solo in casi selezionati e comunque non prima di 7 gg dal trattamento.

Per quanto riguarda il controllo dei sintomi da ipertiroidismo è indicato l'uso di beta-bloccanti.

Recentemente è stato riportato che il carbonato di litio (900 mg al giorno per 6 giorni a partire dal giorno del trattamento) aumenta l'efficacia del radioiodio e permette un controllo più rapido dell'ipertiroidismo (Bogazzi, 1999) attraverso l'allungamento dell'emivita biologica del radiofarmaco.

Un importante aspetto da considerare è il rapporto che intercorre tra la terapia radiometabolica e la comparsa e/o il peggioramento della oftalmopatia basedowiana soprattutto nei soggetti con grave ipertiroidismo, con elevati livelli di anticorpi anti recettore del TSH e nei fumatori.

Un recente, ampio studio prospettico e randomizzato pubblicato da Bartalena e coll. (1998) ha dimostrato che l'oftalmopatia progredisce dopo trattamento con ^{131}I nel 15% dei pazienti rispetto al 3% dei pazienti trattati con metimazolo; ma se al trattamento con ^{131}I si associa una terapia corticosteroidica non si osserva peggioramento dell'oftalmopatia in alcun paziente.

Il peggioramento della patologia oculare può essere correlato con un'esacerbazione della risposta autoimmune come conseguenza della liberazione di autoantigeni tiroidei provocato dal trattamento radioisotopico. È indicato prevenire il peggioramento dell'oftalmopatia mediante somministrazione di dosi moderate di glucocorticoidi a partire da 2-3 giorni dopo la terapia radiometabolica: inizialmente 0,4-0,5 mg/Kg di prednisone al giorno per 2-4 settimane, con riduzione scalare per una durata complessiva di 3 mesi (Bartalena, 1998).

Questa azione di copertura fa sì che la presenza di oftalmopatia non costituisca una controindicazione al trattamento radiometabolico (Bartalena, 2000).

11. FOLLOW-UP

Nel caso in cui non sia prevista terapia tireostatica dopo il trattamento con ^{131}I , il paziente deve essere avvertito di riferire prontamente palpitazioni o sintomi da esacerbazione della tireotossicosi che potrebbero manifestarsi nelle prime settimane dopo la terapia e successivamente ogni sintomo insorto improvvisamente che possa suggerire ripresa di malattia o insorgenza di ipotiroidismo, indipendentemente dai controlli programmati.

Poiché è raro che l'ipotiroidismo si instauri prima di 8 settimane, è sufficiente controllare il TSH e gli ormoni tiroidei dopo 6 settimane. È da ricordare che il valore del TSH è l'ultimo parametro della funzione tiroidea a normalizzarsi, a volte anche diversi mesi dopo un trattamento efficace.

In caso di ipotiroidismo insorto dopo 6-12 settimane dal trattamento, il paziente deve essere strettamente monitorato poiché è possibile che tale ipotiroidismo rappresenti un fenomeno transitorio. Successivamente il progressivo incremento del TSH e la riduzione dell'FT4 indica la comparsa di un ipotiroidismo probabilmente definitivo per il quale deve essere instaurata una terapia ormonale sostitutiva.

Nei pazienti con adenoma tiroideo tossico può essere utile l'esecuzione di una scintigrafia tiroidea di controllo dopo 4-6 mesi per evidenziare la ripresa funzionale del parenchima tiroideo extra-nodulare, anche se l'aspetto scintigrafico della ghiandola dopo il trattamento è indipendente dalla risposta ormonale e di minore significato prognostico rispetto ad essa.

Dal momento della comparsa di eutiroidismo il controllo successivo sarà eseguito a distanza di 3 mesi e quindi ad intervalli progressivamente superiori.

In caso di persistenza di ipertiroidismo è indicata l'effettuazione di trattamento tireostatico per circa 3-4 mesi per attendere il pieno effetto del trattamento con radioiodio. Se dopo 6-12 mesi la malattia non si è ancora risolta, si rende opportuno somministrare una seconda dose terapeutica.

12. BIBLIOGRAFIA

Alexander EK, Reed Larsen P. High dose therapy for the treatment of hyperthyroidism caused by Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 87: 107377, 2002

Andrade VA, Gross JL, Maia AL. Effect of methimazole pretreatment on serum thyroid hormone levels after radioactive treatment in Graves' hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 84: 4012-16, 1999

Barandes M, Hurley HR, Becker DV. Implications of rapid thyroidal iodine turnover for ^{131}I therapy: The small pool syndrome. *J Nucl Med* 14:379, 1973

Becker DV, Zanzonico PB, Hurley JR et al. Continuation of antithyroid drugs does not adversely affect therapy and in "small pool" patients reduces the extrathyroidal radiation dose. In: Gordon A, Gross J, Henneman G (eds) *Progress in thyroid research*. Balkema, Rotterdam, pp 223-226, 1991

Burch HB, Solomon BL, Cooper DS, Ferguson P, Walpert N, Howard R. The Effect of antithyroid drug pre-treatment on acute changes in thyroid hormone levels after ^{131}I ablation for Graves' disease. *J Clin Endocrinol Metab* 86: 3016-21, 2001

Bartalena L, Marcocci C, Bogazzi F, Manetti L, Tanda ML, Dell'Unto E, Bruno-Bossio G, Nardi M, Bartolomei MP, Lepri A, Rossi G, Martino E, Pinchera A. Relationship between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 338:73-78, 1998.

Bartalena L. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr Rev* 21: 168-199, 2000

BIR Diagnostic Radiology in early pregnancy and grounds for recommending abortion. Statement of Radiation Protection committee, BIR London, 1973.

Bogazzi F, Bartalena L, Brogioni S, Scarcello G, Burelli A, Campomori A, Manetti L, Rossi G, Pinchera A, Martino E. Comparison of radioiodine plus lithium in the treatment of Graves Hyperthyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 84:499-503, 1999.

Chiovato L, Fiore E, Vitti P, Rocchi R, Rago T, Dokic D, Latrofa F, Mammoli C, Lippi F,

Ceccarelli C, Pinchera A. Outcome of thyroid function in Graves' patients treated with radioiodine: Role of thyroid stimulating and thyrotropin blocking antibodies and radioiodine-induced thyroid damage. *J Clin Endocrinol Metab* 83:40-46, 1998

Chiovato L, Santini F, Vitti P, Bendinelli G, Pinchera A. Appearance of thyroid stimulating antibody and Graves' disease after radioiodine therapy for toxic nodular goiter. *Clin Endocrinol* 40:803-806, 1994.

Commissione Europea - Protezione dalle radiazioni 97 Protezione dalle radiazioni conseguenti a terapia con iodio-131 (esposizione dovute a pazienti esterni o a pazienti interni dimessi dal centro di cura) <http://europa.eu.int/comm/environment/radprot/97/97.htm>

Commissione Europea - Protezione dalle radiazioni 100. Linee guida per la protezione del nascituro e del bambino irradiato a seguito dell'esposizione a scopo medico del genitore <http://europa.eu.int/comm/environment/radprot/100/100.htm>

Commissione Europea -Protezione dalle radiazioni 121. Thyroid diseases and exposure to ionising radiation: lessons learned following the Chernobyl accident <http://europa.eu.int/comm/environment/radprot/121/121.htm>

Cunnien AJ, Hay ID, Gorman CA, Offord KP, Scanlon PW. Radioiodine-induced hypothyroidism in Graves' disease: factors associated.. *J Nucl Med* 23:978-983, 1982.

Decreto Legislativo del Governo 17 marzo 1995 n°230 (modificato dal D.Lgs. 26 maggio 2000, n. 187, dal D.Lgs. 26 maggio 2000, n. 241, dal D.Lgs. 9 maggio 2001, n. 257, dal D.Lgs. 26 marzo 2001, n.151 e dalla Legge 1 marzo 2002, n. 39) "Attuazione delle direttive 89/618/ Euratom, 90/641/Euratom, 92/3/Euratom e 96/29/Euratom in materia di radiazioni ionizzanti." (www.aimn.it/lex/DLgs_230_modificato.pdf)

Decreto Legislativo 26 maggio 2000, n. 187 (modif. dall'art. 39, Legge 1 marzo 2002, n. 39) "Attuazione della direttiva 97/43/ EURATOM in materia di protezione sanitaria delle persone contro i pericoli delle radiazioni ionizzanti connesse ad esposizioni mediche".

(www.aimn.it/lex/DLgs_187_26.5.00.pdf)

Decreto Legislativo 26 marzo 2000, n. 241 "Modificazione del Decreto attuativo delle direttive Euratom 80/836, 84/467, 89/618, 90/641 e 92/3" (http://www.aimn.it/lex/DLgs241_2000.html#)

Direttiva 96/29/Euratom del Consiglio del 13 maggio 1996 che stabilisce le norme fondamentali di sicurezza relative alla protezione sanitaria della popolazione e dei lavoratori contro i pericoli derivanti dalle radiazioni ionizzanti.

Dobyns BM, Sheline GE, Workman JB, Tompkins EA, McConahey WM, Becker DV. Malignant and benign neoplasmas of the thyroid in patients treated for hyperthyroidism: a report of the cooperative thyrotoxicosis therapy follow-up study *J Clin Endocrinol Metab* 38:976-998, 1974.

Franklyn, JA, Maisonneuve, P, Sheppard, M, et al. Cancer incidence and mortality after radioiodine treatment for hyperthyroidism: A population-based cohort study. *Lancet* 1999; 353:2111.

Goldman MB, Maloof F, Monson RR, Aschengrau A, Cooper DS, Ridgway EC. Radioactive iodine therapy and breast cancer. A follow-up study of hyperthyroid women. *Am J Epidemiol* 127:969-980, 1988.

Gomez JM, Gomez N, Amat M, Biondo S, Rafecas A, Jaurrieta E, Soler J. Hypothyroidism after iodine-131 or surgical therapy for Graves' disease hyperthyroidism. *Ann Endocrinol* 61:184-191, 2000.

Graham GD, Burman KD. Radioiodine treatment in Graves' disease. An assessment of its potential risks. *Ann Intern Med* 105:900-905, 1986.

Hall P, Lundell G, Holm LE. Mortality in patients treated for hyperthyroidism with iodine-131. *Acta Endocrinol* 128:230-234, 1993.

Hoffman DA, McConahey WM, Diamond EL, Kurland LT. Mortality in women treated with hyperthyroidism. *Am J Epidemiol* 115: 243-254, 1982.

Holm LE, Dahlqvist I, Israelsson A, Lundell G. Malignant thyroid tumors after iodine -131 therapy; a retrospective cohort study. *New*

- Engl J Med 303: 188191, 1980.
- Holm LE, Hall P, Wiklund K, Lundell G, Berg G, Bjelkengren G, Cederquist E, Ericsson UB, Hallquist A, Larsson LG, et al. Cancer risk after iodine-131 therapy for hyperthyroidism. J Natl Cancer Inst 83:1072-1077, 1991.
- Lazarus JH. Guidelines for the use of radioiodine in the management of hyperthyroidism: a summary. (Prepared by the Radioiodine Audit Subcommittee of the Royal College of Physicians Committee on Diabetes and Endocrinology and the Research Unit of the Royal College of Physicians). J R Coll Physicians London, 29:464-469, 1995.
- Mariotti S, Martino E, Francesconi M, Ceccarelli C, Grasso L, Lippi F, Baschieri L, Pinchera A. Serum thyroid autoantibodies as a risk factor for development of hypothyroidism after radioactive iodine therapy for single thyroid hot nodule. Acta Endocrinol 113:500-507, 1986.
- Mountford PJ; Risk assessment of the nuclear medicine patient. Br J Radiol 70 (1997), 671-684
- Neff S. Ask the expert. J Nucl Med Tech 24:349,1996
- Reschini E, Matheoud R, Canzi C, Castellani M, Gabelli M, Ferrari C, Paracchi A, Gerundivi P. Dosimetry study in patients with autonomous thyroid nodule who are candidates for radioiodine therapy. J Nucl Med 10: 1928-1934, 1999.
- Rivkees SA, Sklar C, Freemark M. The management of Graves' disease in children, with special emphasis on radioiodine treatment. J Clin Endocrinol Metab 83: 3767-3776, 1998.
- Robertson JS, Gorman CA. Gonadal radiation dose and its genetic significance in radioiodine therapy of hyperthyroidism. J Nucl Med 17:826-835, 1976.
- Ron E, Doody MM, Becker DV, Brill AB, Curtis RE, Goldman MB, Harris BS 3rd, Hoffman DA, McConahey WM, Maxon HR, Preston-Martin S, Warshauer ME, Wolg FL, Boice JD Jr. Cancer mortality following treatment for adult hyperthyroidism. Cooperative Thyrotoxicosis Therapy Follow-up Study Group. JAMA 280:347-355, 1998.
- Sabri O, Zimny M, Schultz J, Schreckenberger M, Reinartz P, Willmes K, Buell U. Success rate of radioiodine therapy in Graves' disease: the influence of thyrostatic medication. J Clin Endocrinol Metab 84:1229-1233, 1999.
- Signore A, Annovazzi A, Procaccini E, Chianelli M, Andreani D. Radioisotopi in endocrinologia. In: Terapia delle Malattie Endocrine e Metaboliche. Andreani D, Tamburrano G. Ed. Antonio Delfino Pub. Roma. p632-653, 2000.
- Snyder W, Ford M, Warner G, Watson S: "S," absorbed dose per unit cumulated activity for selected radionuclides and organs, MIRD Pamphlet No. 11, Society of Nuclear Medicine, New York, NY, 1975.
- Traino AC, Di Martino F, Lazzeri M, Stabin MG. Study of the correlation between administered activity and radiation committed dose to the thyroid in 131I therapy of Graves' disease. Radiat Prot Dosimetry. 2001;95(2):117-24.
- Velkeniers B, Cytryn R, Vanhaelst L, Jonckheer MH. Treatment of hyperthyroidism with radioiodine: Adjunctive therapy with antithyroid drugs reconsidered. Lancet 1:1127-1129, 1988.
- Vitti P, Rago T, Chiovato L, Pallini S, Santini F, Fiore E, Rocchi R, Martino E, Pinchera A. Clinical features of patients with Graves' disease undergoing remission after antithyroid drug treatment. Thyroid 7:369-375, 1997.
- Wall BF, Hart D. Revised radiation doses for typical X-ray examinations. Report on a recent review of doses to patients from medical X-ray examinations in the UK by NRPB. National Radiological Protection Board. Br J Radiol 1997 May;70(833):437-9
- Zanzonico PB, Becker DV., Hurley JR et al. Enhancement of radioiodine therapy of hyperthyroidism in "small pool" patients. Dosimetric methodology and results. J Nucl Med. 32:1017, 1991
- Zanzonico PB Radiation dose to patients and relatives incident to 131I therapy. Thyroid 1997 7:199-205.

13. ALLEGATI

Allegato 1

TERAPIA CON RADIOIODIO DELL'IPERTIROIDISMO

Consenso informato al trattamento

Egregio Signore / Gentile Signora,

la terapia con radioiodio rappresenta per Lei - in questo momento - la modalità di trattamento più adeguata per curare la sua forma di ipertiroidismo (eccessiva produzione di ormoni tiroidei).

Il radioiodio dopo essere stato ingerito viene accumulato in larga parte dalla tiroide mentre la quota rimanente viene eliminata con le urine in pochi giorni. Le radiazioni emesse dal radioiodio distruggono un numero variabile di cellule tiroidee e la piena e completa guarigione dall'ipertiroidismo si raggiunge usualmente in 2-3 mesi.

In genere, già dopo la prima somministrazione, il radioiodio si dimostra efficace anche se a volte per normalizzare la funzione tiroidea è necessario somministrare due o tre dosi.

Poiché è molto difficile calcolare con esattezza la dose di radiazioni adeguata a distruggere la giusta quota di tessuto tiroideo, in alcuni casi il trattamento può comportare la riduzione di funzione di gran parte della ghiandola tiroidea con conseguente ipotiroidismo (insufficiente produzione di ormoni tiroidei). L'ipotiroidismo può insorgere dopo alcuni mesi ma anche dopo anni dal trattamento con radioiodio e comporta la necessità di dover assumere ormoni tiroidei ogni giorno e per tutta la vita.

In rari casi la terapia con radioiodio può provocare un transitorio peggioramento dell'ipertiroidismo della durata di alcuni giorni e curabile con terapia farmacologica.

In rari casi dopo il trattamento la tiroide può gonfiarsi e provocare un modesto dolore per 3 o 4 giorni. Questi disturbi scompaiono spontaneamente, non comportano conseguenze e possono essere attenuati con terapia antinfiammatoria.

Il radioiodio non può essere somministrato a donne in gravidanza o durante l'allattamento ed è necessario per tutte le donne in età fertile esibire prima del trattamento un test di gravidanza negativo eseguito pochi giorni prima.

Dopo la somministrazione del radioiodio e prima di iniziare una gravidanza è preferibile far trascorrere un adeguato intervallo di tempo (4-6 mesi) in maniera da raggiungere anche un completo equilibrio ormonale tiroideo.

Il radioiodio viene utilizzato fin dagli anni '50 per la terapia dell'ipertiroidismo e numerosi studi condotti per alcuni decenni su migliaia di casi hanno dimostrato l'assoluta sicurezza della terapia con radioiodio.

In particolare nei pazienti trattati non è stato evidenziato un aumento di tumori e durante la gravidanza in donne curate con radioiodio non si è verificato aumento della probabilità di aborto o di malformazioni del nascituro.

In alcuni pazienti con esoftalmo si può osservare un peggioramento dell'oftalmopatia dopo trattamento con radioiodio. Una terapia corticosteroidica di copertura impedisce tale peggioramento e fa sì che la presenza di esoftalmo non costituisca una controindicazione al trattamento con radioiodio.

Nello iodio radioattivo è presente una quantità trascurabile di iodio e pertanto anche i pazienti allergici a tale sostanza possono assumerlo con sicurezza.

Dichiaro di aver letto le informazioni sopra riportate e di essere stato adeguatamente informato sui vantaggi e sui rischi della terapia con radioiodio dell'ipertiroidismo.

Firma del paziente

Firma del legale rappresentante

Firma del Medico Nucleare

Data

TERAPIA CON RADIOIODIO DELL'IPERTIROIDISMO
Informazioni ed Istruzioni sul comportamento da seguire dopo il trattamento

Egregio Signore, Gentile Signora,

Poiché la cura da Lei ricevuta ha richiesto la somministrazione di una sostanza radioattiva è necessario evitare che altre persone vengano esposte al rischio da radiazioni.

Per questo motivo è suo obbligo rispettare, per il periodo indicato, le norme di comportamento di seguito elencate in maniera che i suoi familiari e gli altri individui della popolazione non vengano sottoposti ad una esposizione alle radiazioni superiore ai limiti fissati dalla legislazione vigente.

Nel caso in cui Lei non rispetti le norme indicate Le rammentiamo la sua personale responsabilità per l'eventuale esposizione di altre persone al rischio di radiazioni ionizzanti.

Le istruzioni sottoelencate - se non altrimenti specificato - devono essere seguite per il seguente periodo :

(Il medico specialista può stabilire la durata delle prescrizioni in base ai dati presenti in Tab.1).

Tab. 1 Giorni di osservanza delle norme vs. rateo di dose

Rateo di dose alla distanza di 1 m	Attività residua	Giorni osservanza norme
< 3 $\mu\text{Sv/h}$	$\approx 60 \text{ MBq}$	1 giorno
< 5 $\mu\text{Sv/h}$	$\approx 100 \text{ MBq}$	4 giorni
< 10 $\mu\text{Sv/h}$	$\approx 200 \text{ MBq}$	7 giorni
< 20 $\mu\text{Sv/h}$	$\approx 400 \text{ MBq}$	14 giorni
< 30 $\mu\text{Sv/h}$	$\approx 600 \text{ MBq}$	21 giorni

Per il periodo sopra indicato non dovrebbe sedersi o rimanere vicino ad altre persone, mantenendosi alla distanza maggiore possibile dagli altri. In ogni caso a distanza maggiore di 1 metro e quando si ferma a lungo con gli altri (per più di un'ora) a distanza maggiore di 2 metri;

I bambini di età inferiore a 2 anni non dovrebbero essere da Lei accuditi e nei loro confronti dovrebbe evitare il più possibile contatti diretti, mantenendosi alla maggiore distanza possibile (non inferiore a 2 metri). Se possibile fate in modo di affidarli a parenti o amici.

Simile attenzione va riservata per individui di età compresa tra 2 e 18 anni e nei confronti delle donne in stato di gravidanza, mantenendosi alla maggiore distanza possibile (non inferiore a 2 metri).

Se le persone con cui Lei viene a contatto hanno un' età superiore a 60 anni, il rischio dovuto all'esposizione alle radiazioni ionizzanti è molto più basso ed è meno importante seguire le istruzioni sopra riportate.

È molto importante dormire in camere separate. Se questo non è possibile è necessario mantenere una distanza tra i due letti di almeno 2 metri; questa accortezza va osservata anche in presenza di una eventuale parete divisoria.

Per i primi 3 giorni utilizzare preferibilmente un bagno personale. Se questo non è possibile evitare ogni perdita di urine al di fuori del vaso. Anche per gli uomini è consigliabile urinare seduti. Azionare più volte lo sciacquone dopo l'uso.

Evitare di frequentare i luoghi molto affollati ove si soggiorna per lungo tempo ed a stretto contatto con gli altri, come cinema o teatri.

Una minima parte di iodio radioattivo viene eliminata anche con il sudore o la saliva. Per questo, posate, stoviglie, asciugamani, lenzuola, ecc. non dovranno essere usate anche da altri. Dopo il lavaggio questi articoli sono assolutamente sicuri e non c'è bisogno di lavarli separatamente.

In caso di ricovero Ospedaliero imprevisto nei giorni successive al trattamento informare il medico a proposito del trattamento con radioiodio ricevuto.

Limitare per una settimana l'impiego di mezzi di trasporto pubblici per viaggi della durata di più di due ore. Cercare se possibile un posto isolato e comunque non vicino a bambini o donne giovani.

Nel caso di utilizzo di taxi o automezzi privati utilizzare il posto a maggiore distanza dal conducente.

La ripresa della normale attività lavorativa dipende dal tipo e dalle condizioni di lavoro. Considerando la sua tipologia lavorativa lei dovrà astenersi dal lavoro per giorni:

(Il medico specialista può stabilire la durata dell'astensione dal lavoro in base ai dati presenti in Tab.2)

Tab. 2 Giorni di assenza dal lavoro vs. dose somministrata
(modificato da " Radiation Protection 97 - European Commission)

MBq	Giorni assenza lavoro		
	A	B	C
185	0	0	4
222	0	0	5
259	0	1	6
296	0	2	7
333	0	2	8
370	0	3	9
407	0	4	10
444	0	5	10
481	1	6	11
518	2	7	12
555	2	7	12
592	3	8	13

A: lavoro con permanenza media di 8 ore a più di 2 m di distanza dagli altri.

B: lavoro con permanenza media di 4 ore a 1 m di distanza dagli altri.

C: lavoro con permanenza media di 8 ore a 1 m di distanza dagli altri.

Firma del paziente

Firma del legale rappresentante

Firma del Medico Nucleare

Data

METODOLOGIE DI MISURA DEI VOLUMI

La determinazione del volume di un organo d'interesse può essere realizzata impiegando differenti metodologie e strumenti di misura, facendo ricorso anche a metodiche di indagine non prettamente medico-nucleari quali l'ecografia o in generale l'imaging radiologico.

Comune a tutte le tecnologie di misura del volume c'è la necessità di stabilire una corrispondenza a priori fra il volume misurato ed il volume metabolicamente attivo. L'utilizzo di tecniche di imaging con radioisotopi dello iodio rappresenta ovviamente la migliore garanzia di rispetto di tale corrispondenza.

Di seguito vengono riportate le indicazioni di massima relativamente alle metodologie di maggior impiego.

Ecografia

L'indagine ecografica è normalmente effettuata con sonde lineari aventi frequenza tipicamente ≥ 7.5 MHz (anche multifrequenza).

Il volume di interesse è determinato assegnando all'organo una geometria ellissoidale mediante la relazione:

$$V = \frac{\pi}{6} \cdot a \cdot b \cdot c$$

dove a, b e c sono i tre assi dell'ellissoide. I parametri a, b e c sono di norma ottenuti applicando le normali funzioni di misura disponibili nei software di processo ecografici.

Scintigrafia Planare

Misure delle dimensioni dei lobi della tiroide e/o di noduli captanti radioiodio in essa presenti possono essere ottenute su immagini acquisite con gamma camera impiegando radionuclidi quali ^{123}I o $^{99\text{m}}\text{Tc}$ con sistemi di collimazione ad alta risoluzione e con ^{131}I con collimatore di tipo pin-hole.

Lo ^{123}I fornisce una buona qualità d'immagine combinata con una completa analogia con lo ^{131}I per quel che riguarda la distribuzione spaziale e la captazione, ma ha un costo elevato e problemi di immediata disponibilità. Disponibilità, economicità e qualità d'immagine sono invece garantite dal $^{99\text{m}}\text{Tc}$, con qualche riserva sulla sovrapposibilità di distribuzione spaziale e rispetto al radioiodio. Con i sistemi di collimazione a fori paralleli, la scintigrafia con ^{131}I pone pesanti limitazioni di qualità d'immagine, anche in concomitanza con la modesta attività somministrabile a causa dell'elevato carico dosimetrico; la possibilità di impiego di collimatori a pinhole fornisce un'adeguata qualità d'immagine pur con la necessaria attenzione nell'impiego di tali sistemi, legata all'effetto di ingrandimento e distorsione dell'immagine.

In tutti i casi si deve impostare una matrice di acquisizione con dimensione del pixel di circa 1-2 mm per avere un'adeguata risoluzione; l'impiego di algoritmi di sottrazione del fondo non risulta fondamentale nei calcoli di volume.

L'attività normalmente somministrata, nel caso di misure previsionali, è pari a circa 100 MBq, 150 MBq e 2 MBq rispettivamente per ^{123}I , $^{99\text{m}}\text{Tc}$ e ^{131}I .

Per avere un buon rapporto tra i conteggi nelle strutture considerate e il fondo, l'intervallo di tempo ideale tra la somministrazione e l'acquisizione è di circa 30 min per $^{99\text{m}}\text{Tc}$, di 2-4 ore per ^{123}I e di 6-24 ore per lo ^{131}I . Nel caso della patologia del nodulo tiroideo autonomo l'acquisizione con ^{123}I a 2-4 ore consente una migliore visualizzazione del lobo controlaterale, d'interesse per la valutazione dosimetrica.

Per diminuire il rumore statistico e rendere meno frastagliati i bordi delle strutture è oppor-

tuno applicare all'immagine acquisita un filtro di smoothing a 9 punti. La linea di isoconteggio da considerare dovrebbe essere ottimizzata sul sistema utilizzato mediante confronto su fantocci o metodiche alternative non medico nucleari. In generale una soglia di isoconteggio del 40-45% è adeguata alle misure di volume.

Qualora il sistema utilizzato non disegnasse curve di isoconteggio, per effettuare il calcolo del volume è possibile impiegare una scala di colori discreta a 10 livelli.

Una volta determinato sull'immagine l'ellisse che meglio approssima la struttura da misurare (lobo o nodulo), il volume viene calcolato mediante la relazione:

$$V = \frac{\pi}{6} \cdot a \cdot b^2$$

dove a e b sono l'asse maggiore e l'asse minore dell'ellisse.

Metodiche tomografiche

L'impiego di sistemi di rappresentazione tridimensionale di un organo è ovviamente in principio quello in grado di garantire la maggior accuratezza nella determinazione dei volumi.

Tale risultato può essere raggiunto sia con metodiche medico nucleari (SPECT e PET) sia con l'impiego di apparecchiature di diagnostica radiologica (TC e RMN); le seconde sono migliori in termini di qualità d'immagine e risoluzione, ma sono vincolate alla misura del volume morfologico che non sempre corrisponde a quello metabolicamente attivo. Il ricorso a tecniche tomografiche per il calcolo dosimetrico nelle patologie tiroidee del gozzo tossico diffuso morbo di Basedow e delle aree di autonomia funzionale singole o multiple risulta consigliabile in situazioni di:

- evidente disomogenea distribuzione dell'attività
- masse non descrivibili geometricamente da elissoidi di rotazione
- elevato numero di regioni discontinue di accumulo (aree autonome con molteplicità superiore a 3)
- utilizzo di tecniche dosimetriche tridimensionali.

DETERMINAZIONE DEL VALORE DI CAPTAZIONE MASSIMA E DI $T_{1/2\text{eff}}$

In linea di principio i valori di captazione massima e del tempo di dimezzamento effettivo che caratterizzano la cinetica del radioiodio all'interno delle strutture di interesse, andrebbero determinati dallo studio di curve di captazione costruite sulla base di numerose determinazioni sperimentali dei valori di uptake (U_i) a vari tempi dopo somministrazione di una dose traccia di ^{131}I o ^{123}I .

