

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



www.aifm.it

Associazione Italiana di Fisica Medica

Presidente:

G. Candini (Ferrara)

Consiglieri:

L. Begnozzi (Roma)

M. Brai (Palermo)

M. Brambrilla (Novara)

A. Crespi (Monza)

G. Meleddu (Cagliari)

A. Savi (Como)

A. Torresin (Milano)

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 (Pavia)

F. Di Martino (Pisa)

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

Lettera di fine d'anno del Presidente	303
Proposta ICRP 2005 di E. Sgrilli e G. Trenta	305
Quadri didattici per i Corsi di Formazione Continua in Radioprotezione di F. Bistolfi	314
Riassunti delle Tesi di Specializzazione discusse presso: Università degli Studi di Milano	328
Università degli Studi di Torino	355
Università degli Studi di Genova	361
Progettazione ed erogazione di eventi formativi AIFM in ambito ECM	364
Acqua pesante (D2O) irradiata: dal reattore nucleare alla cellula di C. Catena, D. Pomponi, G. Trenta, F. Celani, P. Marini G. De Rossi, E. Righi	365
Characterization of a system for IMRT "step and shoot" techniques di A. Crespi, E. Mariani, E. De Ponti, F. Bonsignore G. Montanari e V. Tremolada	380
Dosimetria in vivo in trattamenti TBI: validazione di un metodo per la determinazione della dose in presenza di disomogeneità di E. Di Castro, C. Di Felice e A. Lo Bosco	389
Point/Counterpoint: rubrica di Medical Physics a cura di F. Levrero	395
Lettere al Direttore	397
Il 2005 anno della fisica nei francobolli di tutto il mondo	398

Stampato nel mese di Gennaio 2006

Trimestrale dell'Associazione Italiana di Fisica Medica - 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: Emilio Segrè, nel centenario della nascita (Tivoli, 1 febbraio 1905). Immagine rielaborata da Fausto Turrini. Segrè, premio Nobel per la Fisica nel 1959 per la scoperta dell'antiprotone, deve essere ricordato anche per quella del tecnezio (v. "Il tecnezio questo conosciuto", di R. Di Liberto, Fisica in Medicina 4/2000, pag. 283)



Scuola P. Caldirola

**CORSO DI FORMAZIONE TEORICO PRATICO
SU SICUREZZA E GARANZIA DI QUALITÀ
IN RISONANZA MAGNETICA PER ESPERTI RESPONSABILI**

Responsabile Scientifico: Michele Stasi

Coordinatori Scientifici: Danilo Aragno, Fabrizio Levrero, Lorella Mascaro

Con questo Corso l'AIFM intende definire uno standard di competenze che si ritiene debbano essere acquisite dai fisici medici per poter svolgere le attività attribuite alla figura professionale dell'Esperto Responsabile.

Il Corso si propone come obiettivo di fornire gli strumenti teorico-pratici per interpretare con elevata professionalità il ruolo di Esperto Responsabile, completando ed eventualmente integrando la formazione offerta dalle Scuole di Specializzazione in Fisica Medica.

Gli argomenti trattati seguiranno quattro filoni principali: Normativa, Funzionalità dell'impianto e sicurezza degli operatori, Protezione del paziente, Garanzia di Qualità.

Al termine del Corso è previsto un esame finale con test e colloquio.

Verrà rilasciata una certificazione attestante la partecipazione al Corso con dichiarazione di superamento dell'esame finale.

Date: I Corso: Ottobre 2006 (Coordinatori scientifici: Aragno D. e Mascaro L.)

II Corso: Marzo 2007 (Coordinatori scientifici: Aragno D. e Levrero F.)

Sede: Roma

Il Corso è riservato ai soci AIFM ed è limitato a 30 persone.

Il Programma preliminare del Corso sarà disponibile sul sito nella Primavera 2006.



**MERRY CHRISTMAS
AND
HAPPY NEW YEAR**

La Redazione

LETTERA DI FINE ANNO DEL PRESIDENTE

Cari Soci e Colleghi,

anche quest'anno le Festività sono ormai prossime e giungono numerose le e-mail con gli auguri dei nostri Soci e Colleghi. È tradizione che anche il Presidente della nostra Associazione colga l'occasione per abbinare gli auguri di fine anno a un breve consuntivo sul lavoro svolto durante l'anno che si conclude.

Il 2005, come del resto gli anni precedenti, è stato un anno impegnativo per tutti. Basti pensare al nostro Congresso Nazionale e al successo che questo ha avuto per l'immagine dell'AIFM, sia al suo interno che nei confronti delle Associazioni mediche.

Ma questo non è il solo risultato significativo che abbiamo ottenuto; oggi, possiamo affermarlo, la nostra Associazione ha acquisito una maggiore visibilità nei confronti degli Organi istituzionali che la considerano ormai come l'unico interlocutore per la nostra figura professionale. Basti pensare al fatto che :

- siamo stati convocati dal Ministro della Salute per esprimere il nostro parere sul Piano Sanitario Nazionale
- siamo stati invitati a partecipare alla Commissione ministeriale per valutare le richieste di riconoscimento delle Società come *provider* per la formazione
- ci è stato richiesto il fabbisogno di fisici per il Servizio Sanitario Nazionale
- facciamo parte del Gruppo di Coordinamento Nazionale per l'Assicurazione della Qualità nelle attività radiologiche presso l'Istituto Superiore di Sanità
- partecipiamo ad alcune Commissioni regionali per la revisione del nomenclatore tariffario per le attività di Radioterapia e abbiamo ottenuto il riconoscimento di un raggruppamento specifico per le prestazioni di Fisica Medica
- siamo ormai in dirittura d'arrivo per ottenere la certificazione ISO dell'AIFM per le attività di aggiornamento

E tante altre cose avete avuto modo di apprendere attraverso il nostro sito e le *AIFM-news*, curate con tanto impegno da Fausto Turrini.

Sarebbe stato mio desiderio potervi portare dei risultati concreti e definitivi sul problema del riconoscimento normativo della nostra professione ma, purtroppo, i nostri sforzi non sono ancora stati premiati; in particolare in questo momento, dopo l'approvazione in Senato del Disegno di Legge sulle Professioni Sanitarie che ci ha visti esclusi all'ultimo momento per un intervento dei rappresentanti di diversi partiti, sia di governo che di opposizione, non nego che a volte lo sconforto supera l'entusiasmo e la volontà di impegnarci di più di quanto già facciamo.

Ma, nonostante tutto, cercheremo di avviare altre iniziative che richiederanno la partecipazione di tutti.

Di questo impegno, ringrazio fin d'ora tutti voi e, in particolare, i Colleghi del Direttivo che riprenderà con il nuovo anno il suo lavoro con dedizione ancora maggiore.

Per il momento, non mi resta che augurare a tutti voi di trascorrere le Feste in salute e serenità.

Il Presidente

Proposta ICRP 2005 di Nuove Raccomandazioni di Radioprotezione

Enrico Sgrilli*, Giorgio Trenta**

*Servizio Radioprotezione Dipartimento nucleare, rischio tecnologico e industriale – APAT

** Associazione Italiana di Radioprotezione Medica

Le Raccomandazioni del 1990 della ICRP

La necessità di rivedere nel 1990 le Raccomandazioni⁽¹⁾ che l'ICRP aveva emanato nel 1977⁽²⁾ è principalmente derivata dal risultato di due elementi importanti per la valutazione del rischio: la revisione della dosimetria degli esposti giapponesi alle esplosioni atomiche⁽³⁾, l'aggiunta delle risultanze epidemiologiche condotte sulla stessa popolazione dal *Life Span Study* (meglio nota come *Radiation Effect Research Foundation: RERF*)⁽⁴⁾ di oltre 10 anni di *follow-up*. Questa ultima acquisizione ha inoltre fornito, per la stima del rischio stocastico, un ulteriore elemento indicativo in merito alla scelta del modello con cui proiettare nel tempo l'attesa di ulteriori effetti negli esposti alle esplosioni, nonché il modello con cui trasferire gli stessi effetti ad altre popolazioni dalle diverse caratteristiche di mortalità oncogena di base. L'indicazione ha portato all'adozione del modello moltiplicativo anziché di quello additivo precedentemente impiegato. Tali elementi hanno comportato un innalzamento di circa un fattore 3 delle valutazioni contenute nelle precedenti Raccomandazioni del 1977.

Alcuni qualificati organismi internazionali e nazionali hanno infatti condotto stime di rischio dopo quella data, tra questi in particolare:

- l'UNSCEAR che nel 1988⁽⁵⁾ aveva valutato la probabilità sull'intera vita di effetti fatali nell'intervallo $7 \div 11 \cdot 10^{-2}$ per dose acuta al corpo intero di 1 Gy a basso LET per la popolazione giapponese dei due sessi adottando il modello moltiplicativo;
- il BEIR V⁽⁶⁾ che nel 1990 aveva valutato la probabilità sull'intera vita di effetti fatali nell'intervallo $8,85 \cdot 10^{-2}$ per dose di 1 Sv al corpo intero per la popolazione USA adottando il modello moltiplicativo e un RBE per i neutroni pari a 20.
- La stessa ICRP nella pubblicazione 60

(1990-1991) aveva valutato in $5 \cdot 10^{-2}$ per 1 Sv la probabilità di effetti stocastici mortali per una popolazione composita, e con l'adozione di un DDREF pari a 2.

In quella occasione l'ICRP, oltre alle nuove stime, ha ritenuto opportuno introdurre o modificare anche altri concetti ed elementi, tra i quali merita ricordare:

- il fattore di ponderazione della radiazione, indicato con w_R , correlato con il tipo e con l'energia della radiazione e impiegato per ottenere la "dose equivalente", termine nuovo introdotto per sostituire la grandezza "equivalente di dose" che era caratterizzata dal "fattore di qualità";
- il detrimento, grandezza estensiva che dovrebbe comprendere tutti gli effetti deleteri delle radiazioni, quali: tumori mortali, tumori non mortali, riduzione della speranza di vita ed effetti ereditari;
- il fattore di ponderazione tissutale, indicato con w_T , correlato al contributo che gli effetti stocastici fatali dello specifico tessuto T apportano al detrimento totale dell'organismo e impiegato per ottenere la grandezza: "dose efficace";
- la distinzione fondamentale tra "pratiche", intese come attività che comportano esposizione alle radiazioni e "interventi" intesi come azioni volte a ridurre le esposizioni da cause preesistenti come ad esempio: radiazioni naturali (radon), contaminazioni dell'ambiente a seguito di incidenti;
- i "vincoli" intesi come restrizioni individuali (*person oriented*) sulle dosi o sui rischi individuali nel caso di esposizioni potenziali, ovvero applicate direttamente sulle sorgenti (*source oriented*) come importanti strumenti di "ottimizzazione".

Una volta che le valutazioni di rischio avevano portato a stime più alte, per mantenere invariata rispetto al passato l'entità del rischio annuo ai lavoratori e alla popolazione,

l'ICRP ha dovuto congruentemente abbassare i limiti di dose annui, che sono divenuti di 20 mSv/a in media nell'intervallo di un quinquennio (con un massimo di 50 mSv/a) per i lavoratori e di 1 mSv/a per la popolazione.

Merita ricordare che la Pubblicazione 60 ha nuovamente e più incisivamente precisato i capisaldi del "Sistema di protezione radiologica" chiarendone meglio il significato nelle pratiche, per le quali devono essere applicati tutti e tre i principi: giustificazione, ottimizzazione e limitazione delle dosi, e negli interventi, per i quali il principio di limitazione va sostituito da un confronto da attuare rispetto a dei "livelli" di riferimento per gli interventi.

Su questo "Sistema" l'ICRP è intervenuta anche successivamente con la Pubblicazione n. 82⁽⁷⁾, nella quale precisa:

- "The clearest distinction between practices and intervention is the *ability to choose a priori whether to accept beneficial sources and the consequent exposures. If a choice is still available, the exposure can usually be said to be due to a practice.*
- "Practices are adopted as a matter of a planned choice in order to gain some individual or societal benefit. ... a conscious desire to adopt a beneficial practice ..."
- "An intervention is intended to reduce existing annual doses caused by a de facto situation whose existence is not a matter of choice, although it may be a matter of health concern."

La dizione "*existing annual doses*" (dosi annue esistenti) ha il significato di valori di dose annua che vengono ricevute a causa di una situazione preesistente come ad esempio: la contaminazione di un territorio in conseguenza di un incidente.

A proposito degli interventi, e più in particolare dei livelli di riferimento generici e specifici, l'ICRP, nella stessa Pubblicazione n. 82, fornisce, per la loro "giustificabilità" (intesa cioè, come l'ICRP precisa in altra parte, come processo valutativo delle azioni che "devono produrre più bene che male"), le indicazioni riportate nella seguente tabella:

Merita anche ricordare che dopo il 1990 l'UNSCEAR ha pubblicato due importanti documenti sulla valutazione del rischio, del contenuto e delle conclusioni dei quali l'ICRP non poteva non tener conto, data l'autorevolezza scientifica e l'indipendenza politica della fonte.

Il primo di detti documenti⁽⁸⁾ conduce un'ampia analisi delle fonti di radiazione e degli effetti, esaminando varie serie epidemiologiche per valutare sostanzialmente che la probabilità sull'intera vita di effetti fatali è di $11 \cdot 10^{-2}$ per tumori solidi e per dose acuta al corpo intero di 1 Sv di radiazione a basso LET per una popolazione giapponese dei due sessi, adottando il modello moltiplicativo e la relazione lineare dose effetti; la stessa valutazione è di $1 \cdot 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$ per la leucemia nelle stesse ipotesi, ma con modello additivo e con una relazione dose effetti lineare quadratica.

Alcune conclusioni dei due ponderosi volumi che costituiscono questo primo documento dell'UNSCEAR sono le seguenti:

- Le stime di rischio ad alte dosi sono sostanzialmente confermate rispetto all'UNSCEAR 1988.
- La potenza statistica per effetti a basse dosi è insufficiente; l'epidemiologia e gli studi su animali non sono in grado di eliminare le incertezze sugli effetti a basse dosi.
- Non è considerato scientificamente valido dedurre l'assenza di rischi dall'assenza di effetti statisticamente osservabili a basse dosi.
- C'è la necessità di ulteriori valutazioni per la stima del rischio a basse dosi.

Existing annual dose

almost always justifiable	< ~	100	mSv
may be necessary	~	10-100	mSv
unlikely to be justifiable	< ~	10	mSv

Con l'avvertenza di dare "preference to specific reference levels based on avertable doses of given components rather than to generic reference levels based on existing doses."

L'altro importante documento dell'UNSCEAR⁽⁹⁾ è dedicato agli effetti ereditari. Tale documento, basandosi essenzialmente su studi radiobiologici condotti su animali, rivaluta le stime di rischio ereditario e trasferisce le conclusioni alla specie umana riducendo notevolmente le stime che la stessa ICRP aveva assunto nella Pubblicazione 60.

Esigenza di nuove Raccomandazioni

Sulla base degli elementi ora ricordati, e anche del fatto che dal 1990 ad oggi sono stati pubblicati dalla ICRP più di 10 nuovi documenti con decine di differenti livelli di dose raccomandati, che spaziano su diversi ordini di grandezza e che sono basati su idee diverse, è maturata la convinzione dell'ICRP circa l'esigenza di rivedere le sue Raccomandazioni. La stessa Commissione ritiene infatti che:

- il sistema di radioprotezione è divenuto troppo complesso e difficile da spiegare e da comprendere;
- occorre consolidare e semplificare le raccomandazioni.
- malgrado l'assenza di modifiche significative nella stima dei rischi stocastici somatici, tuttavia è necessario aggiornare le ipotesi biologiche e dosimetriche e in particolare rivedere i valori sia dei fattori di ponderazione delle radiazioni che dei fattori di ponderazione tissutale; in particolare questi ultimi vanno rivisti alla luce delle stime di rischio basate, questa volta, sui dati di incidenza oncogena tra gli esposti di Hiroshima e Nagasaki, oggi disponibili, invece che sui dati di mortalità oncogena come per il passato.

Altri motivi che, sempre secondo la Commissione, spingono alla edizione di nuove Raccomandazioni sono:

- la terminologia attuale che è ritenuta troppo complicata e causa di confusione,
- la necessità di porre attenzione alla protezione radiologica delle specie non umane.

È pertanto sulla spinta di tali motivazioni che l'ICRP ha prodotto nuove Raccomandazioni in bozza con l'intento di diffonderle anticipatamente tra i cultori della materia al fine di ricevere commenti, critiche, suggerimenti di cui tener conto nella stesura finale del documento, che, al momento, è prevista per

la fine del corrente anno.

L'obiettivo che la Commissione si propone di raggiungere è "to provide an appropriate standard of protection for humans and, where necessary, for other species, without unduly limiting the desirable human actions or lifestyles that give rise to or increase radiation exposure"

- lo strumento delle Raccomandazioni "should be based on a simple, but widely applicable, general system of protection", e
- l'applicazione del sistema è rivolta alle "sorgenti controllabili", che come causa di esposizione possono essere controllate "by some reasonable means" o alla fonte o nel loro percorso per raggiungere l'uomo:
 - in condizioni normali,
 - in esposizioni preesistenti (*existing exposures*),
 - nelle emergenze.

Caratteristiche di fondo del nuovo sistema ICRP 2005

Il cardine della protezione è principalmente posto nel processo che autorizza l'impiego delle sorgenti e che definisce quindi la loro controllabilità. A tal fine le sorgenti possono essere distinte in:

- sorgenti escluse dal campo di applicazione (a causa di dosi basse o difficoltà di controllo); dal momento che tutti i materiali sono radioattivi, il concetto di esclusione diviene fondamentale per il sistema di protezione. Il *Draft* fornisce delle indicazioni sui valori di attività che comporterebbero l'esclusione di tali sorgenti dal campo dei controlli; ma tali valori di esclusione sono oggetto di serie critiche, soprattutto per quanto riguarda le materie radioattive naturali.
- sorgenti soggette a un processo generalizzato di autorizzazione e che pertanto rientrano a pieno nello scopo del sistema di protezione e per l'utilizzo delle quali è necessaria una valutazione da parte di una Autorità competente preposta a rilasciare benessere all'impiego;
- sorgenti in esenzione per le quali la legge prevede la non necessità di un controllo regolatorio in quanto non vengono considerate necessarie azioni di tipo protettivo. Vista l'enfasi con la quale nelle due prece-

denti raccomandazioni viene puntata l'attenzione ai tre principi cardine della radioprotezione: giustificazione, ottimizzazione e limitazione, ci si sarebbe aspettata una eguale enfasi nell'enunciare la validità del loro impiego; nella realtà i principi non vengono enunciati in modo formale e nella loro naturale gerarchia e propedeuticità di applicazione. Essi sembrano posti in secondo piano e inoltre vi è una specie di rinuncia al principio di "giustificazione" nella introduzione o continuazione di una pratica, esso infatti viene giudicato uno strumento politico per assicurare "an overall benefit in the broadest sense to society and not to each individual" e pertanto "the methods of ensuring justification are largely outside the scope of the Recommendations"

Il principio rimarrebbe nelle Raccomandazioni essenzialmente per giustificare le esposizioni diagnostiche e terapeutiche.

Altra caratteristica che va menzionata è che nel nuovo sistema ICRP 2005 scompare la distinzione tra pratiche e interventi. I concetti vengono infatti superati da quello di "sorgente controllabile".

Un ruolo cardine viene attribuito ai "vincoli di dose" che divengono livello fondamentale di protezione per i lavoratori e per la popolazione, in ogni tipo di situazione (pratiche, esposizioni preesistenti, emergenze). Il vincolo nel *Draft* è riferito essenzialmente alla singola sorgente (*source related*). Le situazioni espositive generalmente sono tali per cui un individuo è esposto a più sorgenti, a ciascuna delle quali vanno imposti dei vincoli di dose in modo tale che l'individuo non riceva una dose complessiva che sia superiore a un valore prefissato, valore che costituisce il limite di dose. Il valore di tale limite (*person related*) seguita ad essere quello fissato dalla Pubblicazione 60 sia nel caso dei lavoratori che della popolazione. La ICRP rimarca il fatto che il valore del vincolo non rappresenta una delimitazione tra "sicuro" e "pericoloso", ma deve essere considerato uno strumento regolatorio, che deve essere complementato dal principio di ottimizzazione. Quest'ultimo pertanto viene ad assumere il ruolo di principio sussidiario, la cui applicazione deve mirare a ridurre la dose al disotto dei vincoli "al livello più basso ragionevolmente ottenibile, tenuto conto dei fattori economici e sociali".

La bozza di Raccomandazioni indica anche i possibili valori dei vincoli, prendendo a riferimento quello del fondo naturale (con esclusione della dose da radon) che viene arrotondato in 1 mSv/a. Tenendo quindi conto di tale elemento base, indica nei seguenti valori i vincoli massimi di dose derivanti "from single dominant sources":

- 100 mSv/a \Rightarrow per le situazioni di emergenza per i lavoratori, (ad eccezione di interventi di *life saving* o di prevenzione di situazioni catastrofiche per le quali tale valore può essere superato) e per la popolazione negli interventi di evacuazione e *relocation*. La giustificazione che ne dà la Commissione è che al di sopra di questo livello non vi è nessun beneficio.
- 20 mSv/a \Rightarrow riguarda situazioni per le quali vi è un beneficio, anche indiretto, per le persone esposte che hanno ricevuto le giuste informazioni e che sono sottoposte a monitoraggio. Questo vincolo riguarda anche le esposizioni occupazionali nell'attuazione di contromisure di emergenza quali: lo *sheltering*, la iodoprofilassi, o di interventi per le esposizioni preesistenti (es: radon) controllabili; esso si applica anche ai "*comforters and carers*" per pazienti in terapia.
- 1 mSv/a \Rightarrow per le situazioni per le quali vi è un beneficio sociale, ma nessun beneficio personale diretto; non si richiede informazione, addestramento e monitoraggio. Si applica sostanzialmente alle valutazioni e sorveglianza ambientale e all'esposizione del pubblico in situazioni normali.
- 0,01 mSv/a \Rightarrow è il minimo valore di qualsiasi vincolo; "*low need for action, trivial risk*".

Ad eccezione di quest'ultimo vincolo, l'ottimizzazione va necessariamente fatta per ridurre nelle situazioni concrete i valori indicati e raggiungere il valore più appropriato (probabilmente $\geq 1/10$ Vincolo).

Anche per il radon vengono fissati dei vincoli massimi che in termini di concentrazione in aria risulterebbero coerenti con i vincoli sopra indicati; i vincoli di concentrazione vengono dalla Commissione indicati in 600 Bqm⁻³ per le abitazioni e in 1500 Bqm⁻³ per i luoghi di lavoro.

Da questa descrizione del significato e del valore dei vincoli e dalle analoghe indicazioni

ni riferite ai limiti di dose, nasce indubbiamente un problema che non è solamente di ordine giuridico: il rapporto tra i vincoli e i limiti di dose in condizioni normali, che potrebbe non rispondere alla necessità di mantenere “stabile” il sistema di protezione, come la Commissione afferma di voler fare.

Grandezze fondamentali e fattori di peso

Le grandezze che vengono riproposte, non differiscono sostanzialmente nella loro definizione e nel loro significato da quelle attualmente impiegate.

La grandezza fisica fondamentale seguita ad essere la dose assorbita (D) definita come energia media impartita alla massa compresa in un elemento di volume. Nel sistema internazionale l'unità di misura è il joule per chilogrammo con il nome speciale di gray (Gy). Merita rilevare l'importanza che la Commissione dà al significato di media che lega strettamente all'ipotesi lineare senza soglia: “The averaging of absorbed dose and the summing of mean doses in different organs and tissues ... is only possible under the assumption of a linear dose-response relationship with no threshold”.

La dose efficace (E) resta la principale grandezza di radioprotezione che tiene conto sia della qualità della radiazione che della particolare suscettibilità oncogena del tessuto o organo interessato dall'esposizione. A proposito di questa grandezza la Commissione precisa: “It must be stressed that effective dose is intended for use as a principal protection quantity for establishing a prospective radiation protection guidance. It should not be used to assess risks of stochastic effects in retrospective situations for exposures in identified individuals”

Un commento a parte merita la dose equivalente (H_T) in quanto per essa viene adottato un altro termine: quello di dose pesata per le radiazioni (*radiation weighted dose*). La motivazione di questa variazione di denominazione, ma non di significato, è dovuta al fatto di rompere in modo definitivo con i due termini di “dose equivalente” e di “equivalente di dose” che, al dire della Commissione, hanno creato qualche difficoltà e confusione.

Dose Efficace (E) e *Radiation Weighted Dose* (H_T) vengono valutati seguendo lo stesso formalismo matematico delle definizioni date nella pubblicazione 60.

A queste due ultime grandezze sono associati i fattori di ponderazione, i cui valori vengono rivisti e modificati. In particolare per quanto riguarda i fattori di peso delle radiazioni (w_R), mentre i fotoni, gli elettroni e le particelle pesanti (alfa, frammenti di fissione) seguono a “pesare” con lo stesso fattore (1, 1, 20 rispettivamente), vengono introdotte due variazioni principali:

- per i protoni, il cui fattore di peso passa da 5 a 2,
- per i neutroni, il cui fattore di peso va calcolato, in funzione dell'energia, su una curva continua o sulla sua espressione analitica.

Anche i fattori di peso dei tessuti (w_T) vengono in parte modificati e vengono in particolare specificati altri tessuti e organi oltre a quelli considerati dalla Pubblicazione 60. I valori assunti nel *Draft* sono riportati nella tabella che segue nella quale, per gli organi per i quali è variato il fattore o è stata variata la collocazione, viene indicato tra parentesi il precedente valore o la loro precedente collocazione (R indica che l'organo o tessuto era incluso nei 10 *Remainders* della ICRP 60, tra i quali erano compresi: surrene, cervello, intestino crasso superiore, intestino tenue, rene, muscolo, pancreas, milza, timo e utero).

w_T	Ponderazione Tessuti/Organi
0,12	Midollo rosso, Seno (0,05), Colon, Polmoni, Stomaco
0,05	Vescica, Esofago, Gonadi (0,20), Fegato, Tiroide
0,01	Superficie ossea, Cervello (R), Reni (R), Pelle, Ghiandole salivari
0,10	valore complessivo di 14 Remainder Tissues* (0,05)

* Tra i rimanenti tessuti sono compresi: tessuto adiposo, surrene, tessuto connettivo, vie aeree extratoraciche, cistifellea, pareti cardiache, linfonodi, muscolo, pancreas, prostata, intestino tenue, milza, timo, e cervice uterina.

Come accennato già sopra: w_R , w_T , H_T , E valgono solo per il controllo degli effetti stocastici (*prospective assessment*); non valgono invece per “*retrospective assessments of individual risks of stochastic effects or for use*”

in epidemiological evaluations"

Una considerazione in merito ai coefficienti di dose che ci pare molto importante per gli aspetti della sorveglianza fisica e medica, riguarda le esposizioni occupazionali: "... the dose coefficients ... are derived for reference individuals. If doses approach or exceed the dose constraints, then investigations may need to be undertaken to address workplace and individual specific characteristics in the dose assessment"

Una grandezza alla quale l'ICRP sembra si accinga a rinunciare, o quanto meno a ridimensionare l'enfasi ad essa assegnata in passato, è la dose collettiva (S), almeno per quanto riguarda processi decisionali: "una grande dose a un piccolo gruppo di individui, non è equivalente a una piccola dose estesa a un grande numero di individui. L'integrale di una esposizione bassa estesa a una vasta popolazione, a una larga area geografica, su un lungo periodo di tempo rappresenta un non utile strumento di ausilio decisionale, perché aggrega in modo eccessivo le informazioni.". L'intendimento è quello di sostituirla con la "dose di gruppo" (*Group o Task Dose*) per lavoratori e con la "matrice dosimetrica" (*Dose Matrix*) per la popolazione i cui elementi chiave sono rappresentati dalle caratteristiche degli individui esposti (numero, età, sesso), dalla distribuzione temporale e dalla distribuzione spaziale della dose.

Aspetti biologici

Gli effetti delle radiazioni vengono sempre raggruppati nelle due categorie generali; ma la Commissione che già aveva usato il termine di "effetti non stocastici" nel 1977⁽²⁾, ha un ripensamento circa l'impiego del termine "deterministico" che non appare più strettamente pertinente con quei tipi di effetti che sarebbe più appropriato chiamare invece col termine di "reazioni tissutali" (*Tissue Reactions*). Infatti la Commissione afferma che "Deterministico" significa "determinato con legge causale da un precedente evento". Si sa invece che le reazioni tissutali sia precoci che tardive non sono necessariamente predeterminate e possono essere modificate dopo irradiazione con l'impiego di vari modificatori della risposta biologica". In questa logica non risulta molto chiara quale sia la differenza rispetto agli effetti stocastici che seguitano ad esser chiamati con questa stessa denominazione.

Comunque, le reazioni tissutali vengono suddivisi in: reazioni precoci e reazioni tardive, con la successiva suddivisione indicata nella seguente tabella:

Tipi di reazioni tissutali indotti dalle radiazioni	
Reazioni precoci	Esempi
<i>Di tipo infiammatorio</i>	reazioni eritematose
<i>Di tipo perdita di cellule</i>	mucosite, desquamazione
Reazioni tardive	
<i>Di tipo generico</i>	occlusioni vasali
<i>Di tipo sequenziale</i>	ulcerazioni delle mucose

Le caratteristiche di tali effetti comunque non cambiano: si tratta di effetti che si manifestano:

- entro breve tempo (almeno i precoci) dall'esposizione,
- al superamento di una dose soglia,
- con una gravità crescente con la dose.

Le soglie indicative per la comparsa nell'1% degli esposti sono quelle già riportate in altre pubblicazioni dell'ICRP.

Gli effetti stocastici somatici ed ereditari costituiscono l'oggetto di maggior interesse della bozza di Raccomandazioni.

Per quanto riguarda gli effetti stocastici somatici, la base principale di dati per la valutazione del rischio è sempre quella del *Life Span Study*, analizzata e valutata assieme ad altri dati radiobiologici ed epidemiologici dall'UNSCEAR 2000. In particolare sono disponibili i dati dei registri di incidenza dei sopravvissuti di Hiroshima e Nagasaki che risultano più accurati dal punto di vista diagnostico, più attendibili dal punto di vista del "cancer burden" e più appropriati per le valutazioni di rischio rispetto ai dati di mortalità; le valutazioni che conduce la Commissione vengono pertanto fatte a partire dall'incidenza (relativa al periodo 1958 - 1998) per valutare la mortalità con l'impiego degli appropriati coefficienti di letalità. Vengono considerate però anche i dati relativi ad altre serie epidemiologiche, quali quelle:

- dei lavoratori esposti
- degli esposti a radiazioni ambientali (es. fall out)
- dei pazienti con esposizioni mediche.

I dati che ne derivano, essendo relativi ad esposizioni acute ad alte dosi di basso LET (dosi comunque maggiori di 100-200 mGy oppure di 0,1 Gy/min), richiedono, da una parte, un coefficiente di passaggio a basse dosi e a basso rateo e viene scelto un DDREF pari a 2 e, dall'altra, una ipotesi che non può che essere quella lineare senza soglia ("Linear No Threshold" LNT). Con una posizione più chiara rispetto alle precedenti Raccomandazioni e riconoscendo che ci sono delle indicazioni contrastanti, il *Draft*, in accordo anche con le indicazioni dell'UNSCEAR 2000, asserisce che: "Although there are recognised exceptions, for the purpose of radiological protection, the Commission judges that the weight of evidence on fundamental cellular process supports the view that in the low dose range up to a few tens of mSv, it is scientifically reasonable to assume that in general and for practical purposes cancer risk will rise in direct proportion to absorbed dose in organs and tissues".

Quindi, anche se la Commissione sostiene per gli ovvi fini di radioprotezione la linearità senza soglia, tuttavia riconosce che la validità dell'ipotesi LNT sul piano biologico è discussa e non da tutti accettata e che pertanto non può essere esclusa l'esistenza di una soglia. L'ICRP seguita quindi a sostenere con l'UNSCEAR 2000 che la radioprotezione deve continuare ad essere guidata dalla LNT.

L'ipotesi lineare senza soglia tra l'altro è un utile strumento che permette di:

- considerare separatamente ogni sorgente ed esposizione e le relative dosi (il rischio associato è sempre lo stesso);
- sommare le dosi in organi e tessuti diversi per il calcolo della dose assorbita (specialmente nel caso di contaminazione interna) e soprattutto della dose efficace;
- sommare dosi ricevute in tempi diversi.

I dati epidemiologici ricordati trasformati in dati di mortalità, unitamente alle ipotesi di base, consentono alla ICRP di estendere le valutazioni ad un contesto globale di protezione:

- proiettando il rischio al corso della vita attraverso modelli interpretativi (ERR, *Excess Relative Risk*, per i tumori solidi - eccetto ca. mammario - e EAR, *Excess Absolute Risk*, per leucemia),

- trasferendo dalla popolazione giapponese il rischio con un modello medio pesato tra EAR e ERR,
- mediando tra 5 (o7?) popolazioni: Shanghai, Osaka, Hiroshima, Nagasaki, Svezia, UK, US SEER),
- giungendo così a stimare i "coefficienti nominali di probabilità per gli effetti stocastici" intesi come media delle stime di rischio sull'intera vita di mortalità tumorale in "*specific cancer sites*" in popolazioni dalle caratteristiche medie considerate rappresentative della collettività planetaria.

Per gli effetti stocastici ereditari il *Draft* fa riferimento alla pubblicazione dell'UNSCEAR del 2001⁽⁹⁾ e la Commissione fa esplicita ammenda dell'eccesso di cautela che aveva impiegato nella valutazione del rischio ereditario fatto nella Pubblicazione 60, affermando ad esempio che "the equilibrium value used in ICRP 60 is judged to be of questionable scientific validity". Tale rischio quindi, e non solo perché si ritorna a limitare gli effetti fino alla seconda generazione, viene drasticamente ridotto fino a $0,2 \cdot 10^{-2} \text{ Sv}^{-1}$. Gli elementi di autocritica riguardano i seguenti punti:

- la maggior parte delle mutazioni radioindotte sono delezioni incompatibili con la vita e non singole mutazioni geniche (malattie mendeliane),
- la "componente mutazionale" per le malattie croniche è piccola,
- la validità scientifica del valore di equilibrio è stimata in due generazioni (l'ICRP 60 ha introdotto ipotesi sul coefficiente di selezione, componente mutazionale e rimescolamento delle popolazioni su centinaia di anni),
- l'esposizione riguarda la sola generazione considerata,
- la popolazione in età riproduttiva è 0,4 del valore totale della popolazione,
- la frazione di letalità per le malattie genetiche è stata ora rivalutata, ed è dell'80%.

Alcuni valori indicati nel *Draft* hanno evidentemente subito ulteriori affinamenti e revisioni per cui in un successivo documento elaborato dalla Commissione 1 della ICRP⁽¹⁰⁾ vengono indicati valori numerici non completamente sovrapponibili a quelli riportati nel *Draft*. È questo il caso ad esempio dei valori attribuiti al detrimento. Questa specie di

“grandezza” che sta tra la fisica e la biologia e che sostanzialmente non ha una unità di misura è, come già definita nella ICRP 60, l’aggregazione dei seguenti quattro elementi:

- rischio di tumore mortale,
- rischio di tumori non mortali,
- numero di anni di vita perduti,
- rischio di effetti ereditari.

Per il detrimento, il citato *Foundation Document FD-C-1*⁽¹⁰⁾ indica i valori riportati

nella seguente tabella, nella quale, per raffronto, sono riportati i corrispondenti valori forniti dalla ICRP 60. Come si vede dunque le nuove Raccomandazioni dovrebbero introdurre una sia pur minima riduzione del rischio, una variazione quindi in senso contrario rispetto al *trend* in crescita che fino ad oggi ha accompagnato lo sviluppo della radioprotezione.

La protezione dell’ambiente

È decisamente un argomento nuovo nelle

Coefficients nominali adattati di probabilità di detrimento per il cancro e per gli effetti ereditari Detriment adjusted nominal probability coefficients for cancer and hereditary effects (10^{-2} Sv^{-1})						
Esposti	Tumori		Effetti ereditari		Totale	
	Draft	ICRP60	Draft	ICRP60	Draft	ICRP 60
Popolazione	5,9	6,0	0,2	1,3	6,1	7,3
Lavoratori (18-64 anni)	4,6	4,8	0,1	0,8	4,7	5,6

Raccomandazioni della ICRP che nella sua ultima pubblicazione del 1990 affermava: “The Commission believes that the standards of environmental control needed to protect man to the degree currently thought desirable will ensure that other species are not put at risk”. Evidentemente la pressione dei movimenti ambientalisti ha avuto come effetto quello di indurre l’ICRP ad occupare questo spazio in modo competente, piuttosto che lasciarlo a organizzazioni prive di una visione scientifico-globale della radioprotezione.

In un recente *workshop* tenuto in Italia, NEA, ICRP e IAEA concludevano i lavori rilevando che:

- manca la dimostrazione che le Raccomandazioni ICRP proteggano a sufficienza l’ambiente attraverso la protezione dell’uomo.
- l’antropocentrismo dell’ICRP non è indirizzato alla protezione dell’ambiente:
- dove l’uomo è assente;
- dove gli uomini sono stati allontanati dall’ambiente;
- dove l’esposizione umana è bassa e dove le esposizioni ambientali sono elevate.

Sono necessarie nuove Raccomandazioni che devono:

- basarsi su solide basi scientifiche,

- adottare un approccio olistico,
- essere flessibili e adattabili al singolo caso,
- considerare il principio di precauzione.

L’ICRP che aveva già costituito un gruppo di lavoro per definire i criteri di protezione dell’ambiente, ha successivamente istituzionalizzato questo gruppo come “Comitato 5” che ha elaborato il rapporto “The Concept and Use of Reference Animals and Plants for the purposes of Environmental Protection” che non ha il carattere di “Raccomandazione”, ma nel quale è indicato un approccio preliminare per affrontare il problema.

Il *Draft* dell’ICRP si limita pertanto ad offrire un quadro scarno su quelli che sono gli intendimenti con i quali si intende affrontare l’argomento.

Conclusioni

Il *Draft* delle Raccomandazioni 2005 risulta scritto in modo ‘provvisorio’ e con diversi errori. Esso è accompagnato o meglio seguito nella sequenza temporale di pubblicazione da altri documenti scritti più o meno in bozza che trattano temi specifici e che potrebbero costituire altrettanti allegati al testo finale delle Raccomandazioni; sono i “*Foundation Documents*” che sicuramente sono anche loro migliorabili.

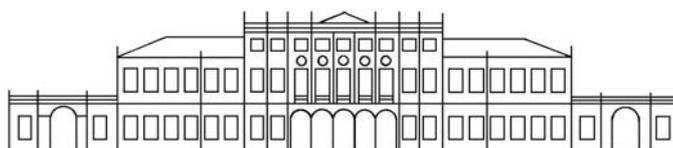
Vengono riportate affermazioni spesso non argomentate o con valutazioni scarsamente tracciabili.

Si notano difformità tra Raccomandazioni e *Foundation Documents* (ad esempio: oltre alla già citata differenza dei valori del detrimento, altro valore difforme d'interesse per i medici è quello che riguarda la soglia catarattogena)

La sensazione che se ne ricava è che i documenti non sono ancora "maturi" e richiedono lavoro di revisione e di affinamento anche sulla scorta delle numerose osservazioni, critiche e commenti che le varie Associazioni di radioprotezione hanno formulato. Il testo delle nuove Raccomandazioni si presume pertanto che non potrà vedere la luce se non nel prossimo anno.

Bibliografia

1. ICRP Publication 60. *1990 Recommendations of the ICRP* – Annals of the ICRP – Volume 21 N. 1-3, 1991
2. ICRP Publication 26. *Recommendations of the ICRP* – Annals of the ICRP – Volume 1 N. 3, 1977
3. Shimizu Y., Kato H., Schull WJ, Preston DL., Fujita S., Pierce DA.: Life Span Study Report 11, part 1. Comparison of risk coefficients for site-specific cancer mortality based on the DS86 and T65DR shield kerma and organ dose. RERF TR 12-87
4. Shimizu Y., Kato H., Schull WJ.: Life Span Study Report 11, part 2. Cancer mortality in the years 1950-85 based on the recently revised doses (DS86). RERF TR 5-88.
5. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation – *Sources, Effects and Risks of Ionizing Radiation UNSCEAR 1988 Report to the UN General Assembly with Scientific Annexes*. New York, United Nations.
6. US NAS – *Health Effects of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation*. Report by the Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations BEIR V Report - National Academy of Science (NAS), National Academy Press, Washington, DC (1990)
7. ICRP Publication 82. *Protection of the Public in Situations of Prolonged Radiation Exposure – Annals of the ICRP – Volume 29*, 1999
8. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation - *Sources and Effects of Ionizing Radiation Vol. II Effects*. UNSCEAR 2000 Report to the UN General Assembly with Scientific Annexes. New York, United Nations.
9. United Nations Scientific Committee on the Effects of Atomic Radiation – *Hereditary effects of Radiation UNSCEAR 2001 Report to the UN General Assembly with Scientific Annexes*. New York, United Nations.
10. ICRP - Task Group Report: C1 Foundation Document (FD-C-1). *Biological and Epidemiological Information on Health Risks Attributable to Ionising Radiation: A Summary of Judgements for the Purposes of Radiological Protection of Humans – Draft*, 21 April 2005.



Scuola P. Caldirola

Corso previsti dalla Scuola nel 2006

**TC MULTISTRATO: FISICA, DOSIMETRIA E TECNOLOGIA
Como, Società del Casino, 5-6-7 aprile 2006**

Il Responsabile Scientifico è identificato in M.Bucciolini
Referenti del Comitato Scientifico: A.Torresin, A.Crespi
Coordinatori Scientifici: P.Colombo, D.Origgi, L.Pierotti

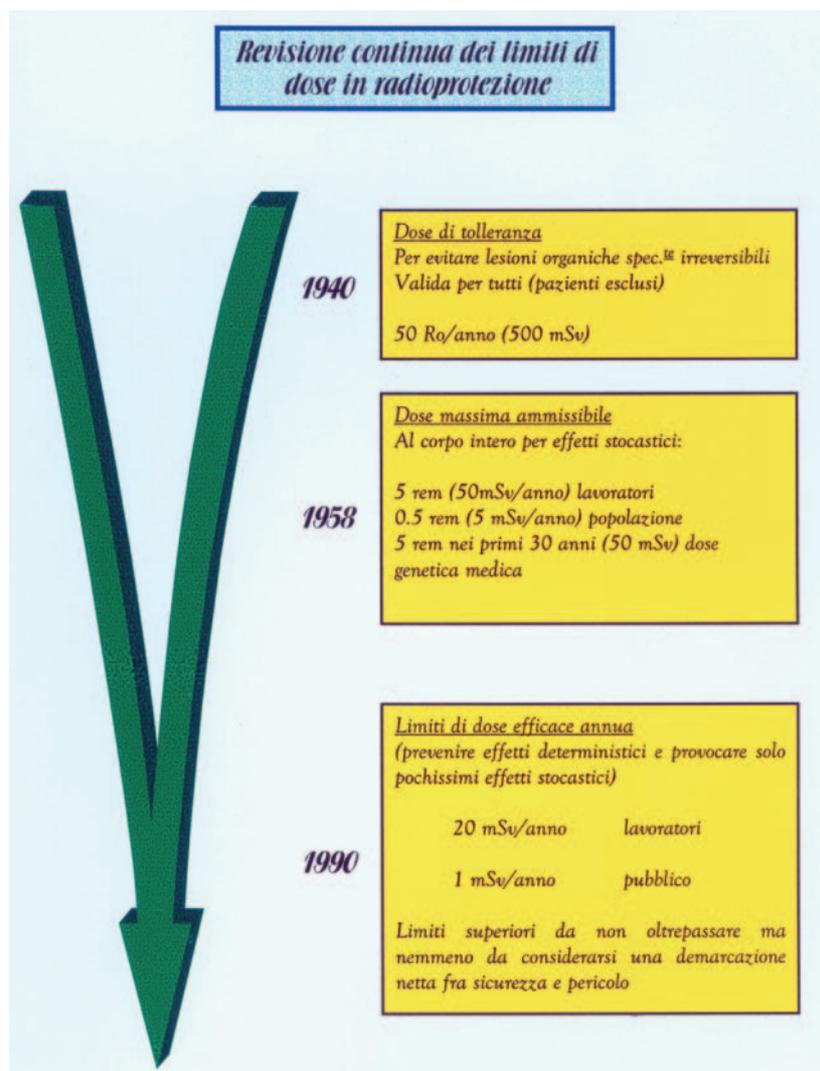
QUADRI DIDATTICI PER I CORSI DI FORMAZIONE CONTINUA IN RADIOPROTEZIONE

Franco Bistolfi

Libero Docente in Radiologia e in Radiobiologia

Presentazione

Nella mia attività di docente ai Corsi di Formazione Continua in Radioprotezione (7,9) ho prevalentemente trattato gli aspetti radiobiologici della esposizione alle radiazioni ionizzanti e i principali argomenti radioprotezionistici ad essi correlati: dose equivalente e dose efficace, effetti deterministici e stocastici, somatici e genetici, rischio oncogeno e relative fonti epidemiologiche, detrimento aggregato, descrittori della dose in radiagnostica, stima della dose efficace in esami radiologici segmentari e *total body*, compiti del fisico e del radiologo nella stima del rischio al paziente, fluoroscopie prolungate e rischio di effetti deterministici. Dall'interazione con l'eterogenea popolazione dei discenti, mi sono reso conto dell'utilità di schemi e figure per far memorizzare concetti non sempre di facile accezione.



Ne sono così originate alcune decine di *quadri didattici*, esteticamente perfezionati dall'abilità grafica di Bruno Brunelli e Marcellino Dini, che presento volentieri su questo Giornale, quale possibile ausilio didattico per altri docenti ai Corsi in questione.

Poichè, come è noto, i Corsi sulla Formazione continua in Radioprotezione contemplano la trattazione di molti altri argomenti di ordine dottrinale e normativo, secondo quanto previsto nel D.lgs. 187/2000 i quadri presentati ricoprono soltanto una parte di quella complessa materia. Il loro contenuto è di per se autoesplicativo e solo in pochi casi si è ritenuta necessaria qualche spiegazione supplementare in calce alle figure.