Avendo a disposizione un numero sufficiente di dati sperimentali, è possibile eseguire un fit degli stessi mediante una funzione del tipo:

$$U(t) = \frac{\lambda_{\text{in}} \cdot U_{\text{max}}}{\lambda_{\text{in}} - \lambda_{\text{out}}} \cdot (e^{-\lambda_{\text{in}} \cdot t} - e^{-\lambda_{\text{out}} \cdot t})$$

descritta dai parametri di captazione massima U_{max} , costante di intake λ_{in} e costante di eliminazione λ_{out} .

Se l'isotopo utilizzato nelle misure è direttamente lo ^{131}I il tempo di dimezzamento effettivo $T_{1/2\text{eff}}$ necessario ai calcoli dosimetrici viene ricavato dalla relazione:

$$T_{1/2\text{eff}} = \frac{\ln(2)}{\lambda_{\text{out}}}$$

Nel caso di misure di captazione eseguite con ^{123}I , $T_{1/2\text{eff}}$ deve essere ricalcolato per il differente tempo di dimezzamento fisico dello ^{131}I rispetto allo ^{123}I mediante la relazione:

$$T_{1/2\text{eff}} = \frac{14.169 \cdot T_{1/2\text{eff}}^{123\text{I}}}{14.169 - T_{1/2\text{eff}}^{123\text{I}}}$$

Lo studio della cinetica in vivo di qualunque radionuclide è meglio modellizzato quanti più punti sperimentali sono disponibili; gli ovvi compromessi con le necessità della routine clinica consigliano l'acquisizione di almeno 3 valori di captazione ai seguenti tempi dalla somministrazione:

- 2-4 ore per la descrizione della fase di accumulo;
- 2-4 ore, intervallo di tempo corrispondente normalmente alla massima captazione;
- ad un intervallo di tempo a circa 96 -120 ore per la descrizione della fase di eliminazione.

Misure a tempi inferiori a 120 ore possono condurre a maggiori errori sulla determinazione del $T_{1/2\text{eff}}$.

Nell'impossibilità di eseguire la determinazione di U_{max} e $T_{1/2\text{eff}}$ seguendo lo schema raccomandato, questi valori possono essere approssimati rispettivamente dalla:

- misura di captazione alla 24^{ma} ora, ponendo $U_{\text{max}}=U_{24}$,
- misura di captazione a circa 96 -120 ore (vedi commento precedente) ed estrapolazione del $T_{1/2\text{eff}}$ mediante fitting monoesponenziale dei due punti sperimentali (24 e 120 ore).

Misura sperimentali tramite sonda esterna (non imaging)

La determinazione della curva di captazione con sonda di captazione fornisce l'andamento medio dell'attività nell'organo e nelle sue sottostrutture, indipendentemente dalla morfologia e distribuzione del radionuclide.

La misura si riduce ad un semplice conteggio in vivo degli impulsi prodotti nel rivelatore posizionato sulla regione anatomica di interesse.

Sono fondamentali per una corretta determinazione dei valori di $U(t)$ la geometria di misura, la misura dell'attività somministrata e la determinazione dei conteggi di fondo.

In particolare la geometria di misura richiede:

- l'identificazione di un repere anatomico per il posizionamento della sonda nelle determinazioni seriate di $U(t)$
- il mantenimento di una distanza paziente-rivelatore e attività-rivelatore identiche e stabilite
- il controllo quotidiano della stabilità del sistema di conteggio con una sorgente di riferimento.

Il conteggio dell'attività somministrata deve essere eseguito alloggiando la sorgente in un fantoccio di materiale acqua-equivalente che simuli la regione anatomica del collo, o almeno interponendo 0,5-1,0 cm di plexiglas tra la sorgente ed il rivelatore.

La misura del fondo viene effettuata alla stessa distanza paziente-rivelatore su una regione del corpo periferica (coscia).

La captazione $U(t)$ è espressa dalla relazione

$$U(t) = \frac{C - C_f}{C_{\text{PRE}} - C_{\text{POST}}}$$

dove:

- C = conteggi acquisiti nella misura sul paziente;
- C_f = conteggi acquisiti nella misura sul paziente nella regione del fondo;
- C_{PRE} = conteggi relativi al radiotracciante da somministrare (siringa piena, capsula, bicchiere con soluzione liquida, ecc.) prima della somministrazione;

C_{POST} = conteggi del “porta-tracciante” dopo la somministrazione (siringa vuota, bicchiere vuoto, ecc).

Misure sperimentali tramite gammacamera (imaging)

La misura con gammacamera consente la determinazione della captazione per ogni singola struttura tiroidea (nodulo/i, lobo).

L’immagine deve venire acquisita con le usuali modalità di buona tecnica (posizionamento del paziente, durata dell’esame). La captazione $U_i(t)$ può essere espressa secondo la relazione:

$$U_i(t) = \frac{C_i - C_f * (A_i / A_f)}{C_{PRE} - C_{POST}}$$

dove:

C_i = conteggi nella ROI relativa alla struttura i considerata;

C_f = conteggi nella ROI sul fondo (la zona consigliata è quella dei vasi succlavi, se visualizzati, o altrimenti su una regione di fondo prossima a quella d’interesse);

A_i = area della ROI sulla struttura i considerata

A_f = area della ROI sul fondo

C_{PRE} = conteggi totali nell’immagine della sorgente (siringa piena, capsula, bicchiere con soluzione liquida, ecc.) prima della somministrazione;

C_{POST} = conteggi totali nell’immagine della sorgente (siringa vuota, bicchiere vuoto, ecc) dopo la somministrazione;

Anche in questo caso è consigliabile effettuare le misure di conteggio alloggiando la sorgente in un fantoccio in materiale acqua-equivalente che simuli la regione anatomica del collo o almeno interponendo 0,5-1,0 cm di plexiglas tra la sorgente ed il rivelatore.

Le ROI utilizzate nella determinazione di U_i devono comprendere l’intera zona metabolicamente attiva; la forma delle ROI di fondo non è vincolante ai fini del calcolo.

In caso di acquisizione con ^{131}I e collimatori a fori paralleli, va posta particolare attenzione nel posizionamento della ROI del fondo, in modo da non comprendere significativi contributi di scatter e eventuali artefatti a stella. Con gammacamere equipaggiate con collimatore pin-hole maggiore attenzione va posta nella fase di calibrazione e posizionamento del paziente (utilizzo di distanziatori).

Calcolo della riduzione della massa del volume tiroideo nella terapia del gozzo tossico diffuso

Per una valutazione più accurata della dose da erogare per questa patologia, può essere utile tener conto della riduzione della massa del volume tiroideo durante e come risultato della terapia. Una recente modellizzazione in tal senso è descritta dalla seguente formula (Traino, 2001):

$$A_0 = \frac{m_0 D_T}{U_{\max} T_{1/2\text{eff}}} \left(5,656 - 5,08 * 10^{-5} \frac{m_0 D_T}{U_{\max}} \right)$$

L’utilizzo di questo secondo approccio comporta la somministrazione di attività di ^{131}I normalmente inferiori a quelle determinate con la formula tradizionale, che tende a sovrastimare la dose effettivamente assorbita.

Calcolo della dose impartita al lobo controlaterale nella terapia del gozzo tossico nodulare

La stima dosimetrica può essere completata con la valutazione della dose impartita al lobo controlaterale, mediante la formula seguente (Reschini, 1999):

$$D_{\text{controlaterale}} = 32,47 \cdot \frac{A_o \cdot U_{\max}}{m_{\text{controlaterale}}}$$

dove:

A_0 = attività somministrata in MBq

$D_{\text{controlaterale}}$ = dose al lobo controlaterale in cGy

$m_{\text{controlaterale}}$ = massa del lobo controlaterale in g

U_{max} = iodocaptazione massima percentuale del lobo controlaterale

La costante 32,47 include il tempo di dimezzamento effettivo dello ^{131}I nel lobo controlaterale posto uguale al tempo di dimezzamento fisico (8 giorni).

La massa del lobo controlaterale può essere determinata con le stesse metodiche utilizzate per il nodulo.

14. TABELLA RIASSUNTIVA

Patologia	Indicazioni	Controindicazioni	Preparazione generica	Preparazione specifica	Modalità di esecuzione ⁴
<i>Morbo di Basedow</i>	Trattamento di prima scelta negli USA Recidiva di malattia dopo trattamento farmacologico Allergia ai tireostatici Rifiuto all'intervento Elevati valori di TRAB Esoftalmopatia Progressa tiroidectomia	Associazione di noduli con sospetto di malignità Gravidanza Allattamento Età inferiore ai 18 anni ²	Pretrattamento con tireostatici: <u>NO</u> : in pazienti giovani senza cardiopatia con ipertiroidismo subclinico <u>SI</u> : in pazienti con grave ipertiroidismo, nei pazienti anziani con gravi malattie sistemiche, in cardiopatici	Sospensione dei tireostatici 3-5 giorni prima della dose terapeutica di ^{131}I Trattamento con cortisonici in caso di esoftalmopatia	Dose al bersaglio: 80-120 Gy (obiettivo: guarigione stabile dell'ipertiroidismo) In caso di esoftalmologia dose al bersaglio: 150-200 Gy (obiettivo: ablazione)
<i>Gozzo multinodulare tossico</i>	Terapia di elezione nell'anziano Gozzo senza indicazioni chirurgiche Rifiuto dell'intervento Controindicazioni mediche all'intervento	Tireotossicosi senza ipertiroidismo Gozzo di elevate dimensioni ¹	Sospensione dell'assunzione di composti contenenti iodio	Sospensione dei tireostatici almeno 3 settimane prima Pretrattamento con T3 (1µg/Kg) fino a 6 settimane in caso di incompleta soppressione del parenchima normofunzionante	Dose al bersaglio: 150-300 Gy (obiettivo: eutiroidismo)
<i>Adenoma tossico</i>	Terapia di elezione nell'anziano e per noduli con dimensioni ≥ 5 cm	Noduli con dimensioni >5 cm oltre alle succitate controindicazioni		Uso di β -bloccanti se necessario	

¹ Da intendersi gozzi sintomatici con disfagia o disfonia o compressione tracheale/esofagea e dove si prevede che una riduzione volumetrica di circa il 30% indotta in terapia con ^{131}I non risulti efficace all'attenuazione sintomatologica.

³ L'età di 18 anni è indicativa e basata prevalentemente su necessità legali conseguenti alla firma del consenso informato. La terapia con radioiodio è comunque praticabile in casi selezionati dopo una accurata valutazione del rapporto rischio/beneficio.

⁴ Il calcolo della dose al bersaglio è ricavato dalla formula riportata nel testo.

RICORDO DI UN GRANDE

Sir Godfrey Newbold Hounsfield
(1920 – 2004)

a cura di Giampiero Tosi

Si è spento il 12 agosto scorso, all'età di 84 anni, Sir Godfrey Newbold Hounsfield, ingegnere elettrotecnico inglese, l'inventore della Tomografia Assiale Computerizzata: per questa invenzione, ricevette nel 1979, insieme con il fisico sudafricano Allan Cormack, il premio Nobel per la Fisiologia e la Medicina. La TAC, intuita e sviluppata negli anni dal 1967 al 1971, ha rivoluzionato il modo di acquisire immagini del corpo umano, che sostanzialmente non era cambiato dal 1895, quando W.C.Roentgen aveva scoperto "un nuovo tipo di raggi" (*eine neue Art von Strahlen*), capaci di "rendere visibile l'invisibile", in particolare l'interno del corpo umano.

La genialità di Hounsfield stette nell'intuizione di poter ricostruire l'immagine di un oggetto a partire da una serie di proiezioni dell'oggetto stesso, utilizzando per questo scopo un metodo sviluppato dal matematico austriaco J.H.Radon¹ all'inizio del XX secolo per migliorare le tecniche di calcolo di campi gravitazionali, e sfruttando le potenzialità di elaborazione di grandi serie di dati offerte dal calcolatore: la scoperta di Hounsfield ha aperto la strada, non soltanto alla possibilità di ricostruire immagini tridimensionali del corpo umano, ma all'introduzione in campo medico di tecniche digitali di produzione, ricostruzione ed elaborazione di immagini. Per chi fosse interessato al percorso umano e scientifico di



Hounsfield, rimandiamo a una sua bella autobiografia, consultabile presso il sito <http://nobelprize.org/medicine/laureates/1979/hounsfield-autobio.html>.

Di grandissimo interesse è anche la consultazione della *Nobel Lecture "Computed Medical Imaging"* tenuta l'8 dicembre 1979, in occasione della consegna del premio Nobel (<http://nobelprize.org/medicine/laureates/1979/hounsfield-lecture.pdf>), dalla quale emerge come Hounsfield fosse ben al corrente delle ricerche già allora in atto per lo sviluppo di tecniche di tomografia a risonanza magnetica.

Poiché ebbi l'opportunità e la fortuna di conoscerlo personalmente, vorrei proporre ai lettori un ricordo delle circostanze che mi portarono a visitare i Laboratori della EMI, a Londra, dove lavorava lo stesso Hounsfield, e l'*Atkinson Morley's Hospital* di Wimbledon, dove il neuroradiologo dr. J.Ambrose sperimentava, primo

nel mondo, la prima apparecchiatura per TC (*EMI Mark I*) per uso clinico (visibile nella foto, che ritrae Hounsfield insieme alla sua "creatura").

Nel 1973 lavoravo già da diversi anni presso l'Ospedale Niguarda Ca'Granda di Milano, dove mi occupavo prevalentemente di radioterapia (nel 1967 era stato inaugurato il nuovo "Reparto di Radioterapia con Alte Energie", nel quale erano stati installati un

¹ J.Radon, *Berichte Sächsische Akademie der Wissenschaften (Leipzig) Mathematische-Physische Klasse 69*, 262 (1917)

betatrone da 42 MeV e un'unità per telecobaltoterapia), ma collaboravo anche con altri specialisti che, utilizzando tecniche particolarmente sofisticate, sentivano già allora la necessità di essere supportati da un fisico sanitario. In particolare, era stato da poco tempo aperto un "Centro di Terapia Stereotassica", nel quale un neurochirurgo-neurologo lungimirante e aperto all'innovazione, il prof. G.B. Delzanno, trattava i pazienti affetti da morbo di Parkinson mediante elettrocoagulazione, eseguita introducendo un elettrodo nel cranio per via stereotassica, utilizzando un apposito casco stereotassico (quello sviluppato a Freiburg i.B. da Fritz Munding). Con lo stesso prof. Delzanno avevamo anche messo in funzione un'apparecchiatura per brachiterapia dei tumori encefalici con tecnica *after-remote-loading* (il *Gamma-Med*, prodotto in Germania dalla Ditta del dr. Sauerwein, equipaggiato con una sorgente di ^{192}Ir avente un'attività di ben 100 Ci); non solo, ma avevamo anche sperimentato in alcuni pazienti una tecnica di brachiterapia con fili removibili di ^{192}Ir [una sorta di PDR (*Pulsed Dose Rate*) *after-loading* "ante litteram"] introdotti nel cranio sempre per via stereotassica, basandoci anche per questo scopo su quanto avevamo appreso a Freiburg dallo stesso prof. Munding. In entrambe le situazioni, il problema principale, spesso non risolvibile (tanto, in molti casi, da dover rinunciare a trattare il paziente) era quello di individuare con la necessaria accuratezza il "volume bersaglio", piccolo o grande che fosse. Le tecniche di *imaging* allora disponibili in ambito neuroradiologico, peraltro estremamente invasive, quali la carotidografia, la ventricolografia, la pneumoencefalografia, fornivano infatti indicazioni indirette e molto approssimative circa la localizzazione spaziale e l'estensione di patologie tumorali; la stessa scintigrafia, eseguita con i vecchi *scanner*, a bassissima risoluzione spaziale, aggiungeva ben poche informazioni. Fu quindi con grandissimo interesse ed entusiasmo che leggemo, su una rivista di neurochirurgia (della quale, purtroppo, non ricordo il titolo) di un nuovo apparecchio, in grado di visualizzare,

mediante raggi X, l'immagine di sezioni assiali del cranio, addirittura di "rendere visibile" il parenchima cerebrale.

L'apparecchiatura per CAT (un acronimo di *Computer Assisted Tomography*) era stata realizzata a Londra, presso i laboratori di ricerca della EMI (una Società specializzata nella produzione di apparecchi per la riproduzione del suono) da un certo Godfrey Newbold Hounsfield, e il primo esemplare della stessa era stato installato presso l'*Atkinson's Morley Hospital* di Wimbledon, dove veniva sperimentato dal dr. J. Ambrose. Chiedemmo quindi al nostro Ospedale di mandarci in missione a Londra, per prendere visione dell'apparecchiatura e per comprenderne meglio le possibilità diagnostiche, ma la nostra richiesta non venne accolta, in quanto "non adeguatamente motivata". Decidemmo allora di prendere tre giorni di ferie, e di andare a Londra a nostre spese. Fui io, che conoscevo abbastanza bene la lingua inglese, a scrivere all'ing. Hounsfield, chiedendogli di volerci ricevere e di fissarci un appuntamento. La risposta fu positiva e immediata (con i tempi, naturalmente, del servizio postale: la posta elettronica, allora, non esisteva!).

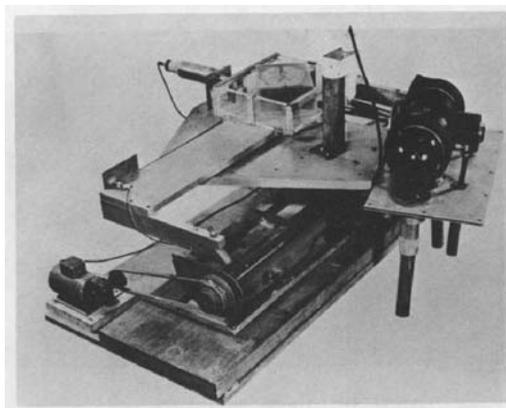
Prendemmo un volo Alitalia e atterrammo a Heathrow nel pomeriggio di un giorno autunnale, verso la fine di ottobre o i primi di novembre. Arrivammo a Londra verso le 5 del pomeriggio, e noleggiammo un'auto per recarci a Londra in albergo (l'appuntamento alla EMI era per le 9 del mattino successivo). Guidavo io (era la prima volta che guidavo sulla sinistra della strada, con il volante a destra!), mentre il mio compagno d'avventura, che diceva di conoscere bene il percorso, mi faceva da navigatore. Imboccammo quindi quella che si pensava fosse l'autostrada per Londra, ma i chilometri passavano, pioveva a dirotto e intanto si faceva buio, e di Londra nessuna traccia. L'autostrada, inoltre, era semideserta. Finalmente, in lontananza vedemmo, fermo sul ciglio, un individuo avvolto in un mantello nero, che ci sembrava un addetto all'autostrada. Ci fermammo quindi a chiedergli indicazioni: era proprio la persona giusta, che ci disse che avevamo sba-

gliato direzione e che ci stavamo dirigendo verso il Galles, e non verso Londra. Inversione, quindi, di marcia, e in poco più di un'ora raggiungemmo l'albergo.

Al mattino successivo, alcuni minuti prima delle 9, eravamo alla EMI.

Hounsfield ci ricevette subito e, dopo averci offerto un caffè inglese, ci portò dapprima in una saletta, dove, con una serie di lucidi, ci illustrò il principio di funzionamento della sua apparecchiatura: per essere sincero, non compresi bene che cosa fossero la *filtered back projection*, il numero CT, la scala dei grigi e la finestra, mentre mi furono subito chiare le immagini di semplici fantocci, stampate su Polaroid. Dopo questa presentazione, Hounsfield ci portò nel Laboratorio, dove per prima cosa ci mostrò il prototipo della sua invenzione: si trattava di un "oggetto" poco più grande di uno dei vecchi giradischi dell'epoca, le cui componenti fondamentali erano un tubo a raggi X che produceva un sottile *pencil beam*, un contatore a scintillazione di NaI (uguale a quelli che, non molti anni prima, avevo utilizzato nelle esercitazioni di Laboratorio del III anno all'Università), e un dispositivo elettromeccanico, che consentiva al tubo e al rivelatore, collegati solidalmente, movimenti di rotazione attorno a un asse verticale e, a passi di 2-3 gradi, di effettuare una traslazione lineare in un piano orizzontale. In questo modo, era possibile acquisire i "profili di attenuazione" di un apposito fantoccio collocato su una piattaforma posta fra il tubo e il rivelatore, i cui segnali, campionati e digitalizzati, venivano inviati a un calcolatore, che nel giro di pochi minuti, ricostruiva l'immagine assiale del fantoccio, visualizzandola tramite una serie di "livelli di grigio" corrispondenti alla densità elettronica dei vari "elementini" (i *pixel*) dell'immagine. Questa dimostrazione mi chiarì la gran parte dei dubbi lasciati dall'esposizione dei principi (non mi era ancora chiara, nei suoi particolari matematici, la *filtered back projection*; lo dissi ad Hounsfield, che, in poche parole, mi spiegò, in alternativa, la possibilità di ricostruire l'immagine mediante processi di ricostruzione con metodi iterativi: *fiat lux*, ora tutto si chiariva). Subito dopo, spostandoci all'inter-

no del Laboratorio, Hounsfield ci mostrò un esemplare in costruzione di un'apparecchiatura per uso clinico: si trattava di una struttura metallica provvista di un'apertura centrale (il significato del suo nome in inglese, *gantry*, mi era totalmente sconosciuto), esternamente alla quale era montato un tubo a raggi X. Hounsfield la mise in funzione (assicurandoci che non ci sarebbe stata emissione di radiazioni!), per mostrarci la roto-traslazione del tubo e del rivelatore (che non si vedeva, essendo montato all'interno del *gantry*). Mi sentivo proiettato in un mondo di fantascienza!



Terminata questa dimostrazione, era ormai mezzogiorno passato, pranzammo con Hounsfield e con un suo collaboratore nella mensa della EMI. Verso le 14, trasferimento in auto a Wimbledon. L'*Atkinson Morley's Hospital* si trovava molto vicino ai famosi campi da tennis dove si svolge il più celebre torneo tennistico del mondo, vinto quell'anno da Jan Kodes. Si trattava di un vecchio edificio in mattoni, tipicamente inglese, dall'aspetto, per dire il vero, non particolarmente accogliente.

Andammo immediatamente nel Reparto di Radiologia, al piano interrato, dove il dr. Ambrose stava utilizzando su una paziente l'*EMI Scanner Mark 1*. La testa della paziente, posizionata sul lettino al centro del *gantry*, era racchiusa in una sorta di ciambella di gomma piena d'acqua che, ci spiegò Hounsfield, serviva a compensare le differenze di attenuazione in aria del fascio di raggi X nelle diverse posizioni angolari del tubo. I dati di attenuazione misurati dal rivelatore

potevano così essere correlati all'attenuazione prodotta soltanto dalla testa della paziente. Pochi minuti dopo che l'esame fu terminato, il dr. Ambrose ci mostrò le immagini: rimanemmo sbalorditi e, al tempo stesso, affascinati: si trattava, purtroppo per la paziente, di un grosso tumore cerebrale, che appariva con grande chiarezza nelle varie immagini assiali stampate su Polaroid. Oggi quelle immagini, ricostruite in matrice 64×64 , ci farebbero sorridere; allora ci fu subito chiaro che la nuova tecnica apriva orizzonti completamente nuovi e, sino ad allora, imprevedibili, nella diagnostica radiologica mediante raggi X. Il resto del pomeriggio e tutto il giorno successivo furono dedicati a prendere visione dell'archivio di immagini creato dal dr. Ambrose. L'amico Delzanno, a ogni nuova immagine, non cessava di esprimere stupore e ammirazione.

Alla mattina successiva, nuova visita ai Laboratori della EMI, dove un dirigente dell'Azienda, insieme ad Hounsfield, ci propose di fornire l'apparecchiatura in produzione, che avevamo visto due giorni prima, all'Ospedale di Niguarda, al prezzo, ricordo bene, di 200 milioni di lire. Si trattava del terzo *EMI Scanner*: il primo era quello visto a Wimbledon, il secondo era stato da poco venduto a un Ospedale di Stoccolma, il *Radiumhemmet* se ben ricordo.

Durante il volo di ritorno, concordammo, il prof. Delzanno e io, di preparare per la settimana successiva, utilizzando anche la documentazione che ci era stata data, una presentazione da fare all'interno del nostro Ospedale: eravamo certi che l'offerta della EMI sarebbe stata subito accolta, e che non

sarebbe stato troppo difficile trovare i soldi necessari.

Alla presentazione erano presenti il direttore sanitario dell'Ospedale (V.P.), il primario neurochirurgo (A.B.), il primario neurologo (V.P.), il primario della Divisione di Radioterapia (F.F.), i due primari radiologi (G.C. e L.P.), il primario del Servizio di Medicina Nucleare (F.S.). La nostra presentazione durò quasi un'ora; prima parlai io, cercando di spiegare i principi fisici e la tecnologia della nuova apparecchiatura; poi parlò Delzanno, mostrando le immagini che ci erano state date e prospettando con grande lucidità, non solo le indicazioni all'impiego della nuova tecnica, ma anche le grandi opportunità di ricerca scientifica che ci avrebbe offerto la disponibilità della nuova apparecchiatura. I commenti alla nostra presentazione, fatta eccezione per quelli del primario neurochirurgo, furono gelidi. Ricordo ancora quanto rimasi male al commento di uno degli altri primari presenti alla riunione: *"ma lasci perdere, Tosi, si tratta di una fantasia dei fisici che non avrà alcun futuro"*. Un'ulteriore "ricaduta" della nostra presentazione fu ancora più scoraggiante: le attività di brachiterapia dei tumori encefalici, per "conflitto di competenze" fra neurochirurghi e radioterapisti, furono sospese!

Le due prime apparecchiature per TC (una per la Radiologia Generale, l'altra per la Neuroradiologia) sarebbero state installate al Niguarda dieci anni dopo! Il *Gamma Med* (costava, allora, 25 milioni, ed era stato regalato da un Benefattore), non venne più impiegato!

IL FABBISOGNO DI FORMAZIONE DEI FISICI MEDICI

Giancarlo Gialanella

*Presidente del Collegio Nazionale dei Direttori
delle Scuole di Specializzazione in Fisica Sanitaria (SSFS)*

1. Antefatto

Come è noto le Regioni devono inviare al Ministero della Salute (Mds) entro il 30 aprile di ogni anno il fabbisogno del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) per le professioni sanitarie (D.L.vo 502/92) ai fini della programmazione da parte del MIUR degli accessi ai corsi di laurea e alle Scuole di formazione specialistica.

Il fabbisogno di Fisici Medici, professione purtroppo non ancora riconosciuta per legge, non è stato mai preso in considerazione e solo a partire dal 2002 l'AIFM è riuscita a farsi consultare ufficialmente dal Mds, in merito alla valutazione del fabbisogno, quale Associazione Scientifica, in mancanza di un Ordine Professionale.

Sul versante delle SSFS, i direttori delle Scuole attive nelle Università italiane, si sono costituiti in Collegio Nazionale (CONDIR) il 30 ottobre 2001 e hanno chiesto al MIUR l'inserimento delle SSFS tra le scuole dell'Area Sanitaria attivate per esigenze del S.S.N. e di conseguenza rientrare nello schema che il Gruppo di Lavoro Ministeriale sta approntando per il riordino delle Scuole di Medicina. Tale richiesta è stata accolta dal MIUR il 6 dicembre 2001, per cui anche la SSFS è stata riordinata quale Scuola di interesse del SSN (Decreto in fase di preparazione).

Il seguito del presente articolo ricalca sostanzialmente il testo del documento inviato, congiuntamente dal CONDIR e dall'AIFM, al Ministero della Salute e agli Assessori della Sanità di tutte le Regioni e Province Autonome.

2. Metodo di valutazione del fabbisogno

Le attività sanitarie in cui il fisico medico svolge il proprio lavoro sono le seguenti:

- A. impiego diagnostico e terapeutico delle radiazioni ionizzanti, in collaborazione con radioterapisti, medici nucleari e

radiologi (D.Lgs. del 26 maggio 2000 n. 187);

- B. impiego diagnostico e terapeutico delle radiazioni non ionizzanti;
- C. impiego di metodi informatici e statistici in campo diagnostico e terapeutico;
- D. analisi, valutazione e gestione dei fattori di rischio legati all'impiego delle radiazioni in campo medico per il personale, il paziente e l'ambiente;
- E. attività di ricerca e sviluppo di nuove metodiche, necessaria per il continuo evolversi della tecnologia e delle applicazioni cliniche, nonché attività didattica, nelle discipline di competenza del fisico specialista, nei confronti di allievi di Scuole di Specializzazione per operatori medici e non medici;
- F. attività di aggiornamento, anche nel campo della legislazione, nonché attività gestionali demandate per competenza ai fisici con funzioni dirigenziali.

L'Associazione Italiana di Fisica in Medicina, consultata dal Ministero della Salute per la rilevazione dei dati riguardanti la professione di Fisico medico, ha elaborato un modello per la determinazione del fabbisogno.

Il modello calcola il numero di fisici necessario per ogni struttura, sulla base del numero di apparecchiature presenti (principalmente le sorgenti di radiazioni per radioterapia e diagnostica) e del numero di trattamenti/anno. Il totale che si ottiene è aumentato del 30% per tenere conto, in maniera complessiva, delle attività di ricerca e sviluppo, nonché dell'attività didattica nei confronti di allievi di Scuole di Specializzazione per operatori medici e non medici.

È evidente, quindi, che il modello fornisce il numero di fisici necessari per utilizzare

correttamente le apparecchiature esistenti, ma nulla dice sull'adeguatezza delle apparecchiature e delle strutture alle esigenze del S.S.N. né tiene conto degli sviluppi delle

strutture esistenti, della nascita di nuove strutture e del turn over del personale.

I parametri utilizzati per il calcolo sono riportati nella seguente Tabella 1.

Tabella 1 - Parametri per la valutazione del fabbisogno

Attività	Apparecchiature	Numero fisici medici
Radioterapia	acceleratore lineari	1,0 / acceleratore
	cobaltoterapia	0,7 / unità cobaltoterapia
	brachiterapia	0,45 / unità brachiterapia
Medicina Nucleare	SPECT	0,5 / unità SPECT
	PET	1,0 / unità PET
	terapia radiometabolica	1,0 / 200 trattamenti/anno
Diagnostica per immagini	radiodiagnostica	1,0 / 40 apparecchiature
	RM	0,5 / RM
	ecografi	0,5 / 40 ecografi
Radioprotezione	radioisotopi e apparecchiature	0,5 / 80 apparecchiature
Informatica e Statistica		1
Ricerca, sviluppo, didattica e aggiornamento		+30%

3. Elaborazione della stima

Nella Tabella 2 (v. pagina seguente) sono riportati i dati più significativi ai fini della stima, rilevati da un censimento fatto dall'AIFM (2004). Sono state censite 202 Strutture, 163 pubbliche e 39 private, per alcune delle quali peraltro non ci sono elementi sufficienti per calcolare il fabbisogno.

Nella colonna "Fisici presenti" sono stati conteggiati i Fisici presenti nelle Strutture censite, siano essi strutturati o non strutturati.

Nella colonna "Fisici necessari" è riportato il valore risultante dall'applicazione del modello. *Tale numero, stante il metodo di calcolo, è sostanzialmente indicativo del numero di Strutture e delle apparecchiature per*

Radioterapia, Radiodiagnostica e Medicina nucleare attualmente disponibili nelle Regioni.

Il fabbisogno è ottenuto come differenza tra Fisici necessari e Fisici presenti.

Nella Tabella 3 (v. pagina seguente) sono riportati, per le strutture censite, il rapporto tra numero di fisici presenti e numero necessario (secondo il modello AIFM). Nelle ultime due colonne sono riportati il numero di fisici, presenti o necessari, per Milione di abitanti. Il numero di fisici necessari per Milione di abitanti, stante la relazione lineare utilizzata nel modello di calcolo, è indicativo della distribuzione delle Strutture del SSN nelle varie Regioni.

Tabella 2 - Dati di partenza e valutazione del Fabbisogno

REGIONE	Strut.	Acc.	Co	SPECT	PET	RX	TC	RM	Pres	Necess.	Fabb
ABRUZZO *	3	3	1	2	0	98	5	1	9	10	1
BASILICATA	2	1		2	1	46	3	2	2	8	6
CALABRIA	7	7		11	0	176	17	9	12	34	22
CAMPANIA	22	21	2	19	4	360	42	20	14	84	70
EMILIA ROM.	14	24	2	34	7	1034	5	30	70	134	64
FRIULI V. G.	4	12	0	9	2	200	10	7	18	37	19
LAZIO	24	30	1	27	1	618	51	27	65	113	48
LIGURIA	8	7	3	6	0	213	14	5	18	29	11
LOMBARDIA	22	48	4	51	11	1389	92	41	132	227	95
MARCHE *	6	5	1	9	1	238	11	5	12	28	16
PIEMONTE	12	19	5	26	2	503	29	12	45	79	34
PUGLIA	7	12	2	8	0	210	11	10	17	38	21
SARDEGNA	8	4	1	15	0	373	21	14	9	40	31
SICILIA	35	22	3	36	5	947	80	34	30	135	105
TOSCANA *	13	18	3	27	1	858	46	16	36	89	53
TRENTINO A.A.	2	6	0	7	0	291	15	8	11	29	18
UMBRIA *	2	4	0	2	0	103	4	2	9	12	3
VENETO	11	24	4	27	4	744	42	22	39	103	66
TOTALE	202	267	32	318	39	8401	498	265	548	1229	681

* Dati del 2003

Tabella 3 - Distribuzione regionale delle risorse

Regione	Rapporto Pres./necess.	Abitanti (ML)	Fisici necessari per ML ab	Fisici presenti per ML ab.
ABRUZZO	0,90	1,6	6,25	5,6
BASILICATA	0,25	0,61	13,1	3,3
CALABRIA	0,35	2,1	16,2	5,7
CAMPANIA	0,17	5,8	14,5	2,4
EMILIA ROM.	0,52	4,0	33,5	17,5
FRIULI V. G.	0,49	1,2	30,8	15,0
LAZIO	0,58	5,3	21,3	12,3
LIGURIA	0,62	1,6	18,1	11,3
LOMBARDIA	0,58	9,0	25,2	14,7
MARCHE	0,43	1,5	18,7	8,0
PIEMONTE	0,57	4,3	18,4	10,5
PUGLIA	0,45	4,1	9,3	4,1
SARDEGNA	0,23	1,7	23,5	5,3
SICILIA	0,22	5,1	26,5	5,9
TOSCANA	0,40	3,5	25,4	7,1
TRENTINO A. A.	0,38	0,93	31,2	11,8
UMBRIA	0,75	0,83	14,5	10,8
VENETO	0,38	4,5	22,9	8,7
ITALIA	0,45	57,7	21,3	9,5
NORD	0,52	25,5	25,0	13,1
CENTRO	0,52	12,7	19,8	10,3
SUD - ISOLE	0,25	19,4	17,5	4,3

Dalle delle Tabelle 2 e 3 è possibile fare discendere le seguenti considerazioni.

Il numero di fisici in servizio (compresi i non strutturati) è pari al 45% del numero necessario per il corretto ed efficiente impiego delle apparecchiature, con una variazione di un fattore due tra Nord o Centro e Sud+Isole. Altrettanto grandi sono le variazioni tra le Regioni.

La percentuale di fisici presenti, in rapporto con i fisici necessari, è in 7 regioni superiore al 50% del numero necessario (Abruzzo, Emilia Romagna, Lazio, Liguria, Lombardia, Piemonte e Umbria), in 7 regioni è compreso tra il 35 % e il 50 % del numero necessario (Calabria, Friuli V. G., Marche, Puglia, Toscana, Trentino A. A. e Veneto) e in 4 regioni è inferiore al 25% del numero necessario (Basilicata, Campania, Sardegna e Sicilia).

Per quanto riguarda la distribuzione tra le regioni delle Strutture presenti e della loro dotazione, espressa come detto sopra dal rapporto tra fisici necessari e popolazione, si ha un valore pari a 21.3 a livello nazionale, senza differenze particolarmente marcate tra Nord e Sud. Più marcate sono le differenze tra regione e regione che vanno da 6,2 fisi-

ci/ML di abitanti per l'Abruzzo fino a 33,5 fisici/ML di abitanti per l'Emilia-Romagna.

Più in dettaglio, si hanno 10 regioni (Calabria, Lazio, Liguria, Lombardia, Marche, Piemonte, Sardegna, Sicilia, Toscana e Veneto) nell'intorno della media nazionale (valore medio aumentato o diminuito del 50%), 3 regioni (Emilia-Romagna, Friuli V. G. e Trentino A. A.) si trovano nella fascia alta e 5 regioni (Abruzzo, Basilicata, Campania, Puglia e Umbria) nella fascia bassa.

4. Situazione attuale delle SSFS

La distribuzione degli specializzandi per l'anno accademico 2003-2004 è riportata nella Tabella 4.

La situazione attuale è 50-60 specializzandi per anno totali sulle 12 Scuole attive. E' un numero inferiore a quanto valutato essere necessario per colmare il fabbisogno in un numero ragionevole di anni (v. più avanti). Ciò è dovuto essenzialmente all'offerta poco allettante che siamo attualmente in grado di fare ai neo-laureati: frequentare a pieno tempo la Scuola per 4 anni senza retribuzione. Infatti, per motivi finanziari, il Mds paga le borse solo ai medici, pur essendoci l'art. 8 della legge n. 401/2000 che equipara a tal fine i non medici agli specializzandi medici.

Tabella 4 - Situazione al 31.12.2003 delle SSFS

	Iscritti				Stima dei diplomati nell'anno			
	I°	II°	III°	IV°	2004	2005	2006	2007
UNIV. BOLOGNA	7	0	6	6	4	5	0	7
UNIV. CATANIA	3	3	3	3	3	3	3	3
UNIV. FIRENZE	5	6	0	0	5	3	5	5
UNIV. GENOVA	5	1	2	1	1	2	1	5
UNIV. MESSINA	2	2	2	2	2	2	2	2
UNIV. MILANO	9	9	8	8	8	8	9	9
UNIV. NAPOLI FEDERICO II	10	5	5	4	4	5	5	10
UNIV. PISA	3	5	3	4	4	3	5	3
UNIV. ROMA LA SAPIENZA	15	15	0	0	10	12	12	14
UNIV. ROMA TOR VERGATA	10	10	9	0	0	9	10	10
ROMA UCSC	8	8	4	0	0	4	8	8
UNIV. TORINO	4	3	3	4	4	3	3	4
Totale	81	67	45	32	45	59	63	80

Fortunatamente tale situazione, che ci auguriamo possa finire in tempi brevi (al più tardi con la andata in vigore delle norme di riordino), sembra non essersi ripercossa sulla "qualità" degli specializzandi, nel senso di una possibile selezione di studenti "meno bravi" che si iscrivono alla SSFS.

5. Richiesta avanzata al Ministero della Salute per il 2005

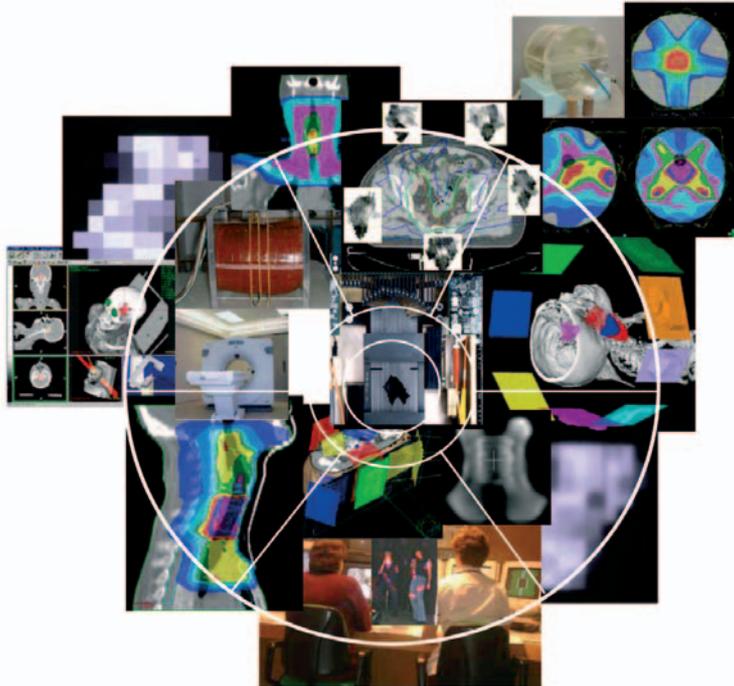
*Dalla valutazione di cui ai punti precedenti risulta una **carenza di 680 fisici medici. Supponendo che tale numero sia da formare in 5 anni, equivalente a terminare l'operazione entro 9 anni stante la durata quadrienna-***

*le della Scuola, risulta un fabbisogno di formazione, e quindi un numero di borse, **pari a 135 specializzandi per anno.***

Per confronto, si consideri che le borse di studio a carico dello Stato assegnate per l'a.a. 2003-04 alle Scuole di Specializzazione per medici specialisti, strettamente collegate alle stesse apparecchiature di cui trattasi, sono state:

Radiodiagnostica	n. 402,
Radioterapia	n. 120,
Medicina nucleare	n. 68,
per un totale di	n. 590.

Intensity Modulated Radiotherapy in Clinical Practice



10 - 12 February 2005

Departments of Physics and Radiotherapy
The Royal Marsden Hospital and Institute of Cancer Research

Riassunti delle Tesi di Specializzazione discusse presso l'Università degli Studi di Milano Anno Accademico 2003-2004

APPLICAZIONE DI MODELLI RADIOBIOLOGICI ALLA RADIOTERAPIA IN INTENSITÀ MODULATA (IMRT) E RADIOCHIRURGIA

Michele Avanzo

Scopo

Lo scopo di questo lavoro era di implementare e di validare un modello radiobiologico che descriva la risposta clinica dei pazienti trattati con radioterapia per tumori del capo - collo in termini di probabilità di controllo locale della malattia (*Tumor Control Probability, TCP*)¹.

Il TCP può costituire un ausilio nella valutazione del piano di radioterapia, comunemente svolta attraverso indici dosimetrici che non quantificano la dipendenza del trattamento da variabili quali: lo schema di frazionamento, la durata totale della terapia, il volume del bersaglio. La fase di validazione è consistita nella misura della robustezza del modello, ovvero della misura della sensibilità a variazioni dei parametri radiobiologici, allo scopo di verificare che i parametri da cui il modello dipende maggiormente siano sufficientemente documentati in letteratura.

In seguito si sono confrontate le previsioni del modello con i dati clinici di controllo locale della malattia dei pazienti trattati con radioterapia con fasci modulati in intensità (*Intensity Modulated Radiotherapy, IMRT*) nel nostro centro. In caso di buon accordo, il TCP può essere

utilizzato per tracciare la curva dose - risposta per un trattamento standard nel nostro centro e studiarne la sensibilità alle variabili del trattamento radioterapico.

Il TCP è stato infine utilizzato per valutare la probabilità di controllo locale di tumori squamosi del capo-collo trattati in regime di ipofrazionamento con *Cyberknife (Accuray Inc., Sunnyvale, CA)*², ed eventualmente ottenere qualche indicazione su come intervenire in fase di pianificazione del piano al fine di migliorare la probabilità di controllo locale.

Materiali e metodi

Lo studio è stato svolto su un campione di 14 pazienti trattati per lesioni della regione del capo collo con intento radicale, trattati con radioterapia con fasci modulati in intensità (*Intensity Modulated Radiation Therapy, IMRT*). Il TCP per i pazienti trattati è stato calcolato utilizzando il modello di Webb - Nahum³ con la correzione per la variazione di radiosensibilità inter - paziente e per il ripopolamento, utilizzando i parametri α , β , ρ , T_{pot} , T_k , del carcinoma squamoso del capo collo ritrovati in letteratura.

L'accordo tra TCP medio e frequenza di pazienti in controllo locale della malattia è buono sul campione di pazienti studiato. Come ulteriore verifica, è stato valutato l'accordo tra TCP e risposta clinica su due sottogruppi di pazienti, di cui il primo con TCP minore, il secondo con TCP maggiore del valore mediano del TCP dell'intero campione. L'accordo tra la

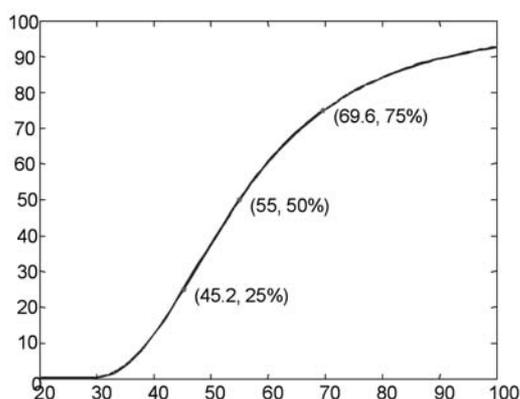


Figura 1: TCP in funzione della dose di un trattamento standard con tecnica IMRT effettuato all'Ospedale S.Bortolo di Vicenza per carcinoma squamoso della regione testa - collo, in cui si è impiegato $\alpha = 0.329 \text{ Gy}^{-1}$, $\beta = 0.355 \text{ Gy}^{-2}$, $T_{pot} = 4.6 \text{ gg}$, $T_k = 20.3 \text{ gg}$, 2.5 Gy per frazione, 5 sedute alla settimana per cui $t = N \cdot (7/5)$ dove t è la durata del trattamento in giorni, N il numero di frazioni. Si è simulata una lesione sferica di diametro 5.58 cm, ed una distribuzione di dose in cui la dose minima fosse il 90%, il 95%, 105% coprissero rispettivamente il 95%, 70%, 15 % della lesione.

media del TCP e la frequenza di pazienti in controllo locale è buono su entrambi i sottogruppi. La curva del TCP in funzione della dose di prescrizione è stata calcolata e studiata per un trattamento standard con tecnica IMRT effettuato nel nostro centro per carcinoma squamoso del testa - collo (vedi figura 1) e ne abbiamo studiato la sensibilità ai parametri radiobiologici e alle variabili del trattamento radioterapico, misurando lo spostamento della dose che comporta il 50% di TCP, per variazioni dei parametri di $\pm 10\%$, $\pm 20\%$ dai valori di riferimento.

Il modello dipende maggiormente dai parametri di radiosensibilità α e β , su cui esistono in letteratura dati ricavati sia da studi *in vivo* che *in vitro*. Le variabili del trattamento radioterapico che influenzano maggiormente il TCP sono la dose minima al bersaglio e la dose per seduta.

Abbiamo utilizzato il TCP nella valutazione di due piani di trattamento per radiocirurgia robotica con sistema *Cyberknife* per tumori squamosi del capo - collo trattati con 30 Gy in 3 sedute. Il primo piano di trattamento ha una dose minima del 52% e una disomogeneità di dose maggiore di un tipico trattamento IMRT. Il TCP per questo paziente è 4.2%. Il paziente ha risposto alla terapia con una riduzione fino a scomparsa della malattia, seguita dalla comparsa di lesione recidivante nella sede trattata. Nel secondo trattamento, poiché il TCP è influenzato soprattutto dalla dose minima al bersaglio, si è ricercato un piano con una dose minima maggiore che nel primo, ottenendo così un piano con una dose più omogenea al bersaglio.

Il TCP di questo paziente è uguale a 38.4 %. Il paziente ha risposto con una riduzione fino a

scomparsa della lesione ed assenza di malattia a 5 mesi dalla fine del trattamento.

Discussione dei risultati

Il modello per il TCP è sufficientemente robusto, in quanto i parametri radiobiologici cui è maggiormente sensibile sono ben documentati in letteratura.

Il TCP ha mostrato un buon accordo con i risultati clinici di cui si dispone finora per pazienti trattati con IMRT, e può quindi essere affiancato agli indici dosimetrici tradizionalmente usati nella valutazione dei piani di cura.

Tuttavia, poiché il numero di pazienti studiato è ancora limitato ed il tempo di *follow-up* troppo breve per escludere la comparsa di lesioni recidivanti nei pazienti finora in controllo locale della malattia, il modello non può essere considerato ancora validato nel predire la probabilità di controllo locale della malattia.

Se il buon accordo tra il modello e i dati clinici fosse confermato in futuro, il modello può essere utilizzato per tracciare la curva dose - risposta, e studiarne la dipendenza dalle variabili del trattamento radioterapico.

Lo studio di questa funzione permette di ricavare indicazioni utili nella prescrizione della dose nei futuri piani, in quanto ci permette di identificare la regione di alto gradiente della probabilità di controllo locale in funzione della dose. In tale regione è altamente indicato, ove possibile tenuto conto della dose agli organi a rischio e della tolleranza alla terapia, aumentare la dose di prescrizione, perché ad essa corrisponde un alto guadagno nella probabilità di controllo della malattia.

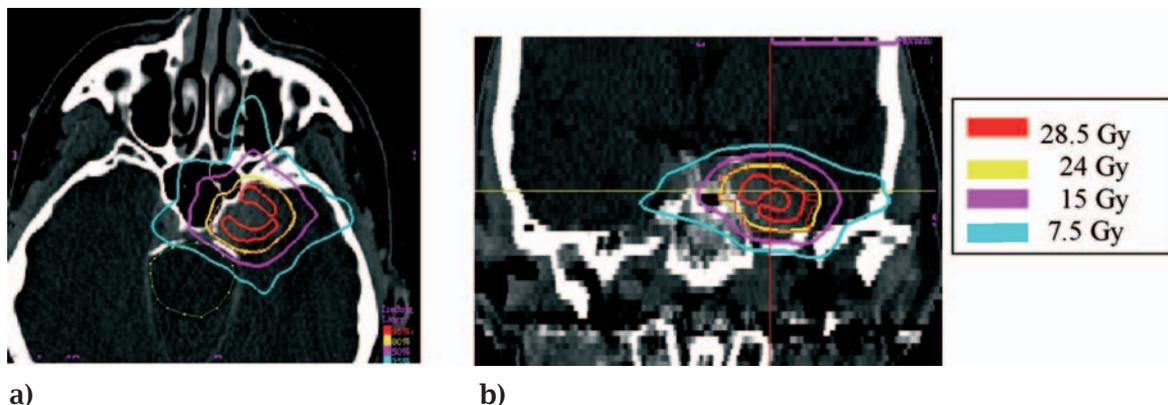


Figura 2: Distribuzione di dose ottenuta con piano di trattamento *Cyberknife* su paziente con metastasi da carcinoma squamoso tonsillare, vista assiale (a), vista coronale (b).

Il modello è stato utilizzato per la valutazione di due trattamenti effettuati con *Cyberknife* con dose di 30 Gy prescritta al punto di massimo in tre sedute.

Tra il primo e il secondo dei casi trattati, è stata seguita l'indicazione fornita dal modello ad aumentare la dose minima alla lesione a parità di dose massima. Il TCP, più alto per il secondo che per il primo paziente, ha quantificato il miglioramento della distribuzione di dose.

Il migliore risultato clinico avuto nel secondo trattamento, coerente con i risultati del modello, invita ad utilizzare il TCP come strumento valutativo nell'elaborazione di piani di

trattamento anche con questo tipo di tecnica.

Bibliografia

1. Webb S., "Intensity-modulated Radiation Therapy", Institute of Physics Publishing, Bristol and Philadelphia, 2001
2. Adler Ir, Murphy MJ, Chang SD, Hancock SL, (1999) "Image-guided robotic radiosurgery", *Neurosurgery* 44(6), 1299-1306
3. Webb S., Nahum AE, (1993) "A model for calculating tumor control probability in radiotherapy including the effects of inhomogeneous distributions of dose and clonogenic cell density" *Phys Med Biol* 1993; 38:653-666



CONFRONTO DOSIMETRICO DI FRAZIONAMENTI NON CONVENZIONALI PER IL TRATTAMENTO DI CARCINOMI DELLA TESTA E COLLO CON FASCI DI FOTONI MODULATI IN INTENSITÀ E FASCI DI PROTONI

Alessandra Bolsi

In questo lavoro di Tesi si analizzano potenziali limiti e benefici di frazionamenti non convenzionali per il trattamento di carcinomi della testa e collo, per poterli introdurre nella pratica clinica. Per questi carcinomi il trattamento radioterapico rappresenta uno tra i più importanti metodi terapeutici, anche se la probabilità di controllo loco regionale della malattia non è ancora ottimale.

L'esito terapeutico può essere migliorato sia grazie all'impiego di tecniche sviluppate recentemente, con fasci di raggi X di fluenza non uniforme (IMRT) o fasci di protoni, sia introducendo frazionamenti non convenzionali. Questi tendono a ottimizzare gli effetti radiobiologici indotti nel tessuto tumorale e negli organi a rischio, somministrando dosi per frazione diverse da 2 Gy e variando il tempo totale di trattamento.

Gli schemi di frazionamento che sono ora oggetto di studi clinici sono l'iperfrazionamento e l'accelerazione.

Scopo della Tesi è verificare i limiti di applicabilità ed il potenziale guadagno terapeutico rispetto al frazionamento convenzionale deri-

vanti dall'introduzione schemi accelerati (in cui si riduce il tempo totale di trattamento), applicati a piani di trattamento con l'IMRT e l'impiego di fasci di protoni e tecnica *spot scanning* (modulazione dinamica del SOBP, *Spread Out Bragg Peak*).

Per i carcinomi della testa e collo il trattamento convenzionale prevede la somministrazione di una dose circa pari a 70 Gy al volume tumorale e circa 50 Gy al volume elettivo (che comprende oltre al volume tumorale le sedi di potenziale estensione subclinica della malattia, i.e. catene linfonodali). Questi livelli di dose vengono somministrati in due serie distinte, in cui si irradia dapprima l'intero volume elettivo, quindi il volume tumorale (detto anche *boost*) a dose più elevata.

Ho elaborato e analizzato piani di trattamento per cinque pazienti già trattati con radioterapia convenzionale presso l'Istituto Oncologico della Svizzera Italiana (IOSI) di Bellinzona, che presentano carcinomi in stadio avanzato nella regione della testa e collo. I trattamenti IMRT sono stati pianificati 5 fasci equispaziati con fotoni di energia 6 MV; il sistema di pianificazione è Eclipse-Helios (Varian®) che si basa su un algoritmo di tipo *pencil beam* per il calcolo della dose. L'ottimizzazione della distribuzione di dose si ottiene applicando vincoli dose-volume per i VOI considerati (volumi bersaglio e organi a rischio). Per i piani con fasci di protoni e tecnica *spot scanning* la distribuzione di dose si ottiene per sovrapposizione di *dose*

spot depositati da un fascio di tipo *pencil* che effettua una scansione dell'intero volume bersaglio (nelle 3 dimensioni). Il calcolo e l'ottimizzazione della dose sono stati elaborati utilizzando PSIplan, il sistema di pianificazione sviluppato e utilizzato nella pratica clinica al PSI.

Si confrontano dosimetricamente il frazionamento convenzionale (SEQ) e l'accelerazione, proposta in due modalità: SIB (*Simultaneous Integrated Boost*) in cui la dose per frazione prescritta nel volume tumorale è superiore a 2 Gy, mentre nel volume elettivo questa è pari a 2 Gy; SEQ/SIB in cui la prima parte del trattamento è con frazionamento convenzionale (fino a 36 Gy nel volume elettivo), mentre la seconda la dose per frazione nel volume tumorale (incluso in quello elettivo) è superiore a 2 Gy. Posticipare l'inizio dell'accelerazione, in linea di principio, dovrebbe ridurre la tossicità dell'intero trattamento in quanto si attende l'inizio della rigenerazione dei tessuti sani irradiati prima di somministrare dosi per frazione più elevate.

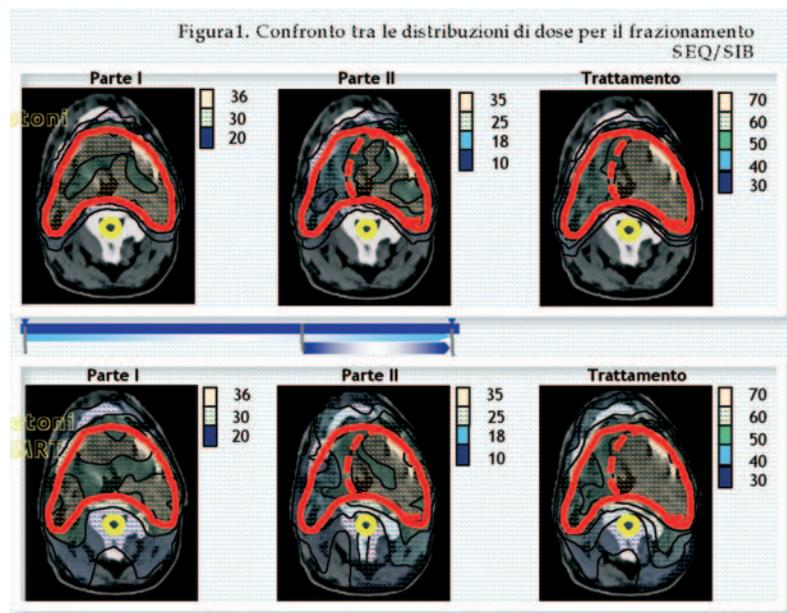
La prescrizione della dose nei tre diversi frazionamenti è stata scelta in modo da essere biologicamente equivalente a 80 Gy per il volume tumorale e 50 Gy per il volume elettivo. Il confronto tra essi è stato eseguito riferendosi alle distribuzioni di dose corrette biologicamente a 2 Gy per frazione (tenendo conto anche dell'effetto del ripopolamento).

Le conclusioni del confronto mostrano che modificare lo schema di frazionamento (se la

prescrizione di dose tiene conto della correzione radiobiologica) non comporta significative differenze per le distribuzioni di dose negli organi a rischio. In tutti i casi la dose massima al midollo spinale è inferiore a 45 Gy (valore limite), e $D_{2/3V}$ alle parotidi inferiore a 32 Gy (per le ghiandole non completamente incluse nei volumi bersaglio) (Tabella 2). Le dosi sono ridotte di un fattore compreso tra 1.5 e 2.5 impiegando fasci di protoni.

Per i volumi bersaglio alcune significative differenze si verificano tra le distribuzioni di dose calcolate per lo schema SEQ/SIB e SIB (Tabella 1): l'irradiazione contemporanea dei due volumi bersaglio per il frazionamento SIB riduce la presenza di sovradosaggio nel volume differenza tra il volume elettivo e il volume *boost*, ma anche l'omogeneità della dose nel volume *boost*. Le maggiori differenze tra i piani dipendono dalla tecnica di irradiazione (e non dal frazionamento): per i piani con fasci di protoni il livello di conformazionalità della dose nei volumi bersaglio è significativamente superiore e sono migliori (significativamente inferiori) anche le dosi negli organi a rischio e nel tessuto sano circostante.