Effetti Deterministici e Stocastici^(1, 7, 9, 11, 13, 14, 16)

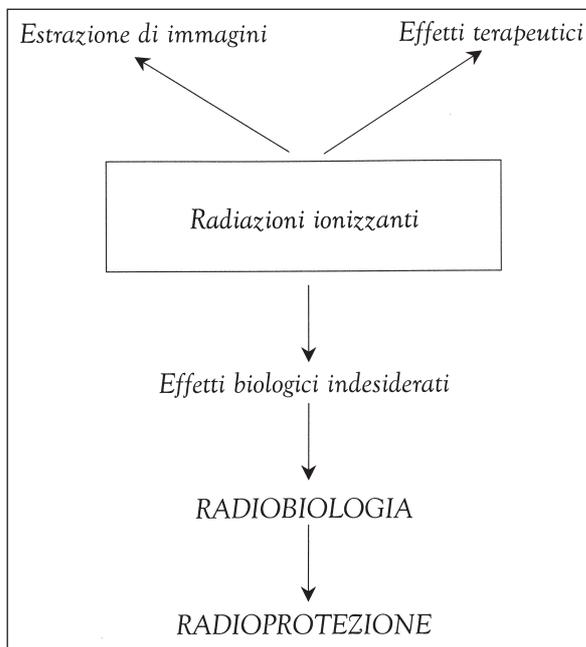


Fig. 2 - **Promemoria** sulle vecchie e nuove unità di dose in radioprotezione:

$$\text{Sv (dose equivalente)} = \text{Gy} \times W_R$$

$$\text{se } W_R = 1 \text{ (X, gamma, e')} \quad 1 \text{ Gy} = 1 \text{ Sv}$$

$$\text{mSv} \times 1000 = \mu\text{Sv}$$

$$\mu\text{Sv} : 1000 = \text{mSv}$$

$$1 \text{ rem} = 10 \text{ mSv} \quad 1 \text{ Sv} = 100 \text{ rem}$$

$$1 \text{ mSv} = 100 \text{ mrem}$$

$$\text{mrem} : 100 = \text{mSv} \quad \text{mSv} \times 100 = \text{mrem}$$

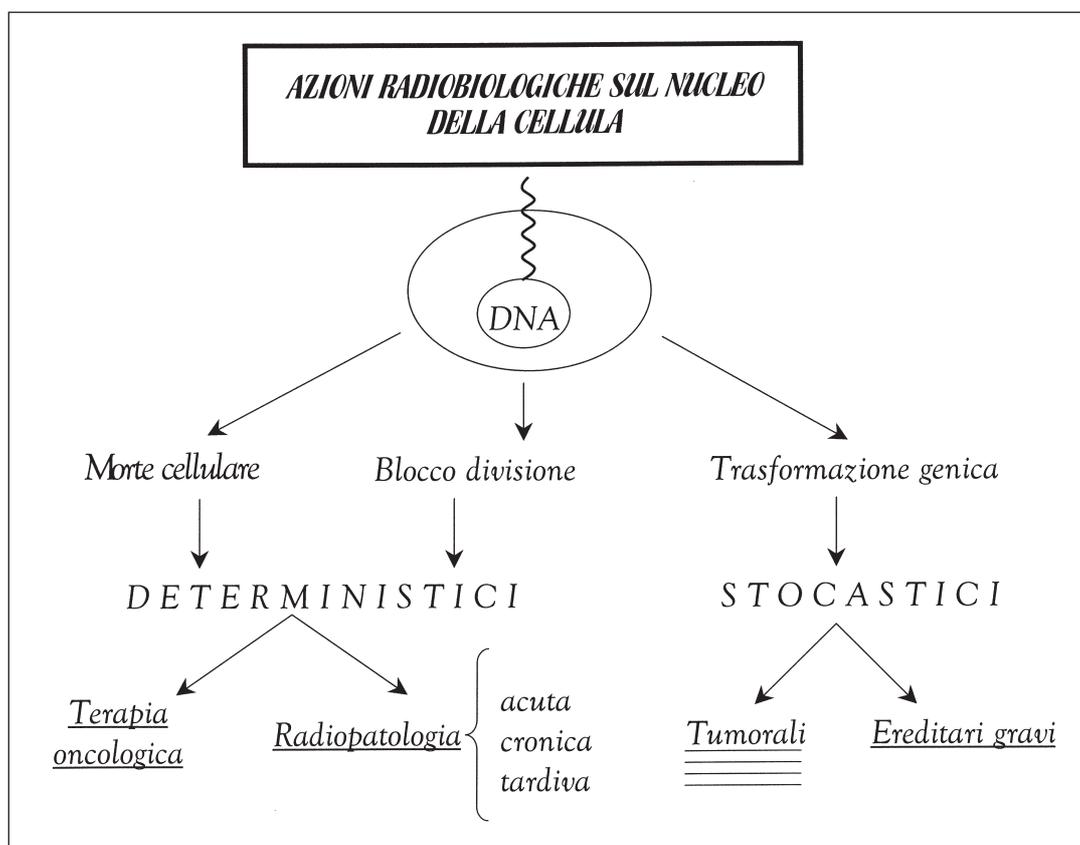


Fig. 3 - La radiobiologia è materia assai complessa e oggi molto sviluppata^(1, 11, 13); tuttavia, è anche possibile con una sola immagine chiarire i rapporti che intercorrono fra lesioni al nucleo della cellula e genesi degli effetti deterministici e stocastici

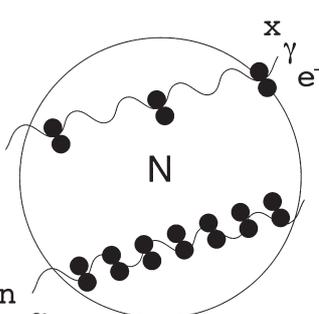
<p>EBR per gli effetti stocastici conseguenti a lesione di uno o più geni del nucleo N</p> <p>basso LET bassa densità di ionizzazione EBR = 1 $W_R = 1$</p>  <p>alto LET alta densità di ionizzazione EBR >> 1 $W_R = 10 - 20$</p>	<p>Tipo di radiazione</p>	<p>Dose assorbita D in Gy o in mGy</p>	<p>x</p>	<p>Fattore di peso W_R per la radiazione</p>	<p>DOSE EQUIVALENTE $= H_T$ (in Sv o mSv)</p>
	X γ e^-	1Gy 1 mGy	x	1	= 1 Sv = 1 mSv
	n	1Gy 1 mGy	x	10	= 10 Sv = 10 mSv
	α	1Gy 1 mGy	x	20	= 20 Sv = 20 mSv
<p>DOSE EFFICACE $E = D \times W_R \times W_T$ (in Sv o mSv) dove W_T = fattore di peso per i tessuti</p>					

Fig. 4 - I fattori di peso per la radiazione (W_R) e per i tessuti (W_T) permettono di passare dalla dose assorbita di una radiazione alla *dose equivalente* e alla *dose efficace*

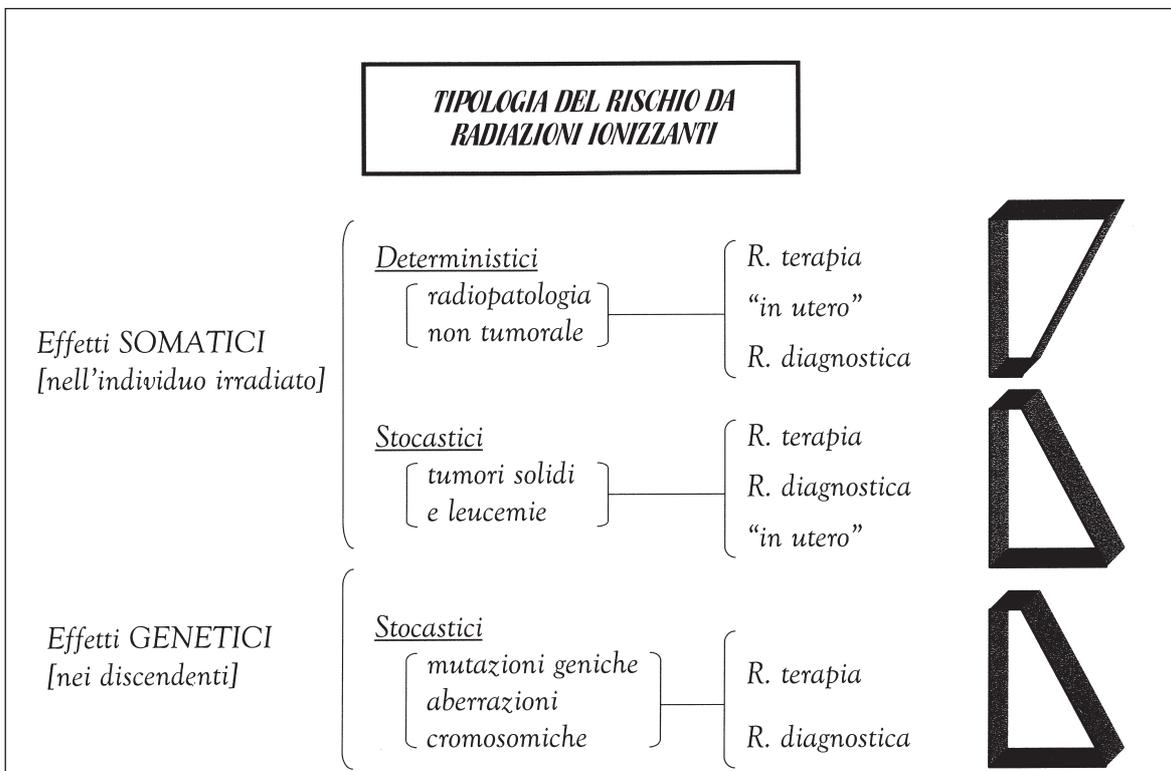


Fig. 5 - La figura indica che effetti deterministici anche gravi in radiodiagnostica (simbolo superiore) sono molto meno frequenti che in radioterapia, ma *non assenti*. Ciò va messo in relazione con indagini fluoroscopiche molto prolungate (v. fig. 29, 30, 31)

Effetti Deterministici (Reazioni Tissutali) in Radioterapia Oncologica

(figure estratte dal rif. 2 a pag. 270, 292, 615, 769)

REAZIONI PRECOCI REVERSIBILI



Fig. 6 - eritema



Fig. 7 - epidermolisi

REAZIONI TARDIVE IRREVERSIBILI



Fig. 8 - ulcera radionecrotica



Fig. 9 - fibrosi polmonare retraente

Il rischio Oncogeno (1, 7, 9, 11, 13, 14, 16, 17)

Fonti utilizzate dalla I.C.R.P. per la stima del rischio da radiazioni ionizzanti

- 90.000Hiroshima e Nagasaky (1945 →)
- 14.111 spondilitici nel Regno Unito (1935 →)
- 8.153 bambini morti per t.m. entro il 10° anno
- popolazioni Chernobyl (1986 →)
- ripetute radioscopie in donne t.b.c.
- pazienti radioterapia tumori e malattie benigne
- minatori gas radon
- persone esposte al fall-out o che vivano intorno ai reattori
- PPE

Fig. 10 - Fonti ICRP

Spondilitici del Regno Unito

14.111 pazienti (1935-1954)

Un solo ciclo Rx-terapia colonna vertebrale e bacino

Follow-up medio di 23 anni (max 48 anni)

1.021 spondilitici di controllo

Significativo < di tumori letali fra il 5° e 25° anno dopo l'irradiazione

Il rischio relativo (mortalità osservata/mortalità attesa):

tumori del midollo spinale	4,72
tumori ossei	2,95
linfomi non Hodgkin	2,24
.....	
rischio relativo medio per tutti i tumori	1,33

Fig. 11 - Spondilitici

Neoplasie nei bambini da 0 a 10 anni irradiati in utero

Incidenza naturale di t. maligni nei bambini da 0 a 10 anni
1/2000 (500/1.000.000)

L'esposizione in utero a 10 mSv (1 rem, 1 rad):

200-250 t. /1.000.000 entro i 10 anni

$\frac{1}{2}$ t. solidi $\frac{1}{2}$ leucemie

L'esposizione nei primi tre mesi di gravidanza:

1000 t. /1.000.000 (1/1000)

Mediamente, il rischio di esposizione in utero è:

20-25/1.000.000/mSv

Fig. 12 - Neoplasie nei bambini irradiati in utero

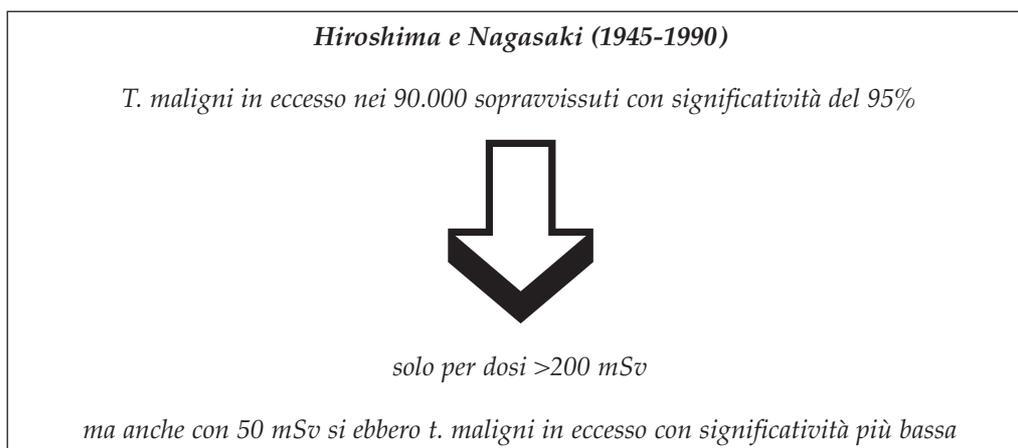


Fig. 13

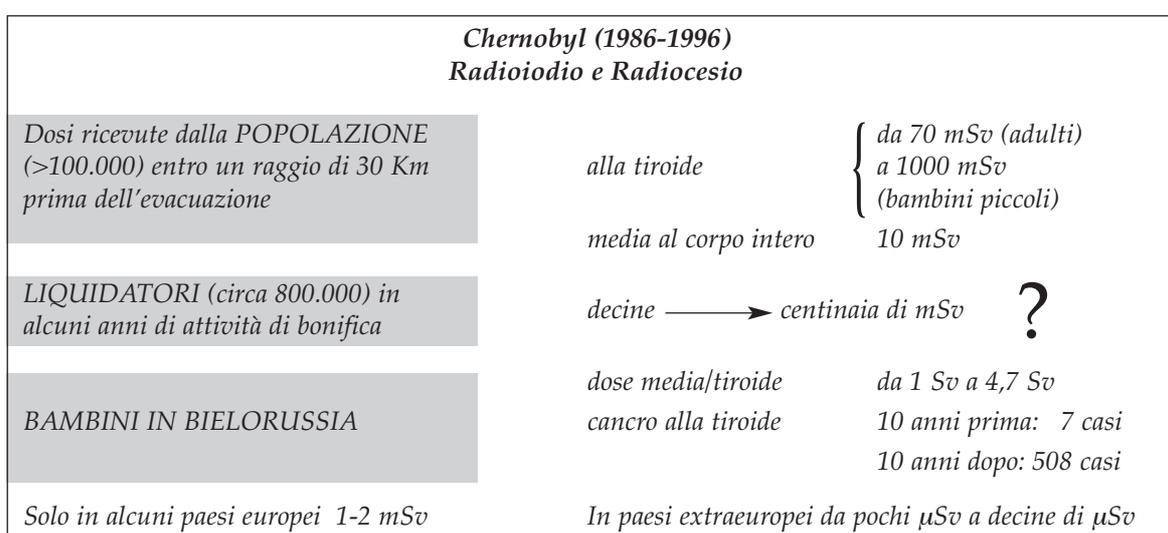


Fig. 14 - Il gruppo dei liquidatori costituirà nei prossimi anni una coorte di persone esposte di grande rilevanza radiobiologica (v. rif. 11)

Detrimento aggregato da radiazioni ionizzanti

Popolazione 0-90 anni, due sessi - Esposizione singola a bassa dose
Rischio su tutta la durata della vita

TIPO DI RISCHIO	COEFFICIENTI		
	per Sv	per mSv	per mSv arrotondati
A - Tumori letali e non letali	5,92%	59,2/10 ⁶	1/17000
B - Effetti ereditari gravi	1,33%	13,3/10 ⁶	1/75000
A+B - Detrimento aggregato	7,25%	72,5/10 ⁶	1/14000
C - Soli tumori letali	5,00%	50/10 ⁶	1/20000

Fig. 15 - Si rammenta che per tumori non letali non si intendono i tumori benigni, ma quei tumori potenzialmente letali che guariscono se adeguatamente curati. Essi rientrano nel detrimento aggregato a causa degli effetti collaterali indotti dalle terapie oncologiche sui tessuti sani, effetti che possono ridurre la qualità di vita della persona irradiata (v. rif. 14)

***Rischio di tumori letali da radiazioni ionizzanti "Diluito sull'intera vita"
per un soggetto esposto su tutto il corpo a una bassa dose singola***

POPOLAZIONE (0 - 90 anni)

ICRP 26/1977 1,25% per Sv

ICRP 60/1990 5% per Sv

(50/milione per mSv)

LAVORATORI (18 - 65 anni)

ICRP 60/1990 4% per Sv

(40/milione per mSv)

N.B. Valori medi, perchè il rischio varia con l'età del soggetto

Fig. 16 - Il rischio 5% per Sv rappresenta soltanto una media fra il 15-16% per Sv nei bambini <10 anni e il 2% per Sv nelle persone anziane.
V. le curve originali nel rif. 14, pag. 185

***Rischio "annuale" di tumori letali da radiazioni ionizzanti
per un soggetto esposto su tutto il corpo a basse dosi annuali
per molti anni consecutivi***

POPOLAZIONE (0 - 90 anni)

per esposizione da 1 a 5 mSv all'anno

rischio annuale: 1/10000

LAVORATORI (18 - 65 anni)

per esposizione da 10 a 50 mSv all'anno

rischio annuale: 1/1000

N.B. Valori medi rispetto a curve complesse costruite secondo il modello moltiplicativo

Fig. 17 - V. le curve originali nel rif. 14, pag. 194

La dose in Radiodiagnostica^(6, 7, 15)

**LE GRANDEZZE DOSIMETRICHE
IN RADIODIAGNOSTICA**

ESD

DAP

CTDI

DLP

Fig. 18

**I DESCRITTORI DELLA DOSE
IN RADIODIAGNOSTICA**

RADIOLOGIA CONVENZIONALE

ESD (*Entrance Surface Dose*) misurata ad ogni esposizione radiografica espressa in mGy o μGy

Calcolo della ESD partendo dai dati di esposizione:

Dose rate tubo a 1 m in mGy mAs^{-1} X mAs X bs (area irradiata)

ESD = $\frac{\text{Dose rate tubo a 1 m in mGy mAs}^{-1} \times \text{mAs} \times \text{bs (area irradiata)}}{(\text{Distanza FP in m})^2}$ mGy

Fig. 19

**I DESCRITTORI DELLA DOSE
IN RADIODIAGNOSTICA**

RADIOLOGIA INTERVENTISTICA

D A P (Dose Area Product)

Misurato in aria con camera a trasmissione per l'intera durata di un esame

Espresso in $\text{cGy} \times \text{cm}^2$ o in $\text{Gy} \times \text{cm}^2$

Fig. 20

I DESCRITTORI DELLA DOSE IN RADIODIAGNOSTICA

TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA

$n\text{CTDI}_{\text{air}}$ (*Computed Tomography Dose Index*) misurato con camera 10×100 mm sull'asse del tomografo e normalizzato per l'intensità in mAs: Dose in aria/asse in mGy/mAs

$n\text{CTDI}_{\text{w}}$ È l'indice normalizzato e pesato in fantoccio standard: Dose media assorbita/uno strato in mGy/mAs

DLP (*Dose Length Product*) Dose assorbita in tutta la sezione esaminata espressa in $\text{mGy} \times \text{cm}$

Fig. 21

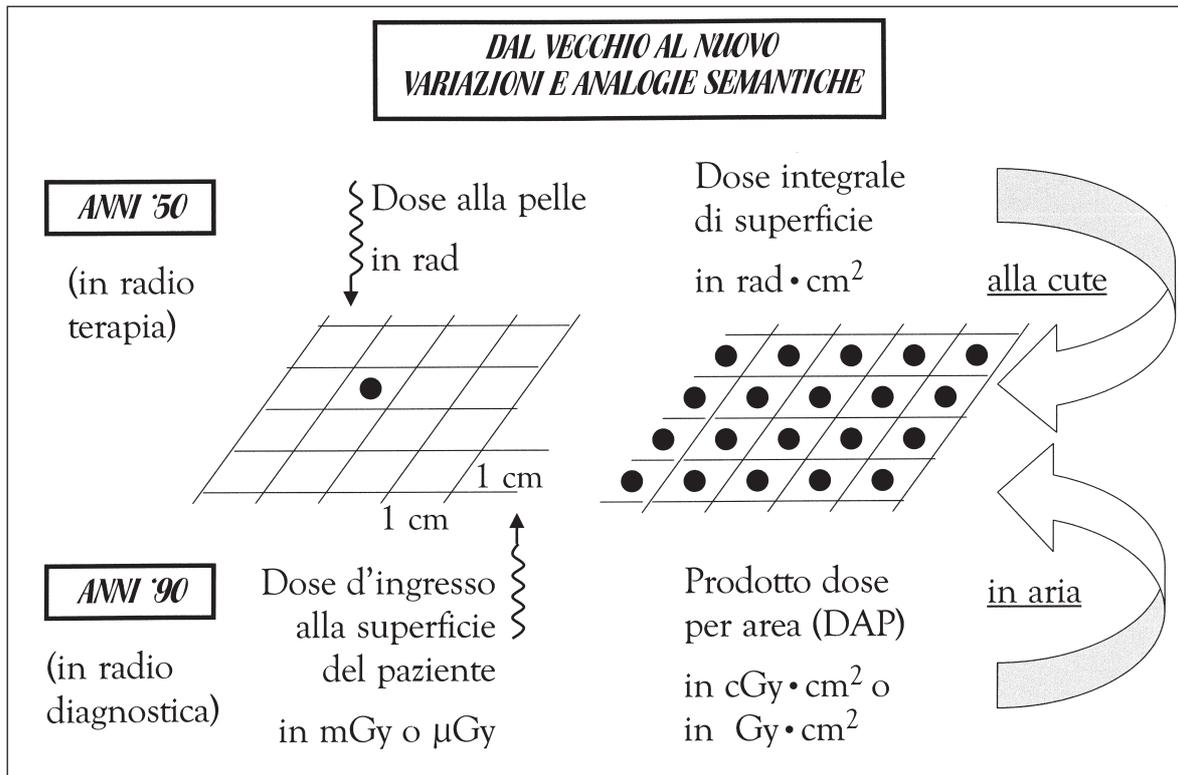


Fig. 22

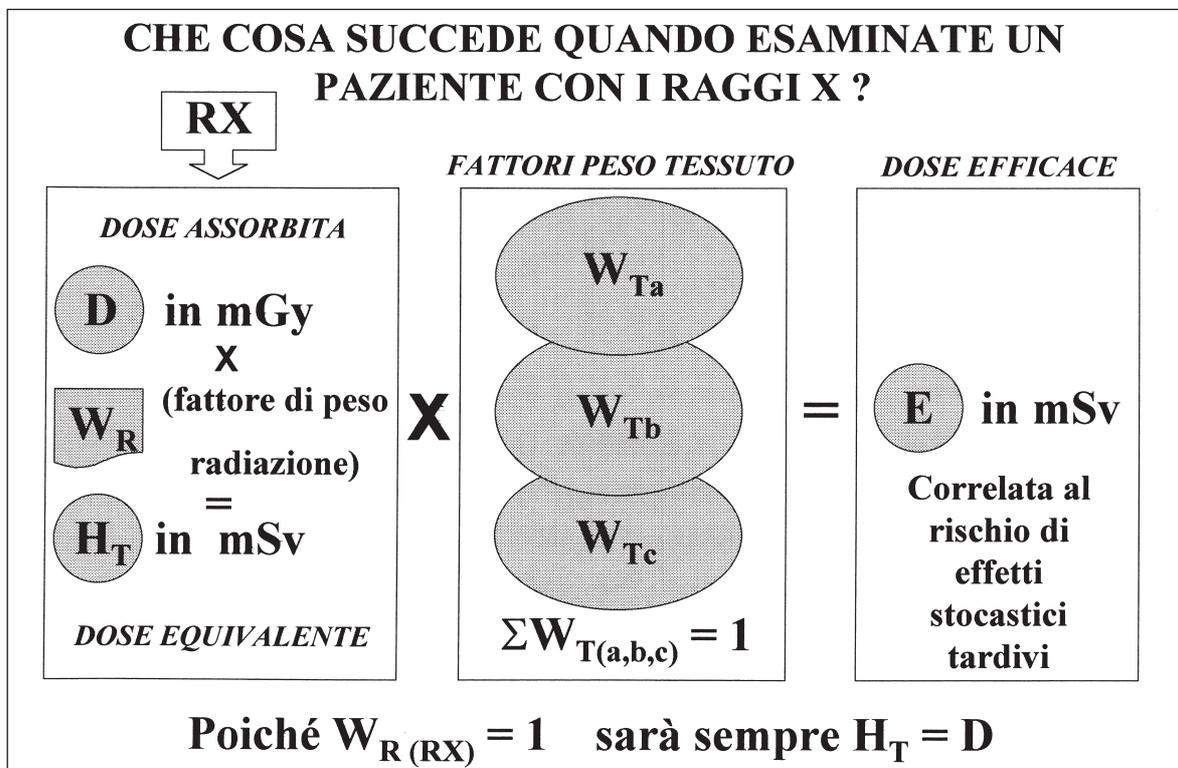


Fig. 23 - Impostazione generale per il calcolo della dose efficace in radiodiagnostica. Le fig. 24 e 25 mostrano due casi particolari di esame radiologico condotto su di un segmento corporeo limitato o su tutto il corpo

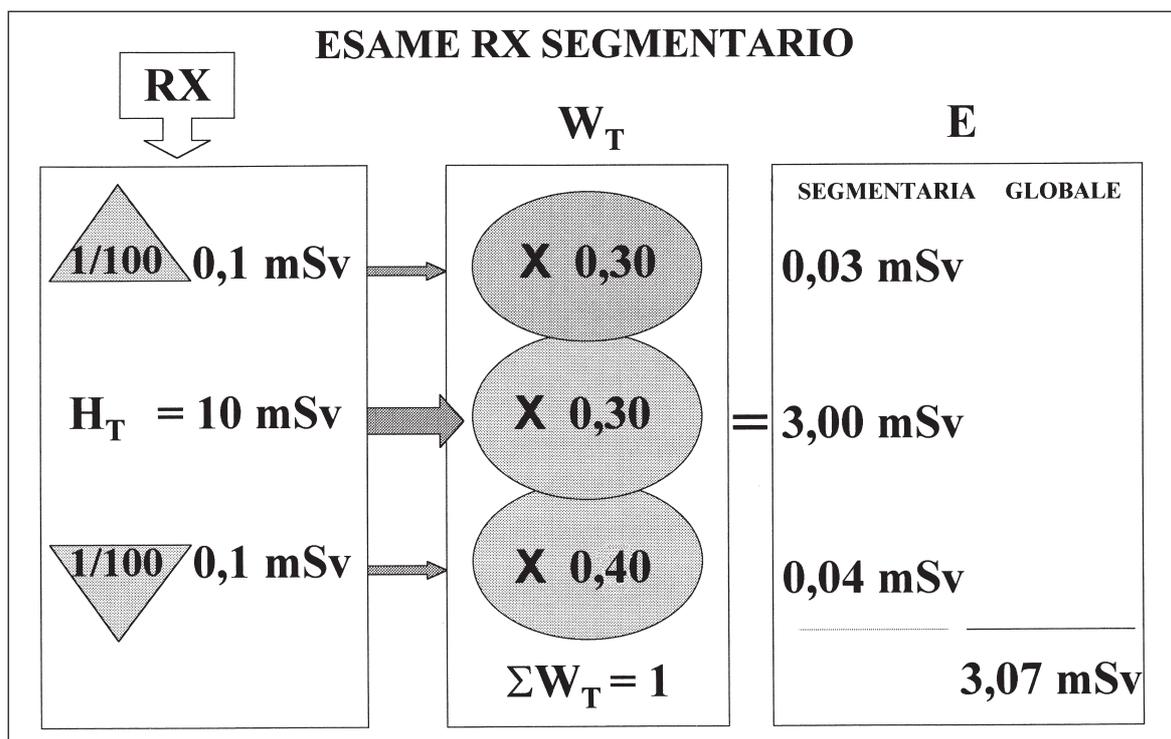


Fig. 24 - Dove si ipotizza che la dose equivalente H_T erogata al volume esaminato vada diminuendo cranialmente e caudalmente fino a raggiungere l'1/100 (per comodità di calcolo). È così che i 10 mSv erogati al volume in esame portano a tre diversi valori di dose efficace segmentaria e a una dose efficace E globale di soli 3.07 mSv

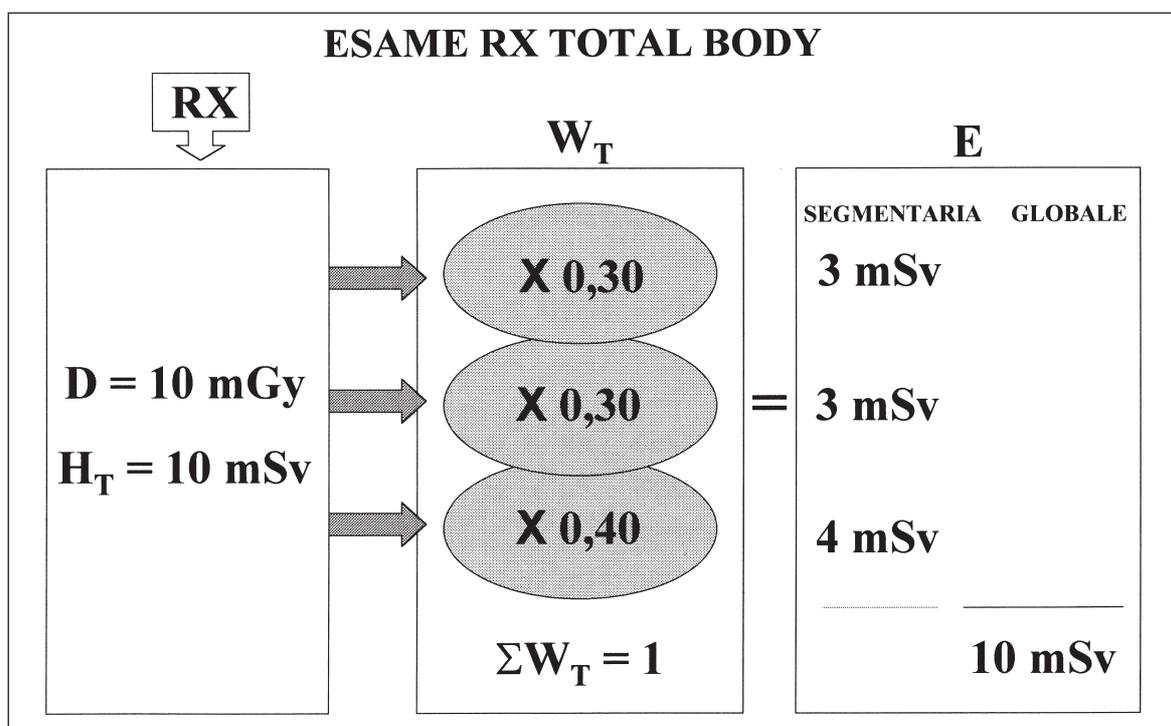


Fig. 25 - la situazione qui ipotizzata è molto prossima a quella di una TC spirale toraco-addomino-pelvica. In questi casi la dose equivalente e la dose efficace sono numericamente uguali, perché la sommatoria di tutti i W_T è uguale a 1

Stima del rischio in Radiodiagnostica

**FISICO E RADIOLOGO
PER LA PROTEZIONE DEL PAZIENTE
IN RADIODIAGNOSTICA**

- **LA DOSE**
 - ❑ Fisico e Radiologo devono conoscere ESD, DAP, CTDI, DLP
 - ❑ Il Fisico li misura
 - ❑ Fisico e Radiologo li confrontano con i livelli diagnostici di riferimento
- **IL RISCHIO**
 - ❑ Il Fisico calcola la dose efficace E
 - ❑ Il Radiologo stima il rischio stocastico partendo dalla E e dai coefficienti di rischio

Fig. 26

**STIMARE IL RISCHIO STOCASTICO
DI UN SINGOLO ESAME RADIOLOGICO**

- Il Fisico misura la dose al paziente in mGy e calcola la dose efficace in mSv
- Il Radiologo stima il rischio di effetti stocastici moltiplicando la dose efficace E per i coefficienti qui sotto indicati:

A - Tumori letali e non letali	1/17000 per mSv
B - Effetti ereditari gravi	1/75000 per mSv
A+B - Detrimento aggregato	1/14000 per mSv
C - Soli tumori letali	1/20000 per mSv

Alcuni esempi	QUANDO	SARÀ
	E = 1 mSv	C = 1/20000
	E = 50 mSv	C = 1/400
	E = 100 mSv	C = 1/200

Fig. 27 - Per i coefficienti del detrimento aggregato v. alla fig. 15

TRE IPOTETICI ESAMI RADIOLOGICI			
<i>Esame</i>	<i>Dose al volume esaminato</i>	<i>Dose efficace al corpo intero</i>	<i>Probabilità di tumori letali su tutta la vita</i>
<i>Cervico-cefalico</i>	<i>10 mSv</i>	$1,40 \text{ mSv}$ <i>o</i> $1,10 \text{ mSv}$	$65 / 10^6$
<i>Addomino-pelvico</i>	<i>10 mSv</i>	$6,25 \text{ mSv}$ <i>o</i> $5,99 \text{ mSv}$	$300 / 10^6$
<i>Corpo intero</i>	<i>10 mSv</i>	<i>10 mSv</i>	$500 / 10^6$

Fig. 28 - Il doppio valore di dose efficace al corpo intero nella terza colonna dipende da due diverse stime del gradiente di dose dal volume esaminato ai volumi contigui. Lo schema vuole soltanto dimostrare come il rischio oncogeno vada aumentando con l'estensione del volume corporeo sottoposto a indagine radiologica. Per il lavoro in extenso, vedi rif. 5

**FLUOROSCOPIE PROLUNGATE
IN RADIOLOGIA INTERVENTISTICA**

secondo ICRP e NRPB

**la dose al paziente può raggiungere livelli di alcuni Gy
(centinaia di cGy, migliaia di mGy)**

Fig. 29 - V. rif. 3, 8

FLUOROSCOPIE PROLUNGATE

**Con dosi uguali o inferiori a 6 Gy
(600 cGy - 6000 mGy)**

Scattano i seguenti effetti deterministici

- **eritema cutaneo**
- **epilazione temporanea**
- **sterilità permanente nel maschio**
- **cataratta**

Fig. 30 - V. rif. 3, 8

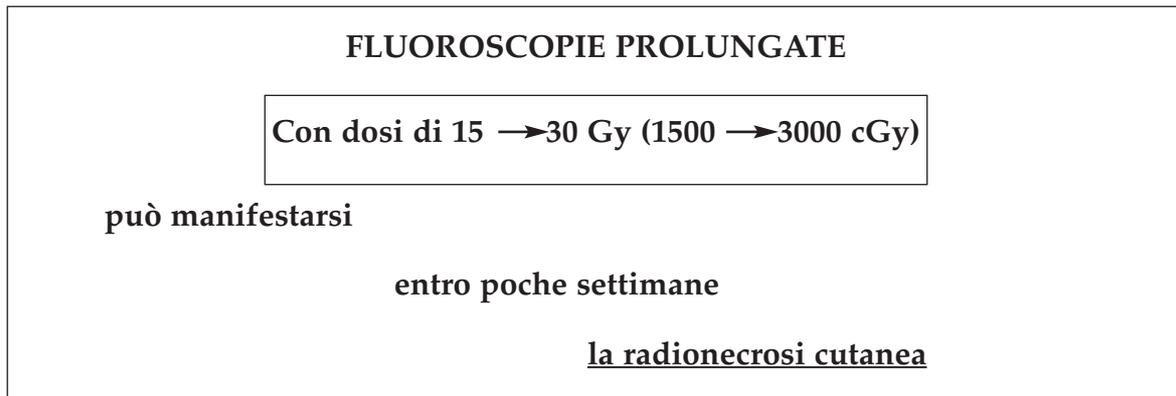


Fig. 31 - V. rif. 3, 8 e, come esempio di radionecrosi, la fig. 8

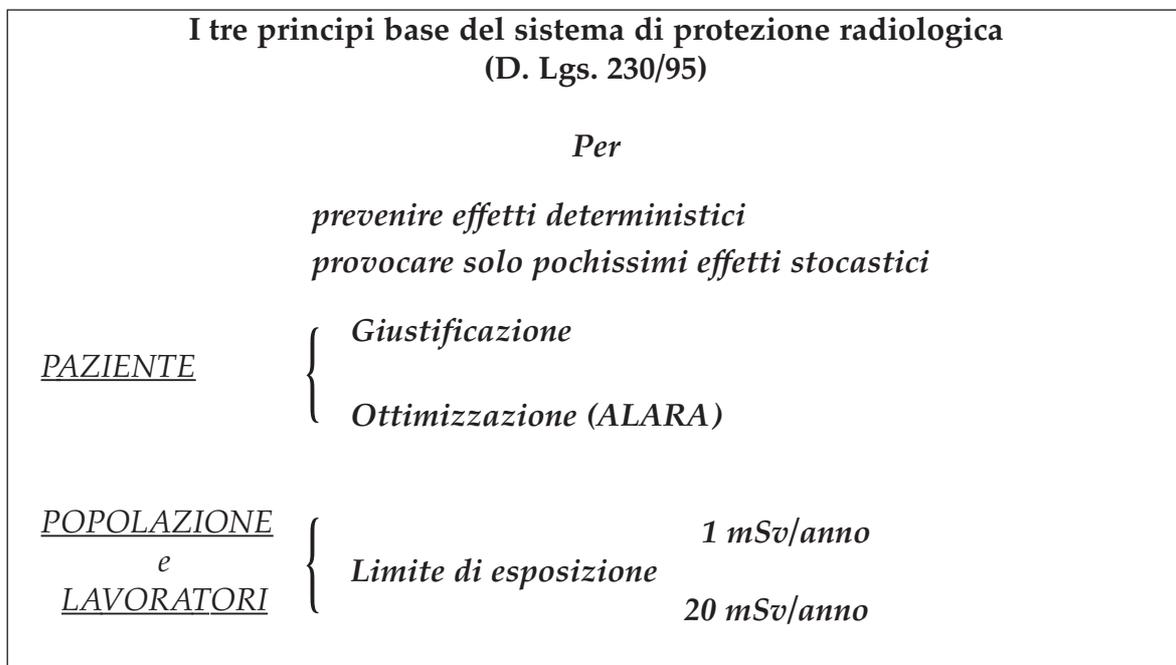


Fig. 32 - È interessante confrontare gli attuali limiti di esposizione (1 mSv e 20 mSv/anno) con i valori accettati negli anni '40 e '50 (v. Fig. 1)

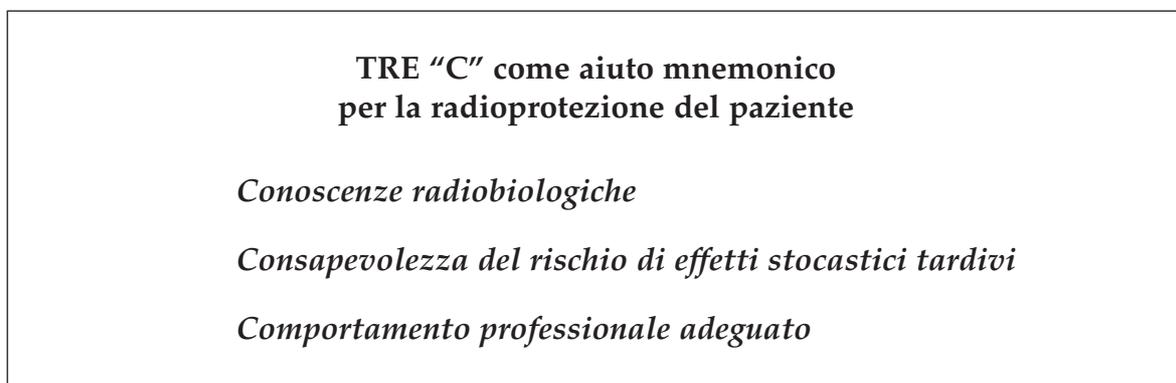


Fig. 33 - Un aiuto mnemonico per gli operatori in radiologia diagnostica (v. rif. 4)

Postfazione di aggiornamento

I quadri presentati sono intesi dallo scrivente come ausilio didattico per i colleghi, medici e fisici, impegnati nei Corsi di Formazione in Radioprotezione. I coefficienti di rischio riportati nelle figg. 15, 16 e 27 attengono ai riferimenti bibliografici e, in particolare, alla Pubblicazione ICRP 60/1990 (rif. 14).

Poiché è in corso di preparazione la Pubblicazione ICRP 2005 (v. art. di E. Sgrilli e G. Trenta, in questo stesso numero), è quasi certo che alcuni coefficienti di rischio e alcune definizioni subiranno lievi modifiche, mentre sappiamo che resteranno immutati sia il formalismo matematico per la stima di H_T e di E , che l'adesione alla *relazione lineare senza soglia*, base di tutto il sistema radioprotezionistico.

Il presente lavoro potrà quindi conservare la sua validità ed essere utilizzabile ai fini didattici, grazie all'impostazione generale data ai diversi quadri.

Quando poi, a pubblicazione avvenuta della ICRP 2005, disporremo dei nuovi coefficienti di rischio, non sarà difficile per i docenti interessati apportare alle figg. 15, 16 e 27 quelle piccole modifiche che riterranno necessarie.

Si fa notare, infine, che le figg. 6, 7, 8 e 9 hanno già la doppia definizione di *effetti deterministici* (ICRP 1990) e di *reazioni tissutali* (proposta da ICRP 2005, come emerge dall'articolo di Sgrilli e Trenta).

Riferimenti Bibliografici

1. Biagini C. Radiobiologia e Radioprotezione. Piccin Nuova Libreria, Padova 1999
2. Bistolfi F. Radioterapia Oncologica. Tavole dose/tempo - Atlante clinico - Condotta radioterapica. Edizione bilingue. Edizioni Minerva Medica, Torino 1997
3. Bistolfi F. E così anche i deterministici entrano in casa del radiologo diagnosta. Il Radiologo, 5: 297, 1999
4. Bistolfi F. Tre "C"; Conoscenza, Consapevolezza, Comportamento, come aiuto mnemonico per la radioprotezione del paziente. Il Radiologo, 5: 327, 1999
5. Bistolfi F. Dose equivalente e dose efficace nella stima del rischio di effetti stocastici in radiodiagnostica. La Radiologia Medica, 98: 85-89, 1999
6. Bistolfi F. Dalla dose in radioterapia ai descrittori della dose in radiodiagnostica. Le ragioni di un confronto. Il Radiologo, 6: 382-383, 1999
7. Bistolfi F. Pagine di Radioprotezione 1998-2000. In Appendice 50 Tabelle storiche normalizzate al mGy (mSv) Omicron Ed., Ge 2000
8. Bistolfi F., Brunelli B. Dose e danni da fluoroscopia prolungate. Il Radiologo, 6: 400-401, 1999
9. Bistolfi F., Fierro B., Ricci G. (eds). Formazione Continua in Materia di Radioprotezione delle Persone da assistere. Elementi di base dottrinali e normativi. Omicron, Ge, 2003
10. Bistolfi F., Pilot A., Ricci G. Livelli critici di dose equivalente in radioterapia. Proposta di mappatura dosimetrica corporea totale a scopo radioepidemiologico. Il Radiologo, 4: 246-247, 1999
11. Coggle J.E. Effetti Biologici delle Radiazioni. III ed. (F. Bistolfi. ed.) Minerva Medica, To 1998
12. Muzzio P.C., Tosi C. (eds). Decreto 230/95: Direttiva Euratom 97/43. Compiti e responsabilità dei medici specialisti radiologi e non radiologi. I Quaderni del Radiologo 12, 1998. Omicron Editrice, Genova
13. Orecchia R., Lucignani C., Tosi G. Elementi di Radiobiologia Clinica e Radioprotezione. Archimedita Editori in Torino, 2001
14. Pubblicazione ICRP 60/1990. Traduzione curata da Frittelli L. e Silini G. ENEA DISP, Via V. Brancati 48, 00144 Roma
15. Scielzo G. (ed.). "Radiazioni in Medicina. Qualità e Sicurezza". Atti del II Congresso Nazionale di Fisica Sanitaria. To 14-16 Marzo 1991. Fisica Sanitaria n. 1/97, Gennaio-Marzo
16. Trenta G. (ed.). "Effetti Stocastici da Radiazioni". Atti XV Congr. Nazionale AIRM, Pisa 1997 Edizioni Secup, Roma, Via E.O. Visconti 20
17. Upton A.C. Risk estimates for carcinogenic effects of radiation. In "Risks associated with ionizing radiations". Pergamon Press per ICRP 1991, pag. 1-30

Riassunti delle Tesi di Specializzazione discusse presso l'Università degli Studi di Milano Anno Accademico 2004-2005

ANALISI OTTICA DI GEL-DOSIMETRI A STRATI: OTTIMIZZAZIONE DEL METODO E SVILUPPO DI UN SOFTWARE DEDICATO

MAURO CARRARA

Relatore: Prof. Ettore Gadioli
Correlatori: Prof. G. Gambarini,
Dott. R. Marchesini

Introduzione

Negli ultimi anni la radioterapia ha subito notevoli sviluppi con l'avvento di tecniche di trattamento sempre più evolute, quali ad esempio la radioterapia conformazionale e quella con fasci ad intensità modulata (IMRT). Parallelamente all'evoluzione di queste tecniche dalla crescente complessità, è aumentata l'esigenza di avere metodiche affidabili per la verifica e il confronto tra le dosi pianificate e quelle realmente erogate. Anche se la tecnica di riferimento per la misura della dose consiste nell'impiego di una camera a ionizzazione in un fantoccio ad acqua, di recente sono state migliorate diverse tecniche per la misura in fantoccio della dose in 2 e 3 dimensioni, quali ad esempio la dosimetria radiografica con nuove pellicole EDR2 (sviluppate dalla ditta Kodak) e radiocromica con gaf-chromic (ISP Technologies INC, HD-810, MD-55-2).

Notevoli progressi sono stati compiuti inoltre nella dosimetria radiocromica con gel di Fricke, per la quale esistono diverse tecniche di impiego e di analisi. Possono essere realizzati singoli volumi di gel di qualsiasi forma e dimensione attraverso i quali, successivamente al loro irraggiamento, l'informazione dosimetrica può essere ricavata mediante la risonanza magnetica (RM) o la tomografia ottica computerizzata (OCT). Il primo metodo presenta notevoli limiti pratici, principalmente legati alla scarsa accessibilità della RM per sperimentazione od usi diversi da esami diagnostici. Il secondo metodo di lettura risulta invece più abbordabile a livello di strumentazione, presenta tuttavia problemi tecnici rilevanti dovuti in particolare alla sensibilità dell'OCT a variazioni dell'indice di

rifrazione del mezzo scandido.

Benché molti problemi siano ancora in fase di studio, la tecnica di gel-dosimetria che si è rivelata come la più economica, affidabile e di facile realizzazione in laboratorio è quella della gel-dosimetria a strati. Gli strati sono posti adiacenti in fase di irraggiamento e successivamente sono analizzati singolarmente mediante una telecamera a CCD, rivelando la luce trasmessa dai campioni posti su di un illuminatore piano uniforme.

Grazie allo sviluppo di un *software* dedicato, in questo lavoro vengono presentati alcuni risultati riguardanti l'applicazione della gel-dosimetria a strati nella quantificazione e visualizzazione delle distribuzioni di dose su singolo strato e nella ricostruzione della distribuzione della dose in tre dimensioni.

Materiali e metodi

La dosimetria con gel di Fricke a strati

I dosimetri Fricke-Gel utilizzati per questo lavoro presentano una parte sensibile di spessore 3mm e di dimensione rettangolare (110 × 50mm²). La loro realizzazione avviene contenendo il gel marginalmente con un telaio in polistirene dello spessore di 3 mm e superficialmente da due strati trasparenti di polistirene da 1mm. Queste parti costituenti il "contenitore" sono tenute assieme con parafilm. I gel sono realizzati interamente in un laboratorio dedicato presente presso il Dipartimento di Fisica dell'Università degli Studi di Milano. La composizione adottata è stata la seguente:

- soluzione di Fricke (0.5mM Fe(NH₄)₂(SO₄)₂ 6H₂O e 25mM H₂SO₄)
- agarose (C₁₂H₁₄O₅(OH)₄, 1% del peso della soluzione finale)
- xylene-orange (0.165mM C₃₁H₂₇N₂Na₅O₁₃ S)

dove la soluzione di Fricke rappresenta la parte sensibile alla dose. La radiazione ionizzante produce infatti una conversione degli ioni ferrosi (Fe²⁺) in ioni ferrici (Fe³⁺) con *yield* proporzionale alla dose fino a saturazione. Lo xylene-orange è un indicatore di

ioni metallici e legandosi agli ioni ferrici causa un assorbimento della luce centrato intorno alla lunghezza d'onda di 585 nm. L'agarose infine rappresenta il composto gelificante. La specifica composizione scelta per il gel-dosimetro fa di questo un dosimetro tessuto-equivalente.