In seguito anche alle conclusioni tratte da questo lavoro di tesi, allo IOSI sono stati trattati 6 pazienti con il frazionamento non convenzionale (1 paziente con SIB e 5 pazienti con SEQ/SIB).



Organo	Parametro	Tecnica	SEQ	SIB	SEQ/SIB
PTVI	Dose prescritta corretta biol.		80	80	80
	Dose media corretta biol.	IMRT	79.4 ± 0.3	78.7 ± 0.4	80.8 ± 0.3(*)
		p	79.7 ± 0.3	79.1 ± 0.3	81.1 ± 0.3
	Dev.std dose corretta biol.	IMRT	2.92 ± 0.59	4.13 ± 0.80	3.50 ± 0.70(*)
		p	2.10 ± 0.10	2.74 ± 0.12	2.39 ± 0.40
	V ₉₅ [%]	IMRT	91.2 ± 3.9	88.8 ± 5.9	93.8 ± 3.1(*)
		p	97.5 ± 1.6	91.2 ± 2.4	98.7 ± 0.9
	Dose minima significativa	IMRT	69.2 ± 4.8	64.0 ± 6.8	68.4 ± 5.6(*)
		p	74.2 ± 1.1	71.6 ± 1.9	74.7 ± 1.4
	Dose massima significativa	IMRT	87.2 ± 2.2	89.8 ± 3.3	90.1 ± 2.7(*)
		p	85.6 ± 1.3	86.9 ± 1.3	87.9 ± 1.3
	PTVII-I	Dose prescritta corretta biol.		50	50
Dose media corretta biol.		IMRT	61.9 ± 3.7	62.7 ± 3.8	64.2 ± 3.7(*)
		p	58.8 ± 3.3	58.8 ± 3.4	60.4 ± 3.3
Dev.std dose corretta biol.		IMRT	9.38 ± 0.88	9.53 ± 0.74	9.28 ± 0.78(**)
		p	8.63 ± 0.99	8.60 ± 0.85	8.45 ± 0.91
Dose minima significativa		IMRT	45.6 ± 3.8	43.3 ± 3.2	46.6 ± 3.9(**)
		p	47.0 ± 0.7	46.0 ± 0.9	48.9 ± 0.8
Dose massima significativa		IMRT	83.2 ± 2.0	86.0 ± 3.2	86.3 ± 2.7(*)
		p	80.7 ± 0.8	81.3 ± 1.0	82.6 ± 0.9

Tabella 1. Valori medi e deviazioni standard (espressi in Gy) calcolati per le distribuzioni di dose nei volumi bersaglio, relative ai piani di trattamento dei cinque pazienti in studio. (*) p di significatività inferiore a 0.01 confrontando distribuzioni di dose IMRT e con fasci di protoni per lo schema di frazionamento SEQ/SIB. (**) p di significatività inferiore a 0.05 confrontando distribuzioni di dose IMRT e con fasci di protoni per lo schema di frazionamento SEQ/SIB.

Organo	Parametro	Tecnica	SEQ	SIB	SEQ/SIB
Midollo spinale	Dose massima puntuale	IMRT	37.7 ± 6.0	36.2 ± 2.9	37.0 ± 2.6(*)
		p	16.2 ± 2.3	16.9 ± 2.2	16.9 ± 2.2
	Dose massima significativa	IMRT	32.3 ± 1.8	30.6 ± 2.7	31.3 ± 2.5(*)
		p	11.9 ± 1.3	12.4 ± 1.3	12.4 ± 1.3
	Dose media corretta biol.	IMRT	33.6 ± 6.3	32.4 ± 5.2	32.5 ± 5(*)
		p	25.3 ± 6.4	25.8 ± 5.5	25.8 ± 5.6
	D _{2/3V}	IMRT	28.59 ± 7.4	28.0 ± 6.4	28.0 ± 6.4(*)
		p	13.4 ± 5.2	14.1 ± 5.3	14.1 ± 5.2

Tabella 2. Valori medi e deviazioni standard (espressi in Gy) calcolati per le distribuzioni di dose negli organi a rischio, relative ai piani di trattamento dei cinque pazienti in studio. (*) p di significatività inferiore a 0.01 confrontando distribuzioni di dose IMRT e con fasci di protoni per lo schema di frazionamento SEQ/SIB.

DOSIMETRIA E FARMACOCINETICA DEL ¹⁸⁶RE NELLA TERAPIA DELLE METASTASI SCHELETRICHE

Claudia Carbonini

Questo lavoro di Tesi è parte integrante del progetto RATERMET "Studio multicentrico per l'ottimizzazione della terapia con radiofarmaci per la palliazione del dolore osseo". In particolare si è studiato il comportamento del Re-186-HEDP, farmaco utilizzato per la radioterapia metabolica per la palliazione del dolore osseo da metastasi dovute a tumore prostatico.

Il lavoro svolto ha toccato i seguenti punti:

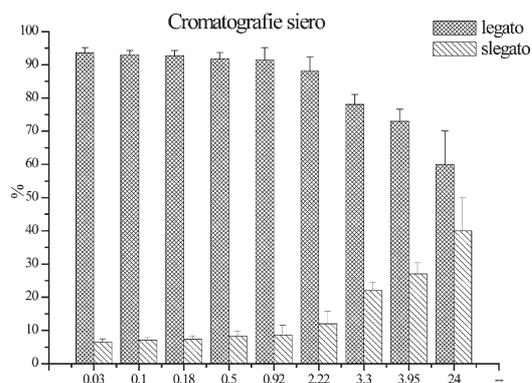
CALIBRAZIONE DELLA STRUMENTAZIONE

Per l'effettuazione delle misure di cinetica e quantificazione di attività in vitro ed in vivo è stato necessario un lavoro preliminare di calibrazione della strumentazione. La strumentazione utilizzata (rivelatore al germanio, calibratore di dose, gamma-counter, gamma-camera) è stata calibrata con sorgenti di attività nota in energia ed in efficienza. È stata inoltre eseguita un'intercalibrazione con strumentazione analoga presente presso i laboratori L.A.S.A. di Segrate, ottenendo un accordo migliore del 5%.

ANALISI CROMATORAFICHE

Per le analisi cromatografiche si è utilizzata la tecnica della cromatografia su carta (carta Whatman 3MM + acetone).

Per il radiofarmaco puro è emerso che al momento dell'iniezione risulta legato per una frazione > 97%, ma tende a dissociarsi con il passare del tempo fino a raggiungere una percentuale di farmaco legato < 50% dopo 4 giorni. Il radiofarmaco presente all'interno del sistema circolatorio tende anch'esso a dissociarsi, ma più rapidamente che il radiofarmaco puro.



Questo può essere dovuto sia al fatto che il farmaco si trova in un ambiente con temperatura e pH non ottimali, sia ai processi metabolici dell'osso che tendono ad eliminare il radiofarmaco ossidato.

Comportamento analogo lo si è trovato nell'analisi cromatografica delle urine, infatti il radiofarmaco escreto è rappresentativo del radiofarmaco presente nel sistema circolatorio.

È emersa, eseguendo le cromatografie sullo stesso campione di urina a tempi sempre maggiori dalla raccolta, la necessità di eseguire tempestivamente l'analisi cromatografica per evitare una modificazione dei risultati ottenuti.

ANALISI FARMACOCINETICHE

Analizzando i valori di concentrazione di radiofarmaco nel sangue (MBq/ml) in funzione del tempo e unendoli in seguito ai dati ottenuti dalle cromatografie si è potuto analizzare la cinetica del radiofarmaco nel sangue e separatamente la cinetica del radiofarmaco legato e slegato presente nel sistema circolatorio. Dai valori dei tempi di dimezzamento ottenuti tramite fit triesponenziali e biesponenziali si è ipotizzato che entrino in gioco differenti processi biologici. Vi è una distribuzione veloce del radiofarmaco all'interno dell'organismo che corrisponde a $T_{1/2}$ di alcuni minuti, ad un $T_{1/2}$ di alcune ore corrisponde la captazione del radiofarmaco nell'osso, mentre il $T_{1/2}$ di alcuni giorni descrive il lento rilascio di radiofarmaco dall'osso dovuto ai processi metabolici.

La cinetica nelle urine è paziente-dipendente, infatti il totale di radiofarmaco escreto dipende dal numero di metastasi presenti nello scheletro e dalla loro captazione. È comune invece a tutti i pazienti la modalità di escrezione del radiofarmaco: considerando la totalità di radiofarmaco escreto il 70% è eliminato nelle prime 5 ore P.I., mentre il 90% dell'escrezione avviene entro le prime 10 ore.

Dall'analisi delle immagini scintigrafiche si è potuta studiare la cinetica del radiofarmaco nel tessuto osseo sano e metastatico ottenendo sia i tempi di dimezzamento biologico sia i rapporti di captazione per i differenti pazienti.

Dai valori di $T_{1/2}^{biol}$ ottenuti si può ipotizzare che il processo che regola l'irraggiamento del target è principalmente il decadimento fisico del radiofarmaco.

Ad un tempo di dimezzamento biologico

breve corrisponde anche un rapporto di captazione minore, e ciò influenzerà la dose ricevuta dalla metastasi.

	Pz 1	Pz 2	Pz 3	Pz 4
Osso metastatico $T_{1/2}$ hid (h)	83	156	134	88
Osso sano $T_{1/2}$ hid (h)	73	75	97	76
Rapporto di captazione al massimo della captazione	1,71	4	2.22	1.68

VALUTAZIONI DOSIMETRICHE

Utilizzando il metodo MIRD, e in particolare il software MIRDOSE 3.1 è stato possibile valutare la dose ricevuta da midollo e dal *target* (metastasi). Per la dosimetria del midollo si è ottenuta l'attività cumulata, e conseguentemente il tempo di residenza, dalle curve di escrezione delle urine ipotizzando che tutto il radiofarmaco incorporato si distribuisca nel tessuto osseo ed in particolare il 38% nell'osso corticale e il 62% nell'osso trabecolare. È stato trascurato il contributo dell'autodose del midollo, poiché influisce per circa 1%.

Per la dosimetria delle metastasi si è ottenuta l'attività cumulata tramite il calcolo dell'integrale ricavando l'attività dalle immagini scintigrafiche e utilizzando per il calcolo la costante di decadimento effettivo.

	Attività somministrata (MBq)	t_s osso corticale (h)	t_s osso trabecolare (h)	Distribuzione del radiofarmaco	Dose assorbita (mGy/MBq)	Dose totale assorbita (Gy)
Paziente 1	1355	26.60	43.05	Superficiale	2.07	2.80
				Volumetrica	1.77	2.40
Paziente 2	1333	36.54	59.11	Superficiale	2.85	3.80
				Volumetrica	2.42	3.22
Paziente 3	1579	29.17	47.19	Superficiale	2.27	3.58
				Volumetrica	1.94	3.06
Paziente 4	1685	19.56	31.54	Superficiale	1.52	2.56
				Volumetrica	1.30	2.19
Paziente 5	1644	18.31	29.63	Superficiale	1.43	2.35
				Volumetrica	1.22	2.01

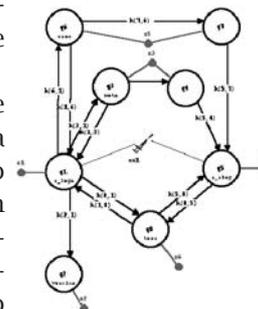
	Massa metastasi (gr)	Attività cumulata (Bq*s)	S (mGy*g/MBq*s)	Dose totale assorbita (Gy)
Paziente 1	13.47	$1.11 \cdot 10^{12}$	$5.17 \cdot 10^{-2}$	4.26
Paziente 2	13.14	$2.59 \cdot 10^{12}$	$5.17 \cdot 10^{-2}$	10.19
Paziente 3	32.8	$4 \cdot 10^{12}$	$5.17 \cdot 10^{-2}$	8.37
Paziente 4	45.20	$3.99 \cdot 10^{12}$	$5.17 \cdot 10^{-2}$	4.57

SVILUPPO DI UN MODELLO COMPARTIMENTALE SPECIFICO

Tramite l'utilizzo del software SAAM II si è cercato di sviluppare un modello specifico per il radiofarmaco studiato, includendo in esso tutti i risultati ottenuti con differenti metodiche. Il modello preliminare considera i dati dei campioni biologici uniti ai dati delle cromatografie ed è stato applicato ad un solo paziente, trovando che il modello segue fedelmente i dati sperimentali.

È stata valutata la dose ricevuta dalla vescica, organo di cui non si dispongono dati sperimentali ottenendo come valore circa 1 Gy ed è emerso come l'irraggiamento avvenga soprattutto nelle prime 24 ore dopo la somministrazione del farmaco. È possibile quindi ridurre la dose ricevuta dalla vescica forzando l'idratazione del paziente nelle prime ore.

Si è calcolata anche la dose ricevuta dalla metastasi ottenendo 8.15 Gy, risultato in buon accordo con quello risultante dall'applicazione del metodo MIRD: 8.37 Gy



CONCLUSIONI

È necessario che il radiofarmaco al momento dell'iniezione sia puro affinché possa legarsi alla matrice ossea, e vi è una dissociazione dello stesso all'interno dell'organismo con il trascorre del tempo. Il radiofarmaco è efficace e poco radiotossico, ciò che ne limita la *dose-escalation* è la mielotossicità.

Con lo sviluppo del modello è stato possibile descrivere in modo unitario di tutte le informazioni raccolte con differenti metodiche avendo conferma delle ipotesi fatte sul comportamento del radiofarmaco in vivo. Si è evidenziato che un altro organo coinvolto nella terapia è la vescica ma è possibile limitare la dose ricevuta da questo organo forzando l'idratazione del paziente nelle prime ore dopo la somministrazione.

FUSIONE DI IMMAGINI TC-RM-SPET NELLA RADIOTERAPIA DEI TUMORI CEREBRALI: VALIDAZIONE E IMPLEMENTAZIONE DI UN ALGORITMO BASATO SULLA MISURA DI ENTROPIA

Marco Dominietto

Lo scopo di questo lavoro di Tesi (svolto presso la Divisione di Radioterapia dell'Azienda Ospedale Maggiore di Novara) è la validazione di un sistema automatico di coregistrazione di immagini intra e multimodali basato su misure di correlazione e di entropia per il contornamento dei volumi nel trattamento radioterapico dei tumori cerebrali.

Le informazioni ottenute da tali metodiche sono di natura complementare. Mentre le immagini di *risonanza magnetica* (RM) descrivono in modo accurato i tessuti molli, quelle di *tomografia computerizzata* (TC) danno una rappresentazione ottimale dei tessuti ossei. Gli esami medico nucleari come la *tomografia a emissione di singolo fotone* (SPET) e la tomografia ad emissione di positroni (PET) forniscono informazioni sulla biologia e sull'attività metabolica dei tessuti in esame. La possibilità di integrare tutte queste informazioni in un'unica rappresentazione permette un notevole miglioramento nella comprensione dello stato e dell'evoluzione della malattia.

L'implementazione clinica di un sistema che svolga in modo automatico tali coregistrazioni necessita però di una validazione quantitativa molto accurata per definirne il grado di affidabilità.

Materiali e metodi

Sono stati impiegati tre fantocci antropomorfi: *Alderson Rando*, *fantoccio di Hoffman* e *Remedios*. Quest'ultimo è costituito da un reperto autoptico di una testa al cui interno sono stati ricostruiti i lobi cerebrali con una apposita resina acqua equivalente. Il protocollo di studio prevede l'esecuzione di TC, MR e SPET.

Tutti e tre i fantocci sono stati assemblati in modo tale da essere visibili alle tre modalità. Le ricostruzioni transassiali di ogni esame sono stati spediti via rete alla *workstation* di elaborazione (*Syntegra Pinnacle - Adac*).

È stata valutata la robustezza degli algoritmi implementati: *mutual information*, *cross correlation* e *local correlation* mediante misure di accuratezza, riproducibilità e tempo impiegato per ogni singola coregistrazione in relazione al *gold standard*. Tale *gold standard* è stato definito come la soluzione ottenuta manualmente e congiuntamente da due fisici e due radioterapisti.

Per le misure di riproducibilità si sono perturbate le posizioni reciproche dei due set di immagini per simulare gli errori di posizionamento che si hanno nella pratica clinica.

Gli errori di registrazione sono stati valutati calcolando degli estimatori che tenessero conto degli errori di traslazione e rotazione lungo i tre assi. Tali estimatori sono stati definiti a partire dalla matrice errore di rototraslazione Γ definita come la differenza tra quella fornita dall'algoritmo e quella del *gold standard*.

$$ME = \Gamma_{\text{sis}} - \Gamma_{\text{goldst}} = \begin{pmatrix} E\theta_x & E\theta_y & E\theta_z \\ E\theta_x & E\theta_y & E\theta_z \\ E\theta_x & E\theta_y & E\theta_z \end{pmatrix}$$

Gli estimatori TE e RE, definiti come segue, rappresentano rispettivamente gli errori di traslazione e rotazione:

$$TE = \sqrt{E\theta_x^2 + E\theta_y^2 + E\theta_z^2}$$

$$RE = \vec{n} \cdot \vec{n}' = \|\vec{n}\| \cdot \|\vec{n}'\| \cos \theta$$

Rappresentando in coordinate polari (fig1) su un piano cartesiano l'errore TE e l'angolo θ possiamo definire un estimatore dell'*errore globale A*

$$A = \int da db = \frac{TE^2}{2} \cdot \theta$$

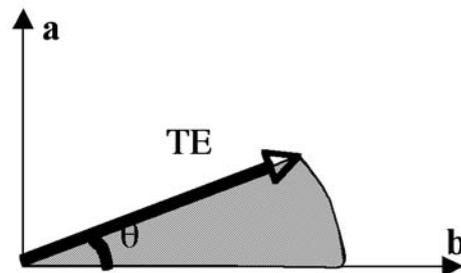


Fig1: L'errore globale A risulta essere l'area della parte di circonferenza individuata da TE e θ

La stessa procedura è stata ripetuta su un campione dieci pazienti affetti da glioblastoma multiforme e precedentemente sottoposti ad intervento chirurgico per l'escissione totale o parziale della massa neoplastica. Il protocollo prevede l'esecuzione di: TC senza mezzo di contrasto, RM T1-pesata dopo la somministrazione di Gd-DPTA (15ml) e SPET con ^{99m}Tc -MIBI (740 MBq).

Tutti i pazienti sono stati candidati a radioterapia postoperatoria.

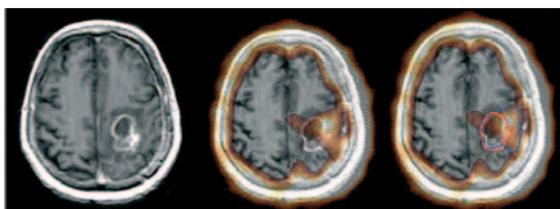


Fig 2: Esempio di fusione RM-SPET e individuazione della lesione (GTV, gross tumor volume) sulla sola RM (rosso) e sulla sola SPET (blu). Si osserva come la zona captante alla SPET sia esterna alla lesione individuata alla RM

Risultati

I risultati ottenuti sui fantocci mostrano livelli di accuratezza e precisione sub-voxel per tutti gli algoritmi. Gli errori risultano infatti inferiori alle dimensioni del voxel della metodica meno risolta (SPET: $2.3 \times 2.3 \times 4.4 \text{ mm}^3$).

I risultati sui pazienti mostrano livelli di accuratezza superiori al voxel in un caso per l'algoritmo *mutual information*, e in due casi per gli algoritmi di *cross e local correlation*.

Le misure di riproducibilità hanno mostrato che gli errori aumentano all'aumentare della perturbazione. Gli errori di registrazione risultano inferiori alle dimensioni del voxel per perturbazioni dell'ordine dei 3-6 cm e $5\text{-}6^\circ$.

Il tempo impiegato è inferiore al minuto per tutti gli algoritmi, quello necessario alla definizione del gold standard è dell'ordine dei 10-15 minuti. Tali tempi dipendono dalla potenza della workstation a disposizione ma sono comunque compatibili con la routine clinica.

Gli algoritmi basati sulle misure di correlazione possono essere sfruttati solo per la coregistrazione di immagini a contenuto informativo simile: sono indicati per coregistrazione TC-MR ma non per TC-SPET o MR-SPET. Questo è dovuto al fatto che la funzione di correlazione confronta le coppie di pixel nei due set di immagini, se queste non sono simili la funzione determinata non è corretta. Gli algoritmi basati sulla misura di entropia non hanno questa limitazione in quanto confrontano gli istogrammi dei due set di immagini, la complessità di calcolo risulta però molto più elevata.

Conclusioni

L'introduzione di un sistema automatico di fusione d'immagini nella pratica clinica richiede necessariamente un processo preliminare di validazione al fine di determinare il suo grado di affidabilità.

La metodica risulta valida e garantisce valori sovrapponibili al *gold standard* per rotazioni e traslazioni considerevoli tra i due set di immagini.

La procedura risulta accurata con livelli di errori compatibili con quelli delle attuali procedure radioterapiche ma rimane necessario un controllo visivo di un operatore.

L'impiego di algoritmi basati su misure di entropia come la *mutual information* permette di eseguire coregistrazione svincolandosi dal contenuto informativo delle immagini. Questo risulta indispensabile nelle coregistrazione di immagini anatomiche e funzionali.

**4th WSEAS INTERNATIONAL CONFERENCE
ON SIGNAL PROCESSING, ROBOTICS AND AUTOMATION (ISPRA 2004)
ON ELECTRONICS, HARDWARE, WIRELESS & OPTICAL COMMUNICATIONS (EHAC 2004)
Salisburgo, 13-15 febbraio 2005**

E-mail: nata@wseas.com

Website: <http://www.worldses.org/conferences/2005/austria/ispra/index.html>

**IMPIEGO DI UN SISTEMA DOSIMETRICO
PLANARE A SCINTILLAZIONE
NELLA VERIFICA DELLA DISTRIBUZIONE
DI DOSE IN TRATTAMENTI
RADIOTERAPICI A INTENSITÀ
MODULATA CON FASCI
DI FOTONI DA 6 E 18 MV**

Giovanna Frigerio

I trattamenti radioterapici a intensità modulata (IMRT) necessitano di accurati controlli dosimetrici prima di procedere alla loro esecuzione su paziente. Questi controlli consistono principalmente nella valutazione della coerenza tra la modulazione di dose pianificata e quella realmente erogata, oltre che nella verifica del valore assoluto della dose in punti prefissati. Essi vengono concordemente effettuati in condizioni di riferimento mediante pellicole posizionate in fantocci solidi acqua-equivalenti a profondità fissate.

Con questo lavoro di tesi è stata valutata la possibilità di utilizzare, in sostituzione delle pellicole, un nuovo sistema dosimetrico ("*BIS^{2G} Beam Image System*", Wellhofer) in grado di effettuare stime della distribuzione di dose in piani ortogonali all'asse del fascio (Fig. 1).



Questo sistema consiste in uno scintillatore planare (Gd_2O_2S) preceduto da uno strato di 1 mm di alpaca, una lega di rame (64%), nichel (18%) e zinco (18%), e accoppiato ad una camera a CCD con matrice attiva pari a 820×820 pixel. L'unità di controllo della camera a CCD è interfacciata ad un personal computer mediante una apposita scheda in grado di acquisire singole immagini, integrarle in tempo reale e generare sullo schermo del computer stesso un'immagine del fascio. Il numero di immagini

registrate, la modalità della loro somma e il tempo di integrazione possono essere selezionate dall'utente prima di ogni misura.

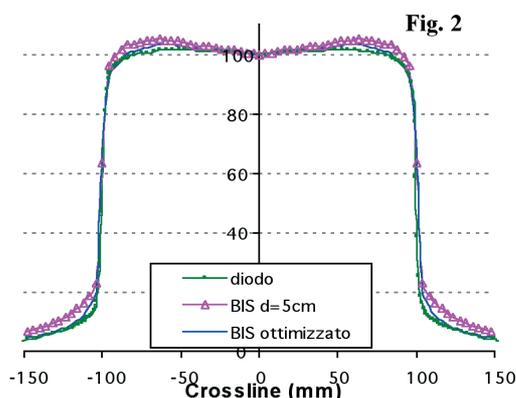
Prima di procedere alla verifica dell'impiego del BIS nella validazione pre-clinica di campi IMRT, si sono studiate le caratteristiche del sistema ed è stata analizzata la sua risposta a campi omogenei. Tutte le misure sono state effettuate all'isocentro impiegando fasci fotonici da 6 e 18 MV generati da un acceleratore lineare Varian "*Clinac 2100CD*" dotato di un collimatore multilamellare costituito da 60 coppie di lamelle ("*Millennium 120*").

L'analisi della dipendenza della risposta del BIS dai parametri di misura (tempo di integrazione e numero delle singole immagini registrate) ha dimostrato che 200 ms e 40 immagini rappresentano un ottimo compromesso tra qualità e durata della misura.

Per stabilire l'esistenza di un eventuale "effetto memoria", sono state eseguite le misure descritte da A. Van Esch per un dispositivo portatile elettronico al silicio amorfo (*Radiother Oncol 71, 2004*). I risultati mostrano l'assenza di un effetto memoria a "lungo termine". In questo lavoro è stata proposta anche la valutazione di un effetto memoria a "breve termine". Una serie di immagini senza fascio, con differente tempo totale di misura, è stata acquisita immediatamente dopo aver erogato con 500 UM un campo di 5×5 cm². Una traccia della precedente irradiazione risulta evidente al centro dell'immagine nel caso di un tempo totale di misura pari a 1 s. Questo effetto tuttavia non possiede alcuna rilevanza clinica in quanto si è dimostrato alterare solo il rumore di fondo. Esso, inoltre, diminuisce all'aumentare del tempo di misura fino a scomparire per tempi di circa 15 s.

La risposta del BIS a campi omogenei di dimensione 10×10 cm² e 20×20 cm² è stata confrontata, per entrambe le energie, con le misure di riferimento acquisite in acqua con un diodo (DEB010, Scanditronix) alla profondità di 5 cm. Con il BIS sono state ottenute misure a diverse profondità aggiungendo sulla sua superficie strati di materiale acqua-equivalente (RW3: 98% C₈H₈ + 2% TiO₂) e tenendo in considerazione la presenza dello strato di alpaca (2 cm acqua equivalente). Sovrapponendo i profili

così misurati con quelli ottenuti con il diodo non si è trovato in nessun caso un buon accordo, in particolare, le discrepanze molto marcate ai margini del campo (sino al 4% per il fascio da 6 MV di dimensioni $20 \times 20 \text{ cm}^2$ per profondità di misura corrispondenti) hanno evidenziato una particolare sensibilità del BIS alla componente di bassa energia della radiazione che aumenta allontanandosi dal centro del campo. È stato verificato che il valore del TPR_{10}^{20} diminuisce allontanandosi dal centro del campo, in modo più marcato per i campi grandi ($20 \times 20 \text{ cm}^2$) e le energie minori (6 MV). Per ottenere una risposta più omogenea su tutta l'area del rivelatore, sono stati posizionati sullo scintillatore alcuni strati di ferro e piombo. Gli spessori sono stati ottimizzati separatamente per le due energie. In questo modo le differenze tra i profili del campo da $10 \times 10 \text{ cm}^2$ e $20 \times 20 \text{ cm}^2$ misurati con il BIS e il diodo sono risultate, rispettivamente, entro il $\pm 0.5\%$ e il $\pm 1\%$ per i fasci da 18 MV e entro il $\pm 1.3\%$ e il $\pm 2\%$ per i fasci da 6 MV, nella regione di campo omogeneo (80% del lato). Le discrepanze maggiori, riscontrate nelle regioni ad alto gradiente, sono riconducibili alla diversa risoluzione spaziale dei due sistemi di rivelazione (2.5 mm diodo, 0.37 mm BIS). Mediante una simulazione matematica è stato approfondito l'effetto della diversa risoluzione dei rivelatori nella misura del bordo del campo. La media del segnale sul volume sensibile fa sì che la risposta del diodo sia inferiore a quella del BIS in corrispondenza della spalla del profilo. Questo fenomeno è meno evidente per i fasci da 6 MV a causa della significativa presenza di una componente di radiazione a bassa energia e alla conseguente marcata variazione del valore del TPR_{10}^{20} (4.6% per il fascio da 6 MV di dimensioni $20 \times 20 \text{ cm}^2$).



In Fig. 2 si riporta, come esempio, il confronto tra i profili di un campo $20 \times 20 \text{ cm}^2$ per il fascio da 6 MV ottenuti con il diodo, con il BIS alla profondità di 5 cm e con il BIS nella configurazione ottimizzata. I risultati ottenuti hanno dimostrato che il BIS, ottimizzato nelle modalità suggerite in questo lavoro, si può ritenere un sistema affidabile per la dosimetria di campi convenzionali.

Nella fase successiva del lavoro sono stati misurati campi modulati di fasci di fotoni da 6 e 18 MV. Come primo esempio sono stati confrontati campi con cunei dinamici, in quanto rappresentano una modulazione elementare del fascio. In particolare sono stati sovrapposti i profili dei campi da $10 \times 10 \text{ cm}^2$ e da $20 \times 20 \text{ cm}^2$ con cunei da 10° , 15° , 20° , 25° , 30° , 45° e 60° ottenuti con pellicole ("X-Omat V", Kodak) in fantoccio acqua-equivalente (RW3), con un "array" di diodi in acqua e con il BIS configurato nelle modalità precedentemente ottimizzate. Le dimensioni dei campi sono state scelte sulla base dei campi di uso clinico più frequente.

Nel caso dei fasci da 18 MV il valore assoluto delle differenze tra i profili si è mantenuto, entro il 2.4% per i campi da $20 \times 20 \text{ cm}^2$ e il 2% per quelli da $10 \times 10 \text{ cm}^2$, mentre per i fasci di raggi x da 6 MV esso è risultato, per i campi da $20 \times 20 \text{ cm}^2$, entro il 2.5% e per quelli da $10 \times 10 \text{ cm}^2$ entro l'1.8%. Le discrepanze trovate sono in generale superiori se confrontate con i corrispondenti campi omogenei a causa della presenza su tutta l'area del campo di fotoni a bassa energia, generati nell'interazione del fascio con il collimatore in movimento.

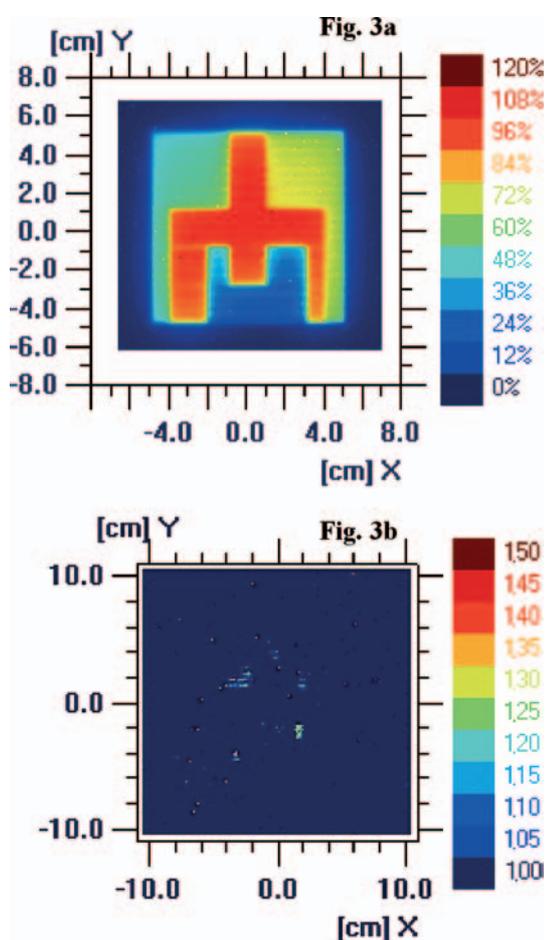
Si sono infine eseguiti confronti tra BIS e pellicole per campi IMRT con particolari modulazioni geometriche della fluenza e per due casi di trattamenti reali ottenuti con la tecnica "sliding window". In particolare, sono state misurate due distribuzioni di dose a forma di "piramide" (campi $10 \times 10 \text{ cm}^2$ e $20 \times 20 \text{ cm}^2$) e due distribuzioni di dose a forma di "forchetta" (campi $10 \times 10 \text{ cm}^2$ e $20 \times 20 \text{ cm}^2$) per entrambe le energie, un campo di un trattamento al collo con fotoni da 6 MV e un campo di un trattamento alla prostata con fotoni da 18 MV. I confronti, eseguiti mediante valutazioni quantitative dell'indice g e sovrapposizione di profili, hanno mostrato una buona corrispondenza tra

i due sistemi di rivelazione, comunque in accordo con i valori riscontrati in letteratura relativi al confronto tra film e camere a ionizzazione con piccolo volume sensibile: $\pm 3\%$ (D. Letourneau et al, 2004), $\pm 2\%$ (H. Liu, 1997), $\pm 2.7\%$ (Leavitt et al, 1990). Per entrambe le energie, nel caso del campo a "piramide" di dimensioni pari a $10 \times 10 \text{ cm}^2$, i profili risultano ben sovrapposti e si sono ottenuti valori dell'indice g quasi tutti inferiori ad 1 utilizzando 2% e 2 mm come criteri di accettabilità. Per la maggior complessità della mappa di fluenza e per le maggiori dimensioni del campo, i risultati riguardanti i campi a "forchetta" e il campo $20 \times 20 \text{ cm}^2$ a "piramide" sono leggermente peggiori: in questi casi si ottiene una distribuzione dell'indice g accettabile impostando 3% e 3 mm come criteri di accettabilità. Come già verificato per i campi omogenei, anche in quelli modulati i risultati per i fasci fotonici da 6 MV sono leggermente peggiori se confrontati con i corrispondenti casi del fascio da 18 MV. La figura 3 riporta, a titolo di esempio, la distribuzione di dose (a) e dell'indice g (b) del campo a "forchetta" di dimensione $10 \times 10 \text{ cm}^2$ di raggi x da 6 MV.

La distribuzione dei valori dell'indice γ (2% e 2 mm) e la sovrapposizione dei profili mostrano un ottimo accordo tra BIS e pellicole nel caso del campo impiegato nel trattamento alla prostata.

Per quanto riguarda il campo del trattamento al collo, i valori dell'indice γ , calcolati con 3% e 3 mm quali criteri di accettabilità, risultano quasi tutti inferiori a 1; le deviazioni maggiori si riscontrano solo in corrispondenza delle regioni a più alto gradiente, vicino al bordo del campo. Le sovrapposizioni dei profili confermano infine i risultati confortanti messi in evidenza con la valutazione dell'indice γ .

Tutti i confronti hanno dimostrato come il BIS, ottimizzato nelle modalità suggerite in questo lavoro, si possa ritenere uno strumento affidabile nella dosimetria di campi con cunei dinamici e nelle verifiche pre-cliniche di campi IMRT. Esso è risultato un sistema facile da utilizzare e in grado di velocizzare l'esecuzione dei controlli dosimetrici pre-trattamento, infatti grazie alla capacità di fornire risposte in tempo reale, i ritardi legati alle procedure di sviluppo delle pellicole vengono definitivamente eliminati.



COURSE PRACTICAL & THEORETICAL RADIOTHERAPY PHYSICS
TREATMENT MACHINES, QA, RADIOBIOLOGY, BRACHYTHERAPY
AND RADIOTHERAPY IMAGING

Chelsea, London - March 1st-5th 2005

Info: Mrs. Sylvia Boucheré, RT Physics Course Secretary, The Joint Physics Department, Inst. of Cancer Research and The Royal Marsden Hospital, Downs Road, Sutton, Surrey SM2 5PT, U.K.
Tel +44(0)20 8661 3704; Fax.+44(0)20 8643 3812; email: Sylvia.Bouchere@icr.ac.uk
(Course information is also on www.icr.ac.uk/physics/rtcourse.html)

IMAGING FUNZIONALE DI RISONANZA MAGNETICA: OTTIMIZZAZIONE E VERIFICHE SPERIMENTALI DELL'ACQUISIZIONE DEI DATI

Francesco Ghielmetti

Tra le varie tecniche di *imaging* funzionale in risonanza magnetica (fMRI), la più diffusa e apprezzata in campo neuro-fisiologico è quella che sfrutta le proprietà magnetiche del sangue, che agisce da naturale agente di contrasto. La formazione del segnale è determinata dalle variazioni di concentrazione, a seguito dell'attività cerebrale, di una sostanza fortemente paramagnetica: la deossiemoglobina (emoglobina deossigenata). Tali variazioni producono disomogeneità locali di campo magnetico, rivelabili mediante sequenze pesate in T_2^* , come la EPI (*Echo Planar Imaging*) ad eco di gradiente, diffusamente utilizzate negli studi funzionali grazie alla sua rapidità di esecuzione. La fMRI basata sull'effetto BOLD (*Blood Oxygen Level Dependent*) permette di ottenere una mappatura delle aree cerebrali che sono coinvolte quando un soggetto è sottoposto a stimoli o compiti di vario tipo (motori, visivi, acustici, cognitivi, ecc.).

Data l'esiguità delle variazioni di segnale a seguito delle variazioni di flusso ematico (3 - 5 % circa del valorvalore medio del segnale), è necessario effettuare per ogni *voxel* delle immagini acquisite un'analisi di tipo statistico per rilevare l'eventuale correlazione tra il segnale ad esso associato e lo stato di stimolo, rispetto al rumore statistico intrinseco dell'immagine. I *voxel* che posseggono questa correlazione in modo statisticamente significativo sono detti attivati e formano le mappe cerebrali di attivazione.

Infine, le mappe relative a specifiche stimolazioni devono essere opportunamente rese disponibili ai medici per la valutazione clinica e archiviate in formato elettronico (DICOM) in modo da essere anche utilizzate in sistemi di neurochirurgia assistita o radioterapia basati sull'*imaging* digitale (neuronavigatori, robot, sistemi di pianificazione del trattamento radiante, ecc.).

Il conseguimento del risultato di un esame di risonanza magnetica funzionale avviene dun-

que attraverso l'esecuzione di varie fasi di lavoro. L'esperto in fisica medica può prendere parte a tutte o solo ad alcune di esse; tuttavia il suo ruolo e le sue competenze sono indispensabili in fase di definizione dei processi di esecuzione dell'esame, dei processi di ottimizzazione delle sequenze di acquisizione e nell'impostazione di controlli di qualità volti ad assicurare che le prestazioni del sistema siano buone e stabili nel tempo.

L'ottimizzazione della sequenza EPI costituisce una fase molto importante che ha lo scopo di migliorare la capacità del sistema di rivelare le ridotte variazioni di segnale tra aree cerebrali in stato di attivazione e aree in stato di riposo.

La scelta dei parametri di acquisizione è avvenuta inizialmente sulla base dei dati pubblicati in letteratura scientifica. In seguito, un gruppo di controllo di quattro soggetti sani è stato sottoposto nelle medesime condizioni di acquisizione allo stesso *task* motorio. Dal confronto e dalla valutazione delle mappe di attivazione dei quattro volontari, ottenute al variare del tempo di eco (TE) e della matrice di acquisizione, si è giunti alla parametrizzazione ottimale per sequenze EPI effettuate sullo scanner *Infinion 1.5T Philips-Marconi*. Il TE e la matrice di acquisizione sono i parametri che influenzano maggiormente il rapporto contrasto/rumore nell'EPI. I valori ottimizzati dei parametri sono stati inseriti nel protocollo di acquisizione per gli studi fMRI.

La complessità dell'intero processo, dall'acquisizione delle immagini all'archiviazione dei risultati, richiede l'analisi ed il controllo rigoroso di ogni fase di lavoro. Particolarmente critica risulta la fase di acquisizione in quanto le sequenze EPI, richiedendo elevate prestazioni sia hardware che software del tomografo, possono dar luogo a malfunzionamenti ed instabilità del sistema di acquisizione.

Per questo motivo è necessario predisporre un semplice ed efficace programma di controllo della qualità specifico per le sequenze veloci utilizzate in questa metodica. Vi è da osservare che ad oggi non è ancora stato messo a punto in modo sistematico e approfondito alcun protocollo specifico per controlli di qualità in fMRI. Tale argomento è stato scarsamente trattato e non si trovano ancora in letteratura scientifica

lavori completi su di esso.

In questo contesto si è ritenuto interessante adattare e svolgere sulla sequenza eco-planare alcuni dei controlli di qualità che si effettuano abitualmente in risonanza magnetica.

In particolare sono stati presi in considerazione:

- a) Il rapporto segnale rumore (SNR) e la valutazione della stabilità del tomografo;
- b) L' uniformità del segnale nell'immagine;
- c) Le distorsioni geometriche e la presenza di artefatti.

A questo scopo è stato applicato il protocollo di acquisizione fMRI ottimizzato ad un comune fantoccio per risonanza magnetica. A differenza dei normali controlli, la valutazione delle principali grandezze che determinano la qualità dell'immagine deve essere svolta su serie temporali di circa 3500 scansioni. Per compiere tale analisi è stato necessario sviluppare uno specifico *software* in grado di compiere operazioni algebriche ricorsive su una lunga serie di immagini in formato digitale DICOM 3.0.

I principali risultati dell'analisi svolta sono:

a) Il SNR oscilla nel corso di una serie temporale di 130 immagini (protocollo fMRI) attorno al valor medio in un intervallo pari a circa $\pm 20\%$. Progressivamente con il numero di immagini acquisite, la retta di tendenza ha un leggero *drift* pari a circa il 5% verso valori inferiori. Le oscillazioni del SNR nel corso di una stessa acquisizione confermano l'opportunità di compiere sulle immagini EPI uno *smoothing*, sia spaziale che temporale, con filtro adeguato, prima dell'analisi statistica delle stesse.

Anche l'andamento del segnale medio presenta un leggero *drift* e un coefficiente di variazione (CV) di circa lo 0.5%. Tale valore, di poco superiore al valore di riferimento dello 0.3% per sequenze non EPI, dimostra una sostanziale stabilità del segnale.

L'analisi svolta sul SNR ha suggerito un metodo alternativo per l'ottimizzazione dei parametri della sequenza EPI. In particolare il confronto del SNR, ottenuto al variare dei principali parametri delle sequenze, permette la scelta dei valori di TE che comportano il più alto valore del SNR contemporaneamente ad

una buona stabilità del segnale. Il SNR ha un valore massimo per TE ≈ 40 ms. Tuttavia considerazioni sul tempo di rilassamento T_2^* portano a concludere che il miglior compromesso tra valore del SNR e contrasto si ha per TE = 50 ms.

b) Su una sezione omogenea del fantoccio si è determinata l'uniformità integrale percentuale, definita dall'AAPM. Un tipico valore medio trovato è *UIP 70 %*. Si tratta di un valore inferiore al limite di riferimento dell'80% (accettato per sequenze non EPI) che indica come l'uniformità del segnale nell'immagine sia un parametro critico per sequenze EPI.

c) Sfruttando la sezione specifica del fantoccio è stata calcolata la distorsione geometrica. I risultati medi ottenuti sono sempre inferiori al 5%, quindi entro i limiti di accettabilità proposti dall'AAPM. Si osservano comunque visivamente delle incurvature nell'immagine dovute a distorsioni nella direzione del gradiente di codifica di fase.

I principali artefatti in fMRI sono dovuti ai movimenti del paziente, compresi quelli indotti dalla respirazione e dal battito cardiaco e possono essere di entità tale da produrre false attivazioni, soprattutto nella zona periferica del cervello. Ad essi si può rimediare applicando alla serie temporale di immagini un algoritmo di riallineamento ad una stessa immagine di riferimento.

Un'altra classe di artefatti riscontrati è dovuta alle disuniformità del campo magnetico locale generate dalle differenze nella suscettività magnetica tra l'aria presente nelle cavità della testa e l'acqua dei tessuti cerebrali. Per questo motivo si possono avere sia distorsioni che marcate perdite di segnale in prossimità dei lobi frontali inferiori e delle cavità nasali.

In corrispondenza dell'utilizzo dei dispositivi di somministrazione degli stimoli (occhialini, cuffie) si è talvolta presentato un tipo di artefatto a bande posizionate sistematicamente lungo i bordi laterali delle immagini. La presenza di questo artefatto non ha comunque compromesso l'esito degli studi. Infatti, in fMRI, l'analisi finale si basa essenzialmente sulla valutazione delle differenze tra immagini acquisite in stati di attivazione (*on*) e immagini relative a stati di riposo (*off*). Perciò un artefatto che si riproduce in modo identico nel corso di una

stessa serie temporale non dà contributo.

Un buon sistema di immobilizzazione del paziente può ridurre notevolmente gli artefatti da movimento; il buon *tuning* dell'*hardware* e delle sequenze di acquisizione può ridurre notevolmente i problemi dovuti a agli artefatti di altro tipo.

Infine, si suggerisce di effettuare settimanalmente o ogni quindici giorni l'analisi del SNR e

della stabilità del tomografo; mentre le valutazioni sull'uniformità del segnale, delle distorsioni geometriche e degli artefatti possono essere effettuate con cadenza trimestrale o semestrale. Si consiglia comunque, prima dell'inizio di una seduta giornaliera di studi funzionali, di effettuare almeno una volta il protocollo di acquisizione su fantoccio allo scopo di "portare in temperatura" il sistema di acquisizione.



VALUTAZIONE DELLA DOSE AL PAZIENTE E OTTIMIZZAZIONE DELLE PROCEDURE IN RADIOLOGIA INTERVENTISTICA

Laura Mantovani

Lo scopo di questo studio è stato quello di valutare la dose al paziente in Radiologia Interventistica (RI) e di ottimizzare le procedure prese in esame in termini di riduzione della dose al paziente, compatibilmente con la pratica clinica. Le procedure interventistiche considerate sono quelle relative all'apparato epato-pancreatico (TACE e drenaggi biliari) e quelle cerebrali (embolizzazione di aneurismi cerebrali) per le quali si è trovata in letteratura una statistica di dati disponibili spesso limitata.

Le apparecchiature impiegate (angiografi *Philips Integris V3000* e *ALLURA*) sono state caratterizzate in termini di rateo di kerma in entrata al paziente (inclusa la retrodiffusione) e qualità dell'immagine.

Per ogni procedura è stato registrato il numero di immagini acquisite, il tempo di scopia, il prodotto kerma x Area (KAP) relativo alla fluoroscopia e alla cine-grafia. Dallo studio è emersa un'ampia variabilità delle grandezze considerate, legata all'elevato numero di parametri che intervengono nelle procedure.

Questo studio ha permesso di individuare e impostare un metodo per la valutazione della dose alla cute del paziente. Le valutazioni sono state eseguite utilizzando i seguenti sistemi a nostra disposizione:

1. camera a trasmissione (KAP)

2. pellicole radiografiche (Kodak X-Omat V e EDR2)
3. pellicole radiocromiche (GAFCHROMIC[®] XR type R)

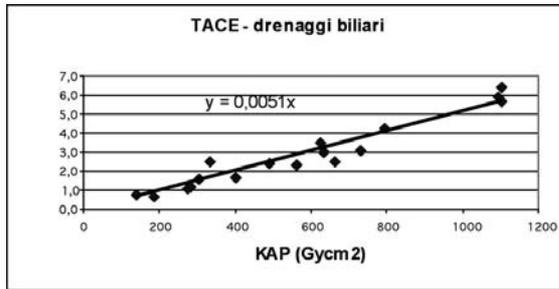
L'impiego di pellicole presenta il vantaggio di fornire un'immagine della distribuzione di dose sul paziente. Per ogni tipo di pellicola è stata ricavata la curva di risposta in funzione della dose per fasci di diagnostica.

Tra le pellicole radiografiche a nostra disposizione si è optato per l'impiego di pellicole *Kodak EDR2* in quanto presentano una soglia di saturazione più elevata (circa 1Gy) e un *range* di linearità della risposta più ampio. L'impiego di queste pellicole ha mostrato dei limiti nella valutazione della dose massima alla cute per le tipologie d'intervento considerate in quanto, nella maggior parte dei casi, le dosi erogate sono superiori alla soglia di saturazione. Per l'acquisizione e l'elaborazione delle pellicole è stato utilizzato il *software RIT113*.

La valutazione della dose massima alla cute e la distribuzione di dose sono state effettuate impiegando le pellicole *GAFCHROMIC[®] XR type R* che hanno il vantaggio di avere una risposta indipendente dallo sviluppo, dall'energia del fascio e dal rateo di dose. L'analisi delle pellicole è stata eseguita utilizzando il *software Picodose TA 8.0 PRO*.

I risultati ottenuti hanno permesso di individuare una correlazione tra la dose in ingresso e il KAPtotale per interventi con modalità di esecuzione simili (es. procedure sul fegato - Fig. 1). Il range di dosi massime trovate sono mostrate nella Tab. 1.

Fig. 1 - dose massima in funzione del KAP



Tab 1 - dose massima misurata con pellicole radiocromiche

Tipo intervento	N° pazienti	Range dose max (Gy)
TACE	11	2,4 - 6,4
Drenaggio biliare	5	0,7 - 2,5
Emb. Aneurisma cerebrale	5	0,9 - 2,5

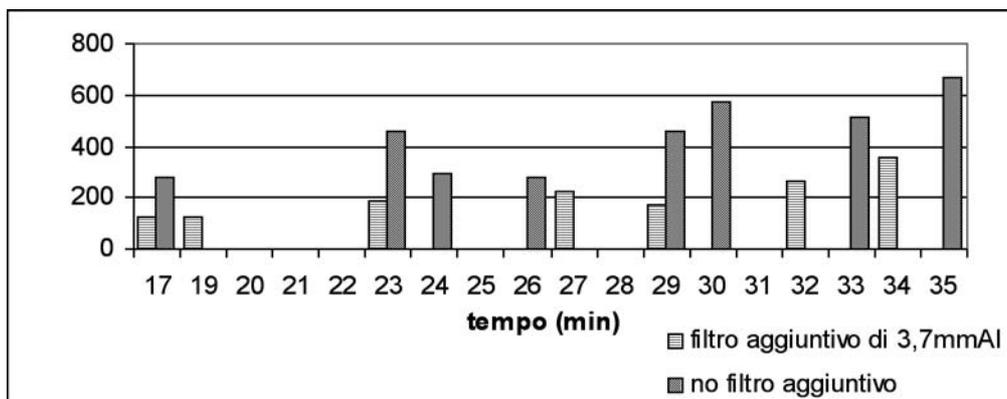
Lo scopo è quello di stabilire valori di soglia di KAP che il Medico può utilizzare per individuare le procedure che possono comportare dosi alla cute superiori alle soglie per gli effetti deterministici. Nel caso delle embolizzazioni di aneurismi cerebrali sono state fatte anche considerazioni dosimetriche legate alla presenza di metallo nella zona trattata. Basandoci sui dati attualmente disponibili in prossimità delle spi-

rali (entro alcune decine di micron), risulta un incremento medio di dose di 20 volte la dose che si avrebbe in assenza di metallo; ciò comporta un aumento del rischio nel tessuto circostante l'aneurisma.

Per tutte le procedure esaminate, le dosi assorbite sono quasi sempre risultate maggiori di 1Gy, di conseguenza è stato necessario avviare un processo di ottimizzazione. I fattori su cui è stato possibile agire sono sia di carattere metodologico (riduzione del tempo di fluoroscopia, collimazione, variazione dell'angolo di entrata, uso dell'ingrandimento) sia di carattere tecnico (tipo di fluoroscopia, aumento della tensione, uso di filtrazione aggiuntiva).

L'applicazione di filtri aggiuntivi risulta essere un metodo efficace per ridurre in maniera significativa la dose al paziente. A tale scopo sono state applicate filtrazioni aggiuntive differenti su entrambe le apparecchiature ed è stato misurato con la camera a ionizzazione il rateo di kerma in ingresso ad un fantoccio di PMMA da 20cm. L'applicabilità di tale metodo è stata proposta ed in parte già valutata con il personale Medico, in termini di qualità dell'immagine. I risultati ottenuti (Fig. 2) mostrano una significativa riduzione di dose (~ 40%), rispetto all'impiego della modalità senza filtro aggiuntivo.

Fig 2 - confronto tra interventi TACE eseguiti con fluoroscopia con filtro aggiuntivo e fluoroscopia senza filtro aggiuntivo



L'obiettivo è quello di estendere tali valutazioni a un più ampio numero di procedure, in modo da fornire al Medico uno strumento con

il quale poter ottimizzare l'esecuzione degli interventi sulle diverse apparecchiature radiogene a disposizione.

CARATTERIZZAZIONE DI UN TOMOGRAFO COMPUTERIZZATO MULTISTRATO

Sara Re

I tomografi computerizzati multistrato (MSCT) rappresentano un'evoluzione dei tomografi computerizzati spirale introdotti agli inizi degli anni 90; si basano sull'acquisizione simultanea di più strati del paziente. I MSCT possono essere utilizzati sia in modalità assiale che in spirale, ed è naturalmente in questa seconda modalità che trovano più ampio impiego.

I vantaggi che i MSCT offrono rispetto ai sistemi a singolo strato sono la possibilità di fare la stessa acquisizione in tempi più brevi (o analogamente di effettuare scansioni di volumi maggiori nello stesso intervallo di tempo), di ridurre gli artefatti legati al movimento del paziente, di acquisire strati sottili (migliorando la risoluzione spaziale lungo l'asse z). Di primaria importanza, nei MSCT, è anche la versatilità nella ricostruzione delle immagini, cioè la possibilità di ricostruire spessori di strato diversi da quelli acquisiti.

Il rapido diffondersi di tali sistemi rende necessario da parte dell'esperto in fisica medica l'approfondimento dei metodi di acquisizione e delle prestazioni, sia in termini di qualità dell'immagine che in termini di dose.

Per caratterizzare un tomografo multistrato è necessario innanzitutto identificare un insieme di parametri che devono essere oggetto di misura; inoltre, dal momento che le configurazioni disponibili a parità di strato ricostruito possono essere molteplici, occorre scegliere un insieme significativo di configurazioni sulle quali eseguire le misure. Tale scelta deve permettere di caratterizzare l'apparecchiatura in termini geometrici, dosimetrici e di qualità dell'immagine prodotta e deve costituire un buon compromesso nell'analisi costo (tempo) e benefici.

Tenuto conto che le acquisizioni in assiale sono alla base di quelle in spirale, si è innanzitutto approfondito lo studio di questa modalità, anche se nella pratica clinica non è la più utilizzata.

In assiale sono stati valutati i seguenti parametri, utilizzando dei metodi che sono general-

mente derivati da quelli per tomografi a singolo strato: spessore dello strato, efficienza geometrica, numero CT medio dell'acqua, uniformità, rumore, scala di contrasto, risoluzione spaziale, risoluzione a basso contrasto, $CTDI_{100}$ e $CTDI_w$.

Le ditte costruttrici solitamente non prevedono, nei protocolli d'accettazione, alcuna misura in modalità spirale; si è tuttavia ritenuto opportuno integrare le misure in assiale con alcune misure in spirale: dose, profilo di strato (SSP), rumore e artefatti.

Le misure sono state eseguite su un MSCT a 4 strati (*Siemens Volume Zoom*). Abbiamo acquisito le immagini assiali utilizzando tutte le configurazioni possibili e ricostruendo ogni canale di rivelazione. Tenuto conto delle numerose possibilità di ricostruzione di un sistema MSCT con numero di strati maggiore di quattro, può essere consigliabile, per questi tomografi, impostare spessori sottili (0.5 mm) e intermedi (5 mm) e utilizzare tutte le configurazioni disponibili per acquisire gli spessori scelti.

Per le acquisizioni in spirale invece i parametri di qualità immagine sono stati valutati al variare del *pitch* e della velocità di avanzamento del lettino, ricostruendo immagini di 5 mm nominali. Anche in questo caso lo stesso spessore può essere ricostruito con diverse configurazioni e/o velocità di avanzamento del lettino.

Alcuni parametri (spessore dello strato, numero CT, uniformità e rumore) sono stati valutati su tutti gli strati acquisiti simultaneamente, per verificare che le prestazioni del tomografo sugli strati periferici siano confrontabili con quelle sugli altri strati.

Le misure di spessore dello strato hanno mostrato situazioni in cui negli strati periferici si hanno differenze anche superiori al 10%.

Per quanto riguarda il numero CT dell'acqua (fig. 1), i risultati ottenuti mettono in evidenza la necessità di avere delle tolleranze non solo sul valore medio ma anche sulle differenze tra numero CT *inter-slice* (abbiamo infatti riscontrato differenze abbastanza marcate - 10 n. CT - tra uno strato e l'altro). Queste variazioni possono portare ad un incremento del rumore in spirale, dove si combinano i dati provenienti da più canali di rivelazione. Le misure di rumore mostrano che la variabilità *inter-slice* è minore

per spessori maggiori, mentre quelle di uniformità mettono in evidenza che tale parametro, valutato su strati diversi, non si discosta significativamente dal valore medio.

L'efficienza geometrica è un parametro particolarmente critico per tomografi MS, in quanto è un indice della percentuale della dose incidente che viene effettivamente utilizzata per la formazione dell'immagine. L'analisi dei risultati ottenuti (figura 2) ha mostrato innanzitutto che tale parametro cresce all'aumentare della collimazione, arrivando comunque ad un valore di saturazione che non è ulteriormente migliorabile.

Nei sistemi MS si verifica infatti il fenomeno dell'"overbeaming", cioè si impiega un fascio di radiazione più largo di quello che sarebbe richiesto in sistemi a singolo strato, per assicurare che tutti i rivelatori siano irradiati uniformemente. Questa parte di fascio "extra" è generalmente fissata ed è in proporzione maggiore per spessori minori, spiegando in questo modo la caduta dell'efficienza alle basse collimazioni. Questo è anche il motivo per cui la norma CEI obbliga ad indicare chiaramente all'operatore le modalità per cui l'efficienza geometrica sia inferiore al 70%. Poiché la norma CEI ha recentemente modificato la definizione di questo parametro, sono stati confrontati i valori di efficienza misurati secondo le due modalità. I risultati ottenuti sono confrontabili ad eccezione degli strati sottili per i quali la prima definizione di efficienza tende a dare valori più alti.