La concentrazione di Fe^{3+} nel dosimetro e conseguentemente la distribuzione spaziale della dose assorbita dal supporto può essere determinata da una misura di trasmissione della luce, possibilmente filtrata intorno a 585 nm per accentuare l'assorbimento del gruppo xylenol-orange- Fe^{3+} . La dose assorbita è linearmente correlata alla differenza tra le densità ottiche $\Delta(\text{OD})$ dei dosimetri valutate prima e dopo l'irraggiamento, per dosi tali da non generare fenomeni di saturazione. La $\Delta(\text{OD})$ è calcolata mediante l'equazione $\Delta(\text{OD}) = -\log_{10}(T_{ir}) - [-\log_{10}(T_{ni})] = \log_{10}(T_{ni}/T_{ir}) = \log_{10}(GL_{ni}/GL_{ir})$, derivata dall'equazione di Lambert-Beer nella quale T rappresenta la luce trasmessa dai dosimetri e GL il valore dei toni di grigio dell'immagine acquisita in trasmissione. I pedici *ni* ed *ir* indicano rispettivamente il dosimetro non irraggiato e quello irraggiato.

Set-up sperimentale

Il set-up sperimentale per la lettura ottica dei dosimetri può essere rappresentato in maniera semplificata da un illuminatore piano e da una telecamera a CCD dotata di un sistema di refrigerazione del sensore e collegata a un computer per l'elaborazione dei dati acquisiti (figura 1(a)). L'acquisizione dell'immagine del dosimetro avviene posizionandolo sull'illuminatore, mentre al fianco del campione è posta una striscia di toni di grigio a differenti livelli di trasparenza che funge da standard di calibrazione.

Il software di analisi delle immagini

Il software per l'analisi delle immagini è stato sviluppato *ex-novo* nel linguaggio di programmazione Matlab (The MathWorks, Natick, MA), permettendo di automatizzare, ottimizzare e rendere più precisi alcuni passaggi che conducono alla visualizzazione della distribuzione di dose anche in 3-D. Mediante semplici comandi tale software consente di ottenere: i) la calibrazione in toni di grigio delle immagini rispetto ad uno standard; ii) la registrazione delle immagini dei dosimetri nonché una loro pre-elaborazione al fine di ridurre l'eventuale rumore o la presenza di impurità all'interno dello strato di gel; iii) la calibrazione in dose dei campioni a seguito di una serie di irraggiamenti a dose nota; iv) la quantificazione e la visualizzazione della distribuzione di dose su un singolo strato (profili di dose, curve di isodose); v) la quantificazione e la visualizzazione della dose in tre dimensioni (superfici di isodose)

Risultati

Verifica con camera a ionizzazione delle dosi misurate

Al fine di valutare l'affidabilità delle dosi misurate con i gel-dosimetri a strati, sono stati effettuati alcuni esperimenti presso l'Unità di Radioterapia dell'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano. A titolo di esempio, si mostra la distribuzione di dose ottenuta con un gel-dosimetro posto in verticale nel piano centrale di un fantoccio quadrato di polistirene di lato 20 cm, irraggiato al ^{60}Co (figura 1(b)). L'irraggiamento è avvenuto con un campo $10 \times 10\text{cm}^2$ di direzione perpendicolare alla faccia superiore del fantoccio, con SSD (distanza sorgente-superficie fantoccio) impostata a 100 cm e dose totale al *build-up* di 26 Gy. È stato quindi valutato il profilo di

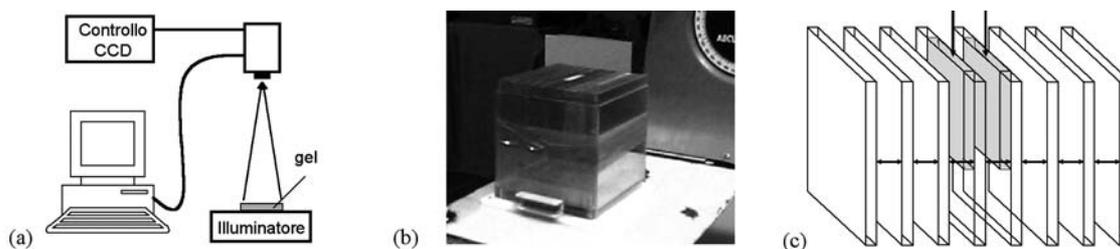


Figura 1: (a) schema del set-up strumentale per la lettura dei dosimetri; (b) il fantoccio pronto per l'irraggiamento al Cobalto; (c) principio del fantoccio a "strati componibili". I gel possono essere inseriti negli spessori che presentano un alloggiamento dedicato

dose lungo l'asse centrale di propagazione del fascio e tale profilo è stato confrontato con quello ottenuto con una camera a ionizzazione (camera cilindrica Farmer da 0.6 cc) nelle stesse condizioni sperimentali. Il risultato è mostrato in figura 2.

Tutti i dati acquisiti con la camera a ionizzazione coincidono bene con i profili di dose in profondità ricavati dall'elaborazione dei gel-dosimetri.

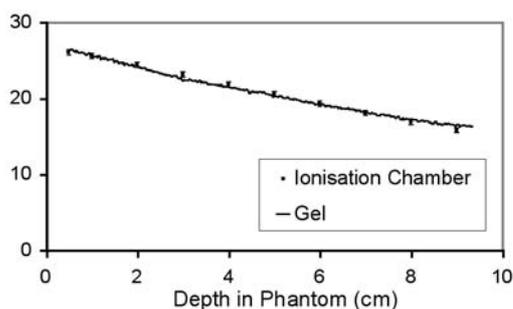


Figura 2: profilo di dose in profondità per il fantoccio irraggiato al Cobalto, valutato con il gel-dosimetro (-) e con la camera a ionizzazione (*)

Misura e ricostruzione di dose in fantoccio in due differenti configurazioni

Di seguito sono descritte due misure di distribuzione di dose, ottenute irraggiando una serie di dosimetri adiacenti con un fascio di raggi X generato con un acceleratore Varian MX2 impostato a 18 MV, sito presso l'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano. In entrambi i casi è stato utilizzato un fantoccio a strati componibili il cui principio è schematizzato in figura 1(c). Esso è costituito da una serie di strati quadrati ($20 \times 20 \times 0.5\text{cm}$) di polistirene affiancati tra loro, alcuni dei quali presentano un alloggiamento nel quale è possibile inserire gli strati di gel. Il numero di tali spessori cavi si sceglie in base al numero di dosimetri che si vuole utilizzare nell'esperimento, i quali nella fattispecie erano sei.

Successivamente all'acquisizione delle immagini dei gel prima e dopo l'irraggiamento, le immagini sono state analizzate con il software dedicato.

La prima misura ha riguardato un campo statico della dimensione $3 \times 2 \text{ cm}^2$ centrato tra il terzo e il quarto strato di gel, con SSD di 100cm e dose al *build-up* di 18 Gy. Come esempi di dati ottenibili dalla misura svolta sono rappresentati i profili di dose per uno

strato di gel centrale lungo l'asse del fascio (figura 3(a)) e quello trasversale (figura 3(b)), nonché la distribuzione di dose volumetrica ricostruita a partire dalle immagini dei sei dosimetri irraggiati (figura 4(a)).

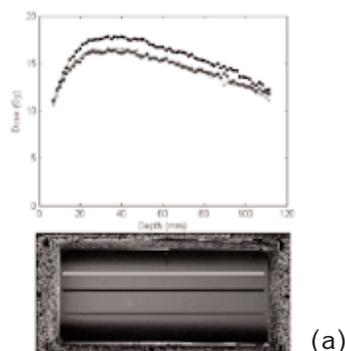
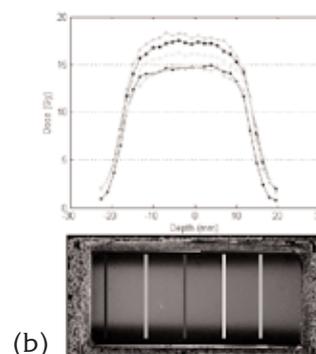


Figura 3: profili di dose longitudinali (a) e trasversali (b) estratti da uno degli stati di gel più centrali



Dai profili orizzontali si può apprezzare la marcata differenza di dose percentuale tra il centro e la periferia del fascio, caratteristica tipica dei fasci molto piccoli. Questa disomogeneità è da attribuirsi alla non ottimizzazione del *flattening-filter* dell'acceleratore per fasci piccoli, raramente usati nella pratica clinica. Dalla figura dei profili verticali, a parte essere confermata l'evidenza del fenomeno appena descritto, è ben osservabile anche la lieve divergenza del fascio. La risposta accurata dei gel si manifesta molto bene nella estrema simmetria dei profili estratti rispetto all'asse centrale di propagazione del fascio.

La seconda misura ha riguardato l'irraggiamento di un fantoccio analogo al precedente, sempre con un campo di raggi X da 18 MV di dimensione $3 \times 2 \text{ cm}^2$. In questo caso l'irraggiamento è avvenuto lungo un arco di 180° (da 270° a 90°).

L'isocentro è stato posto tra il terzo e il quarto strato di gel, a 6 cm di profondità dalla superficie del fantoccio. La dose prescritta all'isocentro è stata di 18 Gy. Vengono

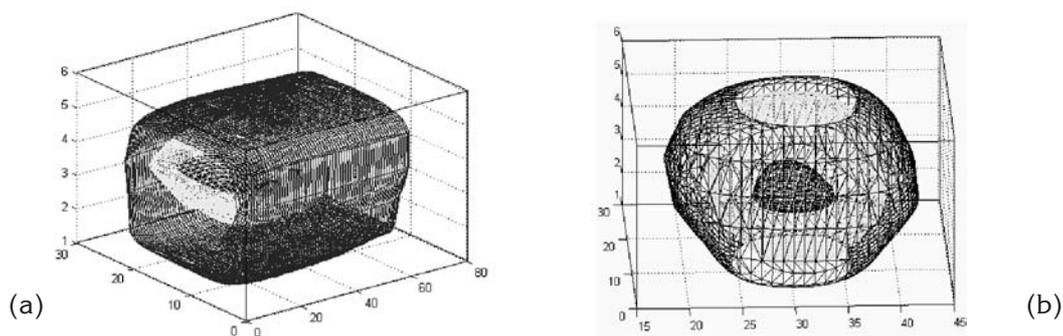


Figura 4: ricostruzione superfici di isodose percentuale per il campo statico (a) e per l'irraggiamento dinamico (b). Dal centro verso l'esterno, le isodosi percentuali rappresentate sono del 95%, 80% e 40%. Gli assi rappresentati non sono in scala.

fornite qui le curve di isodose valutate su uno degli strati centrali, affiancate a titolo di confronto qualitativo dalle medesime curve simulate con il software per la pianificazione dei piani di trattamento *Prowess 3D* (figura 5). Inoltre, a partire dalle immagini dei sei dosimetri irradiati è fornita la ricostruzione della distribuzione di dose tridimensionale.

Dal confronto delle curve di isodose si evince una buona corrispondenza tra la distribuzione di dose misurata con il gel-dosimetro e quella simulata con il *Prowess 3D*. Esportando le mappe di distribuzione di dose generate dal sistema di piani di trattamento, nel futuro più immediato si prevede un confronto anche quantitativo delle distribuzioni di dose.

Conclusioni

Il metodo della gel-dosimetria a strati ha confermato la sua affidabilità, rivelandosi le misure di dose assoluta e percentuale confrontabili a quelle ottenute con la camera a ionizzazione. Inoltre, il software sviluppato si è mostrato un mezzo molto efficiente nel calcolo delle distribuzioni di dose monodimensionali, superficiali e volumetriche. A seguito

di queste conferme, è già in programma la realizzazione di gel di dimensioni maggiori ($15 \times 15 \text{ cm}^2$) e di spessore più ridotto (1mm) per la valutazione di campi più estesi, ovvero campi adottati frequentemente nella pratica clinica.

Bibliografia breve

- [1] G. Gambarini, C. Birattari M. Mariani, R. Marchesini, L. Pirola, P. Prestini, M. Sella and S. Tomatis. Study of light transmittance from layers of Fricke-xyleneol-orange-gel dosimeters. *Nucl. Instr. and Meth. B* 213, 321-324 (2004)
- [2] G. Gambarini, M. Carrara, V. Colli, S. Gay, S. Tomatis "Further developments and applications of layer gel dosimetry" *Journal of Physics: Conference Series* 3 (2004), 213-216
- [3] G. Gambarini, M. Carrara, M. Cortesi, U. Danesi, S. Gay, M. Lualdi, R. Marchesini, L. Pirola, S. Tomatis "In-phantom imaging of absorbed dose: intercomparison of gel-dosimeter, gafchromic and radiographic film reliability", *Physica Scripta* 71 (2005), 1-4
- [4] G. Gambarini, M. Carrara, V. Colli, U. Danesi, S. Gay, L. Scolari, S. Tomatis "Dose imaging with gel-dosimeter layers: optical analysis and dedicated software", in fase di stampa su *Radiat Prot Dosimetry*

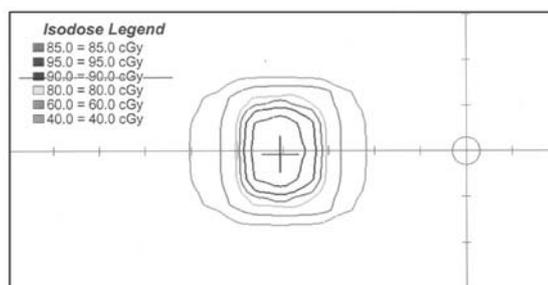
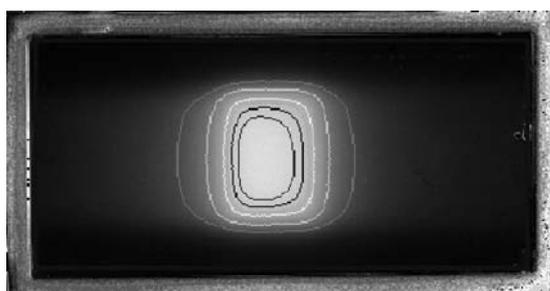


Figura 5: curve di isodose percentuale ottenute con irraggiamento ad arco misurate su uno strato centrale di gel dosimetrico e valutate con il sistema per piani di trattamento *Prowess 3D*. Dal centro verso la periferia, le percentuali di dose rappresentate sono 95%, 90%, 85%, 80%, 60% e 40%.

I MODELLI RADIOBIOLOGI APPLICATI ALLA TERAPIA RADIANTE PROSTATICA

STEFANIA GUARIGLIA

Relatore: Prof. Ettore Gadioli
Correlatore: Dr. Giorgio Chiarego

Introduzione

Il carcinoma della prostata è la più frequente neoplasia tra la popolazione maschile europea e nordamericana; in Italia mostra un'incidenza di 13.000 casi all'anno e una mortalità pari a 7000 casi [1]. La radioterapia esterna è uno tra i metodi di cura, ma può causare complicanze a carico di organi sani, le quali limitano il cosiddetto *dose-escalation* che permetterebbe un controllo totale sulla neoplasia; è quindi di notevole interesse poter calcolare la probabilità di controllo locale della malattia, definita TCP (*Tumour Control Probability*) e contemporaneamente la probabilità di complicanze, detta NTCP (*Normal Tissues Complication Probability*).

I modelli radiobiologici tentano una stima della TCP e dell'NTCP a partire dagli istogrammi dose-volume relativi ad un piano di trattamento.

Nel presente lavoro sono stati applicati i modelli al caso di radioterapia per il tumore della prostata, facendo poi un confronto tra i dati calcolati e quelli osservati clinicamente.

Una particolare attenzione è stata posta sul retto poiché è l'organo maggiormente a rischio di complicanze e si è analizzata la variazione dell'NTCP con contornamento del retto comprendente la cavità o della sola parete rettale; è stata inoltre fatta una stima dei parametri ottimali da utilizzare.

Materiale e metodi

Presso l'ospedale Maggiore Borgo Trento di Verona, tra gennaio 2001 e aprile 2003 sono stati trattati con radioterapia esterna

346 pazienti per tumore alla prostata; tra questi sono stati scelti coloro che rispondevano alle seguenti caratteristiche:

- trattamento radicale
- stadio della malattia tra T1 e T3
- punteggio di Gleason inferiore a 8
- PSA inferiore a 20 ng/ml

I pazienti, contattati telefonicamente, sono stati invitati a rispondere a un questionario attraverso il quale il radioterapista ha identificato le complicanze genito-urinarie e gastrointestinali; dei 67 pazienti del campione non tutti hanno voluto rispondere al questionario e il campione si è quindi ristretto a 54 pazienti.

Tutti i pazienti hanno effettuato un trattamento radioterapico con MLC, fotoni da 15 MV, in posizione supina e tecnica a 6 campi: AP-PA, LAT-LAT e due campi obliqui a 45° e 315° pesati rispettivamente 0.6, 0.4, 0.4, 0.4, 0.15, 0.15.

La dose totale di trattamento è variata tra 70 e 76 Gy frazionata in 2 Gy a seduta e la distribuzione della dose è stata normalizzata all'isocentro.

Per ogni paziente del campione è stato recuperato il piano di trattamento, sono stati calcolati i DVH per PTV, retto, vescica, parete rettale e in base a questi sono stati calcolati i relativi TCP ed NTCP.

Per il calcolo della TCP si è utilizzato il modello di Nahum e Webb [2] senza considerare la ripopolazione cellulare, mentre per il calcolo dell'NTCP per il retto sono stati applicati il modello empirico di Lyman [3,4] e quello di relativa serialità [5] con la correzione per il frazionamento; per quanto riguarda la vescica, si è utilizzato il modello di Lyman.

I parametri utilizzati per i modelli sono quelli riportati nella tabella che segue .

TCP (Nahum)	NTCP _{retto} (Lyman)	NTCP _{retto} (Rel.ser)	NTCP _{vescica} (Lyman)
α (Gy ⁻¹) 0.292	TD ₅₀ (Gy) 56	TD ₅₀ (Gy) 56	TD ₅₀ (Gy) 80
σ_α (Gy ⁻¹) 0.07	m 5.1	γ 0.064	m 0.11
α/β (Gy) 10	n 0.13	s 0.203	n 0.5
ρ (cm ⁻³) 10 ⁷	α/β (Gy) 3	α/β 3	α/β (Gy) 5

Risultati

L'età media dei pazienti all'epoca del trattamento è risultata pari a 72.4 anni, 12 pazienti presentavano la malattia in stadiazione T2, 42 in T3. In media il PSA è risultato 10.1 ng/ml mentre il punteggio di Gleason 6.3; per due pazienti non c'è stato controllo della malattia e uno dei due è deceduto.

Le complicanze osservate sono state per il retto nove G1, una G2 e una G3, mentre per la vescica dodici G1 e una G2.

La TCP media calcolata è stato 75.5%, l'NTCP medio per il retto, calcolato con il modello di Lyman è stato 9.9%, calcolato con il modello di relativa serialità è stato 6.0%.

α (Gy ⁻¹)	σ_α (Gy ⁻¹)	ρ (cm ⁻³)	lnL	ln<L>	$\sigma_{\ln L}$	P(%)
0.292	0.02	10 ⁷	-9.1	-8.6	4.4	46.0
0.380	0.07	10 ⁷	-8.7	-7.3	4.3	36.7

Applicando l'analisi di massima verosimiglianza all'NTCP per la scelta del modello ottimale del retto si ottiene che i modelli sono circa equivalenti; applicando l'analisi multidimensionale al calcolo dell'NTCP con il modello di Lyman sul retto si ottiene che il *set* ottimale di parametri è il seguente:

TD50(Gy)	m	n	lnL	Ln<L>	$\sigma_{\ln L}$	P(%)
57.6	0.16	0.66	-7.05	-7.04	3.9	49.1

Conclusioni

In realtà non è ancora possibile trarre delle conclusioni generali data la piccola dimensione del campione e nel futuro si prevede di:

- introdurre il termine per l'ipossia nel calcolo del TCP
- includere nello studio tutti i pazienti trattati, indipendentemente da Gleason e PSA
- contornare il retto senza l'interpolazione del TPS
- valutare gli spostamenti del retto.

Bibliografia

[1] Eurocare-3: caratteristiche e risultati. Epicentro in: www.epicentro.iss.it/problemi/tumori/eurocare3.htm.

Per quanto riguarda la parete rettale, l'NTCP calcolato con il modello di Lyman è risultato in media pari a 11.8%.

Per la vescica l'NTCP è stato 0% per ciascun paziente; questo è dovuto al fatto che la TD50 di 80 Gy per complicanze G1 e G2 è sicuramente un valore troppo alto, ma il risultato è comunque in linea con quanto riportato da Marks e altri [6].

Applicando il principio di massima verosimiglianza per la TCP, variando α e σ_α con analisi unidimensionale, si è ottenuto che il *set* migliori di parametri è quello riportato nella tabella che segue.

- [2] Webb, S., Nahum, A. E., A model for calculating tumor control probability in radiotherapy including the effects of inhomogeneous distributions of dose and clonogenic cell density. *Phys. Med. Bio.* 38:653-666, 1993.
- [3] Kutcher, G.J., Burman, C., Calculation of complication probability factors for non-uniform normal tissue irradiation: the effective volume method *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 16/6:1623-1630; 1989.
- [4] Lyman, J.T., Complication probability as assessed from dose-volume histograms. *Radiat. Res.* 104:S-13-S-19;1985
- [5] Kallman, P. Agren, A., Brahme, A., Tumour and normal tissue responses to fractionated non-uniform dose delivery, *J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*62 (2):249-262; 1992.
- [6] Marks, L., B., Carroll, P.R., Dugan, T., Anscher, M., S., The response of the urinary bladder, urethra, and ureter to radiation and chemotherapy, *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys* 31 (5):1257-1280, 1995.

**IMPLEMENTAZIONE DI UN SISTEMA
DI PIANI DI TRATTAMENTO IN
BRACHITERAPIA ENDOVASCOLARE
MEDIANTE IMMAGINI
ECOGRAFICHE ENDOLUMINALI**

RITA LORUSSO

Relatore: Prof. E. Gadioli

Correlatori: Prof. L. Conte, Dr. R. Novario

Introduzione

La Brachiterapia Endovascolare è un trattamento radioterapico che utilizza sorgenti sigillate beta o gamma emittenti di dimensioni molto piccole (treni di semi, di lunghezza ciascuno di circa 3.5mm, per una lunghezza totale di 30-60mm). Lo scopo dell'impiego di tali sorgenti è quello di somministrare localmente dosi elevate al tessuto-bersaglio, risparmiando il più possibile gli organi circostanti. Il volume bersaglio del trattamento brachiterapico è una particolare regione della parete vasale, denominata Lamina Elastica Esterna che sembra costituire, secondo studi di letteratura, il sito di origine dei mio-fibroblasti responsabili del processo di restenosi. Per una ricostruzione geometrica corretta del volume bersaglio vengono utilizzate nella pratica clinica immagini ecografiche endoluminali (IVUS, *IntraVascular UltraSound*). Le immagini IVUS forniscono una veduta tomografica del lume e delle pareti arteriose. Durante questo lavoro di tesi è stato realizzato un software di elaborazione delle immagini IVUS con il quale è possibile ricostruire, mediante un'opportuna acquisizione di una sequenza di immagini IVUS, una veduta tridimensionale del vaso arterioso analizzato che costituisce il volume bersaglio del trattamento brachiterapico. Il software è dotato, infatti, di un sistema di segmentazione e classificazione delle varie strutture che costituiscono il vaso arterioso e di uno strumento per la ricostruzione e visualizzazione 3D delle varie strutture mediante l'uso di modelli a *mesh* poligonali. Lo scopo ultimo di questo lavoro di tesi è stato quello di realizzare un piano di trattamento dosimetrico per Brachiterapia Endovascolare, che tenga conto non solo dell'anatomia del vaso, ma anche della morfologia con le differenti disomogeneità presenti nel vaso (sangue, *stent*, placca e tessuto vasale). Per tener conto di queste disomogeneità è stata implementata nel software di elaborazione delle immagini IVUS

una procedura di calcolo Monte Carlo, mediante le funzioni del simulatore GEANT4, per la ricostruzione della distribuzione di dose sulla parete arteriosa. Per l'interscambio di informazioni tra il software-IVUS ed il simulatore è stata realizzata un'apposita interfaccia sviluppata in ambiente Windows. Dai dati forniti dal simulatore è stato possibile ricostruire sia l'istogramma dose-volume che una mappa d'intensità 3D dei valori di dose sul volume bersaglio per valutare quantitativamente e qualitativamente la distribuzione di dose. Questi risultati permettono di poter ottimizzare sia il posizionamento della sorgente, rispetto alla lunghezza del tratto di vaso da irradiare, che il tempo di trattamento affinché la parete vasale interessata dalla lesione restenotica riceva la dose prescritta, minimizzando il più possibile zone di sovra o sottodosaggio rispettando l'intervallo terapeutico di 8-30 Gy. Infine è stata eseguita una validazione del simulatore GEANT4 attraverso una comparazione dei relativi risultati dosimetrici con quelli ottenuti sperimentalmente mediante l'impiego di rivelatori radiocromici.

Il software è stato realizzato nell'ambiente di sviluppo IDL® (*Interactive Data Language*) grazie alla disponibile ed efficiente collaborazione con il dr. Mario Vescovi, responsabile marketing della *software house Research Systems Inc.* La realizzazione del software è stata sostenuta con i finanziamenti provenienti dalla partecipazione al progetto europeo SUCIMA^(i,ii) (*Silicon Ultra fast Cameras for electron and gamma sources In Medical Application*).

Materiali e Metodi

Dal marzo 2001 sono stati sottoposti ad indagine IVUS con medesima procedura 63 pazienti (su un totale di 73pz sottoposti a EBRT). In particolare sono stati analizzati mediante ecografia endoluminale vasi affetti da restenosi intra-*stent*. Il sistema di acquisizione delle immagini IVUS è costituito da un catetere di visualizzazione, da un modulo di interfaccia del paziente (noto come PIM, *patient interface module*) e da una consolle portatile. Si tratta dell'*In-Vision™ Imaging System* dell'*Endosonics*, attualmente divenuto *Volcano In-Vision Gold Intravascular Ultrasound System*, della *Volcano Therapeutics Inc.* Il catetere (*Vision® 64-F/X, Volcano*) è dotato di un filo guida da 0.014

pollici, con diametro esterno distale pari a 3.2F. Nell'estremità distale del catetere è presente il trasduttore piezoelettrico di tipologia elettronica: 5 circuiti integrati controllano i segnali trasmessi e ricevuti da un *array* circolare di 64 elementi piezoelettrici, eccitati in modo sequenziale. Il fascio acustico emesso ha una frequenza centrale pari a 20 MHz, con un'ampiezza di banda pari a 15-25 MHz. Gli echi riflessi dal tessuto sono inviati al PIM che li amplifica e li passa al convertitore digitale a scansione per la ricostruzione dell'immagine. Le immagini sono in scala di grigio a 8 bit su una matrice di 384 x 384 pixel (147KB), salvate in formato DICOM 3.0, con un FOV per i vasi coronarici e periferici variabile da 8mm a 16mm. Il sistema ha un *frame rate* pari a 10-15fr/s. Le sequenze di immagini IVUS sono state acquisite con un dispositivo di *pull back* automatico (Trak Back™, Volcano) del catetere IVUS con possibilità di selezionare due differenti velocità di trazione: 0.5-1mm/s. Nella nostra esperienza sono stati analizzati mediante sequenze IVUS tratti di vaso di lunghezza tra i 4 e gli 8cm, costituite generalmente da 400 a 1600 singole immagini. Dalla necessità di trarre un maggior numero di informazioni dal complesso di immagini acquisite è nata pertanto l'idea di realizzare un software in grado di fornire informazioni qualitative e quantitative in modo semiautomatico per ridurre i tempi di elaborazione. Per poter accedere all'analisi quantitativa del tratto di vaso d'interesse occorre procedere alla segmentazione della parete e del lume arterioso, togliendo pertanto molta informazione non utile ai nostri scopi, come il tessuto extra-vasale: tutti i valori dei voxel che si trovano più internamente del lume e oltre la parte vasale non sono memorizzati e pertanto l'informazione cromatica in essi contenuta viene tralasciata nei processi di elaborazione e di calcolo. La segmentazione semiautomatica prevede due fasi: una manuale che consiste nel tracciare un contorno in corrispondenza di una delle due interfacce (lume e parete) lungo la ricostruzione longitudinale del vaso e l'altra analitico-automatica: infatti a seguito del contornamento delle ROI longitudinali si ritrovano sulle immagini assiali 8 punti, denotati *punti di controllo*, associati agli 8 contorni tracciati dall'operatore sulle 4 vedute longitudinali (corrispondenti ai piani di taglio a 0°, 45°, 90° e a 135° lungo l'asse longitudinale del vaso) e

costituenti i vertici di un poligono. Il processo di segmentazione automatico consiste nel calcolo di un *fitting* ellissoidale degli 8 punti di controllo per ogni immagine assiale accompagnato da algoritmi di calcolo della *mathematical morphology* per ottimizzare al meglio il profilo dell'oggetto segmentato.

Per la verifica dell'accuratezza della tecnica di segmentazione impiegata, è stato eseguito un confronto statistico con il risultato ottenuto con la segmentazione manuale (considerato il *gold standard*) della parete vasale per ogni immagine IVUS: in particolare sono state confrontate le distanze dell'asse della sorgente dal contorno tracciato manualmente con quelle dal contorno ottenuto col metodo semi-automatico lungo 16 direzioni radiali. Per la stima dell'accordo è stata eseguita un'analisi di regressione lineare.

Il passaggio della segmentazione della parete e/o del lume vasale permette l'accesso a due principali processi di analisi: 1) l'anatomia del vaso con l'analisi quantitativa dei diametri della parete e delle distanze tra l'asse del catetere e la parete stessa per studiare rispettivamente il rimodellamento^(iii,iv) del vaso e l'eccentricità della formazione aterosclerotica; 2) la rappresentazione 3D del vaso d'interesse con tutte le sue strutture interne ed il calcolo dei volumi della parete, del lume e della placca che risultano utili informazioni per studi di *follow-up*. Per ottenere una rappresentazione 3D delle strutture segmentate sono state utilizzate delle funzionalità OpenGL presenti nella libreria grafica di IDL[®]. In particolare per la visualizzazione dei vari oggetti costituenti il vaso arterioso sono stati impiegati modelli a *mesh poligonali* che ossono supportare algoritmi di *Volume Rendering* (rappresentazione a voxel dell'intero volume di dati) anche su macchine in cui non sia presente un acceleratore grafico di alto livello, in tempi di calcolo non troppo lunghi. Grazie al progetto europeo SUCIMA si è sviluppata un'interessante e proficua collaborazione con il Dipartimento di Fisica e Matematica dell'Università degli Studi dell'Insubria-Como, in particolare con il dr. Marco Rovere il quale si è occupato personalmente di adattare le librerie del simulatore GEANT4 alla particolare geometria di trattamento con le sorgenti da noi utilizzate secondo le nostre direttive fisico-cliniche. Per raggiungere questo obiettivo abbiamo realizzato diversi passaggi: 1) descrizione della

geometria della sorgente utilizzata e il relativo spettro energetico delle particelle emesse dal materiale radioattivo di $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ secondo il noto decadimento fisico; 2) descrizione della geometria del vaso e delle sue sottostrutture; 3) identificazione dei materiali coinvolti; 4) parametrizzazione della simulazione.

La prima validazione dei risultati prodotti dal simulatore Monte Carlo^(v) è stata effettuata confrontando la curva di dose in profondità ed il profilo longitudinale in acqua con quelli ottenuti con misure sperimentali eseguite con rivelatori GafChromic HS^(vi). Come sorgente radioattiva utilizzata nei trattamenti di brachiterapia endovascolare, è stato impiegato il treno di semi della NOVOSTE Beta CathTM System^(vii), con lunghezza di trattamento di 40mm. Per validare però il calcolo Monte Carlo nelle condizioni possibilmente più vicine a quelle fisico-cliniche del trattamento, senza complicare eccessivamente il set up sperimentale, è stato realizzato un fantoccio di geometria planare che riproducesse in qualche modo le disomogeneità presenti nel vaso (sangue, tessuto, *stent* e placca calcifica). Per il sangue e il tessuto sono stati utilizzati differenti strati di PMMA di densità pari a 1.19 g/cm^3 . Mentre per la placca aterosclerotica sono stati utilizzati vari strati di PVC (polivinilcloruro) di spessore pari a 0.3mm e densità 1.406 g/cm^3 , (fig. 2.4). Anche nel caso del fantoccio disomogeneo sono stati confrontati i risultati ottenuti sperimentalmente e calcolati dal simulatore per la curva di dose in profondità in PVC e per i profili longitudinali relativi a diverse combinazioni di materiali. Per questa validazione è stato utilizzato il treno di sorgenti della NOVOSTE di $^{90}\text{Sr}/^{90}\text{Y}$ lungo 60mm.

Risultati

Presso l'Ospedale di Circolo di Varese a tutt'oggi ogni volta che un paziente ha i requisiti per un trattamento di Brachiterapia Endovascolare (trattandosi di restenosi intra-*stent*) si procede con l'acquisizione, l'elaborazione delle immagini IVUS e lo studio del piano dosimetrico con l'utilizzo del software-IVUS da noi realizzato, fig 1.

Una volta compiuto il processo di segmentazione semi-automatica del lume e delle pareti vasali, e selezionate le posizioni corrispondenti allo *stent* e/o alla sorgente di trattamento dal menu superiore che compare sulla schermata principale del software, l'o-

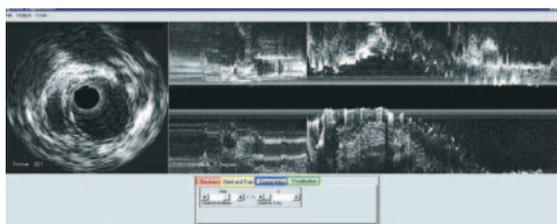


Fig. 1 – Schermata principale del software-IVUS con le 4 finestre sottostanti dalle quali l'operatore può selezionare vari parametri.

peratore può selezionare i vari strumenti di analisi quantitativa relativa alla morfologia del vaso: 1) il grafico relativo alle distanze tra l'asse del catetere-IVUS e la parete vasale, valutate per tutta la lunghezza del vaso segmentato; 2) il grafico relativo ai diametri della parete vasale; 3) il grafico relativo all'area di malattia aterosclerotica, valutata per ogni sezione assiale. Inoltre l'operatore può accedere a due principali sezioni implementate nel software-IVUS: una dedicata alla ricostruzione e alla visualizzazione tridimensionale delle strutture di interesse (lume, parete vasale, *stent* e placca) e l'altra dedicata al piano dosimetrico in Brachiterapia Endovascolare, fig 2.

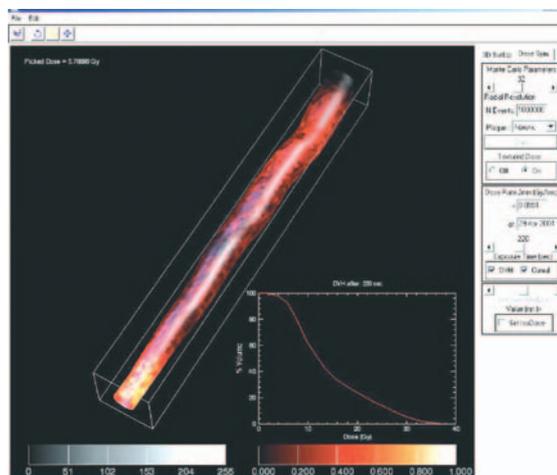


Fig. 2 – Visualizzazione 3D della distribuzione dosimetrica sulla parete vasale. In basso a destra la curva del DVH.

Per la valutazione quantitativa dell'accuratezza dell'algoritmo di segmentazione semi-automatica abbiamo effettuato un confronto di tale procedura con la segmentazione manuale mediante un'analisi di regressione lineare: il coefficiente di regressione è risultato pari a 1.004 ± 0.002 ed il valore di $R^2 = 0.89$, pertanto l'accordo tra i due meto-

di è molto buono. Abbiamo inoltre compiuto un'analisi sulla distribuzione delle differenze percentuali tra le distanze ottenute con i due metodi ed è risultata una leggera tendenza del metodo semi-automatico a sovrastimare il contorno di riferimento (Media = 6.3% e s = 8.5%). Osservando meglio i dati a disposizione, è apparso che la leggera tendenza a sovrastimare emerge soprattutto per pareti vasali di piccola sezione. Dopo una valutazione geometrica delle differenze tra la segmentazione semi-automatica e quella manuale, abbiamo condotto un'analisi che potesse esprimere quanto tale deviazione geometrica potesse influire sulla discrepanza dosimetrica, considerando l'acqua come mezzo attenuatore. Per i 5 pazienti analizzati abbiamo calcolato la distribuzione delle differenze percentuali nella valutazione della dose alla parete *target* dovuta all'errore delle distanze con il metodo semi-automatico. In relazione a quanto detto per la situazione geometrica, si evidenzia una leggera tendenza a sottostimare le dosi alla parete *target* (con una differenza percentuale media pari a 1.03% e deviazione standard pari a 3.36%), ma la deviazione percentuale massima risulta inferiore all'8%. Anche se tale differenza non può essere considerata trascurabile da un punto di vista dosimetrico, occorre tener presente che vi sono comunque altre fonti di errore che pesano maggiormente sulla stima della dose alla parete *target* e sono quelle dovute al battito cardiaco che oltre a spostare il catetere lungo l'asse del vaso, provoca anche una variazione del diametro delle coronarie dalla fase sistolica a quella diastolica. Quindi vi sono difficoltà fisiche e fisiologiche che difficilmente potranno essere risolte, ma per lo meno con questo metodo di valutazione del piano dosimetrico che qui proponiamo, si esegue un trattamento con maggior consapevolezza di ciò che riguarda l'anatomia e la morfologia del volume bersaglio d'interesse.

Per la realizzazione del confronto tra dati misurati e simulati, lo stesso *setup* sperimentale è stato implementato nel simulatore. I valori di dose ottenuti sono stati interpolati con un *fit* esponenziale della forma $D(x) = \exp(-Ax+B)$, fig 3.

Nella realtà clinica, tuttavia, non si ha a che fare con materiali omogenei, pertanto abbiamo realizzato un *setup* sperimentale che ci ha permesso di eseguire un confronto

tra i dati misurati e quelli simulati anche in presenza di disomogeneità, fig 4.

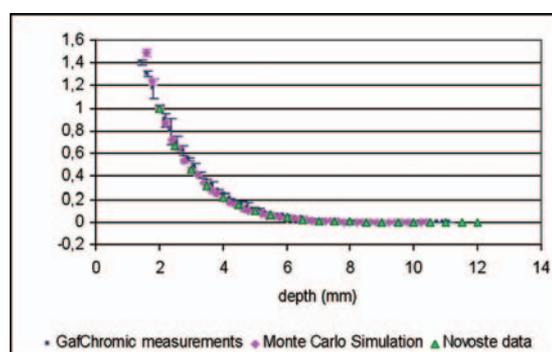


Fig. 3 – Curva di dose in profondità normalizzata a 2mm in acqua dall'asse della sorgente.

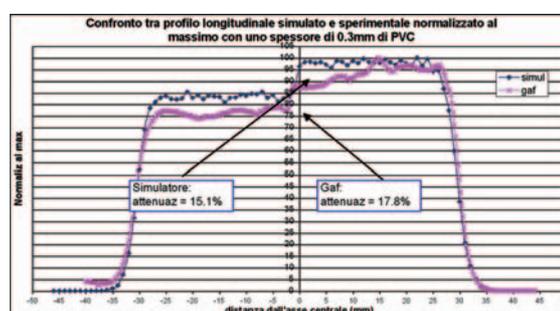


Fig. 4 – Profilo longitudinale normalizzato al valore massimo per valutare l'attenuazione dovuta allo spessore di 1.5mm di PVC con il *setup* sperimentale e con i calcoli del simulatore. L'attenuazione è pari a 13.6% per le misure con i GafChromic e pari a 16.5% per il simulatore. La differenza può essere dovuta alle variazioni di posizionamento della sorgente rispetto al gaf.

L'effetto delle disomogeneità è stato valutato anche sull'istogramma dose volume, avviando tre differenti simulazioni con stessa geometria anatomica del vaso, ma una con solo acqua all'interno della parete vasale, una con stent ma senza placca ed infine un'altra con stent e placca fibrotica (avente ricordiamo una densità pari a $1.33 \pm 0.04 \text{ g/cm}^3$). Il risultato è che all'aumentare della densità dei materiali contenuti nella parete vasale, l'area sottesa alla curva del DVH diminuisce. Dall'analisi di tutti questi risultati emerge, quindi, un fatto importante: non considerare le disomogeneità in un piano dosimetrico di Brachiterapia Endo-vascolare significa commettere un errore dell'ordine del 30% sulla stima delle dosi rilasciate sulla parete vasale, quindi un errore ben più elevato rispetto a quelli finora considerati.

Conclusioni

Presso l'Ospedale di Circolo di Varese dal marzo 2001 ad oggi sono stati trattati con il sistema Novoste 73 pazienti per restenosi intra-stent; 63 pz sono stati trattati analizzando le immagini ecografiche con il software-IVUS che negli ultimi tre anni abbiamo integrato con le varie interfacce e rispettive applicazioni. La casistica attuale si riferisce agli ultimi dati di *follow up* risalenti al dicembre 2004 e rivela un preliminare risultato: dopo 6 mesi dal trattamento brachiterapico il 59% (37) dei pazienti esaminati mostra una normale vascolarizzazione del vaso trattato, mentre per il 38% (24) dei pazienti è stata riscontrata una ri-restenosi (in prossimità dello stent o intra-stent) e del restante 3%(2) non si ha a disposizione nessun dato di *follow up*. Pertanto i risultati ci rilevano un'efficacia della Brachiterapia Endovascolare nel ridurre nel 20% dei casi l'incidenza della restenosi (riduzione percentuale che potrebbe risultare maggiore aumentando la casistica), efficacia comunque già da tempo comprovata da grandi studi multicentrici randomizzati a doppio cieco^(viii) tra cui ricordiamo lo START (con il Sistema Novoste), lo SCRIPPS e il GAMMA1 (con il sistema Best Medical e Cordis rispettivamente, entrambi con sorgenti di ¹⁹²Ir). Nonostante l'efficacia della Brachiterapia Endovascolare, ritrovata nella nostra esperienza in linea con quella ottenuta dagli studi multicentrici, sta, tuttavia, prendendo piede una nuova tecnica per ridurre l'incidenza di restenosi dopo angioplastica. Tale tecnica prevede l'impianto di un particolare stent, denominato comunemente *stent medicato* in quanto si tratta proprio di un normale stent metallico che, però, è stato rivestito con un agente farmacologico (in commercio ne esistono differenti) in grado di interferire sui processi di proliferazione neointimale. Nell'attesa degli sviluppi futuri sul trattamento delle restenosi intra-stent l'esperienza che si potrà comunque accumulare con l'impiego della Brachiterapia

Endovascolare, ci aiuterà a migliorare sempre più le tecniche e quindi ad aumentare l'efficacia del trattamento.

Bibliografia

- i M. Caccia, A. Airoidi, C. Bianchi, L. Conte, R. Novario et al, *Silicon ultra fast cameras for electron and gamma sources in medical applications*, Nuclear Physics B, **125**, 133-138, 2003.
- ii M. Caccia, M. Alemi, C. Bianchi, A. Bulgheroni, C. Cappellini, L. Conte et al, *Imaging of beta particle sources used in medical applications with position sensitive Silicon sensor*, Nuclear Instr. & Methods in Physics Research A, **525**, 294- 297, 1 June 2004.
- iii S. D. Gertz, L. W. Gimple, S. Banai et al, *Geometric remodeling is not the principal pathogenetic process in restenosis after balloon angioplasty. Evidence from correlative angiographic-histomorphometric studies of atherosclerotic arteries in rabbits*, Circulation, **90**, 3001-3008, 1994.
- iv M.J. Post, C. Borst e R.E. Kuntz, *The relative importance of arterial remodeling compared with intimal hyperplasia in lumen narrowing after balloon angioplasty*, Circulation, **89**, 2816-2821, 1994.
- v R. Wang, X.A. Li, *A Monte Carlo calculation of dosimetric parameters of ⁹⁰Sr/⁹⁰Y and ¹⁹²Ir SS sources for intravascular brachytherapy*, Med. Phys, **27**, 2528-2535, 2000
- vi N. Chair, C.R. Blackwell, B.M. Coursey et al, *Radiochromic film dosimetry: Recommendations of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group N° 55*, Med. Phys, **25**, No. 11, 2093-2115, 1998
- vii Novoste Corporation Corporate, <http://www.novoste.com>
- viii R. Waksman, *Vascular Brachytherapy for Prevention of Recurrence of In-stent Restenosis*, J. Interv. Cardiol, **12**, No. 4, 1999.

OTTIMIZZAZIONE DEL PROCESSO DI TRATTAMENTO RADIOTERAPICO DI PATOLOGIE NEOPLASTICHE CON IMMAGINI CT-PET

ALBERTO MARI

Relatore: Prof. Ettore Gadioli
Correlatore: Dr. Alberto Torresin

Introduzione

Nel lavoro presentato si descrive l'impiego delle immagini provenienti da un tomografo CT-PET all'interno del processo di pianificazione di trattamenti radioterapici nel distretto toracico. Il sistema consente di individuare i *target* per il trattamento a partire da informazioni non solo morfologiche (CT) ma anche funzionali (PET), potendo disegnarne i contorni direttamente su immagini integrate utilizzando tecniche di registrazione multimodale.

Come già evidenziato nella letteratura ⁽¹⁾, [2], [3], [4], [5], [6] e Tab.1), le informazioni provenienti da questo tipo di indagine sono risultate molto importanti nella valutazione di neoplasie per

quanto riguarda sia la loro morfologia sia la loro funzionalità. In molti casi le informazioni provenienti da questa modalità hanno prodotto una modifica sostanziale della strategia terapeutica.

Materiali e metodi

All'interno dell'Azienda Ospedaliera Niguarda Ca' Granda è presente, nella Struttura Complessa di Medicina Nucleare, un tomografo CT-PET *Biograph* della Siemens, impiegato per esami funzionali utilizzando ¹⁸F-FDG. Tale tomografo è stato connesso, oltre che all'archivio digitale aziendale, anche con la rete informatica della Struttura Complessa di Radioterapia in modo da poter impiegare le immagini multimodali CT/PET nella pianificazione radioterapica. Poiché non è stato possibile impiegare direttamente le immagini fuse dal tomografo *Biograph*, non esistendo uno standard DICOM che supporti immagini fuse, per eseguire la coregistrazione è stato utilizzato il modulo di fusione IMAGE FUSION integrato

	Nodulo (T)		Linfonodi (N)		Metastasi (M)	
	Sensibilità FDG	Specificità FDG	Sensibilità CT/FDG	Specificità CT/FDG	Sensibilità CT/FDG	Specificità CT/FDG
Kubota <i>et al.</i>	83	90				
Hubner <i>et al.</i>	100	67			-/87	-/83
Bury <i>et al.</i>	100	88				
Gupta <i>et al.</i>	93	88				
Lowe <i>et al.</i>	96	77				
Kutku <i>et al.</i>	100	100				
Dewan <i>et al.</i>	95	80				
Lowe <i>et al.</i>	92	90				
Bury <i>et al.</i>					90/90	61/98
Scott <i>et al.</i>			60/100	93/98		
Wahl <i>et al.</i>			64/82	44/81		
Patz <i>et al.</i>			43/83	85/82		
Sasaki <i>et al.</i>			65/76	87/98		
Vansteenkiste <i>et al.</i>			75/93	63/95		
Steinert <i>et al.</i>			57/89	94/99		
Guhlmann <i>et al.</i>			50/80	75/100		
Vansteenkiste <i>et al.</i>			67/67	59/97		
Tatsumi <i>et al.</i>	T > 2cm : 85		/78	-/93		
Weber <i>et al.</i>	T > 2cm : 97	T > 2cm : 80				
Grahek <i>et al.</i>	T > 1cm : 88	T > 1cm : 93				
Media	95	85	60/84	83/94	90/88	61/90

Tab1. Sensibilità e specificità di CT e ¹⁸F-FDG nella stadiazione del tumore al polmone [Giraud *et al.*]

nel TPS PLATO (*Nucletron*). Il software impiegato si basa sul metodo a *marker* esterni; questo ha comportato l'uso di reperi che fossero visibili in entrambe le modalità. Sono stati utilizzati reperi RM e CT opachi contenenti Gadolinio al 2% (*prohance*), distribuiti da *Medtronic*, modificati inserendo al loro interno circa 0.05 ml di ^{18}F FDG con una concentrazione di attività di 11 MBq/ml depositati su un piccolo pezzo di carta bibula, per renderli visibili alla PET.