I valori di risoluzione spaziale, della scala di contrasto e della risoluzione a basso contrasto vengono valutati secondo le modalità standard e fanno parte della consueta caratterizzazione di un tomografo (non differiscono da un tomografo a singolo strato).

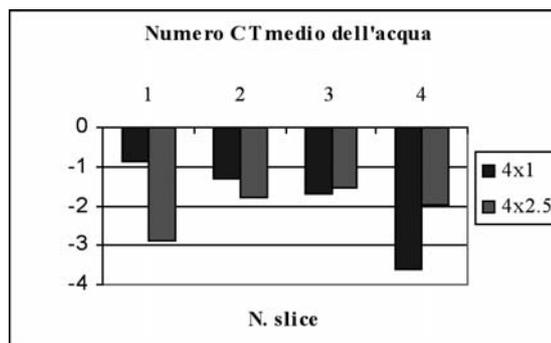


Figura 1: variabilità per il numero CT dell'acqua

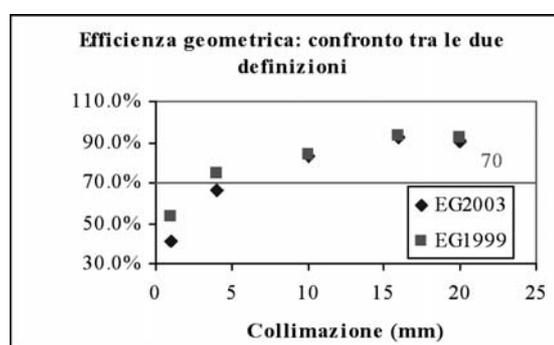


Figura 2: confronto tra le definizioni di efficienza geometrica

Il *CTDI* misurato in aria presenta l'andamento già evidente nelle misure di efficienza geometrica, cioè aumenta al diminuire della collimazione.

Per quanto riguarda le misure in spirale, un parametro che viene modificato da questa modalità di acquisizione è lo spessore dello strato. Le misure eseguite con i fantocci disponibili in commercio (Catphan, fantoccio AAPM e fantoccio QRM) hanno dato risultati in accordo tra loro e dimostrano l'effetto degli algoritmi di ricostruzione sulla forma dello strato ricostruito (tale andamento dipende dal tipo di tomografo).

Slice sensitivity profile									
configurazione	pitch	slice (mm)	FWHM (mm)			FWTM (mm)			
			QRM	CTP	AAPM	QRM	CTP	AAPM	
4x1	0,5	1	1,15	1,14	1,17	2,06	1,94	2,00	
2x0,5	0,5	0,5	0,69	0,66	0,75	1,18	1,15	1,21	
4x2.5	1	5	4,93	4,90	4,86	7,52	7,44	7,11	

Tabella 1: misure di SSP

Si è inoltre verificato che i valori di *dose* misurati in *spirale* sono ben correlati con i mAs e il *pitch* impostati.

Il rumore è a sua volta legato all'allargamento dello spessore dello strato in spirale e per il tomografo in studio, dove non si è registrato un aumento dello spessore dello strato, anche il rumore è rimasto costante, a parità di dose (mAs).

Un altro parametro che si è ritenuto opportuno analizzare in modalità spirale è la presenza di artefatti; sulle immagini acquisite è stata eseguita una analisi visiva poiché non sono ancora stati sviluppati metodi per un'analisi oggettiva degli artefatti. Da tale analisi risulta che gli artefatti sono dipendenti dalla configurazione con cui vengono acquisite le immagini e che peggiorano all'aumentare del *pitch*. Si tenga presente che si è sentita l'esigenza di avere a disposizione oggetti test dedicati, con dettagli che simulano possibili situazioni reali.

Nel lavoro è stato infine analizzato il parametro *Q*, indice sintetico della qualità dell'immagine, proposto da Impact (*MDA - Department of Health - UK*) per valutare se poteva essere utile nell'ambito dell'ottimizzazione dei protocolli clinici. Questo processo infatti è spesso oneroso, si basa quasi esclusivamente sulla valutazione di immagini cliniche da parte di specialisti radiologi ed è molto soggettivo e poco quantificabile. Nei sistemi MSCT inoltre la quantità di parametri che è possibile variare aumenta in modo importante. Sarebbe utile quindi identificare un parametro che permetta di oggettivare la qualità diagnostica.

I risultati ottenuti per due tomografi differenti (*Siemens Volume Zoom* e *GE Light Speed 4x*) e per il protocollo "Torace standard" hanno mostrato che il significato di *Q* sembra essere legato strettamente al confronto di apparecchiature mentre risulta poco utile nel processo di ottimizzazione dei protocolli clinici.

Le due apparecchiature prese in esame, pur con parametri diversi, hanno dato risultati simili, dimostrando che i livelli di qualità dei due tomografi sono confrontabili.

Ci sembra viceversa necessario introdurre nella valutazione dei protocolli clinici altri parametri molto importanti nella qualità immagine, come gli artefatti, problema critico dei sistemi MSCT, risoluzione a basso contrasto e risoluzione lungo *z*, parametro importante nell'utilizzo della post-elaborazione delle immagini acquisite.

Bibliografia

1. Edyvean S. et al *The relationship between image noise and spatial resolution of CT scanners*, 2002 (www.impactscan.org)
2. Edyvean S. et al, *Comparison of definitions of geometric efficiency in CT scanners*, 2003, (www.impactscan.org)
3. Edyvean S. et al *Understanding Imaging performance: artefacts*, 2004 (www.impactscan.org)
4. Edyvean S. et al., *Measurement of the performance characteristics of diagnostic X-ray systems used in medicine*, Institute of physics and engineering in medicine, 2003
5. Eur 16262 EN *European guidelines on quality criteria for computed tomography*
6. ImPACT report, *Four slice CT scanner comparison report (version 7.11)*, Medical Devices Agency, 1998
7. ImPACT report, *Eight and sixteen slice CT scanner comparison report (version 7)*, Medical Devices Agency, 1998
8. ImPACT report, *Sixteen slice CT scanner comparison report (version 9)*, Medical Devices Agency, 2003
9. Kalender W. A. *Computed Tomography: Fundamentals, System Technology, Image Quality, Applications*, Publicis MCD Verlag, 2000

Riassunti delle Tesi di Specializzazione discusse presso l'Università degli Studi di Napoli Anno Accademico 2003-2004

IMPLEMENTAZIONE DI UN SISTEMA PER STEREOTASSI EXTRACRANICA

Laura Bottalico

Presso l'Ospedale Casa Sollievo della Sofferenza è stato messo a punto un sistema per la realizzazione di trattamenti stereotassici extracranici. Parti fondamentali del sistema sono l'acceleratore, il sistema per piani di trattamento e il sistema di immobilizzazione e localizzazione. L'acceleratore utilizzato è il *Precise Plus* della ditta Elekta di energie nominali di elettroni 6, 8, 10, 12, 15, 18, 20 e 22 MeV ed energie nominali di fotoni 6,8 e 15 MV. L'acceleratore è dotato di un collimatore multi-lamellare costituito di 40 coppie di lamelle della larghezza proiettata all'isocentro di 1 cm. Il sistema per piani di trattamento è il Plato3D, corredato di un modulo per la fusione di immagini. Il sistema di immobilizzazione e localizzazione è il *Body Frame* commercializzato dalla Elekta, dotato di cuscini a vuoto, compressori diaframmatici e laser di riposizionamento.

Per la messa a punto del sistema sono state eseguite preliminarmente due serie di misure per la caratterizzazione dosimetrica dell'acceleratore e per l'implementazione del sistema per piani di trattamento. La prima serie di misure (dosimetria richiesta da Plato3D) ha compreso misure in campo aperto di dose percentuale profonda, di rendimento in acqua (S_{cp}) e in aria (S_c), caratterizzazione della fluenza primaria e misure, con cuneo, di rendimento in acqua (S_{cpw}) e in aria (S_{cw}). La seconda serie di misure (misure di ottimizzazione) ha compreso misure in campo aperto di dose assoluta, profili AB e GT e misure con cuneo di dose percentuale profonda, di dose assoluta a d_{max} e profili AB e GT. Tali misure sono state eseguite per tutte le

energie disponibili. La strumentazione impiegata è costituita da fantoccio ad acqua, *miniphantom* in PERSPEX, rivelatori a stato solido, camera a ionizzazione, elettrometro e un software per l'acquisizione dei dati sperimentali.

Successivamente è stata eseguita una serie di misure per la caratterizzazione del sistema di immobilizzazione e localizzazione. Infatti tale sistema non si adatta con il sistema per piani di trattamento. È stato dunque necessario valutare l'attenuazione del *Body Frame* per poi tenerne conto in fase di pianificazione del trattamento. La strumentazione utilizzata è costituita da fantoccio in fogli di PERSPEX, camera a ionizzazione ed elettrometro.

È stato inoltre messo a punto un metodo per l'analisi della qualità del piano di trattamento. Tale metodo si basa sulla definizione di alcuni parametri volumetrici, *Target Coverage* (TC), *Conformal Index* (CI) e *Conformation Number* (CN), attraverso i quali è possibile valutare quanto bene la distribuzione di dose copra il volume bersaglio, e quanto siano implicati nell'irradiazione organi e tessuti sani ad esso adiacenti. Come valore di riferimento per un piano di buona qualità abbiamo scelto un valore di CN pari a 0,6.

Con il nostro sistema sono stati eseguiti 8 trattamenti stereotassici: 4 lesioni polmonari di cui 2 primitive, 2 lesioni epatiche, 2 lesioni surrenaliche. Nella tabella che segue sono riassunti i dati tecnici relativi ai trattamenti realizzati (sede della lesione, dimensione del volume bersaglio, numero di campi, energia dei fasci, numero di frazioni, dosi), i risultati dell'analisi della qualità del piano di trattamento, in termini del CN e i risultati clinici in termini dei referti di esami TC eseguiti successivamente al trattamento stereotassico.

r **Fusione di immagini CT-RM distretto testa: Variabilità inter-osservatore.** In questo studio è stata effettuata:

▷ L'analisi della variabilità inter-osservatore nella delineazione del tumore sulla scansione CT (simulazione) post-operatoria, utilizzando due differenti approcci:

3 La tecnica standard (CT) usando immagini di simulazione CT e una comparazione visiva con i radiogrammi della RM pre-operatoria;

3 La tecnica di immagini multimodali (CT+RM) utilizzando gli studi CT (post-operatoria) e RM (pre-operatoria) coregistrati.

▷ La valutazione dell'impatto della delineazione del *target* sul piano di cura.

Da questo studio emerge che esiste una grande variabilità inter-osservatore nella delineazione del volume tumorale, in pazienti con glomi di alto grado, in seguito alla resezione della malattia.

L'uso di immagini multimodali CT-RM riduce l'incertezza nella localizzazione spaziale del volume del target all'interno della teca cranica. Questo risultato è evidente soprattutto quando la posizione della testa del paziente è molto diversa nei due studi CT e RM [Cattaneo G.M.].

r **Fusione di immagini CT-CT nel distretto pelvico: studio delle variazioni anatomiche dovute alla prostatectomia.** In questo studio, per un campione di sei pazienti, è

stato valutato l'impatto della prostatectomia radicale sulla definizione del CTV, sulla posizione della vescica e del retto e le loro implicazioni nella radioterapia conformazionale tridimensionale (3D-CRT). Questo studio ha permesso, grazie all'allineamento delle due scansioni CT pre- e post- intervento chirurgico, di analizzare in termini quantitativi le variazioni dell'anatomia pelvica in seguito allo stesso intervento e il loro impatto sulla pianificazione del trattamento radioterapico [Sanguinetti 2004].

Bibliografia

- [Cattaneo 2004]: GM Cattaneo, M Reni, G Rizzo, P Castellone, GL Ceresoli, C Cozzarini, AJM Ferreri, P. Passoni, R. Calandrino. Target delineation in post-operative radiotherapy of brain gliomas: interobserver variability and impact of simulation CT-MR (pre-operative) matching. Submitted Radiother Oncol.
- [Rizzo 2004]: Rizzo G. *et al.*, "Multi-Modal Medical Image Integration to Optimize Radiotherapy Planning in Lung Cancer Treatment", *Annals of Biomedical Engineering*, (Oct. 2004), 32, 1399-1408.
- [Sanguinetti 2004]: Sanguinetti G, Castellone P, Foppiano F, Franzone P, Mercenaro M, Tognoni P, Bolognesi A, Ceresoli G.L, Fiorino C. Anatomic variations due to radical prostatectomy. *Strahlenther Onkol.* 2004; 9: 563-572

CONTROLLI DI QUALITÀ E DI SICUREZZA SU TOMOGRAFI RM AD ALTO CAMPO

Valentina D'Alessio

Negli ultimi anni le apparecchiature di risonanza magnetica si sono particolarmente diffuse sul territorio in seguito a importanti perfezionamenti tecnologici e significativi incrementi della richiesta clinica. Le innovazioni tecnologiche *hardware* e *software* di tomografi RM indirizzano sempre più verso l'utilizzo di tali sistemi a più alto campo magnetico (3T) nella pratica clinica. Il loro uso, mancando alcuna autorizzazione per l'uso clinico, è stato confinato al

momento esclusivamente alla ricerca clinica.

Secondo la normativa Italiana (DM 542, 1991) l'autorizzazione all'installazione di apparecchiature RM 2T - 4T è consentita esclusivamente presso grandi Istituti di Ricerca ed è giustificata solo nell'ambito di progetti di ricerca scientifica o clinica che rendano necessario l'uso di RM a campi elevati.

Attualmente in Italia sono presenti 6 tomografi RM a 3T; la prima installazione è stata realizzata per un tomografo della *General Electric* all'IRCSS Casa Sollievo della Sofferenza a San Giovanni Rotondo (2001); nell'ultimo anno sono stati installati e resi operanti gli altri 5 tomogra-

fi: un tomografo della GE all'IRCSS Bellaria di Bologna, un tomografo della Siemens all'IRCSS Santa Lucia di Roma e 2 tomografi della *Philips*, uno all'IRCSS San Raffaele di Milano e uno all'Azienda Ospedaliera Policlinico di Modena.

Scopo del lavoro di tesi è quello di effettuare un programma completo di Garanzia di Qualità che comprenda sia la stesura di linee guida specifiche per la sicurezza in un reparto RM ad alto campo che un protocollo per i controlli di qualità periodici da eseguire su tomografi ad alto campo.

I protocolli internazionali per i controlli di qualità esistenti in letteratura sono il protocollo AAPM e il protocollo EUROSPIN; la loro validità è stata testata, fino a questo momento, per tomografi a campi magnetici fino a 1.5 T. Tali protocolli e i relativi fantocci sono idonei ad effettuare confronti tra tomografi RM sia per campi magnetici uguali che diversi.

Nella presente tesi sono stati applicati entrambi i protocolli AAPM ed EUROSPIN a tomografi a 3T per verificarne la loro validità ed evidenziarne eventuali limiti. Si è eseguito inoltre un confronto tra i parametri fisici ottenibili da un controllo di qualità tra un tomografo a 1.5 T e uno a 3 T con il protocollo EUROSPIN. Tale lavoro è stato svolto presso l'IRCSS di San Giovanni Rotondo e l'IRCSS Santa Lucia di Roma.

Dopo una descrizione dei tomografi ad alto campo, i vantaggi e gli svantaggi che questo tipo di apparecchiature presentano, si è descritto in dettaglio la problematica dei controlli di qualità, i protocolli utilizzati e i relativi parametri fisici impiegati nelle misure. Una descrizione della spettroscopia è stata eseguita con lo scopo di introdurre brevemente la problematica dei controlli di qualità in MRS. Vengono infine presentate le misure eseguite e i risultati sperimentali. La tesi si conclude con un'appendice in cui sono riportate le linee guida per la sicurezza di un reparto RM in cui sia installato un tomografo a 3T a scopo di ricerca. Tali linee guida si riferiscono ai volontari sani e/o pazienti che sono sottoposti ad un esame RM, al personale

addetto al reparto e ai visitatori.

I risultati ottenuti permettono di evidenziare i seguenti aspetti:

1. I protocolli AAPM ed EUROSPIN e i relativi fantocci sembrerebbero poter essere impiegati anche per i controlli di qualità a campi magnetici superiori a 2 T.
2. Dal confronto con le misure sul tomografo ad 1.5 T sono stati evidenziati degli accorgimenti da seguire durante i controlli di qualità su un tomografo ad alto campo: il tempo di ripetizione TR della sequenza di acquisizione deve essere maggiore rispetto a quello usato per tomografi a campi magnetici < 2T; deve essere inoltre raccomandato l'utilizzo di un anello di carico per ottenere dai controlli di qualità valori di SNR più conformi alla realtà clinica.
3. I controlli di qualità preliminari eseguiti in spettroscopia mettono in luce la necessità di avere a disposizione mezzi che permettano una quantificazione assoluta dei metaboliti; da tale punto si può partire per realizzare un protocollo per i controlli di qualità in MRS.
4. Il confronto tra i 2 tomografi a 3 T ha evidenziato delle caratteristiche più spinte per il tomografo della Siemens rispetto a quello della GE; le motivazioni vanno cercate nella tecnologia più recente e più selettiva del primo tomografo.

È importante che tali controlli di qualità si possano poter eseguire utilizzando le sequenze di acquisizione di immagini più veloci; tali sequenze sono sempre i più diffuse nella pratica clinica e, ancora di più, nei protocolli di ricerca clinica utilizzati su macchine ad alto campo.

Uno sviluppo futuro è quello di mettere a punto un protocollo per i controlli di qualità in spettroscopia con metodi di quantificazione assoluta dei metaboliti e, infine, è di estremo interesse riuscire a valutare il SAR con metodi e strumentazione indipendenti dall'apparecchiatura, soprattutto per esami RM eseguiti con tomografi ad alto campo e sequenze sempre più sofisticate.

IMPLEMENTAZIONE DI UNA TECNICA DI IRRADIAZIONE CORPOREA TOTALE (ICT): DOSIMETRIA CLINICA E MESSA A PUNTO DI UN SISTEMA DI DOSIMETRIA *IN VIVO* PER LA VERIFICA DELLA DOSE AL PAZIENTE

Raffaele Danilo Esposito

Nel 1907 il fisico medico tedesco Friedrich Dessauer ipotizzò per la prima volta l'uso della pan-irradiazione corporea ("bagno di raggi X") per la cura di neoplasie diffuse. La sua utilizzazione fu, tuttavia, notevolmente limitata fin quando non venne associata a protocolli di supporto del midollo emopoietico e a tecniche e metodi di calcolo per assicurare una corretta e controllata somministrazione della dose di radiazione. Oggi l'ICT è un mezzo terapeutico efficace, sebbene complesso nella sua esecuzione e gestione, per la cura delle malattie e neoplasie ematologiche. La sua caratteristica fondamentale è rappresentata dal fatto che il volume bersaglio è l'intero organismo, compresa la cute, e la dose terapeutica deve essere somministrata uniformemente (con una tolleranza del $\pm 10\%$) a tutto l'individuo. Il fisico è responsabile di tutti gli aspetti dosimetrici e di posizionamento del paziente atti a garantirne non solo un'esposizione uniforme (o più in generale a far sì che i vari distretti corporei siano trattati con la dose prescritta), ma anche a misurare le dosi realmente somministrate durante il trattamento in punti di riferimento predefiniti. Le linee guida all'implementazione della ICT seguite, sia nazionali (Rapporto dell'Istituto Superiore di Sanità 02/39) che internazionali (*European Group for Blood and Marrow Transplantation*), non possono essere considerate linee guida operative, in quanto non esistono, per tale tecnica, condizioni fisico-geometriche di riferimento. Il trattamento dell'ICT è realizzato mediante due campi AP-PA con paziente in posizione quasi eretta ed appoggiato su un sellino di bicicletta. La distanza fra sorgente-emilina del paziente (350 cm) è ottenuta ruotando la testata del linac di 90° rispetto all'asse soffitto-pavimento. I collimatori primari sono ruotati di 45° al fine di includere tutto il paziente nel campo radiante. È stato utilizzato il fascio di fotoni X da 20 MV, la cui caratterizzazione dosimetrica è stata realizzata con fantoccio in acrilico e camera a ionizzazione (c.i.) posti sul sellino del sistema di posizionamento. Lo *spoiler* di 2 cm di acrilico, fra sorgente e paziente, permette di somministrare in superficie il 98% della dose massima (depositata a 15 mm di profondità). A 30 cm di profondità acqua equi-

valente è risultata una dose pari al 50% della dose massima. Ciò permette di avere un irraggiamento uniforme (entro lo 0,8%) di un fantoccio di 30 cm di spessore, con due campi AP-PA. Il profilo del fascio è risultato uniforme (entro il 2%) su una distanza di circa 180 cm. A partire dalle misure di TMR e di rendimento in configurazione ICT (R_{ICT}) è stato implementato un algoritmo (accurato entro lo 0,2%) per la determinazione delle unità monitor necessarie per somministrare la dose di prescrizione all'emilina. Il valore massimo del fattore correttivo (F_{CV}) del R_{ICT} , per tenere conto del minore volume del fantoccio rispetto a quello di un paziente reale, è risultato pari al 2%. È stata inoltre verificata l'applicabilità del protocollo AAPM TG21 del 1983, per la determinazione di dose in acqua a partire da misure in acrilico, nelle condizioni dell'ICT. Il confronto con misure in acqua, applicando il protocollo IAEA TRS 398 del 2000 in condizioni ICT, ha mostrato un accordo entro l'1%. Sono state valutate le cause e le entità delle disomogeneità nell'irraggiamento di un paziente. Esse sono essenzialmente riconducibili ai diversi spessori (massimo +25% rispetto alla regione di prescrizione), alle diverse densità (massimo +12% per i polmoni) e alle diverse distanze fra sorgente e superficie delle regioni anatomiche del paziente. Per ognuno di tali fattori è stato formulato un algoritmo per il calcolo di compensatori. Infine, è stato implementato un sistema di dosimetria *in vivo* basato su rivelatori a semiconduttore. I diodi sono stati calibrati per misure di dose in ingresso (D_{in}) e in uscita (D_{out}) per confronto con la c.i. posta rispettivamente al *build up* e al *build-down*. L'algoritmo che, in un fantoccio omogeneo, meglio stima la dose all'emilina a partire da D_{in} e D_{out} è quello della media geometrica. L'accordo con le misure della c.i. è entro l'1% per spessori acqua equivalente fino a 25 cm ed entro il 3% per spessori fino a 40 cm. La realizzazione del primo trattamento su paziente è comunque subordinata alla verifica dosimetrica su fantoccio antropomorfo dei risultati ottenuti e alla correzione degli algoritmi formulati al fine di adattarli a una situazione più simile alla realtà clinica. Dati forniti dall'Istituto Superiore di Sanità, aggiornati al 2002, riportano che sono due i centri in Italia meridionale ad effettuare l'ICT. L'Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori 'Fondazione Pascale' di Napoli, presso il quale il presente lavoro è stato realizzato, sarà dunque la prima sede in Campania ad effettuare tale tipologia di trattamento.

APPLICAZIONE DI UN SISTEMA DI COMPUTER AIDED DETECTION (CAD) IN MAMMOGRAFIA

Adele Lauria

Diversi studi dimostrano che la mammografia è la modalità diagnostica più efficace per combattere il tumore al seno ed è dimostrato che quando i mammogrammi sono letti indipendentemente da due radiologi (doppia lettura) si ottiene un aumento di sensibilità (frazione di casi malati correttamente riconosciuti) fino al 15%. Poiché, sia da un punto organizzativo che economico, è difficile che un centro diagnostico si possa avvalere di due radiologi di pari esperienza per realizzare la doppia lettura, sono stati sviluppati dei sistemi computerizzati da utilizzare come supporto per i radiologi nella fase diagnostica. Lo scopo di questi sistemi, denominati CAD (*Computer Aided Detection*), è di focalizzare l'attenzione dei radiologi sulle aree sospette.

Studi preliminari hanno dimostrato che l'uso del computer nella rivelazione di lesioni sospette in mammografia porta ad un aumento significativo della percezione di anormalità, sia per le lesioni massive che per le microcalcificazioni, con un conseguente aumento della sensibilità.

È in questo ambito che è stato sviluppato dal 1998 al 2001 il progetto CALMA (*Computer Aided Library in MAMmography*) finanziato dall'INFN, il cui scopo è stato quello di realizzare il sistema CAD-CALMA per la ricerca delle lesioni sospette in mammografia. Il lavoro di tesi si inserisce all'interno del progetto. Il contributo inizialmente è consistito nella raccolta e nella digitalizzazione delle immagini mammografiche necessarie per la realizzazione di un grande database, da cui successivamente trarre un campione per il *training* ed il *test* della rete neurale implementata. Quindi il sistema è stato valutato in termini di sensibilità e specificità. A partire da questo, per testare la validità del sistema CALMA rispetto ad un sistema commerciale (il *Second Look*), è stato condotto uno studio su come variano la sensibilità e la specificità di tre radiologi con e senza l'aiuto dei due diversi sistemi CAD.

I risultati raggiunti, in termini di sensibilità e specificità, confermano la validità del sistema,

pronto per essere utilizzato nella pratica clinica.

Nel 2002, terminato il progetto CALMA, si è continuato a lavorare nell'ambito del progetto GPCALMA (*Grid Platform for CALMA*), che è finanziato dall'INFN e che vede coinvolte le Sezioni di Bari, Cagliari, Napoli, Palermo, Pisa e Torino, oltre che gli Ospedali di Napoli, Torino e Sassari. Lo scopo di questo nuovo progetto è la realizzazione di un database distribuito e consultabile da siti remoti senza necessità di far viaggiare le immagini, applicando la tecnologia GRID basata su AliEn. Questa in pratica consente agli utenti distribuiti sul territorio nazionale di viaggiare dentro il *database* come in un sito WEB, con la possibilità di consultare immagini con o senza CAD, fare *query* ed altro.

Il lavoro svolto pone le basi per ulteriori sviluppi. Da una parte, infatti, è possibile realizzare un sistema distribuito in cui vengono messe in comune risorse quali immagini e software applicativi, tramite la tecnologia GRID. Dall'altra si può pensare di estendere le applicazioni fin qui sviluppate ben oltre i confini della mammografia, e di fatto già è in atto uno studio per la realizzazione dello stesso progetto applicato al polmone, utilizzando immagini TC a bassa dose.

I risultati ottenuti nell'ambito della tesi sono stati spunto per diversi lavori pubblicati su riviste internazionali:

1. S. Ciatto et al.
"Comparison of standard reading and computer aided detection (CAD) on a national proficiency test of screening mammography" - European Journal of Radiology Vol. 45, pp.135-138, 2003.
2. A. Lauria et al.
The CALMA system: an artificial neural network method for detecting masses and microcalcifications in digitised mammograms - Nucl Instrum Meth A Vol. 518, pp. 391-393, 2004.
3. A. Lauria, R. Palmiero, G. Forni, M.E. Fantacci, M. Imbriaco, A. Sodano and P. L. Indovina
"A study on two different CAD systems for mammography in the search of microcalcification clusters as an aid to radiological diagnosis" - accettato per pubblicazione da European Journal of Radiology (2004).

Sul n. 15 di "European ALARA Newsletters" è stato pubblicato un breve resoconto di un "incidente radiologico" accaduto recentemente in Spagna, e connesso con un uso "imprudente" di una sorgente di alta attività di ^{192}Ir per gammagrafia industriale. Incidenti analoghi potrebbero verificarsi anche nell'impiego di apparecchiature per brachiterapia contenenti sorgenti radioattive sigillate; i suggerimenti ("lessons learnt") riportati sono estremamente utili anche per tutti gli operatori sanitari (medici radioterapisti, fisici sanitari, TSRM) che svolgono attività di brachiterapia, che non dovrebbero mai abbassare il livello di attenzione nello svolgimento di un'attività potenzialmente ad alto rischio di esposizione. Altri articoli interessanti relativi all'applicazione del principio ALARA e all'ottimizzazione della radioprotezione si possono reperire visitando il sito <http://ean.cepn.asso.fr>, dal quale è possibile scaricare articoli e documenti, che è consentito utilizzare e anche pubblicare senza la necessità di una specifica autorizzazione.

Analysis of a radiological Incident

Case study (no 15):

Radiography incident occurred in Spain on April - 2004

L. Urteaga, B. Tamayo

r Description / Radiological Consequences

On 28 April, the Spanish Regulatory Authority (CSN) was notified of an event resulting in the overexposure of two radiographers because they were working near to radioactive source while it was in unsafe position. There were no personnel dosimetry records but estimated doses were 158 mSv and 79 mSv. The device involved in the event was a Technical Operations, model TO-660 serial number 653, with a 19,79 Ci (733 GBq) Ir-192 source.

The incident took place because the operator failed to follow the required operational procedures on radiation protection for mobile gammagraphy activities. This produced the following deviations:

- The operator did not receive from his supervisor a prior assessment of the work to be carried out describing the associated risks and specific requirements on radiological protection, including the need to optimising doses. Such prior assessments have been required by law in Spain since 2001.
- The operator worked all the time without a radiation monitor, so it was not possible for him to know whether the radioactive source was in a safe or unsafe position.

- Both the operator and the assistant were not wearing an individual dosimeter, so it was not possible to determine the doses received.

r Lessons Learnt

CSN considers that special attention is needed on the following issues, to prevent similar incidents occurring:

1. The radiological protection supervisor responsible for each job (mobile gammagraphy), shall prepare a prior assessment to inform the operators of the associated risks and specific radiation protection requirements to be followed.
2. Operators and assistants shall carry out every job in accordance with well-established operational procedures. These operational procedures shall include provisions to prohibit starting any work until equipment for detecting and measuring radiation (radiation monitor and personal dosimeters), are fully operable.
3. An additional effort shall be made to improve refresher training on radiological protection for operators and assistants, in order to assure they understand and recognise the importance of carrying out the work in a safe manner, to protect not only themselves but also the general public.

CONVEGNO RESIDENZIALE

Il cancro localizzato della prostata oggi: attualità terapeutiche

Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro
Genova, 15 settembre 2004

Resoconto a cura di Marco Mapelli e Simonetta Nava
Dipartimento di Radioterapia e Fisica Sanitaria - Policlinico di Monza

Il Convegno Residenziale organizzato dalla Radioterapia Oncologica e dalla Fisica Medica dell'Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro (IST) di Genova era rivolto ai medici radioterapisti, agli oncologi, agli urologi e agli esperti in fisica medica impegnati nel trattamento del tumore prostatico. Esso era inserito tra gli eventi accreditati per il programma di Educazione Continua in Medicina (ECM).

La giornata ha fornito lo stato dell'arte, disciplina per disciplina, nel trattamento del tumore prostatico localizzato. È stato dato spazio in apertura e in chiusura all'esperienza maturata all'estero.

La lettura magistrale ha focalizzato l'attenzione sui due aspetti cardine della moderna radioterapia: le prospettive e i limiti dell'*imaging* attuale (risonanza magnetica spettroscopica o sMRI) e la richiesta di "dipingere" la dose sul volume bersaglio facendo riferimento alla brachiterapia (BT) e alla radioterapia a intensità modulata (IMRT).

Il medico radiologo ha evidenziato le potenzialità offerte dalla risonanza magnetica (RM). Si è accennato all'impiego di mezzi di contrasto superparamagnetici, che permettono una definizione più accurata dei linfonodi in termini di positività o negatività rispetto ai mezzi di contrasto tradizionali. Parallelamente alla rapida evoluzione della tecnologia dei tomografi a risonanza magnetica (bobine *phased array*), per quanto riguarda la sMRI permane la limitazione della dimensione minima del *voxel*. L'impiego di bobine transrettali consente una migliore definizione dei volumi di interesse su immagini di RM; tale vantaggio viene mitigato dalla

conseguente alterazione dei rapporti anatomici tra gli organi interni, con conseguenti problemi nella fase di registrazione con le immagini di tomografia computerizzata (TC) per la pianificazione e la dosimetria del trattamento. È stata evidenziata la necessità di disporre di immagini "combinata", ovvero in cui siano abbinati il contenuto morfologico e quello funzionale.

Il medico nucleare ha posto l'attenzione sulle potenzialità offerte dalla tomografia a emissione di positroni (PET) nell'evidenziazione del tumore e delle metastasi con il radiofarmaco ^{11}C -colina.

Il medico urologo ha illustrato i protocolli interni adottati con le relative indicazioni in funzione della stadiazione secondo i criteri TNM.

Il medico radioterapista ha posto innanzitutto l'attenzione sui volumi di trattamento specificando i margini da adottare tra *Clinical Target Volume* (CTV) e *Planning Target Volume* (PTV), mettendo in guardia sul fatto che il volume prostatico individuato sulle immagini RM è inferiore di circa il 30% rispetto a quello individuato sulle immagini TC.

Sono stati illustrati i protocolli di trattamento per la prevenzione della ginecomastia da antiandrogeni, sottolineandone i benefici e l'assenza di controindicazioni.

L'impiego della metodica IMRT nell'irraggiamento dei linfonodi pelvici (fino a 54 Gy) e della prostata (fino a 76 Gy) consente di rispettare i vincoli di dose al retto in modo più soddisfacente rispetto a ciò che è ottenibile con la radioterapia conformazionale (CRT). Nel trattamento del tumore prostatico

la presenza dell'uretra e del bulbo del pene rappresentano una limitazione all'erogazione della dose piena al PTV. Rispetto al frazionamento convenzionale, l'iperfrazionamento consentirebbe di ottenere una diminuzione della tossicità rettale, mentre l'ipofrazionamento sembrerebbe produrre benefici solo in termini di costi e di riduzione della durata del trattamento radiante.

Riguardo alla *dose escalation* sono stati presentati dati incontrovertibili sulla sua utilità per quanto riguarda il controllo biochimico della malattia. Essa è ritenuta prognosticamente utile per i pazienti con PSA d'esordio maggiore di 10 ng/ml.

Nell'intervento dell'esperto in fisica medica, è stato discusso l'impatto del posizionamento sia sulla dose agli organi a rischio, sia sui movimenti della prostata. Sono state date anche indicazioni, basate sulla pratica, in merito al sistema di immobilizzazione da adottare. Riguardo alle tecniche IMRT, è stato messo in evidenza il rischio di carcinogenesi indotta associato all'irradiazione a basse dosi di ampi volumi. Inoltre, l'indice terapeutico del trattamento IMRT è comparabile con quello ottenibile con tecniche CRT.

Nella modellizzazione della tossicità rettale associata al trattamento radiante del carcinoma prostatico, è stata evidenziata la necessità di valutare diversi livelli di dose-volume da correlare ai diversi tipi di tossicità riscontrati. Sono stati proposti dei vincoli di dose per il retto come orientamento per la pianificazione.

Nell'ultimo intervento della giornata è stata proposta un'interessante analisi in termini di modelli di *Tumor Control Probability* (TCP). Sono stati riesaminati i parametri radiobiologici relativi alle linee cellulari della prostata, derivando nuovi valori per α e β ; i dati a supporto di questo modello hanno mostrato che l'ipossia nella prostata di certi pazienti limita il successo nella cura del carcinoma prostatico mediante radioterapia.

Nel corso della giornata è stata relazionata l'attività del Gruppo Prostata dell'Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica, illustrando il percorso storico di tale gruppo di lavoro e le prospettive degli studi in corso.

In conclusione, la giornata ha fornito un punto di vista multidisciplinare su un tema di grande rilevanza clinica.

**EPS 13 GENERAL CONFERENCE
"BEYOND EINSTEIN, PHYSICS FOR THE 21st CENTURY"**

Bern, 2005-07-11 - 2005-07-15

in University of Bern, Switzerland

E-mail: o.fornari@uha.fr - Website: <http://www.eps.org/eps13/eps13.html>

Manifestazioni 2005

**NPDC19 - 19th NUCLEAR PHYSICS DIVISIONAL CONFERENCE NEW
TRENDS IN NUCLEAR PHYSICS APPLICATIONS AND TECHNOLOGY**

Pavia, 5-9 Settembre 2005

Organized by:

- the Board of the Nuclear Physics Division of the EPS
- the Department of Nuclear and Theoretical Physics of the University of Pavia
- the INFN Structure of Pavia

Website: <http://www.pv.infn.it/~npdc19>

Giornata di approfondimento sull'utilizzo delle Metodiche di Medicina Nucleare in Oncologia

Agrigento 26 Novembre 2004

Evento inserito in un bilancio molto positivo dell'attività congressuale e di aggiornamento in Sicilia nell'anno 2004

Salvatore Piraneo

Responsabile U.O. di Fisica Sanitaria Azienda Ospedaliera S. Giovanni di Dio di Agrigento

Il 26 Novembre u.s. si sono svolti ad Agrigento i lavori del gruppo interregionale di Medicina Nucleare. E' stata una giornata ricca di contributi in cui i fisici hanno dato un apporto determinante e qualificato sia per gli argomenti trattati che per lo spessore professionale dei colleghi intervenuti, il cui livello di competenza è stato apprezzato e sottolineato da tutti.

Ma la giornata di Agrigento, è stata, in ordine di tempo, solo l'ultima delle iniziative di approfondimento, sia delle associazioni mediche, sia anche dei fisici in medicina, che hanno avuto come sede di svolgimento la Sicilia.

Durante tutto il 2004, infatti si sono svolti in Sicilia eventi importanti a carattere nazionale, a partire dal 41° congresso nazionale SIRM, svoltosi a Palermo dal 7 al 11 Maggio e, successivamente, dal 15 al 19 Ottobre sempre a Palermo si è tenuto il VII Congresso Nazionale AIMN e *Imaging Molecolare*.

Due congressi nazionali nei quali la nostra partecipazione è stata molto significativa sia per il livello dei relatori e dei moderatori, sia per la rilevanza riconosciutaci anche sul piano formale, nella fase inaugurale, alla quale era presente, per il congresso SIRM, il sottoscritto per delega del Presidente Giancarlo Candini impossibilitato a partecipare, mentre all'apertura del congresso dell'Associazione Italiana di Medicina Nucleare era presente lo stesso Presidente.

A queste due importanti manifestazioni si

aggiungono le numerose attività della nostra associazione organizzate localmente, ma che hanno visto interventi di relatori e partecipanti anche di altre regioni.

Il 12 Luglio, inoltre a Catania è stato organizzato dall'Università di Catania e dalla Scuola di specializzazione in Fisica Sanitaria il convegno "Il ruolo del Fisico sanitario nella Sanità del duemila"; sono stati presenti tra gli altri, il Prof. F. Latteri, Magnifico Rettore dell'Università di Catania; il Prof. S. Lo Nigro, direttore della Scuola di Specializzazione in

Fisica Sanitaria dell'Università di Catania; il Prof. G. Gialanella, coordinatore nazionale Scuole di Specializzazione in Fisica Sanitaria delle Università Italiane; il sottoscritto in rappresentanza dell'AIFM; l'On. Prof. G. Palumbo,

Presidente Commissione Affari Sociali della Camera e il Prof. E. Cittadini, Assessore Regionale alla Sanità per la Regione Siciliana pro tempore.

Dal 11-15 Ottobre sempre a Catania si è svolto il corso accreditato ECM "La risonanza Magnetica nelle applicazioni mediche: Qualità e Sicurezza"; corso qualificatissimo con relatori locali, di altre regioni e dell'ISPESL e una partecipazione andata oltre le aspettative.

Ancora a Palermo presso ARNAS il 4-5 Novembre "Tomografia Computerizzata ed angiografia dose al paziente e controlli di qualità"

Il 2 e 3 Dicembre a Catania un corso su "I rivelatori di radiazioni in radioterapia" organizzato dall'Università degli Studi di



Catania, dall'Azienda Policlinico, dalla Scuola di Specializzazione in Fisica Sanitaria, dai Laboratori Nazionali del Sud e dal Centro Siciliano di Fisica Nucleare e di Struttura della Materia. Anche questo corso è stato un successo per i contenuti e la partecipazione dei colleghi della Regione Sicilia e di altre regioni.

Il 16 Dicembre prossimo si terrà a Palermo il XXX Raduno Regionale SIRM-Sicilia e XII Memorial Cignolini in cui il sottoscritto dovrà fare un intervento su *flat panel* e riduzione della dose al paziente.

Ma desidero ora soffermarmi sulla giornata organizzata ad Agrigento dai Medici Nucleari; in quella sede abbiamo dato, con una presenza notevole per la qualità e per il numero di relazioni, un contributo altissimo. Il Dott. Antonio Garufo direttore dell'U.O. di Medicina Nucleare dell'Azienda Ospedaliera S. Giovanni di Dio di Agrigento, mi ha chiesto oltre al patrocinio, di partecipare all'evento come AIFM, assegnandoci uno spazio di intervento molto ampio, ma che, sicuramente come fisici e come associazione, meritiamo. Preciso che lo meritiamo per ciò che facciamo quotidianamente e ancora possiamo fare per la Medicina Nucleare: tre relazioni di fisici assieme a due di oncologi e cinque di medici nucleari.

Sono stati presenti colleghi di: Messina, Taormina, Catania, (sia gli Ospedalieri che INFN), Caltagirone, Ragusa, Palermo, Bagheria e Agrigento. La fisica sanitaria siciliana era tutta presente.

A me è stato affidato il compito di contattare tre relatori della nostra Associazione per parlare di dosimetria, di PET-CT e della gestione del ciclotrone in un ospedale. Avendo sentito a Palermo il collega dell'Istituto Nazionale Tumori di Milano Carlo Chiesa sullo stesso argomento, e, poiché fa parte del gruppo di studio di dosimetria AIFM, ho ritenuto che fosse la persona più indicata.

Per quanto riguarda il ciclotrone avevo invitato il collega Gianni Borasi per portarci la sua esperienza di un centro che prima riceveva dall'esterno il ^{18}F -FDG, poi la produzione con il ciclotrone interno e in programma la distribuzione. Gianni non poteva essere presente e mi ha segnalato la Collega Federica Fioroni, che ha esposto l'esperienza di Reggio

Emilia.

Per quanto riguarda i tomografi ho deciso di invitare un collega del S. Raffaele di Milano in quanto il dipartimento di Medicina Nucleare è la struttura in Italia in cui sono arrivate sempre prima che altrove, le apparecchiature di ultima generazione: le prime PET e le prime PET-CT. Nel Congresso di Agrigento 2003 aveva collaborato molto attivamente Annarita Savi e ho deciso di chiedere la sua disponibilità.

Ecco i risultati: Carlo Chiesa, che ha presentato la relazione "Dosimetria in terapia con radionuclidi: aspetti metodologici" ha effettuato una presentazione che Lui stesso riassume: *"le richieste legislative contenute nel D.L.vo 187/00, ad una prima interpretazione, non distinguono gli obblighi di effettuare piani di trattamento tra radioterapia esterna o medico nucleare. Tuttavia è un fatto ben noto che nei trattamenti mediante acceleratori lineari o a brachiterapia i TPS vengono effettuati da parte dei fisici per la stragrande maggioranza dei centri e dei pazienti, mentre sono pochi nelle radioterapie metaboliche. Le cause di questo distacco culturale sono da ricercare nella esigenza di maggiori risorse in termini di tempo uomo necessarie ad uno studio dosimetrico medico nucleare. Quest'ultimo aspetto è tuttavia garantito su base empirica mantenendo le attività ad un livello decisamente inferiore alle massime somministrabili, con evidente riduzione dell'efficacia dei trattamenti. L'esempio della terapia con ^{111}In -pentetreotide infatti mostra che l'introduzione di una valutazione dosimetrica permetterebbe di aumentare di quattro volte l'attività somministrata. Ancora nei trattamenti medico nucleari non si hanno informazioni quantitative precise sulla dose erogata al bersaglio, con la difficoltà di impostare qualunque approccio scientifico alla correlazione tra dose assorbita ed efficacia terapeutica in questi trattamenti a basso rateo di dose continuo. A questo punto le motivazioni per intraprendere il cammino della dosimetria in radioterapia metabolica sono non solo di ordine legislativo, ma scientifico e soprattutto etico: perché i pazienti soggetti a radioterapia metabolica debbono essere trattati con metodi che in radioterapia esterna sono stati superati da decenni? È chiaro che la soluzione del pro-*

blema sta innanzitutto in investimenti sostanziosi in termini di numero di fisici dedicati e moderati in termini tempo macchina, come è avvenuto nei decenni passati per la terapia con fasci esterni”.

Dopo questo intervento si passa al sistema ciclotrone PET. La collega Federica Fioroni ha portato l'esperienza dell'Arcispedale S. Maria Nuova di Reggio Emilia con la relazione “¹⁸F-FDG: caratteristiche, modalità di approvvigionamento e aspetti radioprotezionistici” la sua esposizione ha avuto i seguenti contenuti da Lei stessa così sintetizzati: “*Nel nostro centro, per i primi 18 mesi di attività, il radiofarmaco (¹⁸F-FDG) è stato acquistato in Austria da una Ditta Produttrice (Iason) e trasportato per via aerea e su ruote fino al nostro Ospedale. Le difficoltà economiche e logistiche connesse a questo tipo di approvvigionamento esterno ed il travolgente sviluppo della tomografia ad emissione di positroni cui abbiamo assistito in questi ultimi anni, ci ha spinto a valutare l'opportunità di disporre in sede oltre che del tomografo PET anche di un piccolo ciclotrone per la produzione dei radiofarmaci.*

La donazione di una Fondazione benefica della nostra città (Manodori), ha consentito l'avvio del progetto. La scelta dell'area da adibire all'Unità Operativa Ciclotrone ha richiesto un'attenta valutazione della strategia d'intervento, ossia la possibilità di utilizzare locali già esistenti oppure la creazione di una nuova struttura.

In generale la collocazione di un ciclotrone in locali preesistenti pone problemi tecnici rilevanti sia per il peso intrinseco dell'apparecchio (più di 50 tonnellate) che per la complessità dell'impiantistica richiesta. D'altro canto la costruzione di un edificio nuovo, oltre ad essere economicamente meno vantaggiosa, può rendere più difficili i collegamenti con il reparto di Medicina Nucleare dove il radiofarmaco viene utilizzato.

La soluzione adottata è, in un certo senso, intermedia: il ciclotrone ed il Laboratorio di Radiochimica sono posizionati in una nuova costruzione sotterranea, posta in adiacenza al palazzo che ospita la Medicina Nucleare. Sono stati così risolti in modo (relativamente!) agevole i problemi della collocazione della macchina

e della strutturazione impiantistica mentre si è mantenuto un percorso diretto e rapido verso la Medicina Nucleare.

Infatti, per il trasferimento del radiofarmaco, si sfrutta un montacarichi interno che collega direttamente il locale ciclotrone con la Terapia Metabolica e la Medicina Nucleare. Importante è anche la vicinanza con l'impianto di smaltimento dei rifiuti liquidi radioattivi. La possibilità di avere nel nostro ospedale un Ciclotrone ha portato indubbi vantaggi legati alla produzione di ¹⁸F-FDG, pur trattandosi di un impianto complesso sia per gli aspetti di funzionamento che di manutenzione.

In questi primi due anni di utilizzo di tale sistema, dai rilievi effettuati non si è riscontrato un significativo incremento delle dosi a carico degli operatori.

Le prospettive che si sono aperte in questi ultimi anni, legate alla produzione e all'utilizzo di nuovi radiofarmaci, caratterizzati da molecole altamente specifiche, è di forte stimolo per proseguire nel cammino intrapreso”. La relazione conteneva tutte le problematiche impiantistiche e radioprotezionistiche riportate in dettaglio, dal progetto alla realizzazione. Questa relazione rappresenta un'esperienza preziosa da tenere in considerazione tenuto conto della professionalità e la precisione con cui lavorano i colleghi di Reggio Emilia.

Chiude il contributo della nostra associazione, la collega Annarita Savi con un intervento dal titolo “Tomografi PET e PET-CT: criteri di valutazione”. Il suo intervento è stato molto seguito sia dai Medici Nucleari che dagli Oncologi, oltre che, ovviamente, dai Fisici. Ultima relazione prima della pausa pranzo, protrattasi oltre il tempo prestabilito, ma nessuno è uscito dalla sala, anzi molte domande. Il notevole interesse suscitato ha reso giustizia al nostro lavoro di fisici che è grande e determinante per molte attività mediche, anche se talvolta poco visibile. Riporto una sintesi che ho chiesto alla collega e Lei stessa gentilmente ha inviato. “*L'evoluzione dei tomografi PET negli anni, orientata dapprima all'ottimizzazione di tale strumentazione per studi cerebrali, si è ora focalizzata su studi di tipo total body in oncologia. Un miglioramento della risoluzione spaziale e del rapporto segnale rumore con-*

sentirebbe un aumento della sensibilità della metodica nell'individuazione di piccole lesioni e di lesioni con basso contrasto. Il rapporto segnale rumore è strettamente legato alla sensibilità, risoluzione energetica, risoluzione temporale e alla frequenza di conteggio del sistema PET. Questi parametri sono influenzati sia dalla scelta del cristallo scintillatore, sia dalla configurazione dello scanner, intesa come dimensioni assiali e transassiali, sia finestra energetica, schermi, uniformità di risposta, ecc.

Anche le diverse modalità di acquisizione, 2D o 3D, influenzano grandemente questi parametri. In particolare la modalità 2D consente una eccellente riduzione della radiazione di scatter e delle coincidenze casuali a scapito della sensibilità del sistema. La modalità 3D ha una sensibilità 4-5 volte maggiore della precedente, ma scatter e coincidenze casuali aumentano pesantemente. Inoltre il rate di conteggio per ogni elemento di rivelazione può essere così alto da creare problemi di tempo morto. L'obiettivo principale per migliorare le prestazioni di un tomografo PET per studi total body è, quindi, lo sviluppo di un sistema che consenta di sfruttare la sensibilità della modalità 3D ma che allo stesso tempo consenta una riduzione della radiazione di scatter e delle coincidenze casuali. Per quanto riguarda la scelta dei cristalli questo si traduce nell'utilizzo di scintillatori con un'alta efficienza di scintillazione, un breve tempo di decadimento e una buona risoluzione energetica. Tutto questo deve essere però supportato da un'elettronica che consenta di sfruttare al meglio le performance del cristallo utilizzato".

Infine, mi piace riportare tra tutti, un commento: "Le relazioni dei fisici sono state eccellenti per contenuto, per chiarezza di esposizione e per l'interesse che hanno suscitato vista l'utilità delle stesse".

In definitiva, ad Agrigento in una giornata di studio di medici è emersa l'insostituibile funzione dei fisici in alcune attività mediche come la Medicina Nucleare. Questo era il mio obiettivo e che credo che sia stato raggiunto, tanto è vero che il dott. Antonio Garufo, organizzatore della giornata e delegato regionale per la Sicilia dell'AIMN eletto in quella sede, così ha commentato la giornata e i nostri inter-

venti: "La giornata del 26 Novembre, a poco più di un mese dal Congresso Nazionale dell'AIMN celebratosi a Palermo, è stata un'ulteriore occasione di approfondimento su alcune delle problematiche più interessanti relative alle applicazioni delle metodiche di Medicina Nucleare in Oncologia. Presente tra gli altri anche il Presidente dell'AIMN Prof. Emilio Bombardieri che con l'autorevolezza che gli è propria ha presentato una lettura magistrale relativa ai futuri scenari che aspettano la Medicina Nucleare. La giornata ha visto il contributo di numerosi relatori tra medici nucleari, oncologi e fisici. **E certamente l'aspetto che più merita di essere sottolineato è il successo registrato dall'intervento di questi ultimi che hanno avuto il merito di proporre problematiche complesse riuscendo a suscitare l'interesse dell'uditorio testimoniato dai numerosi interventi successivi e richieste di chiarimento. Il compiacimento per l'esito dell'evento è notevole e si dimostra ancora una volta che operare insieme è motivo di continua gratificazione e premessa per il raggiungimento di obiettivi sempre più importanti".**

Concludo, ricordando l'esperienza del 2003 Congresso Nazionale AIFM e il progetto: Forum Mediterraneo di Fisica Medica, in programma per l'autunno del 2005, sempre in Sicilia, salva l'approvazione del Consiglio Direttivo del 13 Dicembre.

Mi sia consentita infine una nota personale, mi sento orgoglioso e mi dà grande soddisfazione lavorare per la nostra associazione, in una grande regione, la mia Sicilia, la cui crescita mi rende fiero e a cui ritengo di dare ogni giorno il mio modesto contributo. La nuova struttura dell'Ospedale "S. Giovanni di Dio" di Agrigento mostrata all'inizio dell'articolo è stata aperta il 3 Giugno 2004 grazie all'impegno del nostro Direttore Generale Dott. Gaetano D'Antoni. In essa nuovi reparti specialistici, tecnologia all'avanguardia e una radiologia esclusivamente digitale con tecnologie CR, DR, telecomandati digitali e MSCT. Inoltre è in corso di completamento una medicina nucleare di altissimo livello, con diagnostica in vivo e in vitro, radioterapia metabolica con degenza protetta e terapia ambulatoriale.

ICRU Publication 93

Managing Patient Dose in Digital Radiology

Vol. 34 - No. 1 - 2004

a cura di Giampiero Tosi

Servizio di Fisica Sanitaria - Istituto Europeo di Oncologia, IRCCS - Milano

La tendenza a sostituire le radiografie tradizionali su pellicola con immagini basate su tecniche di acquisizione digitali è ormai inarrestabile nei Paesi cosiddetti "sviluppati". Non è azzardato prevedere che entro pochissimi anni oltre il 90% delle immagini radiografiche verranno prodotte con tecniche digitali. Una previsione analoga si può fare per quanto riguarda la fluoroscopia, dove i sistemi digitali nei quali l'immagine che si forma sullo schermo di uscita dell'intensificatore verrà in misura sempre maggiore ripresa con una videocamera o con una camera CCD, piuttosto che essere proiettata su film mediante un sistema di lenti. I benefici attesi dalla diffusione delle tecniche digitali sono enormi. In particolare, il radiologo, o qualunque altro medico, potranno esaminare, anche a distanza, le immagini praticamente in tempo reale sul video di un PC; le stesse immagini, inoltre, potranno essere registrate su *compact disk* e consegnate in tale forma ai pazienti.

A questi vantaggi di carattere gestionale si aggiunge quello, sostanziale, dell'ampiezza del *range* dinamico, che nei cosiddetti *flat panel detectors* può raggiungere 10^4 , contro un *range* dinamico non superiore a $10^{1.5}$ tipico dei sistemi basati sull'accoppiamento schermo-pellicola. Anche grazie a questa caratteristica, un'immagine sovraesposta può essere facilmente recuperata grazie alla post-elaborazione; un'immagine sotto-esposta, per contro, deve necessariamente essere ripetuta, in quanto priva di un contenuto intrinseco di informazione sufficiente.

La tecnologia digitale ha la potenzialità di ridurre le dosi ai singoli pazienti e la dose collettiva da esposizioni mediche, che oggi contribuisce per oltre il 95% alla dose dovuta a impieghi pacifici delle radiazioni ionizzanti e costituisce, come è ben noto, la maggior

fonte di esposizione, dopo quella dovuta al "fondo naturale".

In pratica però, se non utilizzate in modo appropriato e consapevole, le tecniche digitali, anziché a una riduzione porteranno a un aumento sia delle dosi ai singoli pazienti, sia della dose collettiva: questo aumento sarà provocato, in parte dalla tendenza a "sovraesporre" le singole immagini, affidando alle tecniche di *post-processing* il compito di recuperare immagini di alta qualità, in parte alla facilità e alla rapidità di acquisizione, che potranno facilmente portare ad acquisire immagini inutili o ridondanti per la formulazione della diagnosi. È peraltro necessario e urgente rivedere i valori dei Livelli Diagnostici di Riferimento (LDR), in quanto quelli recepiti nelle legislazioni nazionali, mutuati dalle tecniche analogiche, non sono trasferibili automaticamente a specifiche tecniche digitali simili.

L'ICRP ha colto questi problemi e li ha affrontati tempestivamente, producendo una Pubblicazione (la n. 93) estremamente approfondita, nonostante la relativa brevità (poco più di 70 pagine), approvata nel novembre del 2003 e pubblicata nel 2004. Le parole chiave che accompagnano la Pubblicazione: *Managing patient dose in diagnostic radiology; Dose records; Patient dose reduction; Post processing; Image compression* ne caratterizzano e sintetizzano adeguatamente il contenuto.

La Pubblicazione si articola su:

- una Presentazione, nella quale ne vengono illustrati gli scopi;
- un Glossario di alcune decine di voci specifiche della tecnologia digitale, comprendente i numerosi acronimi dei quali, mentre viene fatto un uso sempre maggiore, a volte non si conosce il significato preciso;

- un' Introduzione, nella quale vengono descritte e confrontate le tecniche digitali e quelle analogiche;
- un Capitolo su Dose al paziente e qualità dell'immagine nella radiologia digitale, nel quale sono particolarmente meritevoli di attenzione il paragrafo sulla "qualità dell'immagine necessaria per ottenere una specifica informazione diagnostica" e quello sulle esigenze di "addestramento" (*training*) per radiologi e tecnici sanitari di radiologia medica;
- un Capitolo su Aspetti regolatori e gestione della qualità;
- un brevissimo Capitolo contenente la sintesi delle Raccomandazioni ICRP per la radiologia digitale.
Due Appendici: Fondamenti e vantaggi dei sistemi digitali (in cui di particolare interesse sono i paragrafi relativi al "processamento delle immagini") e Dosimetria del paziente: grandezze e unità, completano la Pubblicazione, la cui attenta lettura contribuirà certamente ad accrescere il bagaglio culturale e le capacità professionali degli Esperti in Fisica Medica, responsabili del controllo di qualità e della radioprotezione dei pazienti.