PROCEDURA

Sono stati studiati, per questa indagine preliminare, 8 pazienti su 12 totali selezionati (2 non utilizzati per assenza di aree di captazione e 2 per processi infiammatori in corso). Tutti i pazienti possedevano preliminarmente una CT di centratura, eseguita il giorno stesso dell'indagine PET, sulla quale il radioterapista aveva disegnato il PTV e il fisico aveva proceduto alla pianificazione. Le immagini CT sono state acquisite con spessore di strato 5 mm e *pitch* 1 su un volume esteso circa 20 cm in direzione cranio-caudale. Per l'acquisizione CT/PET ai pazienti sono stati iniettati 260 MBq di ^{18}F FDG un'ora prima dell'esame; su di essi sono stati posizionati i reperi per la centratura radioterapica (un filo metallico lungo la linea mediana del torace e due laterali) e 6 reperi per la fusione (2 anteriori, 2 posteriori, 2 laterali) disposti in modo che i punti impiegati per la coregistrazione delimitassero tutto l'eventuale volume da irradiare. Dovendo simulare fedelmente la geometria di trattamento su LINAC in modo da garantire riproducibilità e accuratezza per tutte le irradiazioni, anche nell'acquisizione di immagini CT/PET si è reso necessario sovrapporre al lettino concavo del tomografo una tavola in modo da avere una superficie piatta come quella del lettino dell'acceleratore. Sono state acquisite le immagini con i seguenti parametri:

- immagini PET: matrice di ricostruzione 512x512, ricostruzione iterativa con due iterazioni e 8 *subsets*, spessore strato 2.4mm, tempo di acquisizione 5 min/per letto;
- immagini CT: stessi parametri della CT di centratura.

Le immagini sono state poi inviate all'archivio PACS dell'Ospedale e al TPS PLATO (*Nucletron*) che riceve

immagini in formato DICOM e le converte in un formato proprietario per poter eseguire la fusione e la pianificazione. Individuati i bordi esterni e i *marker* è stata realizzata la fusione. La verifica della correttezza della fusione è stata eseguita visivamente, facendo scorrere le immagini CT su quelle PET, valutandone la sovrapposizione e la corrispondenza con quelle fuse dal tomografo *Biograph* inviate al PACS in formato DICOM SC e visualizzate via WEB. I PTV sono stati disegnati dal radioterapista sulle immagini coregistrate e sono stati applicati i protocolli standard per la segmentazione delle disomogeneità e per la pianificazione dosimetrica.

Una volta eseguito il piano sono state effettuate le seguenti analisi: valutazione della variazione dei volumi dei PTV ricavati dalla CT/PET rispetto alla CT; applicazione del piano di trattamento, ricavato da CT, su *target* ricavato da CT/PET e valutazione del DVH; valutazione di *geographic misses* intesa come spostamento dell'isocentro del piano di trattamento. Nella Fig. 1 viene mostrato il flusso di lavoro della procedura elaborata.

PROBLEMATICHE

Nell'implementazione di questo protocollo si sono dovute affrontare alcune problematiche che hanno riguardato soprattutto la connessione tra le differenti apparecchiature. Inoltre si sono avute difficoltà nella visualizzazione delle immagini PET da parte del TPS, essendo quest'ultimo sviluppato principalmente per pianificazione con immagini CT ed MR. E' stato pertanto necessario modificare

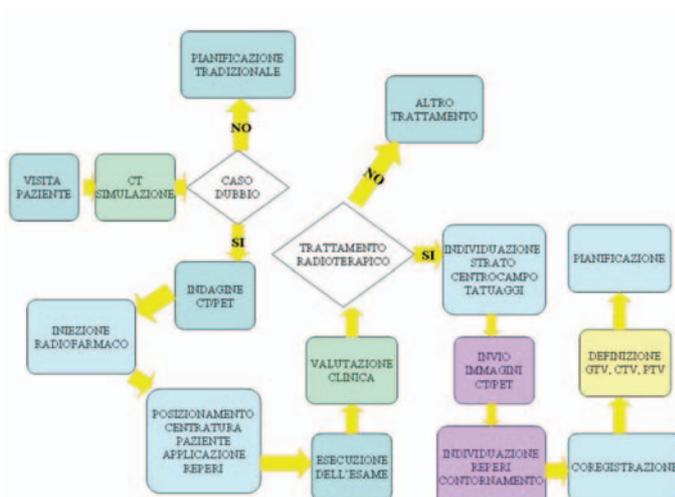


Fig. 1 - Flusso di lavoro per la pianificazione radioterapia utilizzando immagini CT/PET coregistrate

le impostazioni dei parametri del sistema (finestra e LUT) per visualizzare correttamente le immagini PET. E' stato infine necessario ottimizzare la qualità delle immagini PET per permettere una corretta definizione dei *target*. Pertanto le immagini PET sono state ricostruite con matrice 512x512 (rispetto a 128x128 del protocollo clinico normalmente impiegato), in modo da avere una dimensione del pixel come quella della CT; tale scelta consente di ottenere un rumore clinicamente accettabile e tempi di rielaborazione sostenibili (<20min)^{[7], [8]}.

Risultati

I volumi del CTV e del PTV disegnati tenendo conto delle informazioni ottenute con ¹⁸F-FDG, differiscono in media di circa il 25 % rispetto a quelli ricavati dalla sola CT (Fig. 2). In tre casi la variazione è stata superiore al 50%. Non è stato riscontrato un andamento unilaterale nella variazione delle dimensioni del *target*. Sono stati inoltre riscontrati significativi errori di "geographic missing". Nel 50% dei casi si è dovuto modificare il piano di trattamento variando la geometria di irradiazione per più del 20% delle dimensioni iniziali o degli angoli di ingresso. Nella Fig. 3 viene rappresentata la percentuale di dose all'interno del PTV rispetto alla dose nel *target* ottenuto dalle immagini CT/PET sulla base delle impostazioni dai piani ricavati dalle immagini CT. Come si può notare nei pazienti 2, 3, 7 e 8 più del 10% del PTV viene irradiato con una dose inferiore al 90% di quella prescritta.

Trattandosi di una procedura ancora in fase di sperimentazione e di possibile inserimento nei protocolli standard sono state svolte anche una serie di valutazioni del

tempo di occupazione dell'apparecchiatura e del tempo in cui è impegnato il personale. Sono state effettuate inoltre valutazioni di dose all'operatore tenendo conto che, rispetto ad un normale esame PET il tempo di permanenza dell'operatore in prossimità del paziente è aumentato per il posizionamento, la centratura e l'applicazione dei *marker*; la stima di dose all'operatore ottenuta è di circa 7 μ Sv/pz.

Discussione

L'utilizzo di immagini PET influenza la definizione del PTV e di conseguenza la scelta del trattamento radioterapico. Nel caso di trattamenti di precisione ad alte dosi con ripidi gradienti, la migliore definizione del *target* diventa fondamentale e la metodica presentata consente di migliorare l'individuazione della neoplasia, riducendo gli errori ad essa associati nonché la variabilità interosservatore^[5]. In tale ambito si deve precisare che il *target* individuato dall'indagine PET comprende i movimenti interni dell'organo e quindi fornisce un'indicazione di CTV + *Internal Margins*^[9]. Da un punto di vista operativo è stata resa evidente la necessità che tutte le apparecchiature impiegate supportino il formato DICOM, e in particolare la necessità che venga definita in tempi brevi una classe DICOM che gestisca le immagini fuse. L'aumento dell'impegno organizzativo e della dose agli operatori sembra essere giustificato da un più efficace trattamento radioterapico: nel caso delle neoplasie polmonari da noi valutate, è quantificabile un miglioramento del piano per il 30% circa dei pazienti. Questo tipo di metodica, compatibilmente con le caratteristiche diagnostiche delle apparecchiature può essere ovviamente applicato

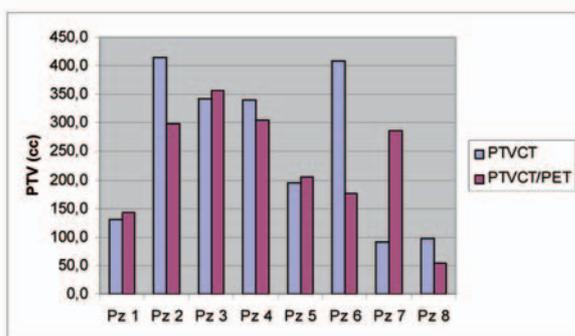


Fig. 2 Volumi dei PTV di tutti i pazienti basati su dati CT e CT/PET

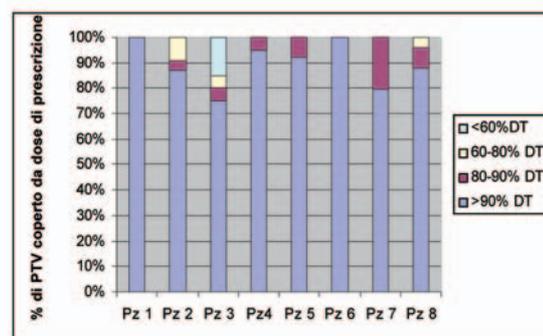


Fig. 3 DVH per i PTV_{CT/PET} prodotti dal piano elaborato per i PTV_{CT} per ciascun paziente

anche ad altri distretti corporei consentendo il miglioramento del trattamento^[6].

Bibliografia

- [1] Kiffer, J.D.; Berlangieri, S.U.; Scott, A.M.; et al. The contribution of 18 F-fluoro-deoxyglucose positron emission tomographic imaging to radiotherapy planning in lung cancer. *Lung cancer* 19:167-177; 1998.
- [2] Nestle, U.; Walter, K.; Schmid, S.; et al.:18-F-Deoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) for the planning of radiotherapy in lung cancer: high impact in patients with atelectasis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 44:593-597; 1999.
- [3] Munley, M.T.; Marks, L.B.; Scarfone, M.S.; et al. Multimodality nuclear medicine imaging in radiation treatment planning for lung cancer: challenges and prospects. *Lung Cancer*. 23:105-114;1999.
- [4] Vanuytsel, L.J.; Vansteenkiste J.F., Stroobants, S.; et al. The impact of 18-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET) lymph node staging on the radiation treatment volumes in patients with non small cell lung cancer. *Radiother Oncol* 55:317-324; 2000.
- [5] Mah K, Caldwell CB, Ung YC, Danjoux CE, Balogh JM, Ganguli SN, Ehrlich LE, Tirona R. The impact of (18)FDG-PET on target and critical organs in CT-based treatment planning of patients with poorly defined non-small-cell lung carcinoma: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2002 Feb 1;52(2):339-50.
- [6] Ciernik IF, Dizendorf E, Baumert BG, Reiner B, Burger C, Davis JB, Lutolf UM, Steinert HC, Von Schulthess GK. Radiation treatment planning with an integrated positron emission and computer tomography (PET/CT): a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Nov 1;57(3):853-63.
- [7] Tesi di laurea in Fisica di Enrico Clementel. Relatore Interno: Birattari C.; Relatore Esterno: Torresin A. *Caratterizzazione e Ottimizzazione all'utilizzo di un tomografo PET/CT*. Università degli Studi di Milano, Facoltà di Scienze, Corso di laurea in Fisica, /03/2005
- [8] Zanni D., Clementel E., Bergantin A, Torresin A, Pedrolì G., Rossetti C. Characterisation and optimisation of PET/CT system. *The Quarterly Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, Vol. 48, suppl 1 to issue n.3, pg. 155, 09/2004.
- [9] Caldwell C.B., Mah K., Skinner M. and. Danjoux C.E. Can PET provide the 3D extent of tumor motion for individualized internal target volumes? A phantom study of the limitations of CT and the promise of PET. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003 Apr 1;55(5):1381-93

CARATTERIZZAZIONE DI RIVELATORI MOSFET PER DOSIMETRIA DI FASCI DI ELETTRONI AD ALTA DOSE PER IMPULSO IMPIEGATI IN RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA

VALERIA PIAZZI

Relatore: Prof. Ettore Gadioli

Correlatore: Dr. Mario Ciocca

Il presente lavoro ha avuto come scopo la caratterizzazione dei rivelatori MOSFET, nella tipologia standard e micro, per fasci di elettroni ad alta dose per impulso erogati dagli acceleratori mobili per radioterapia intraoperatoria Novac7 e Liac, installati presso l'Istituto Europeo di Oncologia. Il Novac7 e il Liac producono fasci pulsati di elettroni con una frequenza rispettivamente di 5 Hz e 10-20 Hz, caratterizzati da valori molto alti di dose per impulso che raggiungono valori massimi di 8-9 cGy/impulso, di ben due ordini di grandezza maggiori di quelli relativi agli acceleratori convenzionali. Ne risulta quindi che, per eseguire la dosimetria su questi fasci, non possono essere utilizzati i protocolli standard, quali il documento IAEA 398^[1] o AAPM TG-51^[2], che raccomandano l'uso di camere a ionizzazione tarate, in quanto esse non sono uno strumento idoneo a causa dell'incertezza nella determinazione del fattore di ricombinazione ionica^[3]. La necessità di approntare una procedura di determinazione della dose che risulti affidabile e al tempo stesso agevole e in tempo reale per i due acceleratori lineari mobili dedicati alla IORT ci ha spinto ad effettuare un'analisi approfondita sulle caratteristiche dosimetriche dei rivelatori MOSFET per quei tipi di fasci.

I rivelatori MOSFET sono costituiti da un transistor ad effetto di campo; in particolare, si tratta di un MOSFET in accumulazione a canale p. La regione attiva del dosimetro (fig. 1) è la struttura MOS (Metallo del gate, Ossido dell'isolante, Semiconduttore del canale di conduzione che separa due regioni fortemente drogate di tipo p, chiamate *source* e *drain*). Il MOSFET, durante l'uso, attraversa ciclicamente due stati definiti di "lettura" e di "bias"; il primo viene sfruttato per leggere la dose accumulata, il secondo viene utilizzato al momento dell'irradiazione. Attualmente, vengono commercializzati due tipi di dosimetri MOSFET che si differenziano per le dimensioni fisiche.

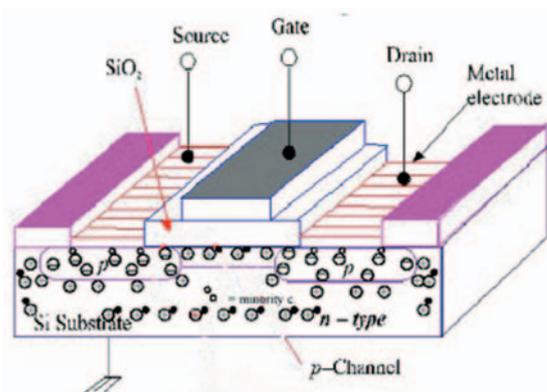


Figura 1: Schematizzazione della regione attiva del MOSFET

Per il presente lavoro si è utilizzato sia il MOSFET standard (TN-502-RD Thomson & Nielsen Electronics, Canada), che il microMOSFET (TN-502-RDM), che, come indica pure il nome commerciale, ha dimensioni fisiche più piccole, circa la metà. Per entrambi l'area attiva risulta essere pari a 0.04 mm^2 con uno spessore dell'ordine del mm. Il sistema di lettura per i dosimetri MOSFET consiste di un lettore digitale "Autosense™ Patient Dose Verification System" (TN-RD-20) e di un alimentatore "Dual Sensitivity Bias Supply" (TN-RD-22) a cui sono connessi i rivelatori. La configurazione dell'alimentatore è duplice, poiché a seconda della tensione di polarizzazione applicata a un gate del rivelatore, si può scegliere se lavorare in alta sensibilità, quando la tensione applicata è di 15 V, o in sensibilità standard, quando la tensione è di 5 V. Questa scelta si riflette sulla vita del rivelatore, poiché la capacità di dose massima accumulabile, se si utilizza la sensibilità standard (1 mV/cGy circa) è di 200 Gy, se invece si lavora in alta sensibilità (2.7 mV/cGy circa) è di 70 Gy. Per questo lavoro di tesi si è scelto di lavorare in sensibilità standard, date le alte dosi in gioco erogate nei trattamenti, fino a circa 20 Gy.

Si è verificato che i rivelatori MOSFET hanno una risposta lineare con la dose e riproducibile entro valori di incertezze dipendenti dalla dose di calibrazione. In questo studio si è scelto di operare tarando il MOSFET a una dose di 5 Gy, alla quale è corrisposta un'incertezza dell'1%. La lettura del rivelatore si è dimostrata essere indipendente dall'energia del fascio e dalla temperatura con cui si è operato. I rivelatori sono stati

calibrati in termini di dose in acqua per confronto con una camera a ionizzazione piatta di tipo Markus (PTW Freiburg tipo 23343-1914) connessa a un elettrometro UNIDOS (PTW Freiburg tipo 10434) sotto un fascio di elettroni erogato dall'acceleratore lineare convenzionale (Varian Clinac 2100 C7D).

Si è in seguito evidenziato (fig. 2) che il rivelatore MOSFET ha una risposta anisotropa quando utilizzato per misure in superficie, in particolare se lo si espone in configurazione 0° (corrispondente al lato piatto del rivelatore), mentre l'anisotropia è accettabile se l'esposizione avviene in configurazione 180° (corrispondente al lato curvo).

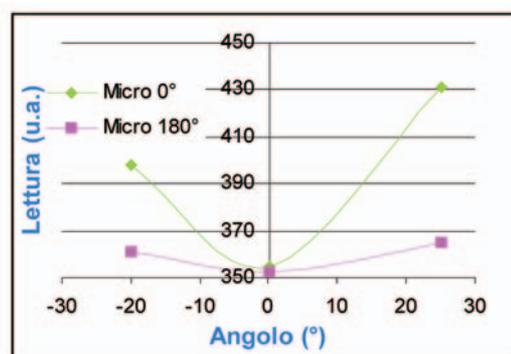


Figura 2: Dipendenza dal lato di esposizione del microMOSFET

Si è indagata successivamente l'affidabilità dei rivelatori MOSFET per la determinazione della dose per impulso, confrontando i risultati con i valori ottenuti con i dosimetri di Fricke e con quelli ottenuti con le pellicole radiocromiche; si è concluso che il MOSFET standard può essere una valida alternativa per effettuare i controlli di qualità sulla stabilità della dose per impulso. Da questo studio, si è evidenziato il fatto che il microMOSFET ha una dipendenza dalla dose per impulso maggiore rispetto a quello standard, in particolare modo questa dipendenza diventa più forte per alte dosi per impulso (tabella 3).

Il microMOSFET, sebbene molto più costoso dello standard, è stato comunque valutato essere un rivelatore adatto per la verifica dei trattamenti intraoperatori grazie alle sue dimensioni ridotte, che comportano una perturbazione del campo limitata, e alla lettura dell'informazione diretta di dose su paziente. Si è pertanto messa a punto una procedura che permettesse il suo impiego in

	Liac				Novac7		
	d = 10 cm 0°						
	10 MeV	8 MeV	6 MeV	4 MeV	9 MeV	7 MeV	5 MeV
Riferimento (cGy/N _{imp})	2,81	1,17	0,5	0,24	3,889	3,308	2,461
MOSFET	1%	2,5%	1%	-1%	4,5%	4%	3,5%
microMOSFET	5% (2%-8%)	2%	0%	-2%	8,5% (6%-10%)	9%	8%

Tabella 3: Dipendenza dalla dose per impulso per MOSFET e microMOSFET

dosimetria *in vivo* e il risultato è stato la determinazione di fattori correttivi da apportare alla lettura del rivelatore. Sono stati ottenuti i fattori correttivi per la dose per impulso, per la lettura in superficie del rivelatore e per la dose accumulata. Per limitare l'effetto di anisotropia in superficie, si è deciso di esporre il rivelatore in configurazione 180°.

Dovendo operare sul letto chirurgico sterile, si è scelto di inserire il microMOSFET all'interno di un catetere sottile e sterilizzabile e si è verificato che ciò non perturbasse il campo di trattamento in maniera significativa.

Questa procedura è stata poi oggetto di validazione attraverso dosimetrie *in vivo* su 42 pazienti affette da carcinoma mammario unifocale allo stadio iniziale che si sottoponevano all'operazione di quadrantectomia seguita dall'irradiazione intraoperatoria; i risultati ottenuti hanno dimostrato la fattibilità e l'affidabilità della procedura di messa a punto, determinando uno scarto medio tra la dose attesa e quella misurata pari a 0,7% con un'incertezza complessiva stimata del 3,5%. Questi valori sono stati successivamente confrontati con quelli ottenuti in uno studio analogo effettuato in precedenza con pellicole radiocromiche^[4]. È stato dimostrato che i risultati conseguiti con i microMOSFET sono almeno paragonabili a quelli ottenuti con le pellicole radiocromiche (tabella 4), con il vantaggio, però, di fornire un risultato di dose in tempo reale, anziché differito di 1-2 giorni.

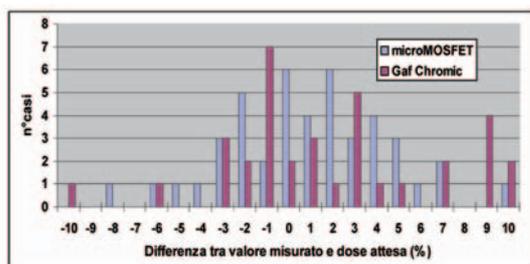


Tabella 4: istogramma relativo allo studio di dosimetria *in vivo* con microMOSFET e Gaf-Chromic

L'ulteriore sviluppo futuro dell'uso di questi piccoli rivelatori per la dosimetria *in vivo* potrà portare alla definizione di un livello di azione, cioè in corso di trattamento IORT, quale una correzione delle UM erogate, qualora lo scarto tra la dose attesa e dose misurata risulti eccedere il valore prestabilito. Tale valore potrebbe essere definito al $\pm 6\%$ corrispondente a 1,5 deviazioni standard. Nel caso inoltre che si verificano scarti consecutivi superiori al 10%, è possibile prevedere, entro il più breve tempo possibile, un controllo straordinario sulla stabilità di erogazione della dose per impulso.

La dosimetria *in vivo* con rivelatori microMOSFET può dunque rappresentare un'importante procedura di controllo della qualità del trattamento intraoperatorio, soprattutto in considerazione del fatto che questo tipo di tecnica sta subendo un forte incremento dell'impiego su larga scala e dell'alta dose erogata in una singola frazione.

Bibliografia

- [1] "Absorbed dose determination in external beam radiotherapy: an international code of practice for dosimetry based on absorbed dose to water" IAEA Technical Reports n°398, Vienna 2000.
- [2] "AAPM's TG-51 protocol for clinical reference dosimetry of high energy photon and electron beams" AAPM, *Med. Phys.* 26, 1847-1870
- [3] "The saturation loss for plane parallel ionization chamber at high dose per pulse value" A. Piermattei, S. Delle Canne *et al.*, *Phy. Med. Biol.* 45, 1869-1883, 2000
- [4] "In vivo dosimetry using radiochromic films during intraoperative electron beam radiation therapy in early-stage breast cancer". Ciocca, R. Orecchia *et al.*, *Radiotherapy and Oncology* 69, 285-289, 2003
- [5] "Performance characteristic of a microMOSFET as an *in vivo* dosimeter in radiation therapy" R:Ramaseshan, K.Kohli *et al.*, *Phy. Med. Biol.* 49, 4031-4048.

ANALISI DELLA QUALITÀ FISICA E INDICATORI DI DOSE NELLA DIAGNOSTICA PER IMMAGINI NELL'AMBITO DELLA PATOLOGIA CORONARICA

FEDERICA SAIANI

Relatore: Prof. E. Gadioli

Scopo di questa ricerca sperimentale è caratterizzare e confrontare, dal punto di vista della qualità fisica dell'immagine e della dose al paziente, due procedure cardioangiografiche, quali la TC multibanco e l'angiografia digitale. Le apparecchiature utilizzate sono la TC multibanco Siemens Somatom Sensation 16 (16 × 0.75 mm e tempo di rotazione 0.5 s) e l'angiografo digitale Philips Integris 3000. In particolare, si è voluto analizzare l'immagine radiologica prodotta nelle diverse metodiche in termini di parametri soggettivi e oggettivi; per quanto concerne la TC multibanco sono state eseguite misure di risoluzione ad alto e basso contrasto, di risoluzione spaziale lungo la direzione dell'asse di rotazione del tubo, di uniformità e di linearità; si è proceduto inoltre alla costruzione di curve contrasto dettaglio. Per quanto riguarda invece l'angiografia digitale, sono state eseguite misure di risoluzione ad alto e a basso contrasto, di uniformità spaziale (valutazione della distorsione spaziale) e di linearità di contrasto; anche in questo caso si è proceduto alla costruzione di curve contrasto dettaglio.

A tal fine, per entrambe le apparecchiature, sono stati impiegati oggetti test per determinare le grandezze sopraelencate in funzione di varie tecniche di acquisizione e di varie condizioni simulanti la pratica clinica.

Sia per l'esame diagnostico TC che per l'angiografia digitale, è stata valutata la dose erogata dalle apparecchiature; ciò ha consentito di corredare l'indagine diagnostica in termini di dose al paziente: per quanto riguarda la TC, è stata valutata la dose equivalente a cuore e polmoni mediante utilizzo di rivelatori a termoluminescenza (TLD 100) alloggiati in un fantoccio antropomorfo tipo RANDO; per l'angiografia digitale sono state eseguite misure di dose al paziente per immagine.

L'apparecchiatura TC multibanco

L'apparecchiatura TC multibanco è stata caratterizzata valutando parametri geometrici, di qualità dell'immagine e dosimetrici.

Per caratterizzare l'apparecchiatura TC multibanco in condizioni cliniche è stato utilizzato il fantoccio *ACR CT accreditation phantom 464*, Gammex RMI; il fantoccio permette di analizzare:

- Numero CT
- Spessore dello strato
- Risoluzione spaziale a basso contrasto
- Uniformità
- Risoluzione spaziale ad alto contrasto

Con tale fantoccio sono state eseguite cinque acquisizioni:

- Testa Adulto, 120 KV, modalità assiale
- Addome adulto 1, 140 KV, modalità assiale
- Addome adulto 2, 120 KV, modalità spirale
- Protocollo cardiaco 1, 120 KV, modalità spirale, simulatore elettronico di paziente ritmo 60 battiti/min
- Protocollo cardiaco 2, 120 KV, modalità spirale, simulatore elettronico di paziente ritmo irregolare

Sono state eseguite le seguenti misure di dose:

- Indici di dose
- Dose al paziente per un esame clinico di cardioangio CT, mediante TLD inseriti in fantoccio RANDO.

Per le misure di qualità dell'immagine, abbiamo realizzato un fantoccio simulante il cuore e le arterie coronarie con placche calcifiche e fibrotiche, rispettivamente in PVC (densità pari a 1.45 g/cm³) e in silicone (densità pari 1.2 g/cm³), con acqua e con mezzo di contrasto.

Le immagini sono state acquisite con protocollo cardiaco e simulatore di paziente.

Per quanto riguarda la caratterizzazione dell'apparecchiatura TC multibanco, la valutazione del numero CT, dell'Uniformità e del Rumore è stata eseguita ripetendo 10 volte le misure.

Nelle Tabelle 1, 2 e 3 vengono presentati i risultati della valutazione del numero CT, del rumore e dell'uniformità per la collimazione 5c5.

Strato	Media	Varianza
1	-1.64	0.08
2	0.70	0.07

Tabella 1: Valutazione numero CT con collimazione 5c5

Strato	Media	Varianza
1	3.08	0.01
2	3.05	0.05

Tabella 2: Valutazione Rumore con collimazione 9c1.5

Strato	Media	Varianza
1	0.40	0.08
2	-1.16	0.06

Tabella 3: Valutazione Uniformità con collimazione 9c1.5

Le misure di risoluzione a basso contrasto e di linearità hanno portato ai seguenti risultati:

Rilevabilità a basso contrasto: il minimo dettaglio che il sistema riesce a risolvere è compreso fra 1.5 e 3 mm, per un contrasto nominale compreso fra 0.7% e 0.9%.

Linearità: l'indice di correlazione tra numero CT e densità elettronica risulta pari a 0.991.

La caratterizzazione mediante il fantoccio Gammex 464-RMI ha fornito risultati in modalità assiale molto simili per le due acquisizioni.

Le acquisizioni in modalità spirale hanno fornito risultati confrontabili; non si è riscontrata variazione fra le acquisizioni con simulatore di paziente a ritmo regolare e quelle con simulatore di paziente a ritmo irregolare.

Rispetto alle misure in modalità assiale, migliora la valutazione del numero CT e la risoluzione a basso contrasto.

Le misure di dose hanno condotto ai seguenti risultati:

CTDI in aria: tale parametro è risultato entro i limiti di tolleranza.

Rapporto dose assiale/dose spirale: tale rapporto ha un'ottima correlazione con il valore del pitch.

Misure di dose equivalente: la dose equivalente a cuore e polmoni è rilevante, rice-

vedo essi un dose media pari rispettivamente a 69.1 mGy e 77.9 mGy.

Le misure di qualità dell'immagine effettuate con il fantoccio simulante il cuore e le arterie coronarie sono riassunte nelle Figure 1 e 2: in esse sono mostrati i profili effettuati sulle immagini TC del fantoccio simulante il cuore e le arterie coronarie.

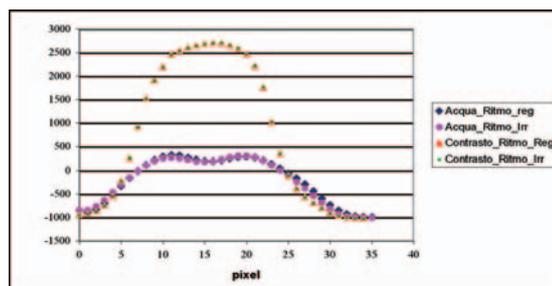


Figura 1: Profili lungo una placca in PVC con e senza mezzo di contrasto

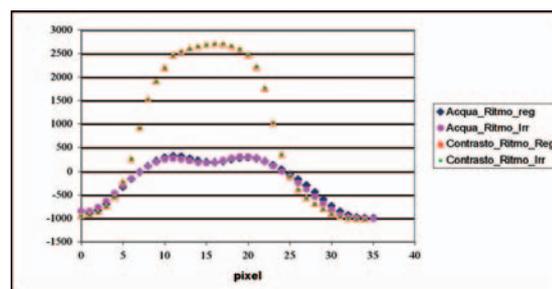


Figura 2: Profili lungo una placca in Silicone con e senza mezzo di contrasto

L'angiografo digitale

L'angiografo digitale è stato caratterizzato valutando parametri di qualità dell'immagine e dosimetrici.

L'angiografo digitale è stato inoltre caratterizzato mediante i seguenti fantocci Leeds TOR:

- TOR CDR (risoluzione spaziale ad alto e basso contrasto)
- TO.10 (curva contrasto dettaglio)
- TOR 18 FL (valutazione risoluzione a basso contrasto)

Le misure di dose per l'angiografo digitale sono state eseguite in termine di dose in ingresso al paziente (ESD) per immagine.

È stato utilizzato un fantoccio in plexiglas con spessore pari a 18 cm, al fine di simulare la presenza del paziente; le acquisizioni sono state effettuate in modalità automatica.

Anche per l'angiografo digitale sono state eseguite le misure di qualità dell'immagine con il fantoccio simulante il cuore e le arterie coronarie con mezzo di contrasto. Il fantoccio è stato acquisito in modalità automatica.

I risultati della caratterizzazione dell'angiografo sono i seguenti:

Risoluzione di contrasto: per la risoluzione a basso contrasto è visibile l'inserito da 0.5 lp/mm con concentrazione di iodio pari a 10 mg/cm³.

Linearità di contrasto: il coefficiente di correlazione fra segnale e concentrazione di iodio dei dettagli è pari a 0.961.

Risoluzione ad alto contrasto:

- orientazione mira a 0°: si visualizzano 1.2 lp/mm
- orientazione mira a 45°: si visualizzano 1.4 lp/mm
- orientazione mira a 90°: si visualizzano 1.2 lp/mm

Le misure di dose per l'angiografo hanno fornito un risultato pari 0.15 mGy/immagine, in condizioni cliniche, con 12.5 frame/s, in proiezione Postero-Anteriore e in modalità automatica.

I risultati delle misure effettuate con i fantocci TOR hanno fornito i seguenti risultati:

TOR CDR: sono visibili tutti dischi da 5.6 mm di diametro;

TO.10: in figura 3 è mostrata la curva contrasto-dettaglio;

TOR 18 FL: il minimo contrasto visibile è pari a 1.1 %, per una dimensione del dettaglio pari a 11.1 mm.

Le misure di qualità dell'immagine effettuate con il fantoccio simulante il cuore e le arterie coronarie sono riassunte nelle Figure 4 e 5: in esse sono mostrati i profili effettuati sulle immagini acquisite con l'angiografo del fantoccio simulante il cuore e le arterie coronarie.

L'utilizzo del mezzo di contrasto in angiografia aumenta la risoluzione di contrasto, diversamente dalla TC, per la quale essa diminuisce.

La TC rappresenta una procedura meno invasiva dell'angiografia, ma per il momento non è in grado di fornirci informazioni sull'interno dei vasi in presenza di placche e qualora il loro diametro sia di dimensioni troppo piccole.

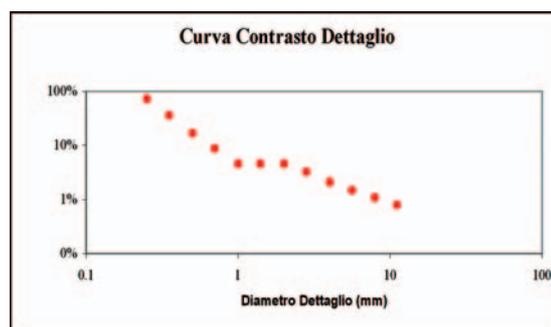


Figura 3: Curva contrasto-dettaglio costruita con il fantoccio TO.10

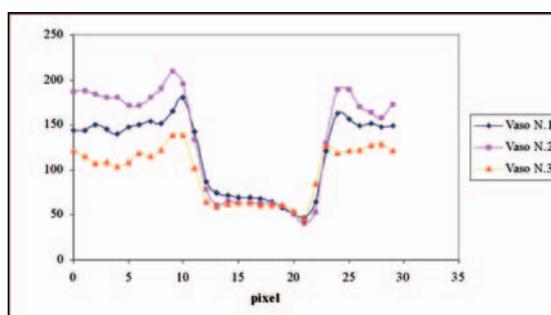


Figura 4: Profili di 3 vasi senza placche

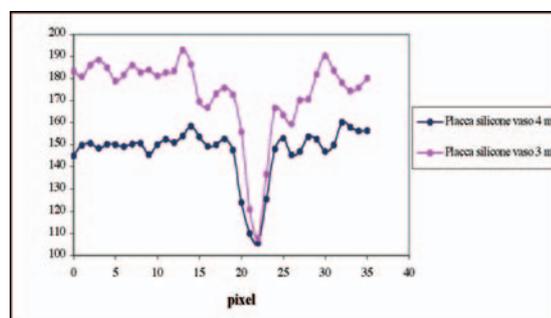


Figura 5: Profili di due vasi con placca in silicone e diametro interno pari a 3 e 4 mm

Le misure di qualità dell'immagine hanno mostrato che il simulatore di paziente non introduce modifiche nelle immagini, se utilizzato con ritmo irregolare.

In sintesi, potremmo affermare che l'angiografia permette di vedere l'interno dei vasi con diametro così piccolo, da non essere visibili alla TC multibanco. La TC multibanco, se utilizzato con protocollo cardiaco, impartisce dosi ai pazienti non trascurabili. L'angiografia impartisce dosi non trascurabili anch'essa, ma non tali da produrre effetti deterministici.

STUDIO DI FATTIBILITÀ SULL'IMPIEGO DI UN SISTEMA PORTALE PER LA DOSIMETRIA IN IMRT

CLAUDIO STUCCHI

Relatore: Prof. Ettore Gadioli
Correlatore: Dr. Emanuele Pignoli

Premesse e obiettivi dello studio

Presso l'Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori di Milano, i trattamenti con tecnica IMRT sono realizzati con l'acceleratore lineare ELEKTA Precise (*Elekta Limited*, Crawley, West Sussex, U.K.), dotato di un collimatore multilamellare (MLC) costituito da 40 coppie di lamelle che consente una modulazione dei fasci con tecnica "step and shoot"; il sistema per la pianificazione dei trattamenti (TPS) con intensità modulata attualmente disponibile è il sistema PLATO (Nucletron B.V. AX Veenendaal, The Netherlands), il quale è dotato di specifici moduli sia per la pianificazione inversa (*ITP-lightning*) sia per scomporre le fluenze teoriche in una serie di campi statici (segmenti).

La verifica pre-clinica [1] dei trattamenti è, attualmente, eseguita mediante una dosimetria puntuale con camere a ionizzazione (microcamere) unita alla film dosimetria. L'impiego dei film per la dosimetria, pur rimanendo il sistema dosimetrico migliore per la verifica dei trattamenti, comporta in generale una serie di difficoltà, quali il tempo richiesto per l'esposizione, sviluppo e digitalizzazione delle immagini.

Il presente lavoro è finalizzato allo studio del sistema digitale per l'acquisizione delle immagini di verifica del paziente (*Electronic Portal Imaging Device EPID*), di cui l'acceleratore ELEKTA Precise è dotato (*iViewGT*), per un possibile impiego nella verifica delle singole mappe di dose dei campi ad intensità modulata e per l'esecuzione di alcuni Controlli di Qualità sull'acceleratore lineare,

come ad esempio la verifica dell'allineamento delle lamelle.

Materiali e Metodi

L'EPID *iViewGT* [2] è costituito essenzialmente da due parti (Fig.1):

- piastra di rame + lastra di grafite (non sono noti gli spessori dei due materiali).
- *Flat Panel Detector (FPD)* a rivelazione indiretta composto da:
 - Schermo fluorescente ad azione rapida *Kodak-LANEX Fast* di Ossisolfuro di Gadolinio attivato al Terbio ($Gd_2O_2S:Tb$).
 - Pellicola che attenua la luce emessa dallo schermo fluorescente (non è noto lo spessore)
 - Matrice sensibile di Silicio Amorfo Idrogenato ($a-Si:H$).

Il sensore nell'EPID *iViewGT* è inserito fra materiali diversi, in una condizione (Fig.1 a sinistra) che in Dosimetria è detta di Fantoccio; ci si chiede pertanto:

- a quale profondità dalla superficie si trova il suo "punto di misura"?
- è possibile esprimerla in maniera equivalente, ad es. come profondità d'acqua?

Il sensore elementare o pixel del FPD consiste [3] di due componenti (Fig.1 a destra):

- Fotodiodo (*Charge collector electrode*) con efficienza quantica ottica del 75% a 550 nm (luce verde);
- TFT (*Thin Film Transistor*) per l'invio della carica elettrica raccolta.

L'immagine prodotta dall'EPID *iViewGT* ha un'area attiva di circa 26 cm × 26 cm all'isocentro (SAD=100cm) e contiene 1024 × 1024 sensori elementari. Un *frame*, consiste di 1024 linee, e il tempo necessario per acquisirne uno completo è di 320 ms.

Per formare l'immagine si assegna, a ciascun pixel, un livello di grigio compreso nell'intervallo 0÷65535 (16 bit) e proporzionale al valor medio delle cariche raccolte dai TFT,

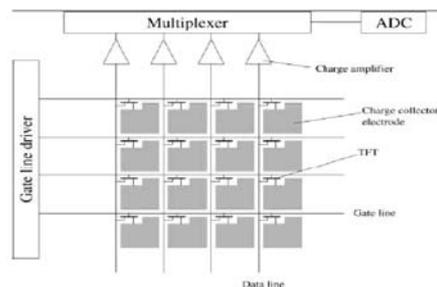
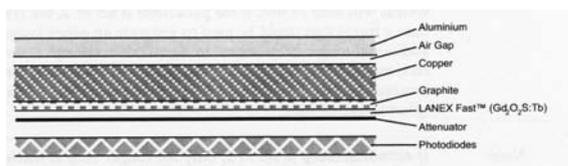


Fig.1. a sinistra: EPID_Elekta_iViewGT: si osservi la composizione a "fantoccio"; a destra schema elettrico di un FPD "indiretto"

ogni 320 ms, durante l'irradiazione. La risoluzione è di 4 pixel/mm con un *pixel aspect ratio* (lato maggiore/lato minore) unitario.

L'immagine *iViewGT* così come appare a video è una rappresentazione della matrice dei valori di carica accumulata nei TFT, secondo una *Look-Up Table (LUT)* scelta dal costruttore (Elekta). Nell'assegnazione dei livelli di grigio, allo "sfondo" dell'immagine è attribuito il massimo valore consentito: $(2^{16} - 1) = 65535$. È noto invece che in una immagine radiologica lo "sfondo" ha un preciso significato fisico: valori dosimetrici prossimi allo zero. Più in generale i valori dei livelli di grigio devono essere rappresentativi della carica elettrica rilasciata dalla radiazione in quel pixel.

In questo lavoro di tesi si è scelto di operare su ogni valore di pixel (P) nel seguente modo:

$$(65535 - P)$$

Si osservi che questa operazione non è una semplice inversione dei livelli di grigio.

Con il *software* fornito dalla ditta Elekta insieme all'*iViewGT*, non è possibile risalire alla carica accumulata dai TFT: pertanto non è possibile stabilire una curva Segnale-Dose [5]. Ne consegue che il possibile impiego dosimetrico per l'EPID *iViewGT* è come dosimetro relativo. In qualità di dosimetro relativo, la risposta dell'EPID è stata confrontata con la risposta di un fantoccio ad acqua servocomandato (Scanditronix RFA300) normalmente utilizzato nelle misure di dose relativa.

Riportando in grafico tutti i profili rilevati sorge il problema di quantificare l'accordo fra le possibili coppie di curve formate dal Profilo *iViewGT* e da uno dei Profili in Acqua.

Il metodo da noi adottato determina la retta di regressione fra l'insieme delle quote dei profili di Dose in Acqua misurati con il fantoccio RFA e l'insieme delle corrispondenti quote dei profili dei valori dei pixel presi dall'immagine dell'EPID.

La condizione "ideale" è quella di una retta bisettrice del quadrante cartesiano:

- Coefficiente angolare della retta $b=1$ ovvero il parametro $(b-1) = 0$
- Intercetta $a = 0$

Il punto di misura "acqua equivalente" risulta determinato se esiste una profondità d'acqua tale che gli intervalli di confidenza dei due parametri $[a$ e $(b-1)]$ contengano il valore zero.

Noto il punto di misura, lo studio è proseguito con la valutazione di due impieghi pos-

sibili. Una prima applicazione è utilizzare l'*iViewGT* nelle prove di costanza sull'allineamento delle lamelle dell'apparato di collimazione multilamellare (MLC) del LINAC Elekta. La seconda è consistita nel confronto, alla profondità del punto di misura, delle mappe di dose per alcuni campi IMRT di impiego clinico: matrice di dose rilasciata dal TPS_PLATO vs. Film dosimetria vs. EPID sotto la forma di tre immagini digitali.

Il percorso seguito per arrivare a un confronto quantitativo fra le tre immagini vede il passaggio obbligato attraverso la *Registrazione* delle immagini poiché esse provengono da fonti diverse. Nella procedura adottata [6] con le tre immagini si formano due coppie aventi un'immagine in comune: è l'immagine di riferimento (TPS) che resta fissa mentre l'immagine "sperimentale" (Film o *iViewGT*) viene rototraslata alla posizione per la quale le differenze fra i livelli di grigio della immagine sottoposta a registro e quelli della immagine di riferimento sono minime.

Per procedere a un confronto in dose relativa tra le mappe di dose misurate (Film o *iViewGT*) rispetto a quelle calcolate dal TPS il secondo passaggio necessario è la *normalizzazione* delle due immagini a confronto; attualmente il valore di riferimento al quale rapportare le mappe è quello di un pixel scelto in una regione di basso gradiente oppure il valore medio preso in una piccola regione di interesse (ROI). L'inconveniente di queste possibili scelte per la normalizzazione è che seppure il pixel o la ROI vengano scelti in una regione di basso gradiente di dose, è possibile che il punto scelto abbia un errore superiore anche ai livelli di accettabilità. Conseguentemente l'operazione di normalizzazione, annullando l'errore in quel punto, può portare a un errore sistematico, anche importante su tutti gli altri punti dell'immagine. La procedura di normalizzazione proposta per questo lavoro di tesi è stata di "normalizzare" le immagini utilizzando un procedimento di *correlazione*, che esegue una regressione lineare *pixel-to-pixel* tra le due immagini registrate: quella su Film (riferimento dosimetrico) e l'immagine *iView* o TPS. L'inverso del coefficiente angolare della retta di regressione rappresenta il fattore di normalizzazione ($1/b$) dell'immagine *iView* o TPS rispetto a quella del Film. A questo punto è stato possibile confrontare, da un punto di vista dosimetrico [7], le tre immagini estraendo da ognuna il profilo di dose lungo una qualunque direzione comune a ciascuna delle tre immagini.

Risultati e Discussione

Il parametro (b-1) e l'intercetta a sono stati valutati per le due qualità di radiazione fotonica disponibili su Elekta Precise (6 MV, 15 MV) in funzione della profondità d'acqua e per diversi campi di radiazione.

In Fig. 2 è riportato il confronto finale fra emiprofilo *iViewGT* vs. (Profondità d'acqua in mm) ai rispettivi punti di misura determinati con il metodo della regressione lineare.

In Fig. 3 vediamo una prima applicazione dell'*iViewGT* quale sostituto della pellicola nelle prove di costanza per l'allineamento delle lamelle del MLC: l'accordo Film-*iViewGT* è entro 1,5 mm nella regione di alto gradiente e del 3% nella regione di basso gradiente. La seconda applicazione dell'EPID è il confronto tra le mappe di dose nei trattamenti IMRT. Di seguito è riportato a scopo d'esempio il confronto sul campo Antero-Posteriore per un trattamento IMRT eseguito con radiazione RX 6 MV su un paziente con un tumore del distretto testa-collo.

L'immagine radiologica del campo AP studiato è riportata in Fig.4, nella stessa figura è riportato il confronto tra un profilo rap-

presentativo scelto fra i molteplici effettuati nelle direzioni parallele agli assi cartesiani: l'accordo (*Dose Agreement*) fra i profili *iViewGT*. vs. FILM, si mantiene entro il 3%.

Nella figura 5 è presentato un campo modulato per un trattamento della loggia prostatica che è stato eseguito con un fascio da 15 MV. Nella stessa figura è anche riportato il confronto tra un profilo rappresentativo scelto fra i molteplici effettuati nelle direzioni parallele agli assi cartesiani.