Manifestazioni 2005

**SCUOLA PREPARATORIA PER L'ABILITAZIONE
DEGLI ESPERTI QUALIFICATI NELLA SORVEGLIANZA FISICA
DELLA RADIOPROTEZIONE**

***Bologna 28 febbraio/02 marzo 2005 per il 1° e 2° grado
3/4 marzo 2005 per il 3° grado***

14° Corso con il patrocinio dell'ANPEQ

Bologna - Area della ricerca C.N.R. Note organizzative
TE.SI.A. Srl - Tecnologie e Sinergie Applicate
00137 Roma - Via A. De Stefani n. 60
Tel. 06-82.00.45.15/06-82.00.06.29 Fax 06-82.00.61.13
E-mail: tesiasrl@tesiasrl.it

**FORUM MEDITERRANEO DI FISICA MEDICA
*Lampedusa (Ag), 27-28-29-30 settembre 2005***

Lo stato dell'arte e le prospettive future delle apparecchiature
di diagnostica per immagini

*Immagini morfologiche, funzionali e multimodali:
fisica, tecnologia, informatica*

Provincia Regionale di Agrigento - Comune di Lampedusa

Info: U.O. di Fisica Sanitaria Ospedale "S. Giovanni di Dio" di Agrigento
Sig.ra Monica Tel. 0922 442136 dal Lunedì al Venerdì dalle ore 9:00 alle ore 12:30
Fax. 0922 449807 - E-mail: forum.mediterraneo.aifm@agrigeno-hospital.it
Verrà richiesto l'inserimento del Forum nel Programma Nazionale ECM

Point/Counterpoint: rubrica di Medical Physics

Rassegna a cura di Fabrizio Levrero

Servizio di Fisica Sanitaria

Azienda Ospedale Università S. Martino - Genova

I concetti di equilibrio secolare e transiente sono descritti in maniera inesatta in molti libri di testo e vengono in questo modo insegnati alla maggior parte degli studenti e degli specializzandi in fisica

Med. Phys 31 (6), June 2004

Molti fisici medici credono che l'equilibrio transiente tra radionuclide padre e radionuclidi figli abbia luogo quando questi ultimi decadono al tasso del padre. Gli stessi credono che l'equilibrio secolare avvenga quando esiste grande differenza tra il tempo di dimezzamento del padre rispetto a quello dei figli, nel momento in cui due attività siano uguali. Queste affermazioni sono l'oggetto della rubrica di questo mese.

A favore di quanto enunciato nel titolo si pronuncia WR Hendee, *Senior Associate Dean e Vice President and Dean della Graduate School of Biomedical Sciences* al Medical College del Wisconsin. Egli comincia dalle definizioni del sostantivo *equilibrio* e degli aggettivi *transiente* e *secolare*. In radioattività con il termine *equilibrio* si intende un bilanciamento tra il tasso di formazione e quello di decadimento di un radionuclide; *equilibrio transiente* indica una condizione di equilibrio che esiste soltanto per un istante, mentre *equilibrio secolare* indica una condizione di raggiungimento asintotico dell'istante di equilibrio transiente: questi secondo l'autore sono i termini corretti con cui devono essere descritti i due fenomeni.

Contrario a questa opinione risulta invece DR Bednarek, Professore del Dipartimento di Radiologia dell'Università dello Stato di New York a Buffalo. Egli afferma che l'uso di una terminologia diventa scorretta soltanto quando risulta difforme dall'uso comune: le definizioni contestate sono ormai entrate nell'uso comune per indicare le due condizioni, a tal punto che anche il *National Council on Radiation Protection and Measurements* le ha assunte.

I fasci di elettroni a scansione elettromagnetica ad altissima energia costituiscono una promettente alternativa all'IMRT con fotoni

Med. Phys 31 (7), July 2004

I fasci di elettroni da 150-250 MeV (*Very High Energy Electron - VHEE*) presentano potenziali vantaggi per il trattamento di tumori se paragonati ai fasci X a scansione o all'IMRT mediante fotoni. Alcuni fisici credono che la terapia VHEE dovrebbe essere sviluppata in quanto costituisce una interessante sfida tecnologica e può offrire miglioramenti nel trattamento di certe categorie di tumori. Altri pensano che i vantaggi siano limitati specie se paragonati ai costi di sviluppo.

Di opinione concorde con il titolo si professa L Papiez, *Associate Professor e Director of Radiation Physics* all'Università dell'Indiana. Nel suo intervento egli paragona la tecnologia dei sistemi MLC esistenti per l'IMRT con fotoni a una metodologia per ottenere *immagini statiche* di dose al bersaglio realizzate nel tempo di trattamento; il futuro della radioterapia è costituito dall'*Image Guided 4D IMRT* che si può paragonare a una metodologia *cinematografica* di rilascio della dose, per la quale i MLC non costituiscono lo strumento ideale. La scansione elettromagnetica di un fascio elettronico a energia dell'ordine del keV è comunemente presente nei monitor a tubo catodico; una tecnica analoga può essere impiegata nei trattamenti IMRT con fasci nell'ordine dei MeV. Fasci di elettroni a queste energie riescono a creare distribuzioni di dose in qualsiasi sede anatomica e presentano caratteristiche di deposizione di dose migliori rispetto ai fasci di fotoni

Questa tesi viene contestata da T Bortfeld, *Associate Professor* alla *Harvard Medical School* di Boston. Egli non considera la terapia VHEE quale una reale alternativa alla

IMRT con fotoni per la semplice ragione che mentre questa è una reale opportunità terapeutica ampiamente diffusa, la prima non esiste ancora. È evidente che con fasci di elettroni altamente energetici si possono realizzare fasci a minore diffusione laterale, ma il prezzo da pagare è una distribuzione in profondità alquanto piatta, in quanto i fasci VHEE non si fermano nel paziente e al primo ordine sono dosimetricamente equivalenti ai fasci di fotoni da 15 MeV. Inoltre secondo l'autore il costo è tale da poter ridefinire l'acronimo quale *Very Highly Expensive Electrons!*

L'angiografia rotazionale tridimensionale (3DRA) apporta sostanziali informazioni rispetto all'angio-TC e all'angio-RM nella realizzazione di piani di trattamento radiochirurgici per malformazioni arterio-venose (AVM)

Med. Phys 31 (8), August 2004

Uno dei due partecipanti al dibattito di questo numero di P/CP è Carlo Cavedon, nostro collega di Vicenza, nella cui breve biografia riportata nella rubrica originale viene citata la sua affiliazione all'AIFM, e con il quale ci congratuliamo per il prestigioso intervento.

La 3DRA è ormai disponibile in molte istituzioni che trattano AVM con la radiochirurgia. Alcuni fisici credono che la 3DRA debba essere scelta quale guida al trattamento radiante, mentre altri ritengono che l'angiografia CT sia ancora da preferirsi.

A favore della proposizione del titolo si schiera C Cavedon, Fisico Sanitario presso l'Ospedale di Vicenza. Egli premette che le immagini angiografiche sono state utilizzate diffusamente nella pianificazione radiocirurgica delle AVM, anche se la sovrapposizione delle immagini angiografiche planari con quelle tomografiche non è possibile. Questo difetto di correlazione visuale tra le due tecniche può essere completamente superato con l'impiego delle nuove modalità di 3DRA, che permette ricostruzioni tomografiche e produzione di immagini registrabili sui dati TC. Per quanto riguarda la diffusione della metodica, un'indagine ha dimostrato che in Europa il numero di centri dotati di 3DRA eguaglia quello dei centri di trattamento AVM, anche se non sempre le sedi coincidono.

Tutto questo viene contestato da FJ Bova, *Einstein Fund Professor* di *Computed-Assisted Stereotactic Neurosurgery* all'Università della Florida. Egli afferma la superiorità dei dati acquisiti con modalità tomografiche quali la TC o la RM, realmente tri-dimensionali. Egli sostiene, portando anche alcuni esempi concreti, che alla domanda circa quali coordinate stereotassiche considerare bersaglio e quali al contrario risparmiare, possa rispondere in maniera esauriente una CT a strato sottile, una metodica che viene considerata tuttora il *gold standard*.

Lettera del Prof. Giroletti del Dipartimento di Fisica Nucleare e Teorica dell'Università di Pavia a proposito di

“Soluzioni alle code nei Pronto Soccorso”

Caro Direttore,

ti scrivo in merito alla campagna pubblicitaria, promossa dalla Philips, che recentemente è apparsa in TV nelle ore di massimo ascolto, nella quale la TAC spirale è proposta come “soluzione alle code” nei Pronto Soccorso dei nostri Ospedali. Il *target* della “aggressiva” (come hanno esordito i manager della Philips presentando la campagna, da Il Mondo del 8-10-2004) campagna europea da 80 M euro (di cui il 10% spesi in Italia) è quel 20% della popolazione in ogni Paese europeo che gestisce l'80% (!) del fatturato, sia in ambito personale che professionale e la cui età è compresa fra i 35 e i 55 anni e ha reddito e istruzione elevati. Gli spot della campagna sono visibili anche sul sito www.tvcommercials.philips.com (*TC Brilliance Scanner*).

Questa campagna pubblicitaria può indurre nel cittadino l'idea che i potenziali problemi di attesa degli Ospedali, in parte, possono essere risolti con una tomografia computerizzata. Esame che è tra i più “invasivi” radiologicamente parlando - soprattutto quelli effettuati con i modelli più recenti -, come è noto ai fisici sanitari e, purtroppo, forse meno ai medici che non siano specialisti e per nulla alla popolazione. Una simile campagna, in una manciata di secondi, può vanificare (quantomeno rendere più difficile) gli sforzi che anche la nostra Associazione, il Ministero della Salute e le Regioni (penso alle Linee Guida pubblicate recentemente in materia di giustificazione) sta facendo per informare medici e popolazione della possibile nocività dei raggi X e, conseguentemente, della necessità di evitare esami inutili (giustificazione soprattutto!). Quante richieste di esami TAC verranno rivolte dai pazienti direttamente al proprio medico curante, ignari delle dosi che la tomografia comporta, ma convinti di evitare inutili attese nelle strutture sanitarie.

Vorrei che la nostra Associazione – così come quella dei Medici Radiologi – prendesse posizione di fronte a simili campagne di *marketing*, che, pur mantenendo il loro obiettivo, potrebbero esser fatte in modo diverso e tenendo conto delle indicazioni negative e fuorvianti fornite al cittadino. La Philips potrebbe mostrare la propria capacità di fatturato nel settore sanitario (6 miliardi di euro nel 2003, il 21% del totale) utilizzando altri argomenti. Ti ringrazio per l'attenzione che vorrai dare a questa mia lettera, anche eventualmente sulla nostra Rivista.

Cordiali saluti

Elio Giroletti

Caro Elio,

non ero al corrente della campagna promossa dalla Philips per incrementare la diffusione nei Pronto Soccorso dei nostri Ospedali delle apparecchiature per TC-spirale (probabilmente, anche, con multibanco di rivelatori), e Ti ringrazio per averne dato informazione, tramite il nostro Periodico, oltre che a me, a tutti i Soci dell'AIFM. Condivido le Tue perplessità, alla quale ne aggiungo una che si legge fra le righe della Tua lettera: mi sembra che individuare un *target* di cittadini in base non solo all'età (il che, pur con molte riserve, potrebbe essere accettabile), ma anche ai livelli di istruzione e di reddito, sia contrario al “diritto alla salute” di tutti i cittadini, sancito esplicitamente dalla nostra Costituzione.

Come è ben noto, i ritardi nell'esecuzione di prestazioni diagnostiche importanti, come la TC, non sono certo dovuti alla mancanza di apparecchiature (siamo fra i Paesi europei con il maggior numero di apparecchiature TC pro capite!) ma, credo, soprattutto a problemi di tipo logistico e organizzativo; questi ritardi, peraltro, sono spesso incrementati dalla “pressione” che molti cittadini, informati in modo non adeguato e spesso condizionati dalle notizie diffuse dai *media*, esercitano sui medici, in particolare sui “medici di famiglia”.

Io credo che il Consiglio Direttivo della nostra Associazione, pur senza demonizzare nessuno, dovrebbe prendere subito l'iniziativa di un incontro con la SIRM [che lodevolmente e tempestivamente, nelle sue recenti *Linee Guida in Diagnostica per Immagini*, “ha concentrato la propria attenzione su tre aspetti fondamentali: la giustificazione delle indagini (e quindi l'appropriatezza), la radioprotezione e il contenimento della spesa, avendo come obiettivo la riduzione degli esami radiologici inappropriatamente richiesti ed eseguiti”], con il Ministero della Salute e con le stesse grandi Aziende produttrici di apparecchiature radiologiche. Scopo di questo incontro dovrebbe essere quello di concordare insieme una “politica dell'informazione” a tutti i livelli che, senza trascurare (ci mancherebbe!) di dare anche al largo pubblico notizie sulle innovazioni tecnologiche, non possa in nessun modo essere fuorviante.

Un caro saluto

Giampiero Tosi

4° CONGRESSO NAZIONALE AIFM

Palazzo della Gran Guardia - Verona 14-17 giugno 2005

È in fase di organizzazione il Congresso Nazionale della Associazione in programma a Verona al Palazzo della Gran Guardia, di fronte all'Arena, da martedì 14 a venerdì 17 giugno 2005.

Il Congresso si articolerà in due sessioni parallele, suddivise nelle quattro aree principali: Radiologia, Medicina Nucleare, Radioterapia e Radioprotezione. Le presentazioni avverranno sotto forma di corsi di aggiornamento, relazioni a invito e comunicazioni libere sia orali che poster. Sono inoltre previste sessioni speciali dedicate all'attività professionale, didattica e di ricerca nonché una sessione riservata alla presentazione di tesi di specializzazione e di dottorato. Spazio sarà anche lasciato ad interventi di Aziende di settore.

I lavori scientifici sono organizzati in collaborazione con altre Società Scientifiche quali SIRM, AIRO, AIMN ed AIRP che hanno già offerto la loro più ampia disponibilità.

Il Congresso AIFM sarà preceduto dal Convegno Nazionale della Sezione di Radiologia Informatica della SIRM che prenderà l'avvio, nella stessa sede, nella giornata di lunedì 13 giugno per concludersi il mercoledì successivo, rendendo in tal modo possibile l'organizzazione di incontri congiunti (nella giornata di martedì 14) tra le due Associazioni. Nella prospettiva di promuovere maggiori collaborazioni con le Associazioni dell'Area Radiologica, ciò rappresenta senz'altro una opportunità da valorizzare.

ARGOMENTI PRINCIPALI

- | | |
|---|--|
| - RIS-PACS | - Dose al personale nella recente tecnologia diagnostica |
| - Ecografia | - Dose collettiva alla popolazione |
| - RM | - Protezione del paziente |
| - Mammografia | - Sicurezza in RM |
| - Nuovi rivelatori digitali | - Tecniche avanzate in brachiterapia |
| - Dose CT multislice | - IMRT |
| - Diagnostica PET-CT | - Dosimetria in radioterapia |
| - Metodi dosimetrici in medicina nucleare | - Integrazione dati e immagini in radioterapia |
| - Nuovi radiofarmaci | - Modelli radiobiologici |
| - Radioterapia metabolica | - Imaging molecolare |

ECM - È previsto l'accreditamento ECM, anche per singola giornata, per Fisici Sanitari, Radioterapisti, Radiologi e Medici Nucleari.

MOSTRA TECNICA - Verrà allestita importante mostra tecnica alla quale le principali Ditte hanno già confermato la loro adesione.

CALL FOR ABSTRACTS - I lavori verranno presentati in formato digitale come "short abstract" (una pagina) da sottoporre al Comitato Scientifico.

DEADLINE 31 gennaio 2005

All'interno del sito AIFM è presente il link di Verona 2005 (www.aifm2005.org) ove è possibile accedere a tutte le informazioni generali e scientifiche relative al Congresso ed in particolare alle precise istruzioni di compilazione e presentazione degli abstracts.

Il Comitato Organizzatore esprime caloroso invito a tutti i Soci a predisporre contributi scientifici che numericamente e qualitativamente saranno testimonianza della vivacità culturale della nostra Associazione.

Il Presidente del Congresso
Giorgio Chiarego

BREVI NOTE AL BILANCIO CHIUSO AL 31 DICEMBRE 2003

Gentilissimi Consiglieri e Associati,
il bilancio al 31 dicembre 2003, quinto anno di vita della nostra Associazione, che porto alla Vostra approvazione, presenta un avanzo di € 8.139 che, anche se inferiore a quello dello scorso anno, è sempre più che positivo.

Le ragioni di questo risultato sono da individuare essenzialmente nel successo del terzo congresso AIFM tenutosi ad Agrigento.

Analizzando le poche voci di bilancio, che peraltro sono già chiare, si rileva una buona **disponibilità liquida**: € 37.250 risultante dalla somma dei saldi risultanti sul c/c bancario e sul c/c postale.

I **Ratei attivi** di € 6.446 riguardano quote 2003 incassate nel 2004.

I **debiti** sono composti da bonifici di quote associative relative al prossimo esercizio per € 5.028, ritenute IRPEF da versare nel gennaio 2004, premi assicurativi incassati dai nostri associati e da versare al *broker*.

I **ratei passivi** ammontanti a € 12.064 sono dovuti a altre spese di competenza dell'esercizio in esame ma pagate o ancora da pagare nel 2004.

Passando al **Rendiconto Economico**anno, e le erogazioni liberali hanno contribuito al notevole avanzo per il 2003.

I Proventi finanziari, sono costituiti dal interessi attivi di c/c bancario e postale maturati nel corso dell'esercizio, pari ad € 417.

Per quanto riguarda i Costi, penso che le voci di bilancio non abbisognino che dei seguenti chiarimenti:

- i contributi ad altre Associazioni si riferiscono al saldo 2003 in linea con quanto versato nel 2002.
- per la stampa sociale il costo è diminuito rispetto alla previsione.
- le spese viaggi sono state contenute rispetto al preventivo.
- un notevole incremento alle attività sociali è stato dato dal buon risultato avuto in occasione del congresso AIFM di Agrigento.

Il preventivo che presento alla Vostra approvazione tiene già conto di tutti quegli aggiustamenti che porteranno il bilancio 2004 in pareggio, anche tenendo conto dell'avanzo delle gestioni precedenti.

Per concludere, la nostra Associazione ha chiuso in modo soddisfacente questo quinto anno di attività, non mi resta che ringraziare tutti i Consiglieri ed Associati che hanno collaborato per il raggiungimento di tale risultato.

Il Segretario e Tesoriere
(Dott. Lorenzo Bianchi)

Busto Arsizio, 14 dicembre 2004

BILANCIO AL 31 DICEMBRE 2003		
	Esercizio 2002	Esercizio 2003
STATO PATRIMONIALE		
ATTIVO		
Disponibilità liquide		
- banche c/c e c/c postale	22.697	37.250
	<u>22.697</u>	<u>37.250</u>
Crediti diversi		
- Villa Cagnola fondo spese	14.049	5.149
Ratei e risconti		
- risconti attivi	518	
- ratei attivi	231	6.446
	<u>749</u>	<u>6.446</u>
TOTALE	37.495	48.845
PASSIVO		
Fondo patrimoniale		
- avanzo di gestione 1999	11.200	11.200
- disavanzo di gestione 2000	-5.823	-5823
- disavanzo di gestione 2001	-33	-33
- avanzo di gestione 2002	12.996	12.996
- avanzo di gestione 2003	8.139	8.139
	<u>18.340</u>	<u>26.479</u>
Debiti a breve		
- verso diversi	3.310	10.302
RATEI E RISCOINTI		
- ratei passivi	15.845	12.064
TOTALE	37.495	48.845
RENDICONTO ECONOMICO		
ENTRATE		
ENTRATE ORDINARIE		
- Quote associative	34.267	41.454
- Erog.ni liberali	8.450	8.450
	<u>34.267</u>	<u>49.904</u>
PROVENTI STRAORDINARI		
- Avanzo Convegno AIFM/SIRM	11.682	
- Sopravvenienze attive	118	
	<u>11.800</u>	<u>0</u>
PROVENTI FINANZIARI		
- Interessi attivi c/c	223	417
TOTALE	46.290	50.321

	Esercizio 2002	Esercizio 2003
USCITE		
- Omaggi		
- Telefoniche		99
- Servizi di segreteria e da terzi	5.164	2.747
- Contributi ad altre associazioni	2.757	2.801
- Stampa sociale	17.857	17.516
- Sito Internet ed abb.to	347	720
- Convegni e corsi e congressi		5.801
- Borse di studio		
- Spese postali		277
- Corrieri		
- Consulenze amm.ve e notarili	1.836	1.959
- Collaborazioni		2.500
- Spese viaggi e ristoranti	4.554	6.048
- Cancelleria e stampati		656
- Spese bancarie e arrotond. Passivi	779	1.058
- Tasse CC.GG./IRAP		
	<u>33.294</u>	<u>42.182</u>
Disavanzo di gestione		
Avanzo di gestione	12.996	8.139
TOTALE	46.290	50.321
DETTAGLI AL BILANCIO 31.12.2002		
RATEI ATTIVI		
- Quote 2002 inc nel 2003	231	6.029
- Interessi attivi c/c bancario		417
DEBITI DIVERSI		
- Vers. quote assoc. anno successivo	810	5.028
- Ritenute irpef da versare		300
- Premi per tesi da erogare	2.500	
- Cruccolini conto assicurazioni		4.974
	<u>3.310</u>	<u>10.302</u>
RATEI PASSIVI		
- Istituto Edit. Poligr.	8.059	5.500
- Studio Colella - cons. fiscale-amm.va	1.836	1.959
- Quote EFOMP 2002	1.469	
- Quote IOMP 2002	1.138	
- Omicron s.r.l.	1.822	2.831
- 9Netweb	230	18
- Centro Volta	1.291	91
- Rimborso quota 2003 da effettuare		6
- Spese posta a Banca Sella		141
- Rimborso spese e comp.so Turrini		1.518
TOTALE	15.845	12.064
DETTAGLI REND. ECON. - 31.12.2002		
CONTRIBUTI AD ALTRE ASSOCIAZIONI		
- IOMP	1.469	1.182
- EFOMP	1.138	1.469
- FIRR	150	150
	2.757	2.801
STAMPA SOCIALE		
- Rivista "Fisica in Medicina"	9.600	12.016
- Collabor. grafica "Fisica in Medicina"		
- Rivista "Phisica Medica"	8.257	5.500
TOTALE	17.857	17.516

BILANCIO PREVENTIVO 2004

ENTRATE

Avanzo gestioni precedenti	26.479
Quote associative anno 2004 (460 soci ordinari)	41.400
Quote associative anno 2004 (150 soci juniores)	6.750
Interessi attivi c/c	400
Proventi straordinari II Congresso Nazionale	0
Erogazioni liberali	8.000
TOTALE	83.029

USCITE

Rimborsi spese direttivo	10.000
Spese postali	300
Commercialista	2.100
Spese per segreteria	6.000
Physica Medica	7.000
Fisica in Medicina	16.000
Spese bancarie (Banca Sella 4%)	600
Spese bancarie BCI e c/c postale	600
Spese sito internet (www.aifm.it)	1.500
Consiglio prof.le e gruppi regionali	4.000
Oneri accreditamento Provider ECM	10.500
Quota per adesione EFOMP	1.700
Quota per adesione IOMP	1.230
Quota per adesione FIRR	150
TOTALE	61.680

Avanzo previsto 21.349

NPDC19 - 19th Nuclear Physics Divisional Conference

**NEW TRENDS IN NUCLEAR PHYSICS
APPLICATIONS AND TECHNOLOGY**

5-9 settembre 2005 - PAVIA

Obiettivo della Conferenza è discutere i più recenti progressi sperimentali e teorici nel campo delle applicazioni della Fisica Nucleare e ampio spazio sarà dato anche alla Fisica Medica.

Per ulteriori informazioni, consultare il sito:
<http://www.pv.infn.it/~npdc19>

Organized by

- The Board of the Nuclear Physics Division of the EPS
- The Department of Nuclear and Theoretical Physics of the University of Pavia
- The INFN Structure of Pavia





GE Medical Systems

press information

GE Healthcare apre una nuova era nell'ultrasenologia volumetrica: l'ecografia 3D/*Real Time* 4D come approccio rivoluzionario nell'indagine clinico-diagnostica

Il Voluson 730 di GE Healthcare è in grado di generare immagini tridimensionali e riprodurre movimenti del feto in "Real Time"

GE Healthcare, in occasione del Primo Convegno Italiano sull'ecografia 3D/4D in Ostetricia, presenta il **Voluson 730**, la prima unità **Volume Ultrasound** al mondo. **Volume Ultrasound** significa l'unica apparecchiatura ad ultrasuoni che possiede tutte le funzionalità in grado di fornire, attraverso l'acquisizione e la rappresentazione di immagini tridimensionali statiche ed in movimento (*Real Time 4D*), un superiore grado di dettaglio della regione anatomica in esame.

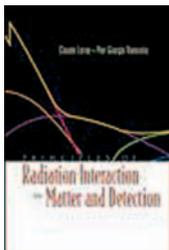
Il *Voluson 730* ha caratteristiche tecniche di eccellenza con elevate capacità di memoria ed una gamma completa di trasduttori micro4D dedicati che permettono di coprire tutte le applicazioni, dalla diagnostica ostetrico-ginecologica, a quella pediatrica e internistica.

L'*hardware* del sistema è stato adeguatamente implementato per supportare la processazione di imponenti volumi di dati a seguito di acquisizioni tridimensionali statiche ed acquisizioni in movimento (ad oltre 20 *frame/s*) che caratterizzano l'unica ecografia 4D, il *Real Time imaging*.

Grazie a queste caratteristiche, il *Voluson 730* consente di:

- analizzare patologie con comprovata validità clinica e fornire supporto alla diagnosi di anomalie fetali (fra le quali in particolare quelle relative al sistema nervoso centrale, al volto fetale, alle estremità ossee, allo scheletro nel suo complesso e, ancora più importante, al sistema cardiovascolare con particolare attenzione al cuore fetale);
- facilitare la comprensione dei rapporti spaziali tra le strutture acquisite e consentire all'operatore misurazioni lineari e volumetriche del feto più precise;
- acquisire, memorizzare e rielaborare dati che possano essere visualizzati in modalità multiplanare e permetterne la successiva gestione e consultazione fra vari specialisti;
- ridurre i tempi dell'esame permettendo all'operatore un'immediata analisi dei volumi acquisiti grazie ad un solo movimento della sonda ecografica.

"Il sistema ecografico *Voluson 730* è riconosciuto a livello internazionale quale tecnologia di riferimento in ostetricia e ginecologia, in grado di migliorare significativamente la qualità dell'indagine diagnostica nel corso di tutta la gravidanza" - dichiara Federico Gavioli, *General Manager GE Healthcare Ultrasound*. "L'acquisizione di Kretz ha rafforzato GE nel segmento diagnostico ecografico più sofisticato e ci consente di proporre la gamma di prodotti più completa ed innovativa per consolidare la nostra leadership nel mercato italiano ed internazionale".



PRINCIPLES OF RADIATION INTERACTION IN MATTER AND DETECTION

Pub. Date: November 2004

Pages: 718

ISBN: 981-238-909-1

Web Site: <http://www.worldscibooks.com/physics/5578.html>

Contents

- Electromagnetic Interaction of Radiation in Matter
- Nuclear Interactions in Matter
- Scintillating Media and Scintillator Detectors
- Solid State Detectors
- Ionization Chambers
- Principles of Particle Energy Determination
- Superheated Droplet (Bubble) Detectors
- Medical Physics Applications

For more information, please visit the publisher's web site.

Dear Researcher,

World Scientific Publishing wishes to propose to your attention the book **Principles of Radiation Interaction in Matter and Detection** by Claude Leroy (Université de Montréal, Montréal, Canada) & Pier-Giorgio Rancoita (Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, Milan, Italy). The Table of Contents is attached [here](#).

This book provides abundant information about the principles of interactions between radiation and matter, the processes of electromagnetic and hadronic energy deposition in matter, radiation and particle detectors, principles and conditions of detector operation, as well as limitations and advantages in the use of specific detectors.

The collision energy losses and energy loss fluctuations for massive charged particles, electrons and positrons, in addition to photon interaction and radiative phenomena, are treated using the same formalism, with a comprehensive coverage. The Cherenkov and transition radiation emissions are described paying special attention to numerical examples. Mass attenuation and mass energy-absorption coefficients are reported with reference to their latest values.

The nuclear properties, photonuclear, evaporative and spallation processes, phe-

nomenology of coherent and incoherent nuclear interactions are discussed with respect to both fundamental processes and their effects on energy deposition.

The concepts and principles of operation of scintillating devices, silicon detectors, ionization chambers, superheated droplet detectors, SPECT and PET tomographs and magnetic imaging resonance devices are exposed in detail, as well as effects reducing the detector performance, like recombinations occurring during charge transport in solid state detectors and ionization chambers. Applications are illustrated with practical examples. The parallelism in phenomena and operation between different types of detectors is underlined. For instance, the Hecht equation employed to determine the charge collection efficiency in the case of silicon detectors has its counterpart with the same purpose in ionization chambers. The electromagnetic and hadronic intrinsic calorimetric properties are discussed together with the calorimeter energy resolution, energy response, compensation condition, ways to achieve the compensation condition, electron-hadron separation and to account for the properties of extensive air showers.

Furthermore, the book addresses situations where detectors have to be modified and offers guidelines to achieve full optimization by the users. The book presents a description of detector principles and techniques used in high-energy and space physics, medical physics, radioprotection and nuclear engineering. In addition, an updated reference set of tables of physical properties is presented.

Receive a **20% discount** on your order if you buy direct from World Scientific Publishing Company. This promotion ends on 20 February, 2005. Just mention the discount code **"WSPC5578"**. Do feel free to recommend this to a colleague or to your librarian if you have found it useful.

Sincerely,

The Physics Marketing Team