Dai risultati ottenuti per entrambe le qualità di radiazione si vede che le mappe misurate mediante l'*iViewGT* sono paragonabili a quelle ottenute con i film.

Conclusioni

I confronti fatti con i profili di dose relativa in acqua ci consentono di sostenere che nell'ambito di un programma di controlli di qualità l'impiego dell'apparecchiatura EPID *iViewGT* è possibile sia nelle prove di costanza inerenti all'apparato di collimazione multi-lamellare del LINAC sia per un rapido controllo dell'omogeneità e della simmetria del fascio radiante.

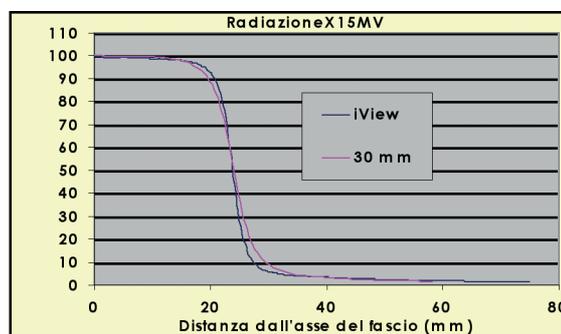
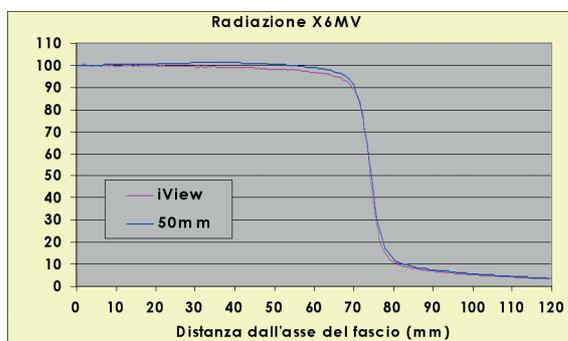


Fig. 2 Il punto di misura dell'EPID *iViewGT*;
a sinistra emiprofilo a 50mm del campo 15cmX15cm per X6MV;
a destra emiprofilo a 30mm del campo 5cmX5cm per X15MV

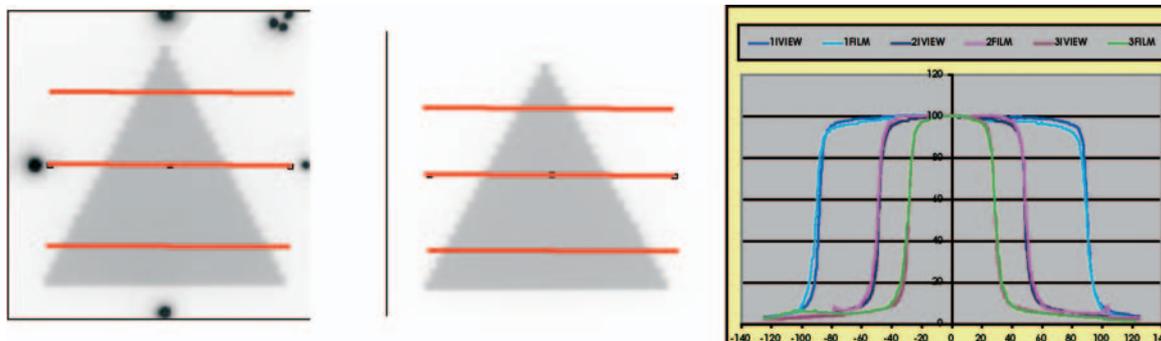


Fig. 3 Immagine campo irregolare:
a sinistra è l'immagine su FILM, al centro è l'immagine *iViewGT*;
a destra: Profili a confronto rilevati su entrambe le immagini.

Lo studio condotto e i confronti con la filmdosimetria ci consentono inoltre di sostenere l'impiego dell'EPID *iViewGT* al fine di rilevare le distribuzioni di dose relativa nelle verifiche preliminari ad un trattamento IMRT.

Per le verifiche dosimetriche in dose assoluta, l'impiego dell'*iViewGT* è condizionato dalla possibilità di ottenere una curva di calibrazione "carica raccolta-dose". A tal fine sarà necessaria una modifica al software di gestione dell'apparecchiatura in modo che i valori di carica elettrica accumulata dai singoli TFT durante l'esposizione siano memorizzati in un *file* distinto dall'immagine e quindi disponibile come *raw data*.

Bibliografia

1. M. Lualdi (tesi di specializzazione), *Verifica dosimetrica dei trattamenti radioterapici a intensità modulate* Scuola di Specializzazione in Fisica Sanitaria, Università degli Studi di Milano
2. *iViewGT*, *Corrective Maintenance Manual*, „2003 Elekta Limited, Crawley, West Sussex, U.K.
3. Perkin Elmer Optoelectronics, *X-Ray Detector 1640 Branch Schedule*, Fremont CA, USA;
4. W. Rasband, *ImageJ, Java imaging processing program*, National Institute of Mental Health, Bethesda, Maryland, USA; disponibile al sito: <http://rsb.info.nih.gov/ij/>
5. L.N. McDermott, R.J.W. Louwe, J.J. Sonke, M.B. van Herk, and B.J.Mijnheer, *Dose-response and ghosting effects of an amorphous silicon electronic portal imaging device*, Med. Phys. 31 (2), February 2004
6. P. Thévenaz; U.E. Ruttimann; M. Unser, *A pyramid approach to subpixel registration based on intensity*, IEEE Transactions on Image Processing, vol 7, n°1, January 1998.
7. D. A. Low; W.B. Harms and J.A. Purdy, *A technique for the quantitative evaluation of dose distribution* Medical Physics 1998, Vol. 25.

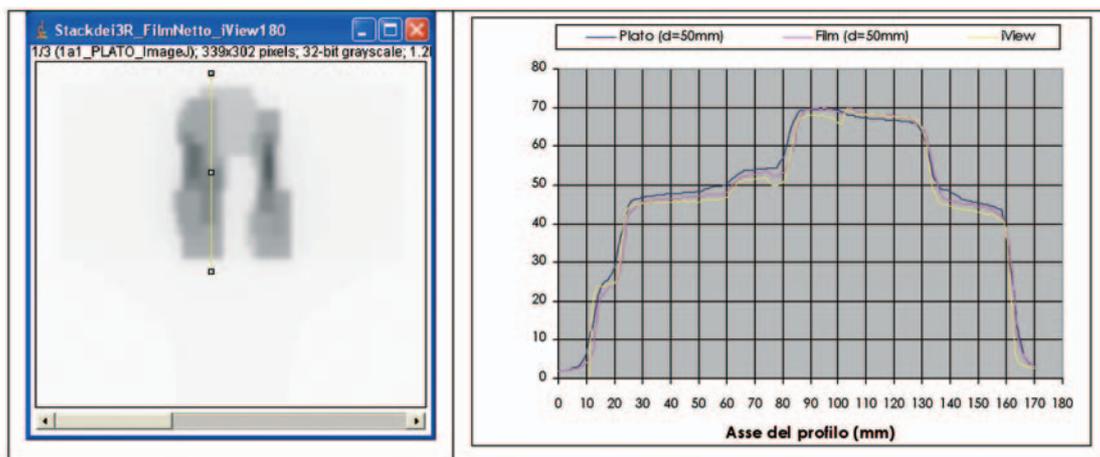


Fig. 4 in alto: immagine del campo AP_BOOST_IMRT_X6MV; in basso: i tre profili a confronto

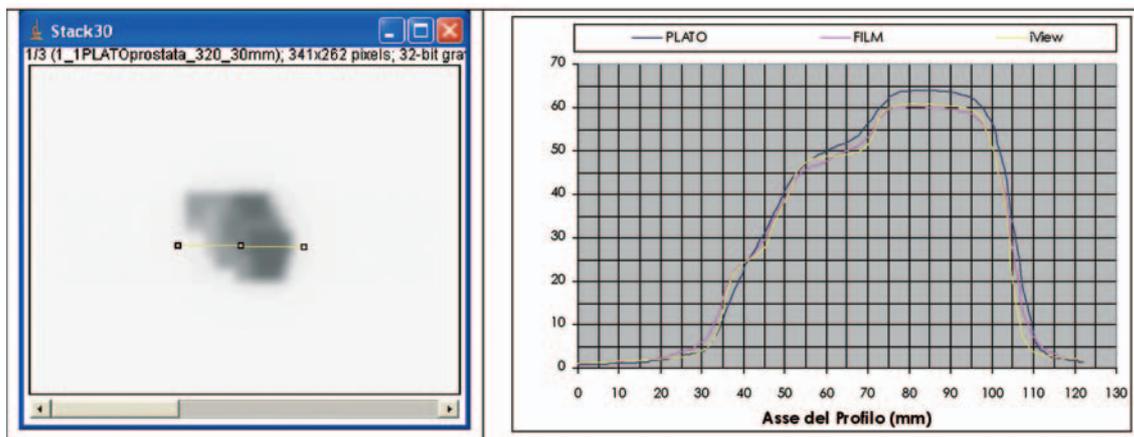


Fig.5 in alto: immagine del campo G320_BOOST_IMRT_X15MV; in basso: i tre profili a confronto

Riassunti delle Tesi di Specializzazione discusse presso l'Università degli Studi di Torino Anno Accademico 2004-2005

CARATTERIZZAZIONE DOSIMETRICA DEL PROTOTIPO DI UN SISTEMA DI RIVELAZIONE BASATO SULLE PROPRIETÀ RADIOLUMINESCENTI DI UNA FIBRA OTTICA ATTIVATA AL Ce^{3+} PER L'IMPIEGO IN RADIOTERAPIA

ELEONORA MONES

Relatore: Dott. Marco Brambilla

Lo scopo di un trattamento radioterapico è quello di irradiare in modo uniforme e omogeneo il volume tumorale con una dose in grado di sterilizzarlo o almeno di inibire la capacità riproduttiva delle cellule neoplastiche, minimizzando contestualmente la dose agli organi sani circostanti. I recenti progressi intervenuti nel campo dell'*imaging* e nei sistemi di erogazione e collimazione dei fasci hanno reso possibile la generazione di distribuzioni di dose altamente localizzate e conformate sul volume bersaglio, determinando il successo della radioterapia conformazionale nella pratica clinica. Uno degli aspetti cruciali e più complessi, a causa degli elevati gradienti di dose ottenibili con queste tecniche, è la verifica dell'accuratezza delle distribuzioni di dose pianificate attraverso il Sistema di Piani di Trattamento. Per queste verifiche è altamente desiderabile poter disporre di dosimetri puntiformi, poiché il problema consiste nella dosimetria di campi piccoli con elevati gradienti di dose e nell'assenza di equilibrio di particelle cariche. Le condizioni necessarie al fine di un impiego clinico di un dosimetro sono: elevata riproducibilità, linearità rispetto alla dose e al *dose-rate*, indipendenza dall'energia e dal tipo di particella incidente, isotropia della risposta, indipendenza dalle condizioni ambientali.

Le fibre ottiche, oggetto di questa tesi, sono state ottenute presso il Centro di Ricerca di Optoelettronica dell'Università di Southampton, che ha provveduto alla filatura del materiale preparato presso il Dipartimento di Scienza dei Materiali dell'Università degli Studi di Milano Bicocca. Lo studio di caratterizzazione dosimetrica è stato effettuato utilizzando fasci di fotoni e di elettroni generati da un acceleratore lineare Varian

2100 CD. Al fine di analizzare le caratteristiche di risposta di questa fibra attivata al Ce^{3+} e di valutarne l'idoneità per un suo impiego nell'ambito della dosimetria in vivo in radioterapia sono stati valutati i seguenti parametri: ripetibilità, linearità con la dose, dipendenza della risposta dal rateo di dose, dall'energia della radiazione e dall'angolo d'incidenza del fascio.

Il rivelatore è costituito da una fibra ottica di SiO_2 attivata al Ce^{3+} , preparata con tecnica sol-gel, di lunghezza 1 cm e diametro 0,22 mm. Il segnale radioluminescente, generato nel rivelatore, viene trasmesso tramite una fibra ottica commerciale a un fototubo connesso a un sistema dedicato di lettura e di elaborazione del segnale. L'intera fibra è ricoperta da un'apposita guaina protettiva che scherma il sistema dalla luce ambientale per ridurre il segnale di fondo.

La misura di ripetibilità è stata effettuata irradiando la fibra con un fascio di RX da 6 MV, erogando 100 μM con rateo di dose di 300 $\mu M/min$, per 10 volte consecutive in condizioni di geometria standard: rivelatore posto sull'asse del fascio alla profondità di 5 cm in acqua, SSD = 100 cm, dimensioni del campo $10 \times 10 \text{ cm}^2$. La ripetibilità, definita come l'errore percentuale valutato sul valore medio del segnale rivelato nella serie di 10 misure consecutive, è risultata del 1.7%.

La misura di linearità è stata eseguita posizionando la fibra in condizioni di geometria standard ed erogando, con un fascio di RX da 6 MV, dosi crescenti, da 4.9 cGy a 9.7 Gy, con rateo di dose costante di 300 $\mu M/min$. La regressione lineare dei dati sperimentali ha evidenziato che il segnale RL è lineare con la dose erogata in tutto l'intervallo di misura ($R^2 = 0.999$).

La misura di linearità rispetto al rateo di dose è stata indagata ponendo la fibra nelle stesse condizioni sperimentali descritte per le misure di linearità rispetto alla dose assorbita. La fibra è stata irradiata con un fascio di RX da 6 MV, usando tutti i ratei di dose disponibili sull'acceleratore lineare Varian (100, 200, 300, 400, 500 e 600 $\mu M/min$), erogando una dose costante di 226 cGy nel

punto di misura. È stato evidenziato l'andamento lineare della risposta del dosimetro in funzione del rateo di dose ($R^2 = 0.999$). Tale misura ha permesso anche di verificare che l'area sottesa da ciascuna curva (quindi la dose assorbita) è indipendente dal rateo di dose.

Lo studio della dipendenza della risposta del dosimetro dall'energia è stato condotto irradiando la fibra con fasci di elettroni da 6, 9, 12, 15 e 18 MeV e fasci di RX da 6 e 15 MV erogando la stessa dose di 1 Gy nel punto di misura. Le misure sono state effettuate posizionando la fibra in acqua in condizioni di geometria standard alla profondità di *build-up*. La fibra è stata immersa nel fantoccio ad acqua in condizioni di riferimento standard alle profondità di *build-up* corrispondenti alla diverse energie dei fasci di elettroni impiegati. È stata ripetuta una misura analoga di dipendenza dall'energia con la sola fibra commerciale per sottrarre il contributo al segnale dovuto all'effetto Cherenkov.

Le misure di dipendenza energetica con fasci di elettroni hanno evidenziato una variabilità del segnale nei limiti della ripetibilità fino ad energie di 12 MeV, e un incremento della risposta, fino al 6 %, per energie maggiori. Tale dipendenza riflette l'andamento della curva relativa agli *stopping power* massici degli elettroni di queste energie in relazione al silicio, materiale di cui è composto il rivelatore. Per quanto riguarda i fasci di RX la risposta del dosimetro risulta indipendente dall'energia dei fotoni.

L'isotropia della risposta del rivelatore è stata valutata ponendo la fibra all'isocentro su un opportuno supporto in aria ed irradiandola ogni 10° con un fascio di elettroni da 6 MeV. La risposta della fibra è risultata indipendente dall'angolo di incidenza del fascio di elettroni sull'intero intervallo $[0, 2\pi]$.

Infine è stato stimato il contributo al segnale luminoso, rivelato dal fotomoltiplicatore, dovuto all'effetto Cherenkov. La porzione di fibra commerciale presente nel campo di radiazione è infatti anch'essa sorgente di luce a causa del passaggio al suo interno di elettroni relativistici.

Il contributo dell'effetto Cherenkov è stato valutato irraggiando la fibra, posta nelle stesse condizioni descritte per le misure di ripetibilità e linearità, con un fascio di raggi X da 6 MV, mantenendo costante la dose. Le dimen-

sioni del campo di radiazione sono state variate da $5 \times 5 \text{ cm}^2$ a $5 \times 30 \text{ cm}^2$, in modo da comprendere nel campo di radiazione una porzione progressivamente maggiore della fibra commerciale. Il segnale del dosimetro è risultato dipendere linearmente dalla lunghezza della fibra commerciale presente nel campo di radiazione a causa dell'effetto Cherenkov, con un gradiente di segnale di circa 2.5% per centimetro di fibra irradiata.

I risultati preliminari di caratterizzazione dosimetrica del prototipo studiato si sono mostrati promettenti. Un primo vantaggio di questo sistema dosimetrico è quello di fornire un'informazione non solo sulla dose totale assorbita, come avviene per i dosimetri più comunemente impiegati in dosimetria in vivo, ma anche sul rateo di dose durante l'irraggiamento. Il sistema ha mostrato ottime caratteristiche di ripetibilità che, benché di poco superiore a quello ottenibile con l'impiego di sistemi a semiconduttore come i diodi, è migliore della ripetibilità tipica dei MOSFET e dei TLD. La risposta del dosimetro è risultata lineare sia in funzione della dose assorbita sia in funzione del rateo di dose. L'integrale del segnale RL è risultato indipendente dal *dose-rate*, dall'angolo di incidenza del fascio e, per quanto riguarda i fotoni, dall'energia del fascio RX impiegato. La dipendenza dall'energia degli elettroni non costituisce un vantaggio del sistema rispetto ad alcuni dosimetri comunemente utilizzati in radioterapia, ma può essere ovviata calibrando la risposta in funzione del fascio utilizzato.

Allo stato attuale di sviluppo, il maggior fattore limitante l'implementazione clinica appare la dipendenza del segnale dall'effetto Cherenkov, che rende la lettura dipendente dalla posizione del dosimetro nel campo di radiazione e dall'angolo sagittale d'incidenza del fascio. Inoltre, tale contributo altera la risposta della fibra nella misura di profili e curve di dose in profondità. Di questa evidenza sperimentale si dovrà tenere conto nella fase di ulteriore sviluppo del materiale e in quella di ingegnerizzazione del sistema. Una soluzione a questo problema può essere ipotizzata duplicando la catena di acquisizione del segnale, ponendo accanto alla fibra attiva una fibra commerciale identica senza rivelatore. In questo modo il contributo Cherenkov può essere misurato direttamente e contestualmente sottratto a quello generato dalla fibra attiva.

ANALISI QUANTITATIVA E QUALITATIVA DI TRATTAMENTI DI LESIONI CEREBRALI CON COLLIMATORI AD APERTURA CIRCOLARE O MICRO/MINI MULTILEAF

ANNA SARDO

Relatore: Dott.ssa Eugenia Madon

I trattamenti stereotassici vengono routinariamente effettuati presso il Reparto di Radioterapia dell'A.O. O.I.R.M. S. Anna dal settembre 1997. Inizialmente si sono trattate esclusivamente lesioni metastatiche di forma sferica, con collimatori circolari e sistemi di immobilizzazione invasivi. Alla fine del 1998 è stato installato un sistema di collimatori multilamellari dinamico, con il quale si è iniziato a trattare altri tipi di neoplasie, anche benigne, effettuando altresì trattamenti frazionati con sistemi di immobilizzazione non invasivi. A partire dal 2002 si è iniziato uno studio sull'efficacia di sovradosaggi in seduta unica in tumori cerebrali (soprattutto glioblastomi, GBL), dopo dosi standard di radioterapia convenzionale con campi o archi multipli conformati. Alla fine del 2004 il numero di trattamenti stereotassici effettuati è 615. Di questi, il numero di radiocirurgie stereotassiche con collimatori circolari è di 304 di cui 140 con sistemi invasivi e 164 con presidi di immobilizzazione non invasivi. Utilizzando i collimatori multilamellari sono state effettuate 74 radiocirurgie, sempre con tecniche di immobilizzazione non invasive. Le lesioni maligne trattate sono 330, quelle benigne 36; i trattamenti stereotassici pediatrici sono 12. I trattamenti frazionati in questi 6 anni sono stati 237 di cui 100 di lesioni benigne e 110 di neoplasie maligne e 27 i tumori pediatrici. La forma delle lesioni irradiate si è modificata con l'ampliamento delle indicazioni cliniche per questa modalità terapeutica, motivata da una sempre crescente esperienza in questo tipo di trattamenti: si è passati da lesioni di forma regolare sferica a regolare non sferica, fino a lesioni, soprattutto benigne, di forma decisamente irregolare. Inizialmente la tecnica di trattamento era pressoché analoga per qualsiasi tipo di lesione da trattare; grazie all'esperienza maturata, agli spunti derivanti dalla letteratura su parametri clinici, fisici e radiobiologici per la valutazione del trattamento e ai confronti effettuati nell'arco di questi anni con i dati pubblicati nei maggiori Centri specializzati in

Europa e in America, si è deciso di azzardare modalità terapeutiche differenti a seconda della tipologia e della forma delle lesioni da trattare. Il lavoro contenuto in questa tesi riassume le procedure di analisi e di verifica che hanno portato a questi cambiamenti nell'arco degli ultimi due anni.

Inizialmente è stata valutata l'incertezza spaziale nella localizzazione dell'isocentro del volume bersaglio dovuta alla risoluzione delle immagini digitali su cui viene individuato il *target*, al sistema d'immobilizzazione del paziente e al sistema di centratura dell'acceleratore. Per stimare l'errore longitudinale dovuto all'acquisizione di immagini digitali, sono state effettuate diverse scansioni TC di un fantoccio di plexiglass con reperi radiopachi al suo interno, opportunamente posizionato nel sistema di localizzazione della *3Dline*. Il valore medio è legato ai parametri di acquisizione e più precisamente per *pitch* inferiori a 1,5 mm e spessori delle fette minori di 3 mm, si ottiene $1,28 \pm 0,2$ mm per scansioni elicoidali mentre $1,1 \pm 0,28$ mm per scansioni assiali. Per quanto riguarda la valutazione dell'errore dipendente dal sistema d'immobilizzazione, è stata utilizzata la fusione tra DRR e immagini radiografiche di controllo per 15 pazienti sottoposti a trattamento stereotassico, con un risultato di $1,75 \pm 1,6$ mm. Infine l'analisi sull'accuratezza del sistema di centratura dell'acceleratore ha portato a stimare un errore pari a $0,55 \pm 0,26$ mm utilizzando il sistema di laser, e $0,15 \pm 0,06$ mm con il sistema di telecamere ("tracking ottico").

La parte centrale del lavoro è focalizzata sulle tecniche d'irradiazione: utilizzo di collimatori secondari montati sulla testata di un acceleratore lineare e archi non complanari convergenti sul baricentro di un volume bersaglio, posizionato in modo da coincidere con l'isocentro dell'acceleratore. I collimatori elettivi per il trattamento stereotassico sono quelli circolari che, laddove gli archi siano equamente distribuiti attorno all'isocentro, comportano una distribuzione di dose di forma sferica e un elevato gradiente di dose ai confini del volume bersaglio. Qualora la forma del *target* sia diversa da quella sferica, l'uso di un solo isocentro con tali collimatori può risultare inadeguato e nella maggior parte dei trattamenti può comportare una dose agli organi a rischio eccessiva; si introducono pertanto modalità di trattamento che

sfruttano più isocentri e/o combinazioni di collimatori di dimensione diversa.

Nel caso di lesioni di forma ellissoidale è comunque possibile ottenere una buona conformazione della dose, mantenendo un singolo isocentro e un solo collimatore, agendo sulla geometria dell'irradiazione. Si è così studiato come, al variare della geometria di trattamento, si possa modificare la forma dell'isodose di prescrizione, passando da una sagoma sferica ad una ellissoidale, e di come si possano ruotare gli assi dell'ellissoide rispetto al sistema di coordinate dell'immagine. Una volta individuata la geometria ottimale, è stata effettuata un'analisi sulla scelta dell'isodose di prescrizione basata su parametri geometrici e radiobiologici. Si è infine valutato come poter ottenere una buona distribuzione di dose laddove l'asse maggiore dell'ellissoide è tale per cui sia necessario l'uso di due isocentri.

Dall'analisi effettuata si evince che con un singolo isocentro e con un collimatore unico è possibile trattare lesioni ellissoidali con una dimensione dell'asse maggiore fino a 1,9 volte superiore all'asse inferiore. La deformazione è possibile sia in senso cranio-caudale che in senso latero-laterale. Nel caso di volumi ellissoidali non solidali al sistema di coordinate dell'immagine, è possibile ottenere una irradiazione ottimale ruotando la geometria degli archi: per ellissoidi con asse maggiore lungo la direzione latero-laterale la massima rotazione in coronale è di 20° , in trasversale è di 33° ; per ellissoidi con asse maggiore lungo la direzione cranio-caudale la massima rotazione in senso coronale è di 29° , in senso trasversale di 46° . Nel caso infine di estensioni del volume di trattamento più elevate, si può ottenere una accettabile irradiazione stereotassica, con buoni risultati in termini di omogeneità, utilizzando due collimatori con isocentro opportunamente separato: in questo caso però il gradiente di dose al di fuori del volume di trattamento non risulta essere così clinicamente ottimale come nel caso di un singolo collimatore.

La massima estensione della deformazione nel caso di due isocentri è di circa 2,2 volte la dimensione del diametro della lesione sferica.

Nell'ultima parte del lavoro viene presentato un confronto tra i tre sistemi di collimazione in uso presso il reparto di radioterapia S. Anna: i collimatori circolari e due collimatori multilamellari con lamelle di spessore 4,6 mm (*miniDMLC*) e 2,8 mm (*microDMLC*). Vengono analizzate lesioni sferiche di 3 diametri differenti, lesioni ellissoidali di 3 sezioni circolari diverse ed asse maggiore parallelo al sistema di coordinate dell'immagine. Le dimensioni di tali neoplasie regolari non sferiche, sono state scelte in modo da consentire, in un primo confronto, l'utilizzo di un singolo isocentro e una geometria di deformazione studiata con un collimatore circolare, mentre in una seconda analisi si sono studiate deformazioni tali da richiedere l'uso di due collimatori circolari. In tutti questi casi i trattamenti sono stati implementati su sezioni TC di un fantoccio antropomorfo e il confronto, basato su parametri geometrici e radiobiologici, è stato svolto considerando il caso sia di neoplasie radiosensibili che neoplasie radioresistenti. E' stata prescritta una dose di 20 Gy sull'isodose di copertura del target. Rispetto a tale isodose sono stati valutati i parametri geometrici come il CN e parametri radiobiologici (EUD, TCP, NTCP)

Infine sono stati presi in considerazione casi particolari di pazienti con lesioni di geometria non regolare: *target* ellissoidali con l'asse maggiore ruotato rispetto al sistema di coordinate dell'immagine, *target* in prossimità di organi a rischio, *target* di forma irregolare. Per la valutazione dei parametri geometrici la procedura è la stessa utilizzata per il fantoccio, mentre i parametri radiobiologici variano a seconda del caso clinico studiato.

Dall'analisi di tutti i confronti effettuati si può affermare che i collimatori circolari rappresentano la scelta ottimale per lesioni regolari anche non sferiche ma qualora la deformazione lungo una direzione non superi 2. Nel caso di lesioni irregolari o esasperatamente ellissoidali i collimatori multilamellari sono da preferire per quanto concerne l'irradiazione del bersaglio e quindi il controllo della malattia, ma non risultano i più vantaggiosi per quanto riguarda il risparmio di dose agli organi critici, che deve essere una peculiarità dei trattamenti stereotassici in genere.

**CARATTERIZZAZIONE DI UN NUOVO
TOMOGRAFO 3D PET/CT
CON CRISTALLO LSO
(BIOGRAPH 16 HIREZ)
SECONDO LE NORME NEMA NU2-2001**

CHIARA SECCO

Relatore: Dott. Marco Brambilla

Dalla sua introduzione negli anni '70, la CT è diventata una modalità di immagine 3D molto diffusa, in grado di fornire immagini anatomiche con un'elevata risoluzione spaziale.

Un'immagine funzionale, ottenibile in medicina nucleare in modalità PET può evidenziare una regione di ipo o iper-intensità che ha rilevanza diagnostica ma non possiede un'elevata risoluzione anatomica. Da qui la necessità di sviluppare delle tecniche per la registrazione di immagini PET e CT. L'avvento dei sistemi ibridi PET/CT ha semplificato la registrazione di immagini, eliminando i problemi dovuti al *set-up* del paziente. I dati PET e CT vengono raccolti in modo sequenziale, dallo stesso sistema, senza la necessità di muovere il paziente da un tomografo all'altro. Un sistema ibrido PET/CT consiste in un tomografo CT accoppiato ad un tomografo PET. Questo sistema permette di ottenere, in un'unica sessione, immagini anatomiche e immagini funzionali.

Il sistema ibrido PET/CT oggetto di questo lavoro di tesi è caratterizzato da un sistema di rivelazione basato su cristalli di LSO (ortosilicato di lutezio). Lo scopo di questo lavoro è stato quello di caratterizzare il nuovo tomografo *PET/TC Biograph 16 HIREZ* in accordo alle norme NEMA 2001. Le norme NU 2-2001, pubblicate dalla NEMA, sono le norme utilizzate per la caratterizzazione dei tomografi PET. Questi documenti specificano le procedure per la valutazione delle prestazioni dei tomografi ad emissione di positroni e rendono possibile il confronto su base omogenea di tomografi diversi. Per la presenza della radioattività intrinseca, che comporta un significativo rateo di fondo, con i tomografi con cristalli di LSO non è possibile rispettare rigorosamente le norme NEMA NU2-2001. Quindi durante la caratterizzazione di questi tomografi è necessario apportare delle modifiche a quanto dettato dalle NU2-2001. Le variazioni introdotte interessano la misura della sensibilità, la misura della *scatter frac-*

tion, e la misura delle prestazioni di conteggio del tomografo stesso.

Per lo svolgimento delle prove di accettazione, le norme NEMA NU 2001 richiedono l'uso di tre fantocci. Questi fantocci NEMA sono fabbricati dalla *Data Spectrum Corporation* e commercializzati da *Biodex Medical System*.

Le norme NEMA NU 2001 prevedono, per la caratterizzazione di un tomografo PET/CT la misura della risoluzione spaziale del sistema, della sensibilità, delle prestazioni di conteggio e della frazione di diffusione e della qualità dell'immagine.

La risoluzione spaziale è stata misurata in accordo alle norme NEMA NU 2001 valutando la FWHM e la FWTM della *point spread function*; le sorgenti utilizzate, zeoliti (setacci molecolari) avevano un diametro inferiore alla metà della risoluzione spaziale del sistema attesa. I valori di risoluzione spaziale trasversale e assiale sono stati 4.6 mm e 5.3 mm a 1 cm fuori asse.

La sensibilità è stata valutata usando il *sensitivity phantom* definito dallo standard NEMA NU: è consiste in 5 tubi di alluminio concentrici. Il tubo più interno è riempibile con un inserto plastico di volume pari a 1,8 cc. Nell'analisi dei dati sono stati utilizzati i sinogrammi. Le scansioni in ogni set di dati sono state corrette per il decadimento radioattivo. La sensibilità totale è stata calcolata come rapporto tra il rateo di conteggio totale in assenza di materiale attenuante e la corrispondente attività. Il valore di sensibilità è stato 4.9 cps/MBq in asse e di 5.0 cps/kBq fuori asse.

Per la misura della *scatter fraction* è stato utilizzato lo *scatter phantom*; questo fantoccio consiste in un cilindro solido di polietilene, diametro esterno pari a 203 mm e lunghezza di 700 mm. Al suo interno è inserito, parallelamente al suo asse e a 45 mm di distanza radiale, un capillare di lunghezza di 800 mm, diametro esterno di 5 mm e diametro interno di 3,2 mm.

La presenza di radioattività intrinseca nei rivelatori con LSO rende necessaria la stima dei conteggi casuali attraverso il metodo della finestra ritardata. La frazione di *scatter* misurata è stata di 34.1%.

Con lo stesso fantoccio è stata misurata l'accuratezza della correzione per le perdite di conteggio e per i *random*. Sull'immagine

ricostruita del fantoccio è stata disegnata una ROI circolare. Per ogni fetta e per ogni concentrazione di attività nel fantoccio è stato calcolato l'errore relativo di conteggio come $r = 100 \cdot ((R/R_{extr}) - 1)$ dove R è il rateo dei *true* corretto per il tempo morto e i *random* e R_{extr} è funzione lineare del rateo dei *true* estrapolato dalle acquisizioni a bassa attività.

L'analisi della qualità dell'immagine è stata effettuata utilizzando il fantoccio *body* proposto dall'IEC; questo fantoccio è costituito da un cilindro di plexiglass, alto 24.1 cm e di diametro pari 30.5 cm, riempibile con acqua. Al suo interno è posizionato un inserto riempito con sferette di polistirene (densità 0,3 g/cc) che ha la funzione di simulare il polmone e sei sfere riempibili di diametro: 10 mm, 13 mm, 17 mm, 22 mm, 28 mm e 37 mm. Le due sfere più grandi sono state riempite con acqua per simulare le lesioni fredde; le altre quattro sfere sono state riempite con una concentrazione corrispondente ad un contrasto nominale di 4:1 e 8:1 all'inizio dell'acquisizione. All'interno del fantoccio è presente anche un inserto polmonare freddo costituito da un cilindro di diametro di 5 cm centrato nel fantoccio. La radiazione diffusa proveniente dall'esterno del FOV è stata simulata con il fantoccio *scatter*, il cui inserto è stato riempito con un'attività di 125 MBq.

L'analisi è stata svolta su un unico lettino, in accordo allo standard NEMA. I dati acquisiti sono stati corretti per il tempo morto, per i *random*, per lo *scatter* e per l'attenuazione, in accordo con le norme NEMA NU 2.

Per valutare il contrasto delle sfere calde e delle sfere fredde, sono state disegnate, sulle immagini PET, ROI circolari di diametro uguale a quello delle sfere. Sulla *slice* centrale, sono state disegnate 12 ROI di diametro 37 mm a 10 mm e a 20 mm in direzione assiale. ROI di diametro inferiore (10, 13, 17 e 28 mm) sono state disegnate concentriche alle ROI del fondo. In aggiunta, al centro dell'inserto che simula il polmone, è stata disegnata una ROI di diametro 5 cm (in ogni *slice* del fantoccio) per considerare le correzioni per l'attenuazione e per lo *scatter*. Il contrasto delle sfere calde Q_H è stato calcolato come:

$$Q_H = \frac{\left(\frac{C_{hot}}{C_{bkgd}} - 1 \right)}{\left(\frac{a_{hot}}{a_{bkgd}} - 1 \right)}$$

dove C_{hot} e C_{bkgd} sono le medie dei conteggi

misurati nelle ROI delle sfere calde e la media dei conteggi misurati nelle ROI del fondo, rispettivamente, mentre a_{hot}/a_{bkgd} è il rapporto tra attività delle sfere e del fondo. Il contrasto delle sfere fredde Q_C , è stato calcolato come:

$$Q_C = 1 - \left(\frac{C_{cold}}{C_{bkgd}} \right)$$

dove C_{hot} è la media dei conteggi misurati nelle ROI delle sfere fredde.

L'accuratezza delle correzioni per l'attenuazione e per la diffusione è stata valutata come l'errore relativo in percentuale di intensità nella regione del polmone confrontata con l'intensità di fondo come:

$$Q_C = 1 - \left(\frac{C_{cold}}{C_{bkgd}} \right)$$

La variabilità percentuale del fondo N_J per le sfere è stata calcolata come:

$$\Delta C_{lung} = 100 \cdot \left(\frac{C_{lung}}{C_{bkgd}} \right)$$

dove SD_j è la deviazione standard dei conteggi nelle ROI del fondo per la j -esima sfera, calcolata come:

$$SD_j = \sqrt{\frac{\sum_{k=1}^K (C_{B,j,k} - C_{B,j})^2}{(K-1)}} \quad , K = 60$$

Per stimare l'effetto del livello di rumore sulle misure di contrasto, sono state ripetute acquisizioni con concentrazioni di attività di fondo pari a 9 kBq/ml e 3.1 kBq/ml, in aggiunta alla concentrazione di 5.3 kBq/ml prescritta dalla norme NEMA. Per queste acquisizioni le immagini sono state ricostruite solo con la FBP. Per questi valori di attività sono stati calcolati i coefficienti di variazione percentuale di contrasto. Si è osservato un maggiore contrasto per le sfere calde e fredde, per entrambi i rapporti di attività tra lesione e fondo e per ogni algoritmo utilizzato in ricostruzione. Il nuovo sistema integrato *Biograph 16 HI-REZ* ha mostrato delle ottime prestazioni, conseguenza della geometria ottimizzata dei cristalli e della veloce elettronica. Questi due fattori comportano un miglioramento significativo della risoluzione spaziale, una diminuzione della frazione di diffusione e un aumento del picco del NEC rispetto alle versioni precedenti dei tomografi PET/CT con cristalli di LSO, della stessa casa produttrice.

Riassunti delle Tesi di Specializzazione discusse presso l'Università degli Studi di Genova Anno Accademico 2004-2005

CARATTERIZZAZIONE IN DOSE E QUALITÀ DI UN SISTEMA CT MULTISTRATO

ELGA FILIPPI

Relatore: Prof. Sandro Squarcia

Correlatori: Dott. A. Pilot

Dott. F. Levrero

Negli ultimi decenni la strumentazione CT ha avuto una rapida evoluzione e dagli anni '70 si sono susseguite generazioni di tomografi, con rapidità esecutive e potere di risoluzione in costante crescita.

Lo sviluppo tecnologico ha riguardato principalmente il sistema di rilevazione: da un singolo detettore che si muoveva alternativamente con moto rotatorio e traslatorio intorno al paziente generando tempi di acquisizione dell'ordine dei minuti, si è rapidamente passati a rivelatori statici e multipli all'interno di un anello nel *gantry*, in cui il tubo a raggi X ruota su orbita concentrica con tempi di scansione inferiori al secondo.

La MSCT è un sistema tomografico speciale equipaggiato con un *array* di detettori multipli, che sono in grado di acquisire contemporaneamente parecchie proiezioni. La scansione necessaria per l'acquisizione delle immagini non avviene più tramite una spirale singola, come nella CT elicoidale tradizionale, ma mediante più spirali affiancate tra loro, ottenendo quindi un aumento della quantità di dati acquisiti e una migliore risoluzione.

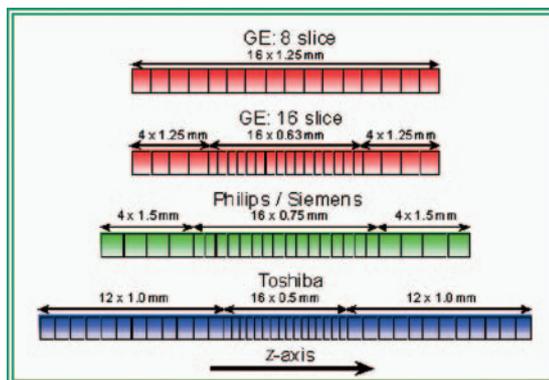
Le grandezze fondamentali della MSCT si possono riassumere in:

- un valore di "p" determinato, per campionare efficacemente lungo la direzione z e per un miglior controllo degli artefatti,
- nuovi algoritmi di ricostruzione per correggere la traslazione veloce del paziente,
- ricostruzione z-filtering,

I sistemi CT multistrato offrono la possibilità di studiare regioni di più grande volume in tempi di scansione sempre più brevi.

Questa *performance* è ottenuta per mezzo di un sistema di rivelazione formato da più file di detettori (nei sistemi di ultimissima

generazione fino a 64 file), che misurano simultaneamente l'attenuazione dei raggi X in più sezioni corporee ed eseguono velocemente scansioni ad elevata risoluzione assiale di tutto il corpo (*total body*). Il sistema è suddiviso in elementi di differente spessore lungo l'asse z: la definizione della *slice* è ottenuta attivando file di detettori adiacenti e sviluppando appropriate collimazioni pre e post-paziente: maggiore è il numero di file di rivelatori, migliore è la performance della velocità di scansione.



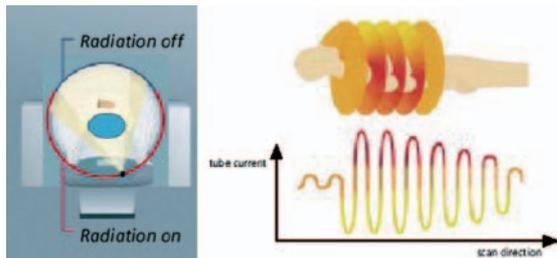
Le dimensioni dei rivelatori, la collimazione del fascio di raggi X, l'uso di algoritmi di ricostruzione delle immagini sempre più sofisticati consentono di ottenere immagini CT di elevata qualità, ove la risoluzione spaziale è inferiore al millimetro.

La speciale configurazione dei detettori migliora la risoluzione spaziale lungo l'asse del paziente, aumentando il volume scansionato in una singola apnea. A causa della campionatura più fitta lungo z, la CT multistrato è caratterizzata da un valore di pitch elicoidale più grande di quello di un sistema tradizionale.

La dose al paziente aumenta notevolmente, in quanto, per poter assicurare la normalizzazione di tutti i valori di intensità in trasmissione misurati dai singoli detettori, è necessario che tutti gli elementi ricevano lo stesso intensità primaria: si utilizza un fascio più ampio di quello strettamente necessario, creando il cosiddetto fenomeno di *overbeaming*:

Scanner	Main detector collimations (mm)	Fastest scan time (s)	Helical pitches
Siemens Somatom Emotion 6	6 x 0.5, 6 x 1, 6 x 2, 6 x 3	0.8	0.5 - 1.5

La parte extra aggiuntiva di fascio è generalmente costante, ed è in proporzione maggiore per spessori piccoli: si spiegano, in questo modo, le cadute dell'efficienza alle basse collimazioni.



I sistemi MSCT multistrato rappresentano oramai una realtà concreta e diffusa nel territorio nazionale. Presso l'Unità di Radiologia

dell'Ospedale San Martino di Genova è operativo un sistema multibanco a 6 strati della Siemens, *Somatom Emotion 6*, la cui particolare configurazione di detettori e il materiale di cui sono costituiti consentono una notevole riduzione di dose al paziente (c.a 30%).

La riduzione della dose è ottenuta anche attraverso l'uso di protocolli mirati che permettono l'erogazione del fascio solo in determinate posizioni del *gantry*.

Nella tabella che segue vi sono riportate le prove di accettazione effettuate sul sistema in esame: i protocolli di accettazione utilizzati derivano da quelli predisposti per i tomografi a singolo strato: per questo motivo i test di carattere geometrico sono essenzialmente simili.

Controlli dosimetrici	CTDI in fantoccio CTDI in aria CTDI sequenziale/elicoidale
Controlli geometrici	Accuratezza del posizionamento del lettino
Valutazione della qualità dell'immagine	Rumore Uniformità Spessore di strato Linearità dei numeri CT Risoluzione a basso contrasto Risoluzione spaziale lungo z

I test che devono essere sviluppati sono quelli mirati allo studio della dose. Per verificare il fenomeno dell'*overbeaming* sono state effettuate quindi misure ad hoc: è stato utilizzato un cilindro in piombo rifasciato con una pellicola radiografica, allo scopo di registrare soltanto il fascio in ingresso. In tabella sono

riportate le possibili combinazioni tra larghezza di strato e valore di collimazione.

Le pellicole utilizzate sono del tipo Gafchromic® XR Type R, che presentano una buona omogeneità della risposta: i profili di dose ottenuti, acquisiti con uno scanner, sono stati confrontati con i profili derivati

Strato										Collimazione
1.00	2.00	3.00								1.00 mm
	2.00		4.00		6.00			12.00		2.00 mm
		3.00			6.00	9.00			18.00	3.00 mm
				5.00			10.00			5.00 mm

dalle misure di spessori di strato (ottenuti dalle immagini Dicom degli strati CT) eseguiti mediante il protocollo convenzionale per CT su fantoccio.

I parametri di lavoro adoperati sono al di fuori dei normali protocolli operativi per ottenere i valori di dose necessari all'utilizzo delle pellicole.

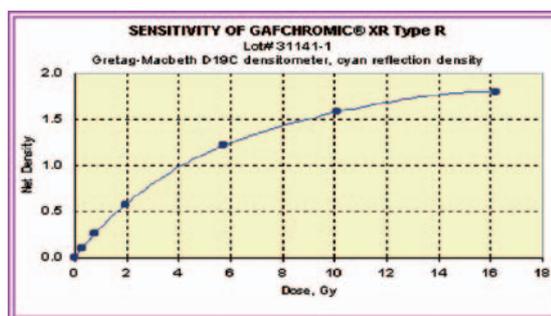
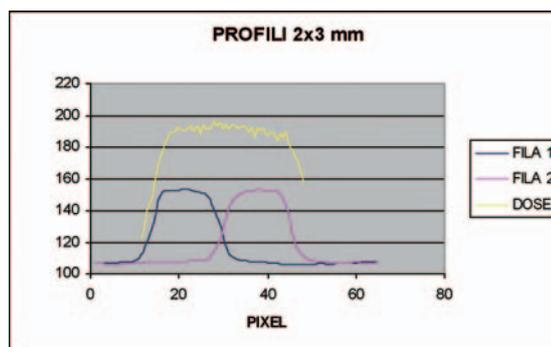
<i>kVp set:</i>	<i>130</i>	<i>mA set:</i>	<i>330</i>	<i>sec set:</i>	<i>1.5</i>
<i>matrice:</i>	<i>512 x 512</i>				

Poichè le acquisizioni in modalità assiale sono propedeutiche a quelle in spirale, il lavoro presentato ha approfondito la prima modalità.

Le misure ottenute dimostrano che effettivamente è presente il fenomeno dell'*overbeaming*: nel grafico in figura è riportato un esempio dei confronti ottenuti e si può notare, infatti, che il profilo di dose, presenta larghezza maggiore del profilo di strato.

Bisogna fare rilevare che queste misure sono state realizzate con una pellicola poco sensibile al valore di dose cui si è lavorato. (cfr. grafico accanto)

Ulteriori accertamenti devono condotti mediante l'utilizzo di nuove pellicole, che sono ancora in fase di sviluppo e di prossima realizzazione.



ADVANCES IN RADIATION THERAPY

Milano, 15-17 February 2006

Sede: Sala Napoleonica, Università degli Studi di Milano

Via Sant'Antonio 10-12 - 20122 Milan (Italy)

Segreteria: Rita De Martini

European School of Oncology - V.le Beatrice D'Este, 37 - 20122 Milan - Italy

Tel: +39 02 85464527 - Fax: +39 02 85464545/44/46 - E-mail: rdemartini@esoncology.org

INCONTRI MONOTEMATICI DI FISICA MEDICA - ANNO 2006

Roma, 23 febbraio - 3 aprile - 11 maggio - 8 novembre 2006

Con il patrocinio dell'Aifm

Le iscrizioni dovranno pervenire entro e non oltre il 20 gennaio 2006.

L'accreditamento ECM dell'evento è 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

Manifestazioni

PROGETTAZIONE ED EROGAZIONE DI EVENTI FORMATIVI AIFM IN AMBITO ECM

Come noto, l'AIFM si è dotata di un sistema di gestione qualità secondo la norma UNI EN ISO 9001:2000, per la propria attività di progettazione e di erogazione di eventi formativi in ambito ECM.

È importante che chiunque collabori ad attività di formazione di AIFM conosca le procedure adottate.

Tutta la documentazione che regola il sistema di gestione per la qualità di AIFM è pubblicata sul sito internet dell'associazione, nell'area riservata ai soci.

Ricordo, in particolare, che la pianificazione dell'offerta formativa viene gestita dal Comitato Scientifico (CS) della nostra Associazione e si basa sull'analisi del fabbisogno formativo dei soci.

Le proposte di eventi formativi da parte dei Gruppi Regionali/Interregionali o di singoli soci devono essere inviate per posta elettronica al Comitato Scientifico (*comitatoscientifico@fisicamedica.org*), possibilmente con congruo anticipo rispetto ai tempi della pianificazione annuale, corredate di tutti gli elementi necessari alla valutazione della proposta da parte del Comitato Scientifico, ovvero:

- > Obiettivi dell'evento
- > Sede, periodo di erogazione e durata
- > Numero di partecipanti previsti e qualifica
- > Argomenti trattati o programma di massima
- > Eventuale numero di edizioni
- > Referente
- > Risorse umane e finanziarie disponibili per l'evento

Il Comitato Scientifico valuta le proposte formative e, se aderenti al fabbisogno formativo, le inserisce nella pianificazione annuale e incarica formalmente il Responsabile Scientifico della progettazione dell'evento.

Per maggiori dettagli si invita a leggere il documento *AIFM-PO-001 Pianificazione dell'offerta formativa*.

Ogni evento formativo che non segua questo iter non potrà più essere accreditato ECM da AIFM.

Il Responsabile Scientifico, accettato l'incarico, è tenuto a seguire le procedure adottate da AIFM per la progettazione e l'erogazione dell'evento. Per maggiori dettagli si invita a leggere le *Linee guida per i Responsabili Scientifici (AIFM-DP-005)*.

Tutta la documentazione necessaria per l'accreditamento ECM deve essere inviata al Comitato Scientifico e a un Referente ECM almeno 120 giorni prima della data di erogazione dell'evento formativo.

Il sistema di gestione qualità è, per sua natura, dinamico e verrà modificato e migliorato anche in base alle segnalazioni dei soci.

Invito, pertanto, a segnalare ogni difficoltà e a inviare ogni altro contributo ritenuto utile al miglioramento del sistema, direttamente a me (*a.crespi@hsgerardo.org*) oppure al responsabile qualità di AIFM Valeria Tremolada (*responsabilequalita@aifm.it*).

Grazie per la collaborazione.

Il Rappresentante della Direzione per la qualità
Andrea Crespi

ACQUA PESANTE (D₂O) IRRADIATA: DAL REATTORE NUCLEARE ALLA CELLULA

C. Catena¹, D. Pomponi², G. Trenta², F. Celani³, P. Marini⁴, G. De Rossi⁵, E. Righi²

¹Divisione BIOTEC-MED, Centro Ricerche Casaccia, ENEA

²Gruppo INTRABIO, LNF - INFN - ³Gruppo FREEDOM, LNF - INFN

⁴Soc. EURESYS, Via Lero 40, Roma

⁵Divisione di Ematologia, Ospedale Bambino Gesù, Roma

Riassunto

Ricerche effettuate per spiegare la forte variabilità del pH di D₂O utilizzata nell'iperarricchimento del Deuterio nel Palladio e le cause della scomparsa del Mercurio introdotto per colmare le microinfrizioni dei filamenti del Palladio stesso hanno portato alla scoperta di due nuove specie batteriche denominate: *Ralstonia detusculanense* e *Stenotrophomonas detusculanense* che sono risultate responsabili delle anomalie rilevate. Si è proceduto pertanto ad eliminare gli inconvenienti irraggiando D₂O con alte dosi di radiazioni gamma. Queste osservazioni hanno fornito una solida giustificazione per avviare uno studio sperimentale comparativo sugli effetti biologici di D₂O come tale e irraggiata con alte dosi. La ricerca ha chiaramente dimostrato il forte incremento dell'effetto biologico di D₂O irraggiata rispetto a quello prodotto da D₂O non irraggiata. La maggiore efficacia della D₂O irraggiata è stato valutato attraverso la misura della riduzione della sopravvivenza cellulare e dell'entità dell'apoptosi. Esperienze congiunte hanno dimostrato che H₂O irraggiata presenta nel tempo una perdita di efficacia maggiore rispetto a quella manifestata dalla D₂O irraggiata. Dalle osservazioni sperimentali raccolte emerge il quesito su quali possano essere i meccanismi che inducono un danno cellulare letale a basse concentrazioni di D₂O irraggiata con alte dosi e in particolare sull'esistenza di radicali liberi deuterati e sulla possibilità di un loro diverso coinvolgimento biologico. Un ulteriore aspetto emerso in questo studio riguarda la lunga persistenza nel tempo dell'elevata capacità citotossica di D₂O irraggiata. Questo aspetto del comportamento "radiomimetico" di D₂O irraggiata giustifica l'estensione della sperimentazione nei riguardi dei composti molecolari prodotti dall'irrag-

giamento (ROS o altre molecole) da condurre tramite metodologie chimico-fisiche, anche allo scopo di acquisire utili indicazioni sui meccanismi di interazione cellulare nel campo specifico.

Summary

Researches carried out to justify the strong pH variability of D₂O utilized to overloading deuterium in palladium and to investigate the reason for the disappearance of mercury dispersed in the electrolytic solution to patch the microslit of palladium wires, led us to a discovery of a new bacterial species, we named: *Ralstonia detusculanense* e *Stenotrophomonas detusculanens*; they turned out to be responsible of the noticed anomalies. Therefore, to remove these inconveniences, we sterilized the D₂O using high doses of gamma radiation. All this was a solid justification to start an experimental study to compare the biological effects of D₂O not irradiated and irradiated at high doses. This research clearly demonstrated a greater increase of the biological effects due to irradiated with respect to the non irradiated heavy water. This greater effectiveness was evaluated by means of the cell survival reduction and of the apoptosis increase. At the same time the experiment indicates that normal irradiated water loss in time hits efficacy in a greater extent with respect to the heavy irradiated water. Looking at the experimental results the question comes out on what mechanisms could be responsible of the cellular lethal damages at low concentrations of heavy irradiated water. We are pointing out our attention on deuterated free radicals and on the possibility of their implications in some biological structures or processes. A further aspect that came out was the persistence in the long run of the high cytotoxic efficacy of irradiated D₂O. This "radiomime-

tic" behaviour of irradiated D₂O is justifying the experimental extension to the molecular compounds produced by irradiation (ROS or/and other molecules); we intend reach this aim through chemical-physical methodologies and, at the same time, we hope also to obtain useful indications on cellular interaction mechanisms involved in the specific field of cancer cell lethality.

Introduzione

L'acqua pesante (D₂O) ha avuto il suo largo impiego con lo sviluppo dei reattori nucleari a fissione. Infatti, D₂O, come la grafite, associa le due caratteristiche fisiche necessarie per facilitare il sostentamento della reazione nucleare di fissione in maniera controllata: a) buona capacità di rallentare la velocità dei neutroni (moderazione); b) bassa probabilità di assorbimento dei neutroni (Box 1).

BOX 1: Acqua pesante

Il deuterio e l'acqua pesante entrano nel mondo della chimica e della fisica nel 1931 a seguito della loro scoperta ad opera di H. C. Urey che, per questa scoperta ha ricevuto il premio Nobel per la chimica nel 1934. La preparazione dell'acqua pesante al 99% a prezzo relativamente modesto fu iniziata già negli anni 30 a Riukan in Norvegia attraverso l'elettrolisi dell'acqua naturale, utilizzando la sovrapproduzione notturna di energia elettrica.

Nello stesso periodo negli anni 30-40, l'impegno e l'intuizione di molti e illustri nomi della fisica hanno portato a rilevare che la fissione dell'uranio 235 poteva dar luogo a una reazione a catena autosostenentesi qualora i neutroni emessi nel corso della fissione avessero avuto una energia bassa (neutroni lenti). In particolare, Fermi aveva rilevato nel 1939 che una reazione a catena nell'uranio naturale era più facilmente fattibile, rappresentando quindi la via da preferire, rispetto a quella ottenibile impiegando uranio sufficientemente arricchito in U235. Questa più facile fattibilità del raggiungimento della reazione autosostenentesi richiedeva però lo sfruttamento di valori di sezioni d'urto di fissione più alti, valori che si potevano ottenere attraverso il "rallentamento" dei neutroni. La riduzione dell'energia cinetica, cioè la "moderazione", dei neutroni era ottenibile facendo urtare elasticamente i neutroni contro bersagli di piccola massa, come per esempio l'idrogeno contenuto nell'acqua. Però si era pure rilevato che l'acqua normale ha una capacità di assorbimento neutronico elevata e tale da sottrarre un gran numero di neutroni dal processo di fissione, fatto che non consentiva, nel caso dell'uranio naturale, l'autosostentamento della reazione a catena. Con misurazioni più precise fatte in epoca successiva risulta che le sezioni di cattura neutronica per l'acqua normale e per l'acqua pesante sono rispettivamente:

$$3,2 \cdot 10^{-24} \text{ cm}^2$$

$$9,2 \cdot 10^{-28} \text{ cm}^2$$

cioè un rapporto pari a circa 10000, che indubbiamente giustifica la sottrazione al processo di fissione di un gran numero dei neutroni, impedendo al sistema il raggiungimento delle condizioni di criticità. E Szilard che nel luglio del 1939 suggerisce come soluzione l'impiego dell'acqua pesante o della grafite. Però non è né facile, né economico produrre acqua pesante ed è invece più facile procurarsi la grafite; gli Stati Uniti adottano tale metodologia pur non abbandonando la via della fissione moderata da acqua pesante. Nell'altro versante Heisenberg per il Comitato Uranio tedesco prepara un rapporto in cui afferma che una reazione a catena autosostenentesi è altamente probabile con l'impiego di acqua pesante come moderatore. E in questo clima di rincorsa alla produzione della pila per giungere alla bomba atomica che l'acqua pesante assume il ruolo di materiale strategico. Grafite e acqua pesante in competizione vengono utilizzati nei vari progetti che all'epoca erano essenzialmente finalizzati agli impieghi bellici della fissione. A conflitto terminato l'interesse è stato spostato sulla produzione di energia; vari prototipi di reattore moderati ad acqua pesante sono stati progettati e realizzati, ma ad oggi solo il Canada ha portato a livello industriale la filiera di reattori CANDU (CANadian Deuterium Uranium), che hanno come moderatore appunto l'acqua pesante.

Intuizione, curiosità scientifica e il "provando e riprovando" di galileiana memoria hanno anche guidato Fleischmann e Pons a provare l'elettrolizzazione dell'acqua pesante (anziché dell'acqua leggera) nel caricamento del palladio, con il risultato di evidenziare fenomeni alla verifica e interpretazione dei quali oggi molti laboratori stanno lavorando.

Per le finalità connesse con la propria filiera nucleare, oggi è pertanto il Canada il principale produttore di acqua pesante, e dal Canada abbiamo acquistato il campione che viene impiegato nelle ricerche che stiamo conducendo, sulla scia delle evidenze riscontrate da più parti, al fine di chiarire e di comprendere fenomeni che ormai sono ampiamente ripetibili e tali da ritenersi attendibili.

Il Deuterio è l'isotopo stabile dell'Idrogeno (l'isotopo radioattivo è il Trizio). Nell'acqua pesante l'Idrogeno è sostituito dal Deuterio: D₂O. L'acqua leggera (H₂O) congela a 0° centigradi, passa allo stato di vapore a 100°C e ha un peso specifico di 1 g/cm³. D₂O congela a 3,82°C, passa allo stato vapore a 101,4°C e ha un peso specifico di 1,104 g/cm³. In natura il Deuterio è in equilibrio con l'Idrogeno nel rapporto di 1:4000 – 1:7000.

Nell'ambito degli studi riguardanti "anomalie" termiche e/o nucleari del sistema Deuterio- Palladio, la cosiddetta "fusione fredda", uno dei parametri principali necessari per ottenere effetti di interesse scientifico è il valore della concentrazione di Deuterio nel Palladio.

Nei LNF-INFN è stata messa a punto negli ultimi anni una nuova tecnica di "caricamento" elettrolitico dell'Idrogeno nel Palladio, basata sul deposito *in situ* di strati submicrometrici di metalli alcalino-terrosi sul catodo di Palladio filiforme e ultrasottile (Celani et al., 1996). I risultati ottenuti usando H₂O sono stati estremamente interessanti (H/Pd circa 1) e riproducibili. Gli esperimenti sono stati confermati presso qualificati Laboratori nazionali (Pirelli, Centro Ricerche Avanzate, Milano) e internazionali (*Stanford Research Institute International*, USA).

La stessa metodologia è stata successivamente utilizzata per il caricamento del Deuterio nel Palladio impiegando D₂O. Tale metodologia è risultata, in questo caso, meno efficace. Nella ricerca delle cause di questo fenomeno è stata formulata l'ipotesi non usuale della presenza di microrganismi in D₂O responsabili degli abnormi cambiamenti del pH della soluzione elettrolitica e dell'inefficacia di elettroliti specifici immessi nella soluzione per la formazione del deposito submicrometrico (Stronzio e soprattutto Mercurio).

L'ipotesi è stata confermata dall'isolamento e dall'identificazione di batteri del genere *Ralstonia* e *Stenotrophomonas*. Attraverso tecniche biomolecolari è stato dimostrato che i batteri isolati appartengono a due nuove specie. Con la denominazione di *Ralstonia detusculanense* e *Stenotrophomonas detusculanense*¹ queste due nuove specie batteriche sono state accettate per la

registrazione dalle Istituzioni internazionali all'uopo preposte quali la *GenBank* di Bethesda (USA) e la *DNA DataBank Japan* (DDBJ) di Mishima (Giappone). I codici di registrazione delle due nuove specie batteriche sono rispettivamente AF 280433 e ABO 45277.

La suddetta scoperta ha portato all'adozione di specifici accorgimenti metodologici che hanno permesso di migliorare la riproducibilità degli esperimenti con D₂O e, più recentemente, di modificare sostanzialmente le procedure di ipercaricamento attraverso l'impiego di nuovi tipi di elettroliti (risultati sperimentali confermati presso il Centro Ricerche Pirelli). Tra gli interventi inizialmente adottati va annoverato l'irraggiamento gamma di D₂O con alte dosi (17 kGy) presso l'impianto Calliope (ENEA Casaccia) allo scopo di eliminare la componente batterica evidenziata.

Gli studi finora condotti orientano verso possibili impieghi dei nuovi batteri nel biorisanamento ambientale nei confronti dei metalli pesanti. In particolare, gli esperimenti hanno posto in evidenza che *Ralstonia detusculanense* sopravvive in soluzioni acquose contenenti, in concentrazione millimolare, ioni di Cobalto, Nichel, Cadmio, Piombo e Uranio e per concentrazioni minori, anche ioni Mercurio. Misure effettuate presso il Centro Sviluppo Materiali di Castel Romano hanno mostrato che, dopo 8 ore di coltura, l'Uranio era pressoché scomparso dalla soluzione. Cioè si è constatato che la flora batterica, separata per centrifugazione, aveva accumulato il 99% dell'Uranio originariamente presente.

Nel corso di questo studio i ricercatori del Gruppo INTRABIO (denominato attualmente FREETHAI-DEUTER) hanno rivolto la loro attenzione anche alle molteplici proprietà biologiche di D₂O descritte in letteratura e sulle relative possibilità di impiego biomedico.

Merita precisare al riguardo che fin dalla scoperta di D₂O i suoi effetti biologici sono stati estensivamente studiati, ma raramente approfonditi (Altermatt et al., 1988).

Nello studio degli effetti di D₂O sugli animali, sulle cellule e sui microrganismi vanno considerati sia i "solvent isotope effects" (non metabolici), dovuti alle particolari proprietà

¹*detusculanense*: de per Deuterio; *tusculanense* in onore dei Laboratori Nazionali di Frascati dell'INFN

di D₂O come solvente; sia i “*deuterium isotope effects*” dovuti alla sostituzione degli atomi di Idrogeno con atomi di Deuterio nelle molecole biologiche (Kushner et al., 1999). D₂O presenta complessivamente, rispetto a H₂O, una minore proprietà solvente nei confronti di sali e gas e una viscosità maggiore.

D₂O può sostituire, solo in parte, la più abbondante H₂O in organismi biologici inferiori e superiori senza modificarne la sopravvivenza. Al di sopra di una determinata concentrazione, ampiamente variabile tra le diverse componenti biologiche (virus, batteri, eucarioti, tessuti, organi e organismi), si può osservare una interferenza con la normale fisiologia fino ad arrivare ad un effetto letale.

La completa sostituzione di H₂O con D₂O non è compatibile con la vita. Ratti alimentati esclusivamente con acqua pesante, pur avendo un forte apporto idrico, muoiono letteralmente “di sete” (Kushner et al., 1996). D₂O è stata ampiamente usata nelle misure dello “spazio idrico” corporeo nei bambini e negli adulti in varie condizioni di nutrizione e di esercizio fisico (Kushner et al., 1999). Negli animali da esperimento gli effetti tossici da D₂O comparivano quando il contenuto di Deuterio nel sangue, nei fluidi organici e nei tessuti superava il 20%. Per raggiungere tale concentrazione un uomo adulto di circa 70 kg di peso dovrebbe bere rapidamente più di 10 litri di D₂O (Kushner et al., 1996).

D₂O e farmaci deuterati sono stati ampiamente usati in studi sul metabolismo dei farmaci e di sostanze tossiche negli animali e nell'uomo. Le forme deuterate dei farmaci hanno dimostrato spesso azioni differenti rispetto alle forme protonate. Alcuni farmaci deuterati mostrano processi di trasporto cellulare diversi. La deuterazione può anche far variare i percorsi metabolici del farmaco (*metabolic switching*) (Kushner et al., 1999). Livelli non tossici di D₂O riducono in animali di laboratorio l'ipertensione indotta dal NaCl e da etanolo e i danni associati (Vasdev et al., 1993). La conservazione in soluzione con D₂O mostra una capacità biostabilizzante su molecole organiche, macromolecole, virus e

vaccini (Chakrabarti et al., 1999).

Per questa sua proprietà D₂O è stata raccomandata per la conservazione di organi, tessuti, proteine o enzimi, preparati del sangue, come pure per la perfusione di organi destinati ai trapianti. D₂O ha anche una capacità crioprotettiva nei confronti di cellule, tessuti e organi conservati a bassa temperatura. Microrganismi che crescono in D₂O possono produrre un gran numero di composti deuterati (Kushner et al., 1999). D₂O può influenzare a livello cellulare la mitosi e le funzioni di membrana. Alcuni studi *in vitro* (Lamprecht et al., 1991; Somlyai et al., 1993) e *in vivo* (Altermatt et al., 1988 e 1990; Gaeng et al., 1995) hanno dimostrato la capacità di D₂O di indurre letalità cellulare e di formare proteine deuterate con comportamenti metabolici anomali tuttora poco conosciuti.

L'effetto letale a livello cellulare è stato caratterizzato ampiamente in esperienze di crescita cellulare *in vitro* per concentrazioni di D₂O nel terreno di coltura molto elevate. Una marcata inibizione della crescita di cellule L5178Y (linfoma murino) *in vitro* è stata osservata in presenza nel terreno di coltura di D₂O ad una concentrazione superiore al 45% (Ueno et al., 1984). Nelle stesse condizioni è aumentata la capacità delle radiazioni ionizzanti di indurre mutazioni del DNA (Furuno-Fukushi and Matsudaira 1985).

Cellule irradiate e immerse immediatamente dopo in terreno contenente 90% di D₂O hanno presentato un potenziamento dell'effetto letale e una incapacità di riparare il danno sub-letale (Ben-Hur et al., 1980; Utzumi e Elkind, 1991). Inoltre, è stato dimostrato un effetto sinergico di D₂O con le radiazioni ionizzanti nell'induzione di letalità in cellule tumorali (Bogdahn et al., 1989; Coligan et al., 1992). Per contro, una preincubazione in un terreno di coltura contenente il 20% di D₂O ha determinato un effetto radioprotettivo (Laeng et al., 1991). Un effetto letale nei confronti di cellule di astrocitoma murino è stato ricondotto alla capacità di D₂O di indurre apoptosi e accumulo cellulare in G₂/M² (Uemura et al., 2002).

²Il ciclo di riproduzione cellulare comprende: la fase gap1 (G1) in cui si realizzano i fenomeni biochimici preparatori della sintesi del DNA; la fase di raddoppio della macromolecola del DNA (S); la fase gap2 in cui si completano i meccanismi biochimici preparatori della divisione cellulare (G2); la fase della mitosi in cui la cellula madre, con DNA raddoppiato, si suddivide nelle due cellule figlie (M).

In cellule tumorali coltivate *in vitro* è stata osservata una correlazione diretta tra inibizione della sintesi del DNA e concentrazione di D₂O maggiore del 50% nel terreno di coltura (Takeda et al., 1998).

Altri esempi di effetto combinato dimostrano che D₂O, nella concentrazione del 30% nell'acqua di alimentazione, diminuisce l'effetto inibitorio del Metotrexato (MTX) sulla crescita di cellule tumorali trapiantate in cavie da esperimento (Laissue et al., 1982) e protegge inoltre le cellule nei trattamenti termici potenzialmente letali (Lin et al., 1984; Smith et al., 1994).

In esperienze effettuate *in vivo* su topi, è stato dimostrato che la presenza della concentrazione "naturale" di D₂O nell'acqua "leggera" (circa 150 ppm) è condizione favorente per la crescita tumorale, mentre in condizioni alimentari con acqua depleta della componente di D₂O si osserva una riduzione dello stesso fenomeno. A tale riguardo è stato ipotizzato che i sistemi regolatori del ciclo cellulare siano capaci di riconoscere il cambiamento del rapporto D/H e che questo rapporto possa essere una "finestra" ottimale per favorire il ciclo riproduttivo cellulare (Somlyai et al., 1993).

All'incremento di concentrazione di D₂O nell'acqua alimentare corrisponde un rallentamento della crescita di cellule tumorali trapiantate *in vivo* in topi, ma solo per concentrazioni molto elevate (D₂O >50%). In tali casi si osservano per dosi crescenti anche complicanze di natura tossica che possono confondere l'apprezzamento dell'effetto (Barbour and Allen, 1938; Altermatt et al., 1988). Analogamente, tre linee cellulari tumorali, con istotipo pancreatico, trapiantate in topi nudi (soggetti con sistema immunitario depresso) mostrano una inibizione della crescita se nell'acqua di alimentazione dell'animale è presente il 30% di D₂O.

Anche in questo caso sono state osservate complicanze di natura tossica (Omori et al., 1996). Nella "Boron neutron capture therapy" (BNCT) la perfusione con D₂O del cer-

vello dei pazienti affetti da tumore cerebrale ha potenziato notevolmente il grado di penetrazione del fascio dei neutroni nel tessuto (Nakagawa et al., 1994). Dalla rassegna bibliografica non risulta alcun riferimento agli effetti biologici di D₂O preventivamente irraggiata con alte dosi, mentre sono noti gli effetti biologici di H₂O similmente irraggiata la cui citotossicità radioindotta è attribuibile alla produzione di radicali liberi (Box 2). Pertanto, preso atto delle attuali conoscenze in materia e in considerazione della disponibilità di D₂O irraggiata con dosi di 17 kGy di radiazioni gamma nel contesto dell'esperimento di "fusione fredda", sono stati effettuati esperimenti per valutare comparativamente la citotossicità di D₂O come tale e irraggiata.

Questo studio è stato integrato con esperimenti paralleli con H₂O irraggiata con pari dosi. Gli indicatori biologici adottati sono stati: il test della sopravvivenza cellulare (Box 3) e il test dell'apoptosi "conclamata" (Box 4) applicati *in vitro* su tre linee cellulari stabilizzate di derivazione ematologica (Box 5). L'analisi comparativa dei dati sperimentali è stata sviluppata mediante il metodo del rapporto delle concentrazioni isoeffetto (Box 6).

Effetto biologico di D₂O (come tale)

Sopravvivenza cellulare

L'effetto citotossico (letalità cellulare) indotto da un agente chimico o fisico si esprime con la diminuzione della sopravvivenza delle cellule. Il grado di letalità indotta da D₂O, sulle tre linee cellulari, è mostrato in figura 1. Basse concentrazioni di D₂O sono ben tollerate con effetti letali quasi nulli, mentre all'aumentare della concentrazione si osserva un progressivo aumento della letalità cellulare.

Una possibile interpolazione, che ben rappresenti l'andamento dell'effetto, può essere formulata utilizzando la seguente espressione polinomiale:

$$\log(SF) = \alpha \cdot C + \beta \cdot (C)^2 + \text{intercetta},$$

BOX 2: I radicali liberi dell'H₂O

La principale reazione che si verifica in caso di irraggiamento di H₂O è la cosiddetta “radiolisi dell’acqua” che porta alla formazione di radicali liberi (Reactive Oxygen Species: ROS), elettroni e cationi. Questi prodotti della radiolisi sono molto reattivi e possono interagire fra loro o con le molecole del substrato biologico.

I radicali OH[•] (idrossilico) e H[•] (idrogeno) sono potenti agenti ossidanti che agiscono soprattutto sui composti insaturi, forniti di doppi legami (come i costituenti delle membrane cellulari, le proteine, DNA e RNA), provocando il distacco di ioni idrogeno e di gruppi aminici (reazione di deaminazione). Nel caso dell’alanina, per esempio, ciò porta alla produzione di ammoniaca e di acido piruvico. È noto inoltre che alcuni aminoacidi, come cistina, cisteina e metionina reagiscono con i radicali liberi dell’acqua più attivamente e più velocemente di quanto non facciano gli aminoacidi non solforati, dotati di un gruppo alifatico aromatico come la fenilalanina e la tirosina. Gli elettroni idrati (OH⁻) reagiscono per lo più con composti aromatici, acidi carbossilici, chetoni, aldeidi e tioli presenti nella cellula.

Gli effetti indiretti delle radiazioni ionizzanti derivano dalla combinazione dei radicali liberi con altre molecole, dalla formazione di dimeri (molecole doppie) e dalla cattura di elettroni da parte di ioni positivi. L’irraggiamento fatto in presenza di ossigeno fa sì che gli atomi di idrogeno diano origine a radicali idroperossidi (HOO[•]). Per altro verso, dalla reazione degli elettroni solvatati con il radicale anionico ossigeno (O^{•-}) si formano anioni superossido. I radicali idroperossidi e gli anioni superossido possono portare alla formazione di perossido d’idrogeno (acqua ossigenata).

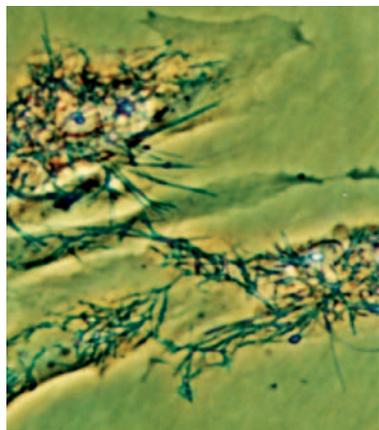
Sempre in corso di irraggiamento, l’ossigeno, sciolto in H₂O, può formare anche ozono (O₃), agente ossidante molto potente. Si è stimato sperimentalmente che una dose di 10 kGy può produrre 1 millimole di prodotti della radiolisi per litro di H₂O irradiato.

Il danneggiamento delle membrane cellulari indotto dai ROS, oltre ad inibire le attività biochimiche dei mitocondri, dell’apparato del Golgi e dello stesso DNA, si esprime anche con la distruzione delle membrane lisosomiali e conseguente liberazione di enzimi idrolitici tra cui le catepsine (enzimi in grado di scindere attivamente le proteine). Questo processo porta alla “digestione” autolitica della cellula. Si è stimato che una dose di 0,1 kGy può danneggiare il 2,8% del DNA presente in una cellula batterica, lo 0,14% degli enzimi e lo 0,005% degli aminoacidi.

Come riportato nell’introduzione, mentre sono abbastanza note le reazioni di ossidazione indotte dai radicali liberi idrogenati, non sono ancora disponibili in letteratura riferimenti significativi per i fenomeni biologici connessi alla sostituzione dell’idrogeno con il deuterio nell’acqua irradiata.

BOX 3: La sopravvivenza cellulare

Una cellula è sopravvivente quando è in grado di produrre progenie. Un trattamento citotossico riduce questa capacità con la conseguenza che una frazione della popolazione cellulare non è più in grado di replicarsi.



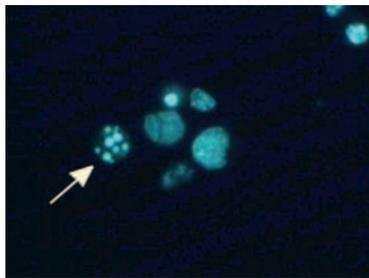
Cristalli di formazan

Il test di sopravvivenza utilizza il composto organico tiazolico (sale giallo solubile): 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT). Attraverso le deidrogenasi cellulari (enzimi mitocondriali presenti solamente nelle cellule metabolicamente attive), il sale tiazolico viene trasformato in un precipitato cristallino purpureo (insolubile in acqua) denominato formazan. Il formazan viene solubilizzato in dimetilsolfossido (DMSO) e misurato in spettrometria ottica (560 nm).

Presentazione dei dati

I dati sperimentali vengono rappresentati in un diagramma semi-log che interpreta la correlazione tra la concentrazione dell’agente citotossico (ascissa lineare) e l’effetto indotto (ordinata logaritmica).

Box 4: L'apoptosi



Cellula apoptotica

Presentazione dei dati

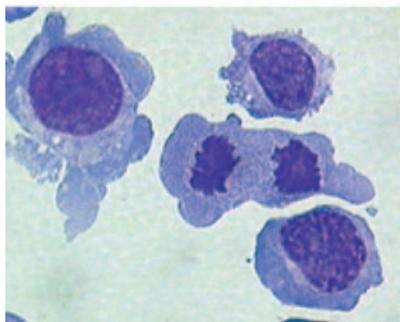
La misura dell'apoptosi, in una coltura cellulare, viene espressa come percentuale delle cellule apoptotiche, indotte da una data determinata concentrazione dell'agente citotossico in esame aggiunto al terreno di coltura, rispetto alle cellule totali osservate.

L'apoptosi è un fenomeno cellulare di morte programmata che si instaura in seguito a uno stimolo specifico e all'intervento di processi enzimatici attivi.

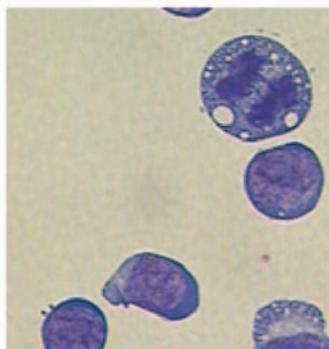
Il test si basa sull'uso di un colorante fluorescente (Hoeschst 33342) che in condizioni vitali si lega proporzionalmente con il DNA. L'osservazione di preparati citologici in microscopia a fluorescenza permette di distinguere le cellule apoptotiche da quelle normali. Il controllo positivo, in una determinata popolazione cellulare, si ottiene trattando le cellule con campotechina (CAM): $2\mu\text{M}$ per 19 ore.

Box 5: Le linee cellulari

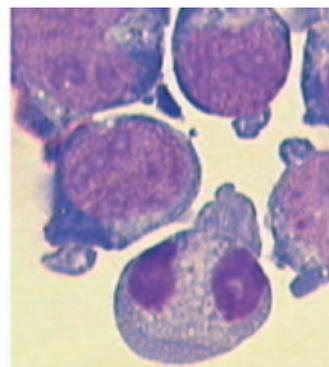
Sono state impiegate tre linee cellulari umane stabilizzate, cioè cellule provenienti da prelievi biotipici adattate a riprodursi *in vitro*, e precisamente: una linea di leucociti normali RPMI 1788 (G. More et al., J. Nat.Canc. Inst. 43, 1119-1128, 1969); una linea di leucemia linfoblastica acuta CCRF CEM (G.E. Foley, Cancer 18, 522-529, 1965); una linea di linfoma di Burkitt DAUDI (G. Klein, Cancer Research 28, 1300-1310, 1968). Per semplicità grafica le tre linee sono riportate nel testo rispettivamente con le sigle RPMI, CEM e DAUDI.



RPMI



CEM



DAUDI

Foto in microscopia ottica in campo chiaro su campioni di cellule in sospensione preparati con la citocentrifuga e colorati con Giemsa.

Le tre linee cellulari vengono mantenute in crescita esponenziale attraverso due trapianti cellulari alla settimana in fiasche per coltura cellulare (Cell-Cult 31060) alla temperatura di 37°C e in una atmosfera arricchita al 5% di CO_2 . Il mezzo di coltura impiegato è costituito dal terreno RPMI 1640 (Sigma) addizionato con $75\text{UI}/75\mu\text{g}$ per ml di penicillina/streptomina (Sigma) e con il 10% di siero fetale bovino (Sigma). Nelle nostre condizioni sperimentali le cellule mantengono una crescita esponenziale se gli inoculi iniziali sono di circa 50.000 cellule/ml. In queste condizioni i tempi di duplicazione cellulare sono di circa 24, 18 e 30 ore rispettivamente per la RPMI, CEM e DAUDI.

Box 6: Rapporto delle concentrazioni isoeffetto

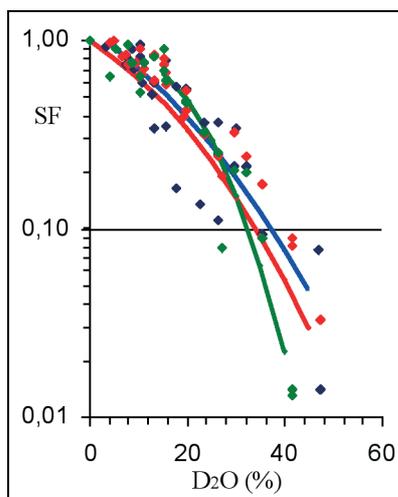
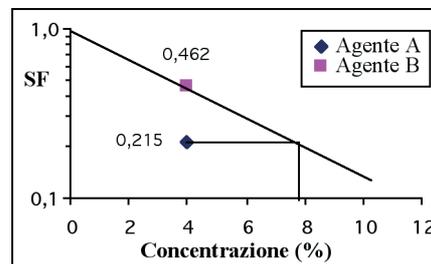
La sopravvivenza cellulare (SF) è un fenomeno concentrazione-dipendente che generalmente viene rappresentato con una curva in un diagramma semi-log (ascissa lineare e ordinata logaritmica). Pertanto, la relazione algebrica più semplice che può rappresentare l'andamento del fenomeno può essere rappresentata da:

$$\log SF = S \times C + C_0$$

Dove S è la pendenza, C la concentrazione dell'agente e C₀ è una costante. Se si vuole calcolare l'efficienza (%) di un agente B (effetto minore) con un agente A (effetto maggiore) dai dati sperimentali di SF eseguire:

C1:	concentrazione dell'agente A
SF(A):	SF dopo trattamento con l'agente A alla concentrazione C1
log SF(A):	logaritmo decimale della SF(A)
SF(B):	SF dopo trattamento con l'agente B alla concentrazione C1
log SF(B):	logaritmo decimale della SF(B)
log SF(B)/C1:	pendenza della curva (S) dell'agente B
log SF(A)/S:	concentrazione dell'agente B (C2) necessaria per ottenere lo stesso effetto osservato dall'agente A
100/(C2/C1):	efficienza percentuale dell'agente B rispetto all'agente A

Modello di calcolo (grafico) per la concentrazione isoeffetto



dove C è la percentuale di D₂O che sostituisce parte dell'acqua leggera presente nel terreno di coltura, mentre α e β sono i parametri della polinomiale interpolante.

Fig. 1 - Frazione di cellule sopravvissute (SF) dopo trattamento con D₂O che sostituisce parzialmente H₂O nel terreno di coltura. RPMI (leucociti normali): curva blu, CEM (leucemia linfoblastica acuta): curva rossa, DAUDI (linfoma di Burkitt): curva verde.

Nella tabella 1 sono riportati i suddetti valori parametrici ed il valore della concentrazione letale 50 (CL50)³ per le tre linee cellulari utilizzate.

Questi dati sperimentali sono in accordo con i seguenti riferimenti bibliografici:

³CL50: a questa concentrazione di D2O nel terreno di coltura si osserva la morte del 50% delle cellule.

- a) inibizione della crescita *in vitro* di cellule L5178Y (linfoma murino) in presenza del 45% di D₂O nel terreno di coltura (Ueno et al., 1984);
- b) inibizione della sintesi del DNA osservata a concentrazioni di D₂O maggiori del 50% in cellule tumorali coltivate *in vitro* (Bogdahn et al., 1989);
- c) capacità di D₂O di indurre letalità cellulare, misurata con colorante vitale trypan blu, concentrazione- e tempo-dipendente (Smith et al., 1992).

Tab. 1. Valori della CL50 di D₂O dedotti dai parametri delle curve interpolanti

	Alfa	SE	Beta	SE	Interc.	CL50 D ₂ O %
RPMI	-0,0181	0,0102	-0,0003	0,0002	0,062	16,0
CEM	-0,0112	0,0046	-0,0004	0,0001	0,061	19,0
DAUDI	0,0264	0,0130	-0,0016	0,0003	-0,225	19,5

SE: errore standard.

Apoptosi

Nella tabella 2 sono mostrati i valori dell'apoptosi spontanea (basale) e quelli dell'apoptosi indotta dalla campotechina (CAM), quale controllo positivo del fenomeno.

Tab. 2. Percentuale di cellule in apoptosi spontanea (basale) e dopo trattamento con campotechina (CAM)

	basale	SD	CAM	SD
RPMI	5,5	2,4	64,0	11,2
CEM	1,9	1,1	42,5	6,0
DAUDI	5,4	2,3	24,8	8,1

SD: deviazione standard.

Quest'ultimo trattamento indica una maggiore sensibilità della linea cellulare RPMI.

Nella figura 2 sono mostrate le curve relative all'effetto apoptotico in funzione della concentrazione di D₂O dell'apoptosi, come osservato nelle nostre condizioni sperimentali. Il fenomeno apoptotico si coniuga bene con l'effetto letale indotto da D₂O sopra riscontrato alle stesse concentrazioni. L'andamento delle curve che rappresentano l'effetto apoptotico dimostra che la linea cellulare RPMI appare più sensibile rispetto alle altre due.

Questi dati sperimentali sono in accordo con l'osservazione che D₂O è in grado di indurre aumento del volume cellulare, picnosi e vacuolizzazione citoplasmatica con inibizione della sintesi del DNA e delle proteine (Takeda et al., 1998). Inoltre, la citotossicità

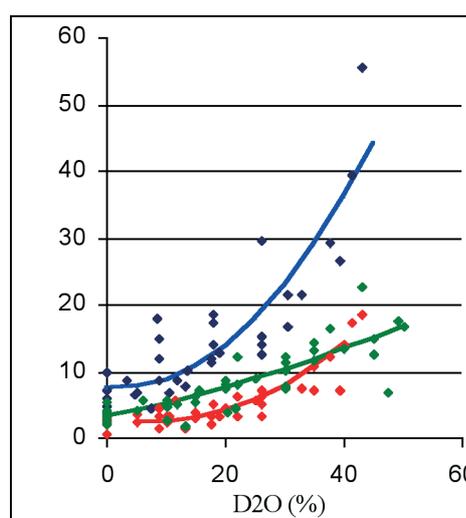


Fig. 2. Apoptosi in funzione della concentrazione di D₂O nel terreno di coltura. RPMI: curva blu, CEM: curva rossa, DAUDI: curva verde.

di D₂O verso le cellule di astrocitoma è riconducibile alla capacità di D₂O di indurre apoptosi e accumulo cellulare in fase G2/M (Uemura et al., 2002).

Effetto biologico della D₂O e H₂O irraggiate

Nella figura 3 sono riportate le curve concentrazione-effetto relative al trattamento con D₂O irraggiata (17 kGy) delle tre linee cellulari: RPMI, CEM e DAUDI. La sperimentazione con D₂O, condotta rispettivamente dopo 1-6 mesi (D₂O irraggiata nel dicembre del

2002) e dopo 20-36 mesi (D₂O irraggiata nel settembre del 2000) dall'irraggiamento, ha permesso di valutare il "peso" della variabile temporale sull'effetto citotossico indotto. La linea RPMI è stata saggiata solo con D₂O dopo 20-36 mesi dall'irraggiamento.

Nella tabella 3 sono riportati i coefficienti parametrici delle curve meglio interpolanti i dati della sopravvivenza cellulare e la CL 50 calcolata sulla base di tali curve. È evidente l'esistenza di un decadimento tempo-dipendente dell'effetto citotossico indotto da D₂O irraggiata.

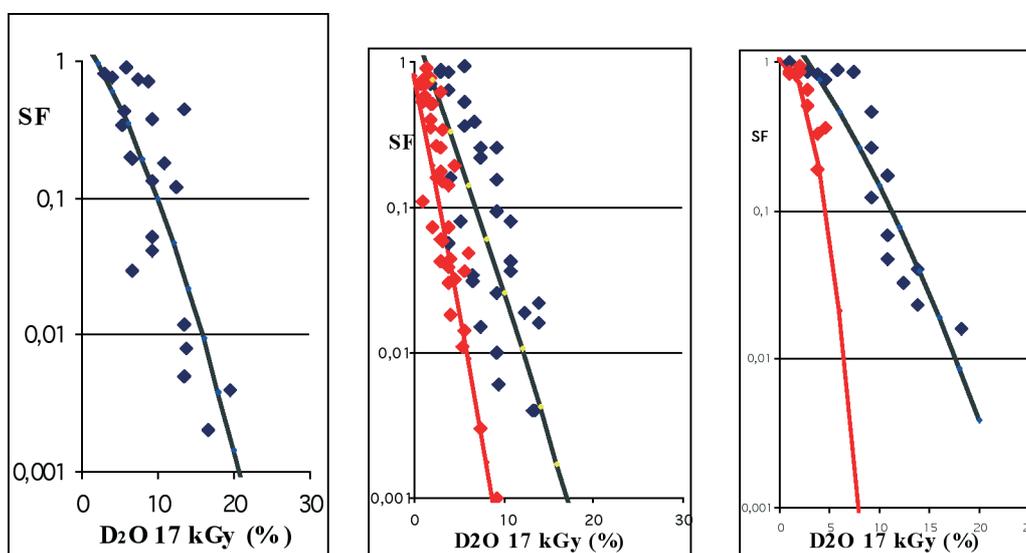


Fig. 3 - Frazione di cellule sopravvissute (SF) dopo trattamento con D₂O irraggiata (17 kGy) aggiunta al terreno di coltura. (•):D₂O dopo 1-6 mesi dall'irraggiamento; (◐):D₂O dopo 20-36 mesi dall'irraggiamento

Tab. 3 - Valori della CL50 dopo trattamento con D₂O irraggiata (17kGy).

Trattamento sperimentale dopo 1-6 mesi dall'irraggiamento						
	Alfa	SE	Beta	SE	Interc.	CL50 D ₂ O %
CEM	0,3047	0,0939	-0,0035	0,090	-0,090	0,7
DAUDI	0,0177	0,2311	-0,0498	0,0318	-0,012	2,6
Trattamento sperimentale dopo 20-36 mesi dall'irraggiamento						
	Alfa	SE	Beta	SE	Interc.	CL50 D ₂ O %
RPMI	-0,0842	0,1279	-0,0033	0,0058	0,171	4,7
CEM	-0,1741	0,1065	-0,0008	0,0067	0,228	3,1
DAUDI	-0,0829	0,0447	-0,0025	0,0025	-0,250	5,7

In particolare, per la linea cellulare CEM la numerosità dei punti sperimentali ha permesso di rilevare una efficacia citotossica invariata fino a 6 mesi dopo l'irraggiamento di D₂O, mentre dopo circa 2 anni è rilevabile una riduzione dell'efficacia stessa. Infatti, mediante una stima comparativa basata sul criterio del rapporto delle concentrazioni isoeffetto (tratte dalle curve relative ai periodi di 1-6 mesi e 20-36 mesi dall'irraggiamento di D₂O) (Box 6) risulta una efficacia citotossica residua dell'ordine del 40% per il periodo più lungo.

La linea cellulare DAUDI non è stata attualmente considerata a scopo comparativo per la scarsità dei punti sperimentali relativi all'utilizzazione dopo 1-6 mesi di D₂O irraggiata (figura 3). Sono previste ulteriori sperimentazioni per approfondire le modalità di decadimento dell'efficacia di D₂O irraggiata anche con l'ausilio di misure chimicofisiche riguardanti la presenza dei ROS (*Reactive Oxygen Species*).

Un primo confronto eseguito sulla linea cellulare CEM tra l'effetto indotto da D₂O e quello indotto da H₂O, entrambe irraggiate nel dicembre del 2002 con dose gamma di 17 kGy, dimostra che entro i primi sei mesi dal trattamento l'entità dell'effetto è simile (figura 4). Inoltre, esperienze condotte con D₂O e H₂O dopo circa un anno dall'irraggiamento, evidenziano un effetto letale di D₂O maggiore rispetto a quello osservato utilizzando H₂O (figura 5 A).

La concentrazione prescelta di 3,85% si presta per una migliore discriminazione del diverso effetto prodotto dai due agenti.

Per una stima comparativa più puntuale dell'efficacia delle suddette varianti di acqua è possibile applicare il criterio del rapporto delle concentrazioni isoeffetto (Box 6) in precedenza utilizzato (figura 5 B). Il maggiore effetto letale indotto da D₂O irraggiata rispetto a quello prodotto da D₂O non irraggiata si coniuga bene con l'andamento del fenomeno apoptotico.

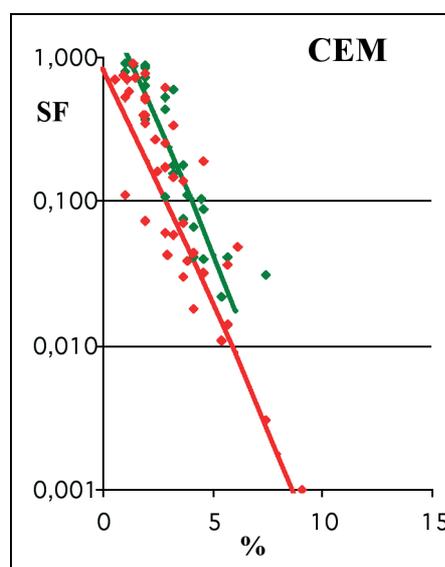


Fig. 4 - Frazione di cellule sopravvivenenti (SF) dopo trattamento con D₂O o H₂O irraggiate (17 kGy) in esperienze eseguite entro 6 mesi dall'irraggiamento. (●):D₂O; (●):H₂O.

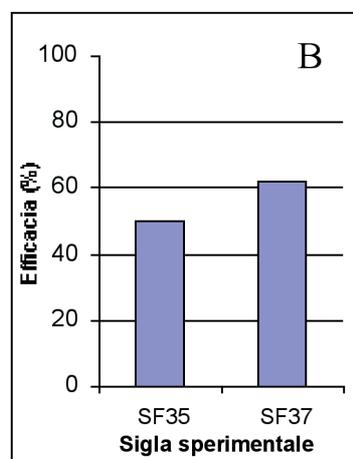
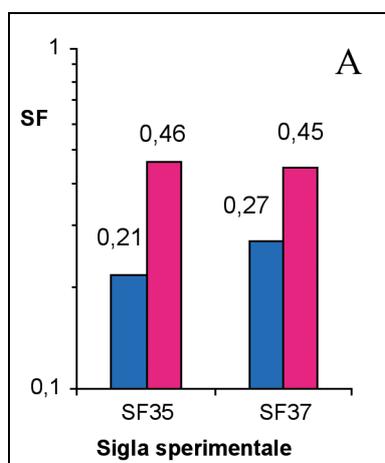


Fig. 5 - A) Frazione di cellule sopravvivenenti (SF) della linea CEM dopo trattamento con D₂O (blu) e H₂O (rosso) irraggiate (17 kGy) e alla concentrazione di 3,85% negli esperimenti SF35 e SF 37 eseguiti dopo 1 anno dall'irraggiamento. B) Efficacia di H₂O nei confronti di D₂O calcolata negli stessi esperimenti.

Nella figura 6 sono mostrate le curve concentrazione-effetto apoptotico nelle nostre condizioni sperimentali (linee cellulari RPMI, CEM e DAUDI).

Dal confronto tra gli andamenti dell'apoptosi dopo trattamento con D₂O non irraggiata (figura 2) e D₂O irraggiata (figura 6) appaiono evidenti due principali aspetti: a) maggiore effetto apoptotico di D₂O irraggiata; b) maggiore sensibilità al fenomeno apoptotico della linea cellulare RPMI rispetto alle altre due linee cellulari CEM e DAUDI.

Nella tabella 4 sono riportate le percentuali di D₂O necessarie per indurre un livello di apoptosi doppio (2x) o quadruplo (4x) rispetto al valore basale, con ciò consentendo un migliore apprezzamento comparativo tra le tre linee cellulari.

Per quanto riguarda D₂O non irraggiata emerge che la linea cellulare DAUDI appare meno sensibile all'apoptosi rispetto alle altre due linee. L'effetto apoptotico indotto da D₂O irraggiata è aumentato rispetto a quello prodotto da D₂O non irraggiata analogamente a quanto osservato con le misure di letalità cellulare.

Dal confronto dell'effetto apoptotico osservato in esperienze condotte sulla linea cellulare CEM, al cui terreno di coltura sono state aggiunte D₂O e H₂O irraggiate da meno di 3 mesi, viene confermata una risposta concentrazione-dipendente sovrapponibile per ambedue le varianti (figura 7). Anche in questo caso devono essere effettuate ulteriori esperienze per verificare l'eventuale differente decadimento, per periodi superiori ai 3 mesi, dell'azione apoptotica tra D₂O e H₂O irraggiate.

I prodotti della radiolisi comunque formati in D₂O e H₂O dopo irraggiamento con alte dosi (diversi kGy) sono verosimilmente alla base dell'effetto citotossico osservato (letalità cellulare e apoptosi).

Tab. 4 - Percentuale di D₂O (irraggiata e non) in grado di indurre un valore di apoptosi doppia o quadrupla rispetto a quella basale

	Apoptosi 2x		Apoptosi 4x	
	D ₂ O (%)	D ₂ O 17 (%)	D ₂ O (%)	D ₂ O 17 (%)
RPMI	15,7	3,8	29,3	9,0
CEM	20,2	2,8	30,7	6,3
DAUDI	32,1	4,6	62,7	9,6

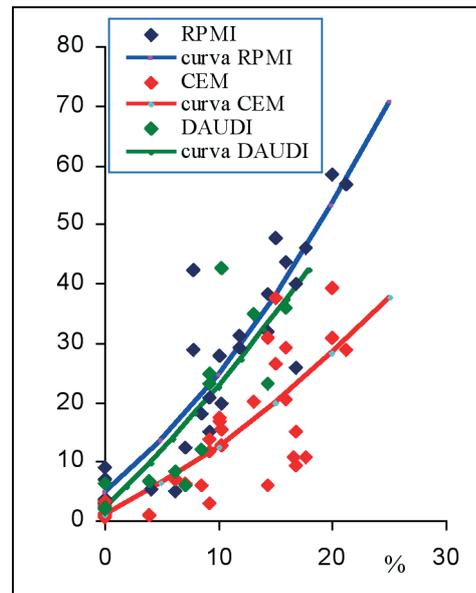


Fig. 6 - Apoptosi indotta da D₂O irraggiata con 17 kGy (dopo 20-36 mesi dall'irraggiamento).

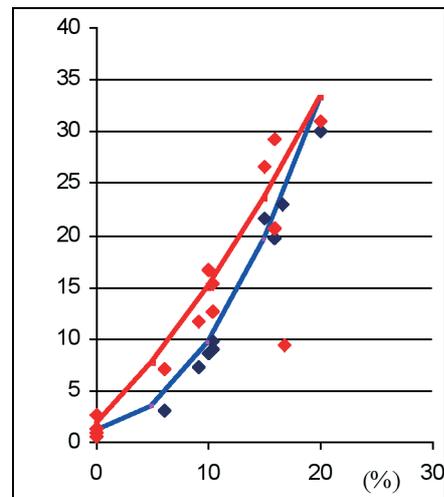


Fig. 7 - Apoptosi, nella linea cellulare CEM, dopo trattamento con D₂O e H₂O irraggiate (17 kGy) in esperienze eseguite nei 3 mesi successivi all'irraggiamento. (•):D₂O 17 kGy; (•):H₂O 17 kGy

Per una verifica dell'atteso contributo dei ROS nell'induzione di tali fenomeni sono state condotte esperienze di sopravvivenza cellulare sulla linea CEM con l'aggiunta di catalasi (a concentrazioni biocompatibili) in considerazione della sua funzione di "scavenger".

In un'esperienza condotta dopo 6 mesi dall'irraggiamento delle due varianti dell'acqua è risultato che la catalasi, alla concentrazione di 0,37 U/ml, ha ridotto parzialmente l'effetto citotossico. L'azione di "scavenger" della catalasi, a questa concentrazione, è apparsa più efficiente su H₂O irraggiata che su D₂O irraggiata (figura 8). Questa osservazione conferma l'importanza di esplorare con sistemi chimico-fisici (spettrometria ottica IR-VIS-UV, EPR, ecc.) le eventuali differenze qualitative e/o quantitative tra i prodotti della radiolisi formati in D₂O e H₂O.

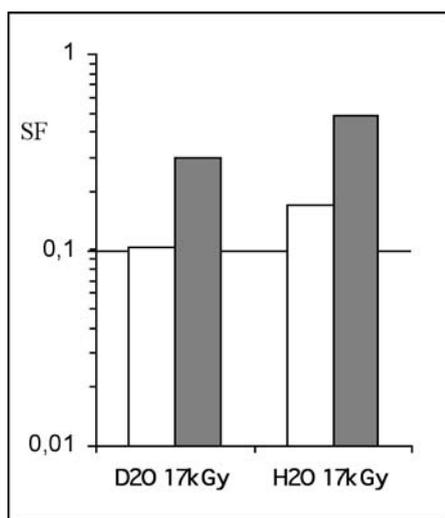


Fig. 8 - Effetto della catalasi (0,37 U/ml) sulla SF della linea CEM dopo trattamento con D₂O e H₂O irraggiate (17 kGy) e alla concentrazione di 3,2%: senza catalasi (colonne chiare), con catalasi (colonne scure)

Conclusioni

La prima conclusione da trarre da questo studio riguarda il suo peculiare carattere di *serendipity*⁴. Partito da verifiche microbiologiche mirate ad accertare, in un esperimento di "fusione fredda", i motivi della forte variabilità del pH di D₂O utilizzata nell'iperarricchimento del Deuterio nel Palladio e le cause

della scomparsa del Mercurio introdotto per colmare le microinfrazioni dei filamenti del Palladio stesso, lo studio ha portato alla scoperta di due nuove specie batteriche risultate responsabili delle lamentate disfunzioni sperimentali.

Queste specie batteriche, denominate dagli scopritori *Ralstonia detusculanense* e *Stenotrophomonas detusculanense*, provocano infatti con i loro cataboliti organici l'instabilità del pH di D₂O e, mostrando una particolare "voracità" per i metalli pesanti, rendono ragione della scomparsa dalla soluzione deuterata delle tracce di Mercurio. Per migliorare la riproducibilità sperimentale si è provveduto ad aggredire gli indesiderati ospiti microbiologici mediante trattamento di D₂O con alte dosi di radiazioni gamma (17 kGy).

Questo incontro scientifico con D₂O, non programmato, ha stimolato una forte attenzione nei riguardi delle qualità biologiche di questo composto. Dalla rassegna della letteratura, nel frattempo intrapresa, sono emersi numerosi dati di indubbio interesse biochimico, biologico e biomedico. Al riguardo appare pienamente condivisibile il giudizio su questa tematica espresso da autorevoli Ricercatori, secondo i quali gli effetti biologici di D₂O sono stati estensivamente studiati, ma raramente approfonditi.

Non è escluso che il "valore strategico" di D₂O abbia contribuito a condizionare in tal senso questo tipo di ricerca. Nel contempo è emerso chiaramente che mancano tuttora riferimenti bibliografici sugli effetti biologici inducibili da D₂O irraggiata con alte dosi, mentre sono molto numerosi, com'è noto, i dati riguardanti la radiolisi indotta in H₂O.

Questa constatazione, di indubbio interesse scientifico, ha fornito ai Ricercatori del Gruppo INTRABIO e del Gruppo FREEDOM (attualmente aggregati nel Gruppo FREETHAI/DEUTER) una solida giustificazione per avviare, con la dovuta gradualità, uno studio sperimentale comparativo sugli effetti biologici di D₂O come tale e irraggiata con alte dosi, stante l'acquisizione di queste due varianti in virtù delle originarie esigenze sperimentali della "fusione fredda".

⁴ Serendipità (*serendipity*): lo scoprire casualmente e in modo imprevisto un fenomeno di importanza fondamentale durante prove o esperimenti effettuati per tutt'altro scopo o su basi teoriche che nulla hanno a che vedere con quanto è scoperto (da A. Gabrielli: Grande Dizionario Ill. della Lingua Italiana, Mondadori).

Un nostro primo lavoro sperimentale *in vitro*, condotto sulla linea cellulare stabilizzata U937 (originata da un linfoma pleurico istiocitario), ha confermato, nella prospettiva attesa, l'effetto citotossico di D₂O (Catena et al., 2001). Questa sperimentazione ha dimostrato che concentrazioni di D₂O fino al 10% nel terreno di coltura sono compatibili con la crescita cellulare, mentre concentrazioni superiori al 30% sono da considerare sicuramente citotossiche. In questa prima fase di studio non veniva ancora del tutto percepita l'estensione della maggiore efficacia citotossica di D₂O irraggiata rispetto a D₂O come tale. L'indagine sperimentale è proseguita misurando su altre linee cellulari (RPMI, CEM, DAUDI) l'effetto citotossico di D₂O come tale e irraggiata con alte dosi (17 kGy) per meglio apprezzare la "diversità" biologica tra queste due varianti. In un primo momento, utilizzando D₂O irraggiata nel settembre del 2000, è stato possibile sviluppare una sperimentazione biologica nell'intervallo temporale di circa 20-36 mesi dall'avvenuto irraggiamento. In questa fase è stato chiaramente diagnosticato il forte incremento dell'effetto biologico di D₂O irraggiata rispetto a quello prodotto da D₂O non irraggiata. Più precisamente l'effetto citotossico indotto da D₂O irraggiata, espresso come CL50, risultava pari a 4,7%; 3,1%; 5,7% rispettivamente per le linee cellulari RPMI, CEM e DAUDI. In questo studio, accanto alla sopravvivenza cellulare è stato valutato un ulteriore parametro biologico, l'apoptosi (o morte cellulare programmata), allo scopo di acquisire indicazioni maggiormente approfondite sull'effetto citotossico indotto dalle due varianti di D₂O.

Per approfondire questo aspetto della citotossicità, riconducibile agli effetti della radiolisi, sono stati condotti ulteriori esperimenti utilizzando D₂O irraggiata nel dicembre 2002 (17 kGy) e sviluppando una sperimentazione nell'intervallo di 1-6 mesi dopo l'irraggiamento. Concentrazioni di D₂O irraggiata inferiori al 5% hanno determinato sulla linea cellulare CEM un forte effetto letale con una CL50 pari a 0,7%. La linea DAUDI, per la ridotta numerosità dei dati sperimentali, appare meno significativa, indicando tuttavia un "trend" coerente con la risposta attesa. Per interpretare il potenziamento dell'effetto

letale indotto da D₂O irraggiata con alte dosi è necessario un preliminare e inevitabile confronto con la letteratura riguardante analogo irraggiamento di H₂O. A tale scopo sono state condotte esperienze congiunte con H₂O anch'essa irraggiata nel dicembre 2002 con dosi di 17 kGy di radiazioni gamma. Le prime esperienze effettuate anche in questo caso nell'intervallo di 1-6 mesi dopo l'irraggiamento, hanno dimostrato che le due varianti (D₂O e H₂O irradiate) presentavano, in quest'ambito temporale, la stessa efficacia citotossica. In tempi successivi (circa 1 anno dall'irraggiamento) H₂O irraggiata mostrava invece una maggiore perdita di efficacia (circa il 50%) se confrontata con quella di D₂O irraggiata.

Dalle osservazioni sperimentali emerge il quesito su quali possano essere i meccanismi che inducono un danno cellulare letale a basse concentrazioni di D₂O irraggiata con alte dosi e in particolare sull'esistenza di radicali liberi deuterati e sulla possibilità di un loro diverso coinvolgimento biologico.

Un ulteriore aspetto emerso in questo studio riguarda la lunga persistenza nel tempo (20-36 mesi) dell'elevata capacità citotossica di D₂O irraggiata. In effetti, i dati riportati nella letteratura sulla durata di vita dei radicali liberi prodotti in H₂O dalle radiazioni ionizzanti (radiolisi) indicano valori temporali di decadimento molto brevi, per cui può essere di particolare interesse procedere all'identificazione di molecole stabili nel tempo e ancora reattive.

Questo aspetto del comportamento "radiomimetico" di D₂O irraggiata giustifica l'estensione della sperimentazione nei riguardi dei composti molecolari prodotti dall'irraggiamento (ROS o altre molecole) condotta tramite metodologie chimico-fisiche, anche allo scopo di acquisire utili indicazioni sui meccanismi di interazione cellulare nel campo specifico. Questo tipo di indagine, svolto in tempi diversi dopo l'irraggiamento di D₂O e H₂O, permetterà anche di valutare in modo differenziato la stabilità nel tempo dei radicali liberi (o di altre molecole).

Bibliografia

- Altermatt H.J., Gebbers J., Laissue J.A, *Heavy water delays growth of human carcinoma in nude mice*, in *Cancer*, 62, 462 (1988).

- Altermatt H.J., J. Gebbers, J.A. Laissue, *Heavy water enhances the antineoplastic effect of 5-fluoro-uracil and bleomycin in nude mice bearing human carcinoma*, in *Int. J. Cancer*, 45, 475 (1990).
- Barbour H., Allen E., *Tumor growth one fifth saturated with deuterium oxide (heavy water)*, in *American J. of Cancer*, 32, 24 (1938).
- Ben-Hur E., Utsumi H., Elkind M.M., *Potentially lethal and DNA radiation damage: similarities in inhibition of repair by medium containing D₂O and by hypertonic buffer*, in *Radiation Research*, 84, 25 (1980).
- Bogdahn U., Apfel R., Hahn M., Gorlach M., Bohl C., Hoppe J., R. Martin, *Autocrine tumor cell growth inhibiting activities from human malignant melanoma*, in *Cancer Res.* 49, 5358 (1989).
- Catena C., Pomponi D., Pane S., Trenta G., Righi E., Celani F., Marin P., Nakamura M., *Effetti indotti dall'acqua pesante (come tale o in associazione con raggi X) su cellule tumorali umane coltivate "in vitro"*, in *LNF-01-030 (IR), INFN* (2001).
- Celani F., Marini P., Di Stefano V., Mancini A., *Deuterium overloading of palladium wires by means of high power is pulsed electrolisis and electromigration: suggestion of a "phase transition" and related excess heat*, in *Physics Letters A* 214, 1 (1996).
- Chakrabarti G., Kim S., Gupta M.L., Barton J.S., Himes R.H., *Stabilization of tubulin by deuterium oxide*, in *Biochemistry*, 38, 3067 (1999).
- Coligan J.E., Kruisbeek A.M., Margulies D.H., Shevaqch E.M., Strober W., *Current Protocols Immunology. NIH Monography. J. Wiley and Sons, New York*, (1992).
- Furuno-Fukushi I., Matsudaira H., *Mutation induction by tritiated water and effects of deuterium oxide in cultured mouse leukemia cells*, in *Radiat. Res.*, 103, 466 (1985).
- Gaeng D.P., Geiser M., Cruz-Orive L.M., Larsen S.E., Schaffner T., Laissue J.A., Altermatt H.J., *Paradoxical effects of bleomycin and heavy water (D₂O) in mice*, in *International Journal Cancer*, 62, 784 (1995).
- Kushner D.J., Baker A., Dunstall T.G., *Biotechnological potential of heavy water and deuterated compounds* (1996); www.nbiap.vt.edu/brarg/brasym96/kushner96.htm
- Kushner D.J., Baker A., Dunstall T.G., *Pharmacological uses and perspectives of heavy water and deuterated compounds*, in *Can J. Physiol Pharmacol*, 77, 79 (1999).
- Laeng R.H., Mini R.L., Laissue J.A., Schindler R., *Radioprotection of cultured cells by preincubation in medium containing deuterium oxide*, in *Inter. J. Radiat. Biol.*, 59, 165 (1991).
- Laissue J.A., Burki H., Berchtold W., *Survival of tumor-bearing mice exposed to heavy water or heavy water plus methotrexate*, in *Cancer Res.*, 42, 1125 (1982).
- Lamprecht J., Schroeter D., Paweletz N., *Derangement of microtubule arrays in interphase and mitotic PtK2 cells treated with deuterium oxide (heavy water)*, in *J. of Cell Science*, 98, 463 (1991).
- Lin P.S., Hefter K., Ho K.C., *Modification of membrane function, protein synthesis, and heat killing effect in cultured Chinese hamster cells by glycerol and D₂O*, in *Cancer Res.*, 44, 5776 (1984).
- Nakagawa Y., Hatanaka H., Moritani M., Kotamura K., Matsumoto K., Kobayashi M., *Partial deuteration and blood-brain barrier (BBB) permeability*, in *Acta Neurochir. Suppl. (Wien)*, 60, 410 (1994).
- Omori H., Nio Y., Takeda H., Tamura K., *Application for therapeutic use of deuterium oxide (D₂O) against human pancreatic cancer*, in *Gan To Kagaku Ryoho*, 23, 1665 (1996).
- Smith N.N., Harvey W.F., Bedford J.S., Coss R.A., *Heat protection by deuterium oxide of heat sensitive and wild-type Chinese hamster ovary cells*, in *Int. J. Hyperthermia*, 10, 73 (1994).
- Somilay G., Jancsó G., Jákli G., Vass K., Barna B., Lakics V., Gaál T., *Naturally occurring deuterium is essential for the normal growth rate of cells*, in *Federation of European Biochemical Societies*, 317, 1 (1993).
- Takeda H., Nio Y., Omori H., Uegaki K., Hirahara N., Sasaki S., Tamura K., Ohtani H., *Mechanisms of cytotoxic effects of heavy water (deuterium oxide: D₂O) on cancer cells*, in *Anticancer Drugs*, 9, 715 (1998).
- Uemura T., Moritake K., Akiyama Y., Kimura Y., Shingu T., Yamasaki T., *Experimental validation of deuterium oxide-mediated antitumoral activity of relates to apoptosis in murine malignant astrocytoma cells*, in *J. Neurosurg.* 96, 900 (2002).
- Ueno A.M., Tanaka O., Matsudaria H., *Inhibitor of gamma-ray dose-effects by D₂O and inhibitors of poly(ADP-ribose) synthetase in cultured mammalian L5178Y cells*, in *Radiat. Res.*, 98, 574 (1984).
- Utsumi H., Elkind M.M., *Caffeine and D₂O medium interact in affecting the expression of radiation-induced potentially lethal damage*, in *Int. J. Radiat. Res.*, 60, 647 (1991).
- Vasdev S., Gupta I.P., Sampson C.A., Longrich L., Paral S. *Deuterium oxide normalized blood pressure and elevated cytosolic calcium in rats with ethanol-induced hypertension*, in *Can. J. Cardiol.* 9, 802 (1993).

Characterization of a system for IMRT “step and shoot” techniques

Andrea Crespi¹, Emanuela Mariani², Elena De Ponti¹, Francesco Bonsignore³,
Gianluca Montanari¹, Valeria Tremolada¹

¹*U.O. Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliera San Gerardo, Monza*

²*Università degli Studi di Milano, Facoltà di Scienze Matematiche, Fisiche e Naturali*

³*Università degli Studi di Milano, Scuola di Specializzazione in Fisica Sanitaria, Milano*

1. Introduction

Intensity modulated radiation therapy in external beam radiation therapy is one of the latest conformal therapy techniques used in tumour treatments. IMRT employs non-uniform beam intensity, individually optimised, to deliver highly conformal radiations to the target while minimising doses to normal tissue and critical organs.

Intensity modulation with MLC in our department is achieved by a static segmented approach, also known as “step and shoot” approach. This technique uses a sequence of multiple and fixed field shapes, each with its own predetermined incremental radiation dose. As the dose from the first sub-field is delivered, the beam is turned off, the field shape reset by the MLC and the second incremental dose delivered^{1,2}. The gantry doesn't move during irradiation and the desired intensity pattern is obtained by the sum of the intensity pattern from all sub-fields.

Treatment Planning System (TPS) is fundamental: beam fluence maps are determined and the dose distribution and optimal sequence of the segments to be delivered are calculated by means of Inverse Planning.

IMRT requires extensive knowledge of multileaf collimator leaf positioning accuracy, stability, as well as long term reproducibility. Several investigators have shown that uncertainties of a few tenths of a millimetre in leaf position can cause dose uncertainties of several percent. Furthermore, the beam edges move to many locations within the treated area, so their locations must be known with high precision so that their contributions sum accurately. For these reasons, the accuracy of relative MLC leaf position must be maintained to a precision of better than 1 millimetre^{1, 3, 4}.

The dosimetric characteristics of a multileaf collimator for SMLC (*Segmental Multileaf Collimation*) in combination with Plato (Nucletron) inverse planning module have been studied in the Radiotherapy Department of St. Gerardo Hospital, where an MLC is installed on a dual energy linear accelerator *Elekta Precise* with 6 and 15 MV photon beams.

Detailed dosimetric characterisation of the multileaf collimator is required to model it by a Treatment Planning System, TPS, therefore a main element for a successful clinical implementation of IMRT is that of establishing a dosimetric check process to ensure a dose delivery consistent with the calculated dose. The goals are to determine if the beam parameters are accurate and to determine the level of accuracy to be expected in clinical situations and according to the data already published.

2. Material and methods

2. 1. Linac and MLC

In the dual energy (6 and 15 MV photon beams) *Precise Elekta* linear accelerator, the multileaf collimator replaces the upper jaws. The Elekta MLC consists of 40 single focused pairs of 7.5 cm thick tungsten alloy leaves, controlled by a computer system. Projected to the isocenter, a leaf has a width of 1 cm and a movement range of 32.5 cm (20 cm open and 12.5 cm over travel). This device allows a maximum 40 × 40 cm² field size and doesn't permit any interdigitation. The attenuation provided by the individual leaves is increased by an additional 2 cm thick jaw located beneath the leaves and above the lower jaws. The back-up diaphragm is a thin upper jaw that can be set to follow the leaves if they are aligned to form a straight edge or else set to the position of the outermost leaf if the leaves are forming a shape⁵.

Adjacent MLC leaves must slide smoothly across each other with minimal gaps between leaves to reduce leakage and transmission radiation. This is accomplished by tongue and groove patterns at single step into the sides of the leaves. The side of one leaf has an extended portion called the tongue, while the abutting side of the adjacent leaf has an indented portion called the groove. Two adjacent leaves are coupled together so that the tongue of one leaf slides within the groove of the adjacent leaf⁶. This tongue and groove design complicates treatment planning dose calculation because the transmission through any leaf depends on whether the beam passes through the tongue, the centre or the groove portion of the leaf. If adjacent leaves are set to the same position, this is not an issue as transmission through the tongue of one leaf plus the groove of adjacent leaf is very nearly equal to the transmission through the center of a leaf. But when two adjacent leaves have different degrees of extension, the tongue side of the more extended leaf produces an underdose region near the leaf edge. This phenomenon is called the “tongue and groove effect”⁵.

Because the IMRT “step and shoot” techniques involves the delivering of segments with few MU, reproducibility, linearity and flatness stability have been checked.

2.2 The Nucletron PLATO Inverse Treatment Planning System

The inverse technique is used to optimise intensity distributions. A dose computation has been performed by the Nucletron Plato RTS software (version 2.6.1) with Inverse Treatment Planning System (version 1.1), which is a software module that optimises IMRT beams individually for each patient and tumour location.

After the computer system beams are set up, the user can proceed with inverse planning and optimisation: the setting up of relevant optimisation parameters, the assignment of organ types, the prescription of minimum and maximum doses with their weights and dose-volume constraints. The aim of the inverse method is to minimise the *objective function* using a research deterministic method. This function is expressible by a sum of weighted quadratic differences between the desired and computed dose distribution as represented by the expression:

$$L = \sum_{i=1}^N p_i (D_i(x) - D_i^p)^2 \quad (1)$$

where N is the voxel number, and are the calculated and prescribed maximum i-voxel dose and represent the weighting factors. At the end of the optimisation the IP produces an optimal fluence for each field. The dose distribution is calculated and if the plan is acceptable, the UMC (*Universitair Medisch Centrum- Utrecht*) sequencer translates the beam’s fluencies into a series of distinct settings for the MLC/Linac, thus defining a series of segments. All segments in an IMRT beam have the same number of MU. The sequencer takes into account the different parameters that characterise the multileaf collimator such as leaf transmission, minimum leaf gap, over travel, tongue and groove effect⁷.

The grid size selected for the calculation is 2 mm, in our experience a good compromise between accuracy and calculation speed.

2.3 Instruments

2.3.1. Radiographic film

One of the most comprehensive methods to verify dose distribution in modulated radiation therapy is to combine the film-dosimetric measurements with ionization chambers. A high spatial-resolution two dimensional dose distribution can be obtained using radiographic film by converting optical densities into values of absolute or relative dose through a sensitometric curve. The optical density dependence on the incident beam energy, the depth of measurements, the processing condition for Kodak X-OmatV (XV) film, used routinely for dosimetry, and Kodak EDR2 (Extended Dose Range) film, new generation film, have been investigated.

Similar to Zhu et al.⁸, the dose responses of these film types have been investigated under typical clinical conditions, avoiding deeper depths. The effects of processing conditions and interbatch differences on dose response were minimised by exposing film from the same batch and by processing all films of the same type, XV or EDR2, at same time. The calibration films used to generate the sensitometric curves were obtained using the following procedure: the films were oriented normal to the beam central axis and exposed to 6 MV or 15 MV photon beams with nine square fields of 5 cm, each film was

placed at the d_{\max} , 5 cm, 10 cm and 15 cm depth, with SSD = 100 cm.

All films have been developed in dark room with an Agfa Curix developer, digitalised through a laser scanner Radlink Pro 16 (resolution of 148 dpi, pixel size 0.17×0.17 mm², 16 bit depth) and analysed by PTW Verisoft software. The data obtained, Net Optical Densities (NOD) vs dose, has been interpolated by a third order polynomial regression function to get the analytical function used to convert optical density distribution into dose distribution⁹.

The variation in sensitometric response for Kodak XV film is a function of depth and processing condition, for this reason the XV film has been used for geometric evaluations. EDR2 film is much less sensitive and more steady than XV film, therefore its use is deemed proper for relative and absolute dosimetry, also several articles have detailed EDR2 film's dosimetric accuracy¹⁰.

Film dosimetry was also used to measure two-dimensional images of single IMRT test fields in planes perpendicular to the central axis (See Sec 2.6).

2.3.2. Ionisation chambers and phantoms

The ionisation chambers used have a very small sensitivity volume because of the high dose gradient and the necessity to calculate the outputs of small field sizes. Furthermore, the chambers must be characterised by high sensitivity, stability and good linearity, also for low doses, to allow the dose contribution measurements of small segments obtained by delivering few MU¹¹. PTW 0.3 flex (31003 type), Pin Point (31014 type) and *Exradin A14SL* ionisation chambers have been applied to permit a point dose evaluation, generally at isocenter or in a dose uniformity zone for IMRT measurements.

The *PTW 2D-Array seven29* has been employed to evaluate 2D dose distribution. It is a bidimensional detector made up of flat matrix 2727 ionisation vented finite-size chambers. The 2D-Array presents a limited space resolution, linked to 729 measurement points distributed in a 27×27 cm² area, but it allows a comparison of the doses in more points using a single acquisition with a great timesaving¹².

The measurements have been executed in water and solid phantom: this material is

more convenient because it avoids any impermeabilisation problem of the detector. Also *PTW RW3* solid phantom (mod.29672) has been used. This phantom is a white polystyrene material containing 2% mass TiO₂. RW3 has been developed for the use as solid water in high energy photon and electron dosimetry^{13,14}.

2.4. Dosimetric parameter

2.4.1. S_{cp} Factor

The collimation system introduction by means of MLC, perturbs the distributed dose per MU, because it changes the radiation components scattered from the accelerator head. In IMRT step and shoot the dose distribution is cleverly synthesised by superimposing several nominally uniform elementary beams or segments of different shapes. As a result, an important part of the dose is delivered to the patient by the smaller fields. All of these considerations motivate us to investigate small fields.

The dose scattered measurements per MU are obtained by using output factors, S_{cp} ; the output factors are determined in water as the ratio of the dose at a reference depth for a given field to the dose at the same depth for the reference field size:

$$S_{cp} = \frac{D_w(d_{\max})}{D_{10 \times 10}(d_{\max})} \quad (2)$$

where w indicates the equivalent square field dimension. Usually, a 10×10 cm² field is used as a reference. Photon beams, 6 and 15 MV, from *Elekta Precise* linear accelerator are investigated. Output factors are checked for the following square fields, defined using MLC and jaws: 2×2 , 3×3 , 4×4 , 5×5 , 6×6 , 10×10 cm² at d_{\max} depth with 100 cm SSD. Ionisation chambers used in this study are *PTW Pin Point (31014 type)* and *Exradin A14SL*; the *Exradin A14SL* ion chamber has been connected to a Standard Imaging electrometer, the *PTW Pin Point* ion chamber has been connected to a *PTW Unidos Universal Dosimeter*. Data presented in the literature¹⁵ show that these types of small volume chambers represent an excellent dosimeter for output measurements in small field from 2 to 5 cm size. Output factor measurements performed with *Exradin A14SL* ion chamber for field size greater than 5 cm have been prop-

erly normalised (to $5 \times 5 \text{ cm}^2$ field size), in order to account for the over response of this chamber to low-energy scatter. The ionisation chamber values have been compared with those measured with Kodak EDR2 films.

2.4.2. Transmission through and between leaves

The leaf thickness has to guarantee the radiation attenuation and to present a section that can limit the beam transmission through a nearby leaf⁵. Multileaf collimator transmission has been determined by shaping a $10 \times 10 \text{ cm}^2$ field by leaves only. A Kodak EDR2 film perpendicular to the beam axis at d_{max} depth for both photon beams, in water solid phantom at 100 cm SSD has been placed. For each beam energy a second film has been exposed at $10 \times 10 \text{ cm}^2$ standard open field. This film is used to express radiation transmission as a percentage of the centre axis value for an open $10 \times 10 \text{ cm}^2$ field. Analysing the line dose profile at 2.5 cm from the field edge, the components of transmitted radiation have been evaluated.

2.4.3. Penumbra measurements

Accurate measurements of the penumbra region are important for the proper modelling of the radiation beam for linear accelerator-based intensity modulated radiation therapy¹⁶. The penumbra depends on the beam energy, on the measurement depth as well as on the end leaf shape. The leaves are rounded to minimise the penumbra changes as a function of the position of leaves in the field.

Penumbra measurements for the MLC system have been taken with an EDR2 film placed perpendicular to the beam axis in a solid phantom⁹. The film was positioned at a reference dept of 2.2 cm for the 6 MV photon beams and 3,3 cm for the 15 MV photon beams, delivering 250 MU with a dose rate of 200 MU/min at SSD = 100 cm.

The parallel penumbra to the horizontal leaf axis, direction Y, has been measured as lateral distance among relative values at the 80%-20% widths as a function of offset of $1 \times 4 \text{ cm}^2$ rectangular fields, shaped by nine opposed leaf pairs¹⁷. The Y collimators are completely open, while the X collimators limit irradiated fields.

The film image obtained to realise this measure is shown in figure 1.

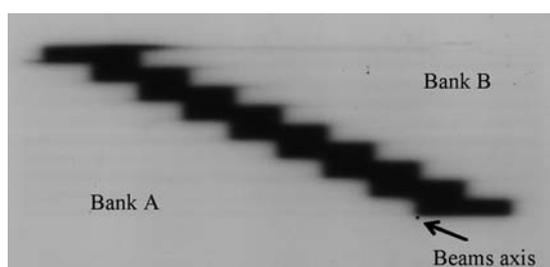


Fig.1 Acquired film for penumbra measurements, 80%-20% widths

In the high part of this image a flexion of the first utilised leaf pairs, belonging to bank “B”, is noticeable. This leaf is positioned at 12 cm from the irradiated field centre that is almost the maximum distance that can be covered by leaves (over travel = 12.5 cm). This flexion is $3 \pm 0.1 \text{ mm}$ at leaf edge.

2.4.4. T&G Effect

In order to reduce the radiation leakage between adjacent leaves, a stepped edge design is employed. The transmission through the stepped edge, or the tongue or the groove, can result in an underdose of as much as 10-15%⁵. The reduction effect of transmitted intensity has been tested in an overlapping region of nearby leaves utilising two static fields with complementary leaf positions; the film image acquired is shown in figure 2.

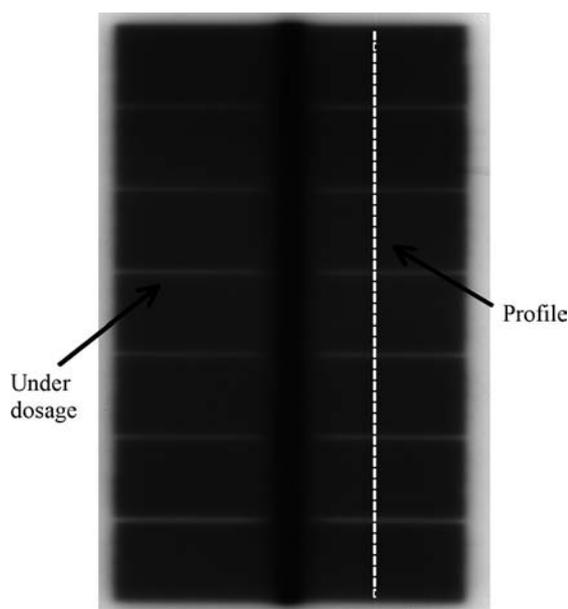


Fig. 2. Acquired film for “Tongue and Groove effect” verification, generated using two static fields with complementary leaf positions. Line dose profile is shown.

2.5. Geometric parameters

2.5.1. MLC leaf positioning check

Using IMRT "step and shoot" technique the intensity modulation is obtained by delivering sequentially multiple static fields, which are shaped by leaves and collimators, each one obtained by delivering few MU. The desired beams profile is obtained by summing them from each segment. It is important to verify the leaf positioning in the field; a small leaf shift from a planned position can change the expected dose distribution. For this reason it is advisable to use the SMLC technique with a leaf positioning tolerance lower than 1mm¹.

It is possible to check the position of many central leaf pairs, normally used to shape the field, by radiographic films^{18,19}. A Kodak X-OmatV radiographic film is placed at d_{max} depth in a polystyrene solid phantom, perpendicular to the central axis of the beam, for the 15 MV photon beams. Three static exposures delivering 60 MU have been made. The exposures have been obtained by shaping three strip fields of 3x25 cm² by leaves centred at 0 and ± 8.5 cm off axis, the image of the acquired film is shown in figure 3.

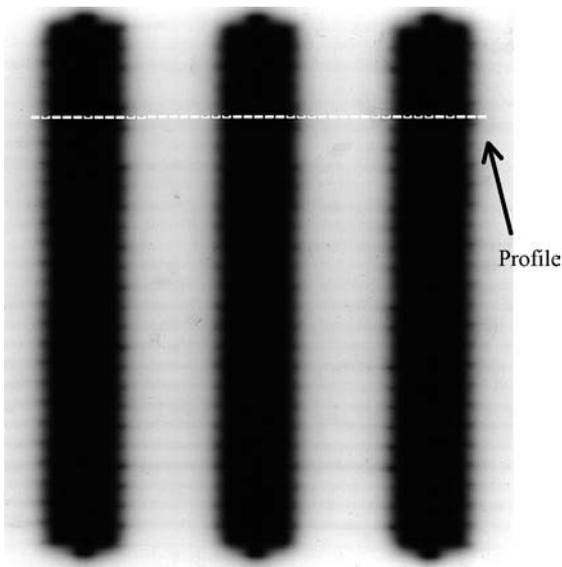


Fig. 3. Acquired film for MLC leaf positioning check. Three fields 3x25 cm² centred at 0 and ± 8.5 cm off-axis

2.6. IMRT fields verification

The field by field check for some IMRT treatment prostate plan has been run; this procedure permits to evaluate the errors influence of each single field on the whole treatment plan. Every single treatment plan has been made with four co-planar fields, respectively with gantry angles of 0°, 90°, 180°, 270°, orientations of beams used in conformal radiotherapy for prostate plan in our radiotherapy department.

To verify that the dose distribution predicted by the Planning system optimisation has been really delivered, and that the accuracy in dose calculation obtained with TPS has reached an acceptable level, the film EDR2 placed in RW3 phantom has been irradiated for each of the four intensity-modulated beams delivered normally on the phantom⁹. The 6 and 15 MV photon beams at a dose rate of 200 MU/min have been employed. The irradiation geometry check for the treatment plans has been verified with detector placed normal to the beam axis between two layers of polystyrene blocks. The fields have been simulated on phantom plane (gantry 0°), even if this could hide problems caused by gravity. Each beam has delivered different patterns and magnitudes of dose to the irradiated plane; for each beam a new film has been exposed. Calibration films have been obtained to convert optical densities read from the films exposed to intensity modulated beams to absolute dose. The calibration films were exposed, developed and scanned at the same time as the measurement film for a given depth.

The calculated dose volumes, including radiation attenuation effects and collimator scattering, have been used to get dose matrices useful for dosimetric comparisons. The analyses have been effected through:

- comparison between calculated dose profiles obtained by TPS and measured by EDR2 film;
- comparison between calculated and measured dose distribution with Gamma Index method²⁰;
- dose point check using ionisation chambers or PTW 2D-Array.

3. Results and discussions

The final dose distribution obtained by using step and shoot IMRT technique is achieved by small segments and by the delivery of few MU. Linac stability has been checked delivering MU varying between 2 and 30 MU. To calculate the calibration factors cGy/MU on both photon beams, 15 sets of 2 MU have been delivered and the dose measurements have been detected by PTW 0.3 flex ionisation chamber placed in solid phantom. A calibration factor of 7.51 ± 0.01 cGy/MU and 7.66 ± 0.01 cGy/MU for 6 MV and 15 MV photon beams respectively has been obtained. Also the beam flatness has been measured with *PTW 2D-Array*, for example with 10 MU the beam flatness resulted within 2% of the corresponding clinical use values (200 MU).

3.1 Characterization of the MLC

The results for output factors have been obtained by three detectors, PTW Pin Point and Exradin A14SL ion chambers and EDR2 films, for 6 and 15 MV photon beams. These factors have been underestimated by Exradin A14SL chamber, because the chamber overestimates low scattering radiation components in wide fields. The agreement between PTW Pin Point (31014 type) ionisation chamber and EDR2 films is good, the maximum discrepancies are lower than 1,5%. New PTW Pin point chamber (31014 type) has an aluminium central electrode that seems to have solved the overestimate of dose measurements in same conditions observed by C.Martens et al.¹⁵.

Normalising the results at the small field (5 cm side), the characteristic of Exradin A14SL ionisation chamber is confirmed, while a good agreement for S_{cp} in fields smaller than 5 5 cm² has been obtained.

Analysis of the inter/intra leaf transmission concerning the relative dose profile obtained at a 2.5 cm distance from the irradiation field edge defined by leaves and collimator X has been made.

The penumbra, depending on the energy beam and on the leaf shape end, results relatively constant as a function of the offset of rectangular fields. The average values of 4.9 ± 0.2 mm and 5.6 ± 0.2 mm have been obtained respectively for 6 and 15 MV photon beams.

Line dose profiles in the horizontal direction have been acquired in order to allow the determination of the position of a given leaf pair for three different positions with reference to the central axis. The value of the extracted data represents the coordinate of each profile with respect to this defined origin, and the y value is the relative dose measured across the horizontal dose profile. For each peak we can determine the edge of the leaf by calculating the 50% value of the dose profile within each peak¹⁸. The position of the 26 leaves of the MLC was measured for each of the 3 prescribed positions. The results are listed in table I. Differences less than ± 1 mm have been obtained.

field	X ₁ (mm)	X ₂ (mm)	X ₃ (mm)
1	100.9 ± 0.5	69.9 ± 0.7	-85.4 ± 0.6
2	15.3 ± 0.7	15.3 ± 0.6	-0.0 ± 0.7
3	69.8 ± 0.6	100.5 ± 0.6	+85.1 ± 0.6

Table I. The mean position of the 26 leaves of the MLC was measured for each of the 3 prescribed positions: x_1 from the A bank leaf (left of the peak) and x_2 from the B bank leaf (right of the peak) and x_3 is the centre of the peak

Finally the Tongue and Groove effect check has been analysed by acquiring a vertical profile in the film as shown in figure 2. The profile acquired show the dips 3 mm in width due to this effect.

3.2. Measured and calculated doses comparison

The following section presents the comparison between the measured and calculated dose distribution. Each photon fluence map is delivered by a clinical IMRT prostate plan. A Kodak EDR2 radiographic film, located perpendicular to the beam axis in RW3 solid phantom, is used to measure the fluence distribution of individual intensity modulated fields²¹. In figure 4 an example of the fluence distribution calculated by the treatment planning system and the dose pattern measured by EDR2 is shown. This dose pattern is created by a 15 MV x-ray beam with 29 MLC-defined segments. The film shows good agreement between measured and calculated intensity patterns, figure 4 (a), (b). The agreement between the measured dose pattern and the calculated fluence pattern for an intensity modulated field at a fixed gantry angle is excellent quantitatively too, as

shown in figure 4 (c). Outside the boundary of the beam aperture the measured dose is always larger than the calculated dose. Even inside the beam boundary, except sometimes in high gradient regions, the measured dose is larger than the calculated dose. The measured and calculated dose distribution comparison is estimated within acceptability cri-

teria by using a Gamma Index method²⁰. Our acceptability criteria are 3% in dose or 3 mm in displacement of isodose lines²². The measured and calculated line dose profiles are shown in figure 5: the line dose profiles are in units of absolute dose and X profiles shown are taken approximately in the middle of central leaf pairs, as shown in figure 4.

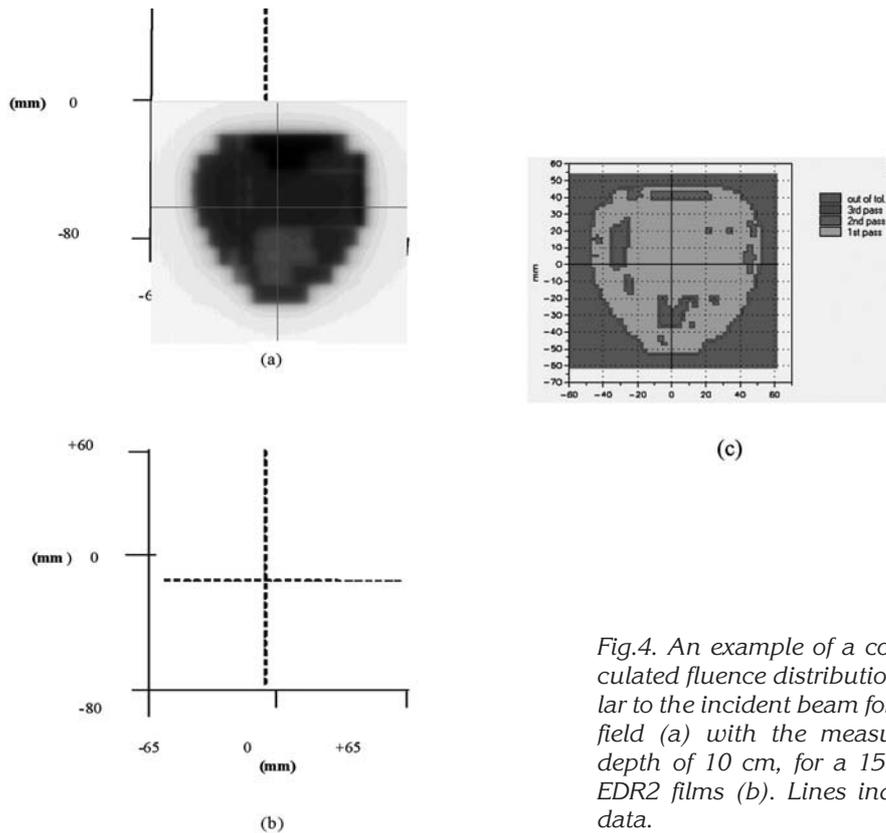


Fig.4. An example of a comparison (c) of the calculated fluence distribution in a plane perpendicular to the incident beam for an intensity modulated field (a) with the measured distribution at the depth of 10 cm, for a 15 MV photon beam with EDR2 films (b). Lines indicate location of profile data.

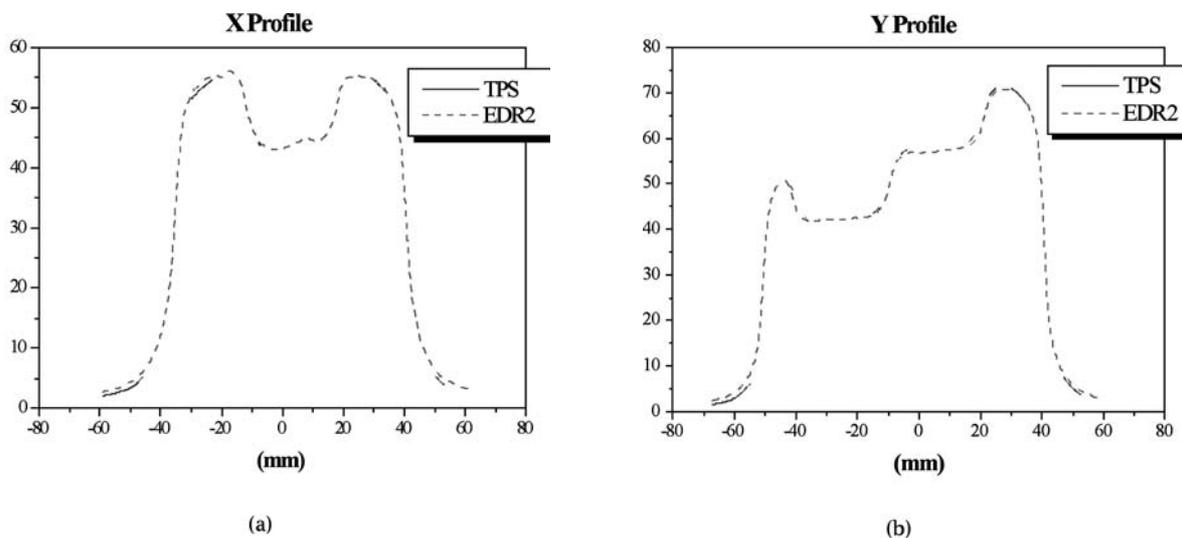


Fig.5. IMRT X (a) and Y (b) absolute dose profiles for the 0° beam, for 15 MV photon beams. Depth =10 cm. Dashed line: film measured dose data. Solid line: calculated dose data. The X profiles are sampled approximately in the middle of leaf pairs.

The measured and calculated profiles exhibit few discrepancies. A comparison between measured dose profiles by EDR2 film or PTW 2D-Array and calculated dose profile by TPS has been made. The good agreement is shown in figure 6.

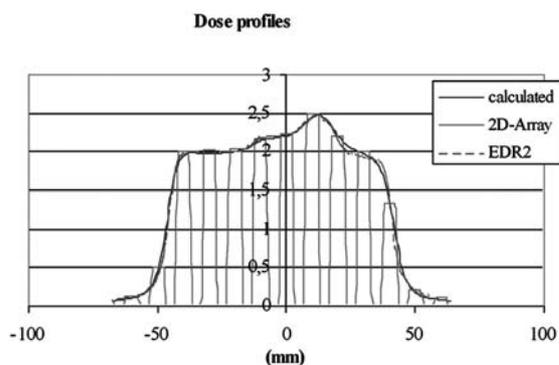


Fig.6. Dose profile comparison: measured by EDR2 film, 2D-Array and calculated by TPS.

The dose on the central axis has been measured with PTW 0.3 flex or Pin Point ionisation chambers; these data have been compared with the calculated corresponding ones for 15 MV photon beams only. The dose values and the obtained discrepancies are listed in table II.

Photon Beams Energy (MV)	Field	Calculated dose (cGy)	Measured dose (cGy)	%
15	A (SSD=90cm)	50.4	50.3	-0.04B
	B (SSD=81cm)	64.0	462.7	-2.13C
	C (SSD=89cm)	50.9	50.4	-1.00
	D (SSD=82cm)	54.1	53.8(**)	-0.52
		56.9	55.3	-2.8

Table II. Calculated and measured absolute point dose for a prostate plan with 15 MV photon beam (***) measured with PTW Pin Point ionisation chamber

The calculated dose is always larger than the measured dose. The measurements have been repeated several times for each field in order to minimize any statistical uncertainty.

4. Conclusions

The aim of this study was a) to investigate the dosimetric characteristics of the Elekta multileaf collimator, b) to assess the dosime-

tric accuracy of the intensity modulated treatments delivered with a static MLC, c) to verify the TPS Plato performances in IMRT conditions.

The output factors S_{cp} , the transmission through and between the leaves, the MLC leaf positioning check as well as an effective penumbra in the direction of leaf motion have been evaluated. Finally the “tongue and groove effect” has been checked by using two static fields with a complementary leaf position. The results obtained show a good agreement with the literature data. A four-beam-intensity modulated prostate plan using the inverse techniques has been generated. Radiographic films sandwiched between polystyrene blocks have been used to record the deposited dose for each of the four beams. Dose distributions have also been calculated by TPS. The measured and calculated doses have been compared and showed substantial agreement: the measured and calculated dose distributions are estimated within 3% on the Gamma Index method. Therefore MLC Elekta with Plato (Nucletron) RTS showed a good reliability and accuracy for the following reasons:

- 1) correct calculation of relative and absolute dose;
- 2) correct sequence transfer to the linac;
- 3) precise IMRT technique delivery.

The dosimetric results obtained will therefore allow the application of this technique in clinical practice.

References

- 1 G.A. Ezzell, J.M.Galvin, D.Low,J.R.Palta, I.Rosen,M.B.Sharpe, P.Xia, Y.Xiao, L.Xing, C.X.Yu. Guidance document on delivery, treatment planning, and clinical implementation of IMRT:Report of IMRT subcommittee of the AAPM radiation therapy committee. Med. Phys. 2003;30;2089-2112.
- 2 Y.Wu et al. Implementing multiple static field delivery for Intensity Modulated beams. Med. Phys. 2001;28; 2188-2197.
- 3 J.H.Kung and G.T: Chen. “Intensity modulated radiotherapy dose delivery error from radiation field offset inaccuracy”. Med Phys. 2000;27;1617-1622.
- 4 M.B.Sharpe, M.B.Miller,D.Yan and J.W. Wong.” Monitor unit settings for intensity modulated beams delivered using a step and shoot approach”. Med. Phys. 2000;2,2719-2725.

- 5 A practical guide to Intensity-Modulated Radiation Therapy. Medical Physics Publishing, Madison, Wisconsin (2003)
- 6 T.J.Jordan, P.C. Williams. The design and performance characteristics of a multileaf collimator. *Phys.Med.Biol.* 1994:39; 231-25.
- 7 Plato (Nucletron). User manual.
- 8 X.R.Zhu, P.A.Jurstinic *et al.* Evaluation of Kodak EDR2 film for dose verification of intensity modulated radiation therapy delivered by a static multileaf collimator. *Med.Phys.* 2002:29; 1687-1692.
- 9 J. Esthappan, S. Mutic, W. B. Harms, J. F. Dempsey and D.A. Low. Dosimetry of therapeutic photon beams using an extended dose range film. *Med. Phys.* 2002:29; 2438-2445.
- 10 L.Childress, M.Salehpour, L.Doung, C.Bloch *et al.* Dosimetric accuracy of Kodak EDR2 film for IMRT verifications. *Med. Phys.* 2005:32;539-548.
- 11 M.Stasi,B.Baiotto, G.Barboni and G. Scielzo. The behavior of several microionization chambers in small intensity modulated radiotherapy fields.*Med.Phys.* 2004:31;2792-2795
- 12 Jörg Bohsung *et al.* The 2D array Seven 29. A new way of dosimetric verification of IMRT beams. Application note.
- 13 Gunter Christ. White polystyrene as a substitute for water in high energy photon dosimetry. *Med. Phys.* 1995:22; 2097-2100.
- 14 PTW. Instruction Manual RW3 Slab Phantom Type 29672.
- 15 C.Martens, C.De Wagter and W.De Neve.The value of the PinPoint ion chamber for characterization of small field segment used in intensity-modulated radiotherapy. *Phys.Med.Biol.* 2000:45; 2519-2530.
- 16 R.Arnfield, K.Otto, V.R.Aroumougame, R.D.Alkins. The use of fil dosimetry of the penumbra region to improve the accuracy of intensity modulated radiotherapy. *Med.Phys.* 2005:32;12-18.
- 17 IMRT- Rapporto del gruppo di lavoro dell'AIFM. La caratterizzazione di un MLC per IMRT "step and shoot". Fisica in medicina. Periodico trimestrale di formazione, informazione e aggiornamento dell'Associazione Italiana di Fisica in Medicina , edizioni OMICRON, Genova, 2003:1; 190-193.
- 18 J.E.Bayouth, D.Wendt, and S.M.Morrill. MLC QA techniques for IMRT applications. *Med.Phys.* 2003:30; 743-750.
- 19 IMRT- Rapporto del gruppo di lavoro dell'AIFM. Controlli di qualità di minima per un sistema IMRT. Fisica in medicina. Periodico trimestrale di formazione, informazione e aggiornamento dell'Associazione Italiana di Fisica in Medicina , edizioni OMICRON, Genova, 2003:3; 266-273.
- 20 Daniel A.Low *et al.* A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. *Med. Phys.* 1998:25; 656-662.
- 21 Xiaohong Wang, Thomas Lo Sasso *et al.* Dosimetric verification of intensity-modulated fields. *Med. Phys.* 1996:23; 317-327.
- 22 Fraass *et al.* American Association of Physicists in Medicine Radiation Therapy Committee Task Group 53: Quality assurance for clinical radiotherapy treatment planning. *Med. Phys.* 1998:25;1773-1829.

Dosimetria in vivo in trattamenti TBI

Validazione di un metodo per la determinazione della dose in presenza di disomogeneità

Elisabetta Di Castro, Cinzia Di Felice, Alessia Lo Bosco
 U.O. Fisica Sanitaria, Dipartimento di Scienze Radiologiche,
 Università degli Studi di Roma "La Sapienza" Policlinico Umberto I Roma

Introduzione e scopo

La dosimetria in vivo durante i trattamenti di irradiazione corporea totale (TBI) è fortemente raccomandata da molte fonti, tra cui recentemente in Italia anche l'Istituto Superiore di Sanità (Rapporto ISTISAN 02/39) [1], come verifica di un adeguato livello di qualità, omogeneità e accuratezza del trattamento.

Le dosi prescritte in TBI (10-12 Gy) sono dell'ordine dei livelli di tolleranza di importanti organi a rischio quali il polmone che rappresenta, in particolare, l'organo critico per questo tipo di trattamenti per il rischio di complicanze quali la polmonite interstiziale.

Peraltro le irradiazioni corporee totali per loro natura (geometria di irraggiamento, elevate SSD, presenza di compensatori e schermi personalizzati, ecc..) mal si prestano a una pianificazione con sistemi commerciali (TPS) e si avvalgono quindi spesso di sistemi di pianificazione elaborati dai vari Centri di Radioterapia.

Una particolare rilevanza assume quindi la modalità di calcolo e di verifica della dose¹ alla emilinea e negli organi critici a partire dalle rilevazioni dosimetriche in vivo.

Nella letteratura sono riportate molte modalità sia di natura teorica [2] [3] [4] [5] e sia di natura empirica [6] [7] per la determinazione di tali dosi a partire da misure in ingresso e in uscita dal corpo nel paziente effettuate con dosimetri TL, a diodo o *mosfet*.

L'accuratezza di tali sistemi generalmente si riduce in maniera significativa quando la regione irradiata contiene delle importanti disomogeneità (parenchima polmonare) soprattutto se queste non sono simmetriche.

L'algoritmo teorico-empirico da noi pro-

posto consente di correggere la dose media derivata da misure con diodi anche per questa particolare condizione, sulla base di rapporti sperimentali di dosi, ricavati in condizioni confrontabili per geometria a quelle cliniche, con l'utilizzo di fantocci disomogenei modulari (PMMA e legno).

Materiali e metodi

Per il presente lavoro sono stati utilizzati fantocci a lastre piane e parallele di dimensioni 40 cm × 40 cm e spessore totale fino a 32 cm, di materiale tessuto equivalente (acqua equivalente o PMMA) e di legno di abete, che con una densità media di circa 0,38 g/cm³, simula efficacemente l'effetto del parenchima polmonare e un fantoccio antropomorfo di tipo *Rando-Alderson*.

Gli irraggiamenti sono stati effettuati sempre con fasci di fotoni da 6 MV prodotti da un acceleratore lineare *Elekta Precise*.

Il sistema dosimetrico in vivo utilizzato è del tipo *Sun-Nuclear* con 12 diodi QED, con polarizzazione di tipo p. Le procedure di calibrazione preliminari sono quelle indicate dal protocollo ESTRO [8]. Per ogni dosimetro sono stati ricavati i coefficienti di calibrazione nelle condizioni di erogazione e campo prescelte per incidenza anteriore e posteriore del fascio (per la rilevazione in ingresso e in uscita). In questa fase non è stata considerata la dipendenza della risposta dei diodi dalla temperatura, poiché tutte le misure sono eseguite su fantocci a temperatura ambiente.

La dosimetria di riferimento è stata effettuata con camera di ionizzazione cilindrica (Capintec 0,6 cc) o con dosimetri TL (LiF 100 Harshaw), in forma di *chip* di dimensioni 3,1 mm × 3,1 mm × 0,89 mm, forniti dal

¹ Nel seguito si utilizzerà la parola "dose" per indicare "dose assorbita"

Laboratorio di Fisica dell'Istituto Superiore di Sanità, preventivamente intercalibrati.

In una prima fase è stato effettuato un confronto tra i dati dosimetrici di riferimento ottenuti mediante camera a ionizzazione inserita al centro del fantoccio (emilinea) e le dosi medie calcolate da misure effettuate con diodi posizionati in ingresso e in uscita del fascio, in funzione dello spessore composizione, e distribuzione delle lastre del fantoccio.

La dose a metà spessore nel fantoccio omogeneo a lastre piane parallele è stata ricavata moltiplicando la dose media ottenuta da misure in entrata (D_i) e in uscita (D_o) del fascio per un fattore di correzione ricavato secondo una versione modificata (1) del metodo teorico proposto da Ribas [4].

Poiché nella pratica clinica il trattamento viene eseguito in tecnica isocentrica, per la determinazione del fattore di correzione (CF) della dose media dei diodi sono stati utilizzati fattori TMR (sperimentali).

$$CF = \frac{TMR\left(\frac{d}{2}\right)}{\left[\frac{TMR(b.u.) \cdot \left(\frac{SSD + \frac{d}{2}}{SSD}\right)^2 + TMR(d - b.u.) \cdot \left(\frac{SSD + \frac{d}{2}}{SSD + d}\right)^2}{2}\right]} \quad (1)$$

con d spessore totale del fantoccio, $b.u.$ profondità del massimo di dose (*build-up*), SSD distanza sorgente superficie.

Successivamente, sono state inserite nel fantoccio lastre in legno di diverso spessore totale poste sempre simmetricamente rispetto all'emilinea.

Per valutare l'influenza sulla dose all'emilinea dovuta a tali disomogeneità sono stati ricavati, in

funzione dello spessore della disomogeneità totale, i seguenti rapporti:

$$\frac{\frac{D_i(dis)}{D_m}}{\frac{D_i(om)}{D_m}} \quad \text{e} \quad \frac{\frac{D_i(dis)}{D_o}}{\frac{D_i(om)}{D_o}}$$

rispettivamente tra la dose in ingresso D_i e all'emilinea D_m e la dose in ingresso D_i e in uscita D_o nella condizione di presenza di disomogeneità (*dis*) di spessore noto rispetto all'analogo caso in assenza di disomogeneità (*om*).

È stata verificata l'indipendenza di questi fattori dallo spessore totale del fantoccio e dalle dimensioni del campo.

I TMR della (1) sono stati quindi corretti sulla base di tali fattori sperimentali secondo le (2) e (3):

$$TMR_{corr}\left(\frac{d}{2}\right) = \frac{TMR\left(\frac{d}{2}\right)}{\frac{\frac{D_i(dis)}{D_m}}{\frac{D_i(om)}{D_m}}} \quad (2) \quad TMR_{corr}(d - b.u.) = \frac{TMR(d - b.u.)}{\frac{\frac{D_i(dis)}{D_o}}{\frac{D_i(om)}{D_o}}} \quad (3)$$

Nei casi in cui la distribuzione delle disomogeneità non sia simmetrica rispetto alla emilinea occorre valutare l'effetto di tale asimmetria mediante una nuova serie di fattori di dose sperimentali.

Come indice di asimmetria si è scelto il rapporto tra lo spessore della disomogeneità che si ha tra la porta di ingresso (i) del fascio e la emilinea, rispetto al caso di disposizione simmetrica (metà della disomogeneità totale per parte).

In funzione di tale indice (i) sono stati ricavati i rapporti di dose $\frac{D_i(asim)}{D_m}$, che sono risultati, come atteso, indipendenti dallo spessore totale della disomogeneità.

Poiché la asimmetria della disomogeneità influenza la dose all'emilinea, ma non modifica apprezzabilmente la dose in ingresso e in uscita è necessario, in questi casi, introdurre, per il solo fattore $TMR_{corr}(\frac{d}{2})$ della (2), la correzione sperimentale ottenuta valutando l'influenza della distribuzione di asimmetria i rispetto al caso simmetrico (4).

$$TMR(\frac{d}{2})_{asim} = \frac{TMR(\frac{d}{2})_{corr}}{\frac{\frac{D_i(asim)}{D_m}}{\frac{D_i(sim)}{D_m}}} \quad (4)$$

Al fine della sua applicabilità al caso clinico il metodo fin qui sviluppato è stato successivamente validato irraggiando un fantoccio antropomorfo contenente alcuni gruppi di tre dosimetri a TL inseriti in tre diverse sezioni longitudinali della porzione toracica individuate rispettivamente a livello degli apici polmonari, della estensione intermedia e massima dei polmoni.

Per l'irradiazione del fantoccio antropomorfo sono state effettuate esposizioni a campi contrapposti (una proiezione A/P e una proiezione P/A e due proiezioni L/L opposte), con geometria del tutto analoga a quella tipica del trattamento TBI presso il nostro Centro, in modo da raccogliere sui TLD le rispettive dosi somma di 1 Gy al punto di prescrizione (tale limite di dose assicura la linearità della risposta dei TLD).

Risultati

I risultati ottenuti confermano la validità del metodo di correzione delle misure di dosimetria in vivo.

Per quanto riguarda le determinazioni in fantoccio omogeneo a lastre piane parallele, come si vede nella **figura 1**, l'applicazione del fattore correttivo (1) al valore di dose media dei diodi riporta a meno del 2-3% l'errore rispetto alla dose di riferimento misurata con camera a ionizzazione.

L'effetto della correzione è maggiore a spessori del fantoccio superiori a 13 cm circa difatti mentre a piccole profondità l'attenuazione esponenziale della radiazione è sufficientemente approssimata dalla media aritmetica delle rilevazioni in ingresso e in uscita, a profondità maggiori la divergenza della dose media dalla dose di riferimento è evidente e giunge oltre il 30% .

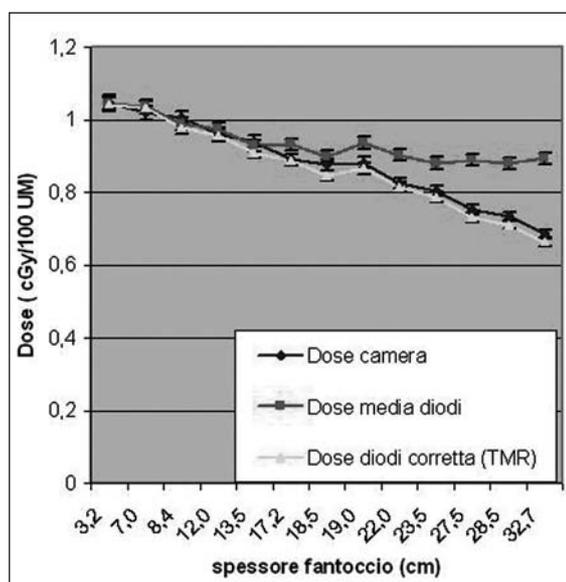


Figura 1 Confronto della dose assorbita all'emilinea misurata con camera a ionizzazione e dose media in ingresso e in uscita in fantoccio omogeneo con e senza correzione

La presenza di disomogeneità nel fantoccio mostra come la correzione apportata nel caso omogeneo risulti inadeguata (**figura 2**), mentre con l'adozione delle correzioni sperimentali (formule 2 e 3) l'accordo tra la misura media con diodi e la misura di riferimento è ricondotto entro il 2-3 %.

Anche la correzione proposta nel caso di disomogeneità asimmetriche riporta in buon accordo (errore inferiore al 2,5 %) la dose media con la dose misurata con camera a ionizzazione, come riportato nella **figura 3**, ben evidenziando l'influenza della distribuzione asimmetrica sulla dose all'emilinea.

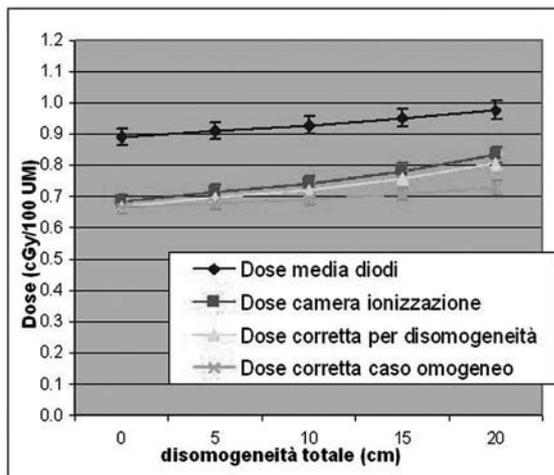


Figura 2 Confronto tra la dose media dei diodi e la dose misurata all'emilinea con camera di ionizzazione corretta con i fattori introdotti per il fantoccio omogeneo

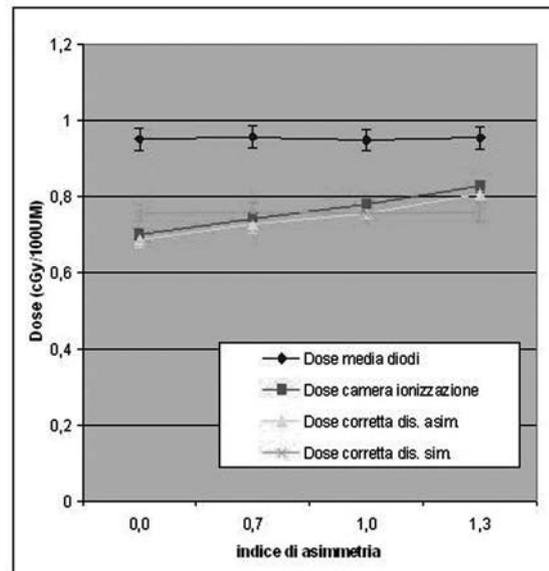


Figura 3 Confronto tra la dose all'emilinea misurata con la camera a ionizzazione e quella calcolata come media tra dose ingresso e uscita con e senza correzioni, per un fantoccio disomogeneo asimmetrico, disomogeneità totale 15 cm in funzione dell'indice di asimmetria

I risultati della sperimentazione condotta sul fantoccio antropomorfo, sia pur su un numero limitato di punti di misura sembrano confermare la validità del metodo di correzione, sia in presenza che in assenza di aree di disomogeneità e sia che la misura con TL sia stata condotta in area tessuto-equivalente che nella regione che simula il parenchima polmonare, difatti il margine di errore nella determinazione della dose all'emilinea viene ridotto e contenuto entro circa il 3 % come mostrato nelle **figure 4 e 5 e 6**.

In assenza di disomogeneità il peso del fattore correttivo è più evidente nelle regioni del fantoccio di maggior spessore (**figura 4**). L'efficacia della correzione per presenza di disomogeneità risulta evidente invece nella **figura 5**.

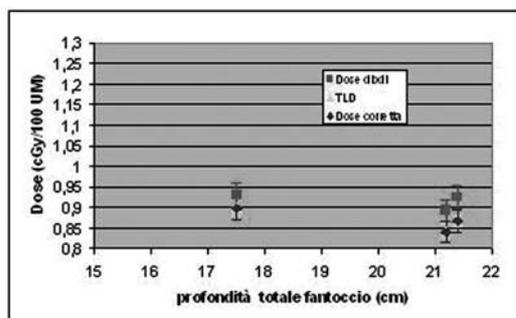


Figura 4 Misure in fantoccio antropomorfo, proiezione Latero-Laterale (L/L), proiezione Antero-Posteriore (A/P) e Postero-Anteriore (P/A) in punti privi di disomogeneità: confronto tra dosi TLD, dosi medie da misure con diodi, dosi medie corrette mediante la (1)

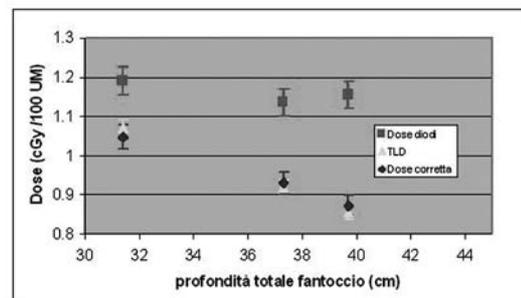
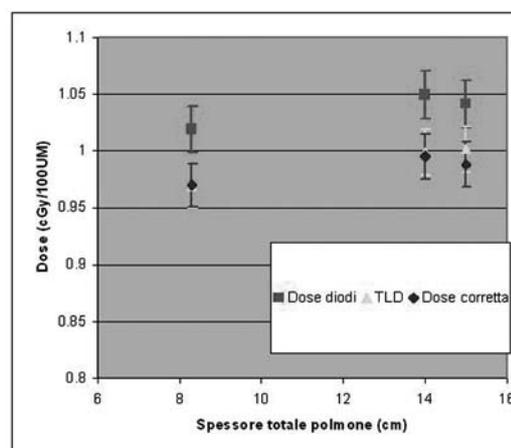


Figura 5 Misure in fantoccio antropomorfo, proiezione Latero-Laterale (L/L), presenza di disomogeneità simmetriche e non: confronto tra dosi TLD, dosi medie da misure con diodi, dosi medie corrette mediante le (1), (2), (3), (4)

Anche dal confronto dei dati dosimetrici all'interno dei polmoni risulta un accordo del 3% come mostrato nella **figura 6**.

Figura 6 Misure in misurate in fantoccio antropomorfo, proiezione Antero-Posteriore (A/P) e Postero-Anteriore (P/A), presenza di disomogeneità simmetriche e non: confronto tra dosi TLD misurate nei punti interni al polmone, dosi medie da misure con diodi, dosi medie corrette mediante la (1), (2), (3), (4)



Infine si è tentato un raffronto critico tra i dati dosimetrici ottenuti con TL, quelli ricavati con il nostro metodo per la dosimetria in vivo, e i dati previsionali ottenuti sia con la pianificazione tramite sistemi commerciali (TPS) che con algoritmo sviluppato in proprio, sempre su fantoccio antropomorfo:

Posizione di misura	Dose calcolata Piano previsionale (Gy)	Dose calcolata TPS Pinnacle 3D (Gy)	Dose misurata diodi corretta (Gy)	Dose misurata TLD (Gy)
Mediastino emiline a Proiezione AP/PA	0,890 (5,6%)	0,892 (6,0%)	0,840 (- 0,3%)	0,843
Polmone destro emilinea (Punto di prescrizione Per la Proiezione AP/PA)	1,000 (0,1%)	0,996 (-0,3%)	0,995 (- 0,4%)	0,999
Mediastino emilinea (Punto di prescrizione per la Proiezione L/L)	1,000 (8,8%)	1,000 (8,8%)	0,930 (1,2%)	0,919
Polmone destro Emilinea Proiezione L/L	1,023 (7,7%)	1,025 (7,9%)	0,960 (1,0%)	0,950

Tabella I Confronto dei risultati ottenuti (sezione toracica intermedia del fantoccio antropomorfo) con le diverse metodiche (piano previsionale, TPS *Pinnacle*, diodi, TLD); tra parentesi si riportano gli scarti percentuali rispetto al corrispondente valore di riferimento (TLD)

La dose misurata con i TLD risulta generalmente inferiore a quella prevista sia dal piano previsionale (utilizzato per la determinazione delle Unità Monitor di trattamento) che a quella calcolata con il sistema di pianificazione *Pinnacle* 3D. In queste stesse condizioni il dato risultante invece dalla dosimetria in vivo evidenzerebbe valori che meglio approssimano quelli effettivamente misurati dai TLD.

Conclusioni

La correzione teorico-empirica descritta permette di raggiungere un grado di accuratezza nella misura della dose all'emilinea compresa entro il 3%.

Il metodo proposto utilizza un sistema di misura affidabile e robusto, una serie di dati tutti già contenuti nelle immagini TC usate per la pianificazione del trattamento e il *set-up* del paziente (comprendente anche il posizionamento dei diodi) e una serie limitata di fattori sperimentali di correzione (risultati peraltro indipendenti da tutti i principali parametri geometrici in gioco: SSD, dimensioni del campo, spessore del fantoccio).

Lo studio richiede certamente ulteriori approfondimenti, difatti i dati disponibili, soprattutto quelli in fantoccio antropomorfo, sono limitati e riferiti a pochi punti di misura e riguardano,

anche se con ottima riproducibilità (migliore del 2%) solo un numero limitato di irraggiamenti.

Tuttavia da una prima analisi degli andamenti riportati nelle figure precedenti e dei dati della **tabella 1**, consente di adottare il metodo proposto nell'ambito dei Controlli di Qualità, quale indicatore dell'accuratezza complessiva del trattamento TBI e strumento per stabilire livelli di intervento per la correzione del trattamento in corso (modifica del *set-up*, variazione delle Unità Monitor da erogare).

Ringraziamenti

Si ringraziano i Dott. S. Onori e A. Calicchia del Laboratorio di Fisica dell'Istituto Superiore di Sanità per la preziosa e cortese collaborazione nel fornire, oltre ai dosimetri a termoluminescenza, anche il supporto della loro esperienza.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Istisan Rapporto N.02/39, Linee guida per la qualità nell'irradiazione corporea totale, 2002
- [2] Leunens G., Van Dam J., Dutreix A., and E. Van der Schueren, Quality assurance in radiotherapy by in vivo dosymetry.2. Determination of the target absorbed dose, Radiotherapy and Oncology 19: 73-87 (1990)
- [3] Leunens G., Van Dam J., Dutreix A., and E. Van der Schueren, Quality assurance in radiotherapy by in vivo dosymetry.1. Entrance dose measurement, a reliable procedure, Radiotherapy and Oncology 17: 141-151 (1990)
- [4] Ribas M., Jornet N., Eudaldo T., Caratante D., Amor Duch M., Ginjaume M., Gomez de Segua G., Sanchez-Doblado F., Midplane dose determination during total body irradiation using in vivo dosimetry, Radiotherapy and Oncology 335: 91-98 (1998)
- [5] Noel A., Aletti P., Bey P. and Malissard L., Detection of errors in individual patients in radiotherapy by systematic in vivo dosimetry, Radiotherapy and Oncology 34: 144-151 (1995)
- [6] Rizzotti A, Compri C and Garusi GF, Dose evaluation irradiated by ⁶⁰Co beams, by means of direct measurement on the incident and on the exit surfaces, Radiotherapy and Oncology 3: 279-283 (1985)
- [7] Fiorino C., A. del Vecchio, Cattaneo G.M., Fusca M., Longobardi B., Signorotto P. and Calandrino R., Radiotherapy and Oncology 29: 336-340 (1993)
- [8] European Society for Therapeutic Radiology and Oncology, Methods for in vivo dosimetry in external radiotherapy, ESTRO Booklet 1 (1994)

SCUOLA PREPARATORIA PER L'ABILITAZIONE DEGLI ESPERTI QUALIFICATI NELLA SORVEGLIANZA FISICA DELLA RADIOPROTEZIONE

16° CORSO - Con il patrocinio dell'ANPEQ

Bologna, 6/8 marzo 2006 per il 1° e 2° grado - 9/10 marzo 2006 per il 3° grado

Sede: Bologna - Area della ricerca C.N.R.

TE.SI.A. Srl - Tecnologie e Sinergie Applicate - 00137 Roma - Via A. De Stefani n. 60

Tel. 06.82.00.45.15/82.00.06.29 - Fax 06.82.00.61.13

E-Mail: tesiasrl@tesiasrl.it - Website: www.tesiasrl.it

9th INTERNATIONAL WORKSHOP ON ELECTRONIC PORTAL IMAGING - EPI2006

Melbourne, 10-12 April 2006

Seconda edizione del Corso: "I rivelatori di radiazione in radioterapia"

E-mail: Jeff.Crosbie@wbrc.org.au

Manifestazioni

Point/Counterpoint: rubrica di Medical Physics

Rassegna a cura di Fabrizio Levrero

Servizio di Fisica Sanitaria

Azienda Ospedale Università S. Martino - Genova

La validità della CT/PET quale strumento clinico in oncologia radiologica è sopravvalutata

Med. Phys 32 (6), June 2005

PET e CT sono due importanti metodiche d'indagine sia per il processo di diagnosi e stadiazione del cancro, che per la valutazione dell'efficacia del trattamento. I vantaggi della combinazione delle due tecnologie si riflettono in una maggiore comodità per il paziente, che esegue contestualmente due esami, e in una riduzione degli errori di corrispondenza tra le immagini prodotte dalle due modalità. Alcuni fisici concordano con questo messaggio "promozionale" trasmesso dai produttori, altri sono convinti che le CT/PET aggiungano costi sanitari senza apportare un valore sostanziale.

L'opinione critica nei confronti della CT/PET viene espressa da L Xing, Professore Associato di Oncologia Radiologica all'Università di Stanford - CA. Egli pone l'accento sul fatto che ben 300 tomografi sono stati acquistati dal 2000 a oggi, prima di qualunque evidenza di utilità clinica, basandosi essenzialmente su impressioni soggettive. L'autore non nasconde i vantaggi derivanti dalla combinazione delle due tecnologie per quanto attiene alla fusione di immagini, ma afferma che le immagini PET contengono comunque sufficiente informazione per rispondere a importanti quesiti clinici, senza bisogno di registrazione sulle immagini CT. La registrazione *software* è di grande efficacia per quanto attiene alla sede testa-collo e mostra i suoi limiti solo dove i movimenti involontari (addome-pelvi) e respiratori (torace) acquistano importanza.

Di avviso contrario è invece B Wessels, Professore e Direttore della Divisione di Fisica Medica e Dosimetria all'Università Case Western Reserve a Cleveland - OH. Egli afferma che occorre innanzi tutto sta-

bilire la necessità o meno dell'integrazione tra l'immagine funzionale e quella anatomica; questa può essere realizzata semplicemente affiancando le immagini, attraverso la fusione *software* o mediante la fusione *hardware* realizzata dalla CT/PET. Stabiliti i vantaggi dell'integrazione delle informazioni, l'autore dell'intervento invita a considerare il risparmio in termini di tempo di Medici, Fisici e Tecnici derivante dall'impiego della metodica integrata.

Nella prossima decade il successo di una pianificazione di trattamento radiante sarà giudicato dalla risposta biologica immediata delle cellule tumorali, piuttosto che da misure secondarie quali la massimizzazione e l'omogeneità della dose al bersaglio

Med. Phys 32 (7), July 2005

L'ottimizzazione dei piani di cura è tradizionalmente stata fatta attraverso valutazioni di massimizzazione e uniformità della dose rilasciata al bersaglio, nonché di minimizzazione della dose ai tessuti sani. Tuttavia le nuove tecnologie molecolari potrebbero offrire strumenti per monitorare durante il periodo di trattamento la risposta biologica dei tessuti. L'argomento della rubrica di questo mese riguarda proprio il giudizio di veridicità di questa affermazione.

CC Ling, *Enid Haupt Professor e Chair* di Fisica Medica al Memorial Sloan-Kettering Cancer Center di New York - NY, si pronuncia a favore della proposizione del titolo. Egli afferma che tutte le manchevolezze delle attuali procedure radioterapiche possono essere ricondotte alla limitata comprensione dei fenomeni biologici e clinici ad esse conseguenti. L'autore traccia una breve cronologia degli sviluppi della radioterapia, che ha avuto un primo importante impulso con l'avvento dei calcolatori negli anni '60 e '70 e un nuovo considerevole

progresso con le tecniche conformazionali introdotte negli anni '80. Le scoperte genetiche legate al progetto Genoma hanno permesso una comprensione dell'influenza dei fattori genetici sulla radiosensibilità tali da ipotizzare la possibilità di tracciare un profilo specifico per ciascun paziente, che permetta la scelta della migliore modalità di trattamento.

D'opinione contraria si dichiara invece XA Li, Professore Associato e *Chief Physicist* al Dipartimento di Oncologia Radiologica del Medical College del Wisconsin, Milwaukee - WI. Egli concorda sul fatto che una pianificazione radioterapica che ottimizzi il massimo di soppressione di cellule tumorali con il minimo danno ai tessuti sani, subentrerà all'attuale metodica di rilascio di una dose omogenea a un volume bersaglio prefissato, ma avverte che questo non avverrà nei prossimi dieci anni. Allo stato attuale delle conoscenze e delle possibilità di cura, selezionare regioni preferenziali del tumore da irradiare in modo prevalente comporta il rischio di compromettere il buon esito del trattamento stesso.

Il limite di dose al feto per il personale di volo dovrebbe essere di 1 mSv per tutto il periodo gestazionale, piuttosto che 5 mSv come raccomandato dal NCRP

Med. Phys 32 (8), August 2005

L'Unione Europea, attraverso il suo organo tecnico International Committee on Radiation Protection (ICRP) ha stabilito che il limite della dose al feto per il personale di volo sia di 1 mSv per tutto il periodo di gestazione. Il corrispondente organo statunitense National Committee on Radiation Protection (NCRP) considera questo limite pari a 5 mSv. Questa discrepanza è il soggetto della rubrica di questo mese.

A favore dell'affermazione del titolo, in altre parole di un adeguamento statunitense al limite europeo maggiormente cautelativo, si pronuncia RJ Barish, già Professore Associato alla Medical School della New York University, New York - NY, attualmente libero professionista e autore del libro "Il passeggero invisibile: rischio da radiazioni per le persone che volano". La sua critica parte dall'assunzione del modello lineare senza soglia, che prevede un rischio maggiore di zero anche per le basse dosi che stiamo considerando. Egli rimarca il fatto che il report NCRP N. 39 del 1971 ha stabilito coerentemente il limite di dose per il feto e quello per un membro del pubblico a 5 mSv; il report N. 91 del 1987 invece, ha abbassato il limite per i membri del pubblico a 1 mSv lasciando invariato quello per il feto di una gestante esposta a esposizione occupazionale. Il documento europeo ICRP 60 del 1990 ha invece coerentemente portato entrambi i limiti a 1 mSv.

Argomenta contro il titolo RL Morin, *Brooks-Hollern Professor* del Dipartimento di Radiologia della Mayo Clinic, Jacksonville - FL. Egli parte dalla considerazione, peraltro accettata anche dal suo contraddittore, che non esiste evidenza epidemiologica di anomalie, morbilità o mortalità per i figli del personale di volo. La dose ricevuta durante un volo New York - Tokio ammonta a 0.15 mSv; quella durante un volo da New York a Seattle a 0.06 mSv: da questi dati si evincono le pesanti conseguenze sociali ed economiche dell'abbassamento dei limiti. Inoltre lo stesso limite dovrebbe valere per i viaggiatori abituali, negando la possibilità di spostamento aereo alle gestanti che abbiano accumulato un determinato numero di ore di volo.

Caro Direttore,

fra le cose che durante le vacanze estive avevo messo da parte per una più attenta lettura "autunnale", ritrovo e ti invio questi due brani che mi sembrano degni di qualche riflessione circa il livello di informazione che passa al pubblico circa l'impiego delle radiazioni a scopo medico.

Si tratta, in entrambi i casi, della TAC multistrato (ma che combinazione!) che viene illustrata al pubblico dalla rivista *OPTIMA salute* (Luglio/Agosto 2005), mensile che viene diffuso gratuitamente in tutte le farmacie, e pertanto a una fascia di pubblico già sensibilizzato a problemi della salute, e dal quotidiano *Il Messaggero* del 31/8/2005.

Per quanto riguarda la rivista *OPTIMA salute*, quello che colpisce è che, accanto a una descrizione delle apparecchiature giustamente semplicistica, visto il *target* della pubblicazione, si riporti poi la dichiarazione di specialisti medici che suggeriscono fortemente l'impiego della TAC multislice "...a scopo preventivo nell'ottica di una migliore conoscenza del proprio corpo e di un benessere fisico che solo un ciclo di controlli periodici può garantire" e pertanto ai fumatori "... ma anche semplicemente a chi voglia dormire sonni tranquilli sottoponendosi a un controllo accurato, suggeriamo la TAC."

In barba a tutti i principi di giustificazione!! Esiste il serio pericolo che, da questi articoli, al cittadino arrivi il messaggio che si può fare la TAC a scopo preventivo, che questa metodica rende obsolete quelle attualmente utilizzate, ad esempio, dal cardiologo, e che pertanto occorra ricercare quei Centri che dispongono dell'apparecchiatura, innescando così una rincorsa del mercato alla sua installazione e all'utilizzo sotto la pressione della pubblica opinione più che a seguito di attente considerazioni di programmazione sanitaria.

L'articolo de *Il Messaggero* evidenzia questo contrasto fra l'entusiasmo sollecitato dalle industrie e la cautela degli operatori che hanno ben chiaro il ruolo delle metodiche disponibili: mentre il giornalista riporta affermazioni entusiastiche sulla TAC multistrato, che a me sembrano di chiara origine commerciale americana ("... non c'è manager sui cinquanta o donna in carriera che, nel suo dossier sanitario, non abbia l'esito di una multistrato del cuore..." e poi che questo esame viene chiesto dalle compagnie di assicurazio-

ne, "soprattutto se il paziente non ha avuto segnali in grado di destare interesse per la salute del cuore", (come dire che ciò che è sano è sospetto e va indagato!), corretto appare invece l'intervento del cardiologo che irrita il suo intervistatore con la cautela che gli deriva dalla certezza scientifica che "il trombo ... magari fino a tre o quattro ore prima dell'attacco non era identificabile", che "... nella stragrande maggioranza dei casi ... la prevedibilità è già nell'analisi dei fattori di rischio ..." e infine che la TAC multislice "... è un esame molto costoso, e che studi recenti hanno dimostrato che l'ECG da sforzo e la scintigrafia danno gli stessi risultati di queste macchine ..." portando alla saggia conclusione che questi nuovi esami non possono avere un'indicazione generalizzata e indiscriminata, ma che avranno un'indicazione confinata in specifiche categorie a rischio.

Credo che la comparsa di questi e altri articoli sugli organi di informazione di larga diffusione, ci debba stimolare a moltiplicare le nostre iniziative di divulgazione dei principi della radioprotezione del paziente a un pubblico più vasto di quanto normalmente non facciamo.

Ti saluto cordialmente

Giorgio Pili - U. O. di Fisica Sanitaria

AUSL BR/1 - Osp. "A. Perrino" - Brindisi

Caro dr. Pili,

ti ringrazio per questa lettera e per le considerazioni critiche, delle quali condivido completamente il contenuto. La situazione che descrivi era già stata oggetto di una lettera analoga di Elio Giroletti (del Dipartimento di Fisica dell'Università di Pavia) dal titolo "Soluzione alle code nei Pronto Soccorso" che avevo pubblicato e alla quale avevo risposto nel n. 4/2004, pag. 401 del nostro Periodico. Purtroppo, la richiesta e a volte la stessa esecuzione di esami radiologici, e in particolare di esami di TC, spesso non sono motivate da un'esigenza clinica che le giustifichi, ma da considerazioni di carattere economico-commerciale o da una "cattiva informazione" fornita dai media. Ripropongo quindi al CD della nostra Associazione di farsi promotore di iniziative, concordate con la SIRM, per un'informazione tempestiva e corretta del largo pubblico in materia di esami radiologici.

Un caro saluto

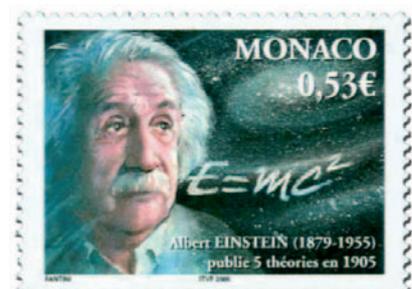
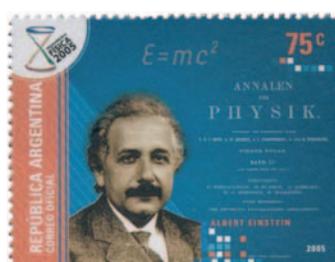
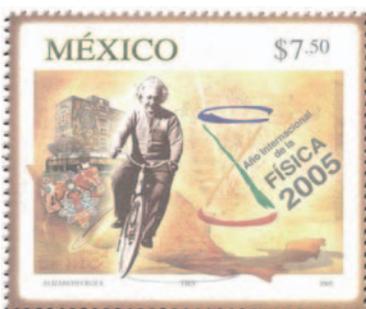
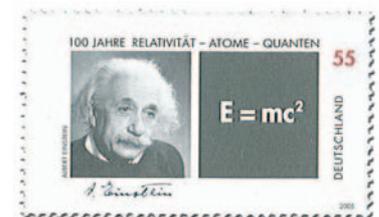
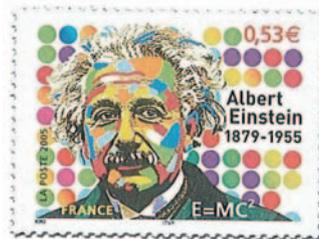
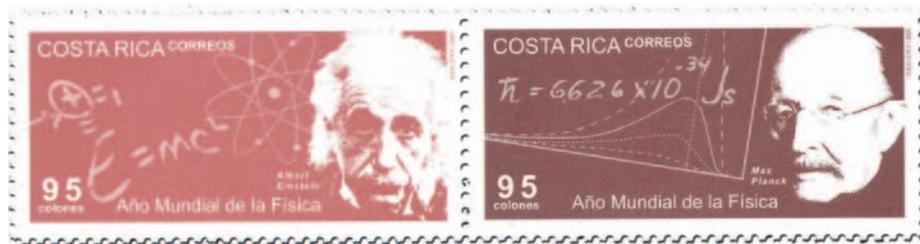
Giampiero Tosi

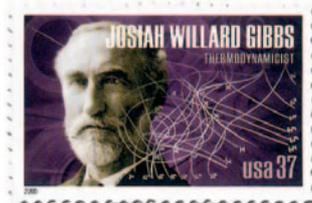
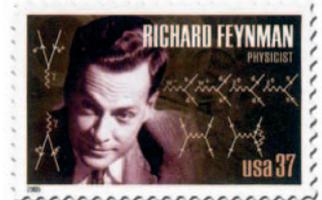
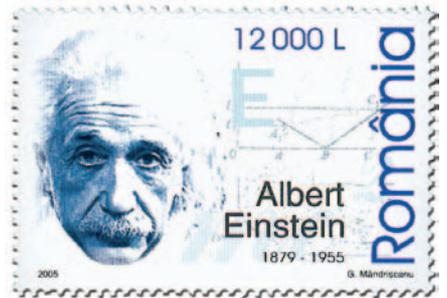


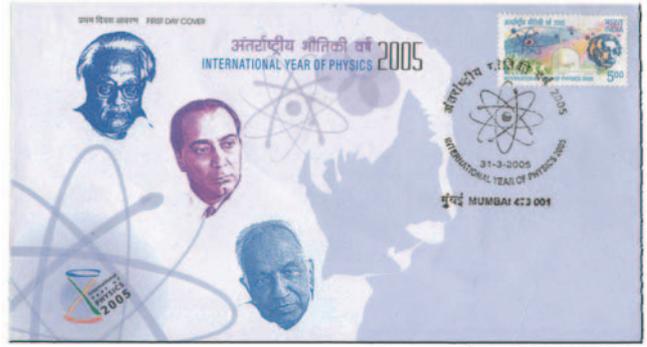
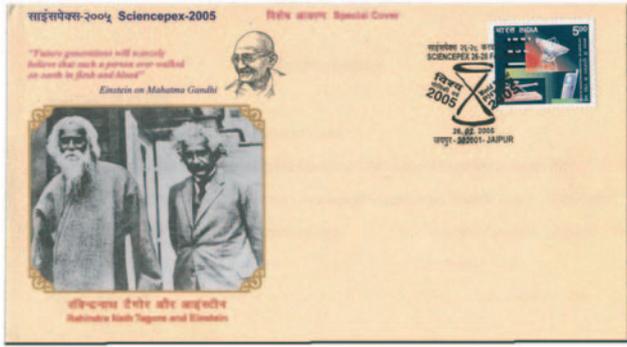
IL 2005 ANNO DELLA FISICA nei francobolli di tutto il mondo

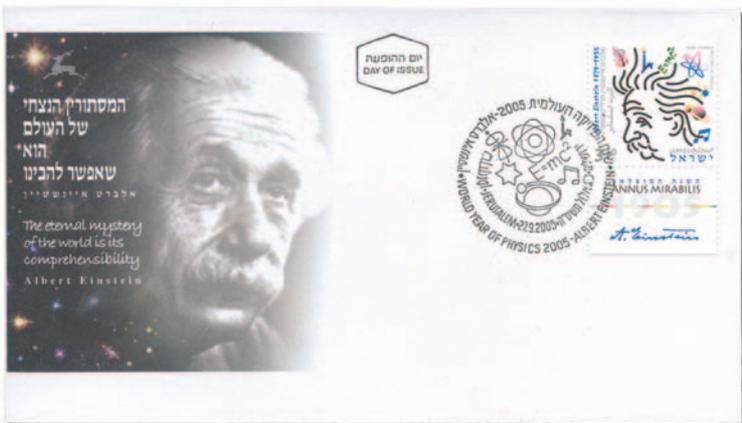
Fra le numerose iniziative prese in tutto il mondo per celebrare il 2005, *Anno Mondiale della Fisica*, particolare rilievo riveste l'emissione da parte di molti Stati di francobolli commemorativi. Riteniamo di fare cosa gradita ai Soci, in particolare a quelli appassionati di filatelia, pubblicando la riproduzione di numerosi francobolli e buste del primo giorno di emissione: la maggior parte di essi raffigurano l'effigie di Albert Einstein, nel quale l'immaginario collettivo identifica non solo il padre della Teoria della Relatività, ma l'icona stessa della Fisica e della Scienza.

Il Direttore e il Comitato di Redazione di *Fisica in Medicina* sono particolarmente grati al dr. *Jerzy Rutkowski*, dell'Università di Lodz in Polonia, per aver concesso di riprodurre le immagini dei francobolli e delle buste da lui raccolti.





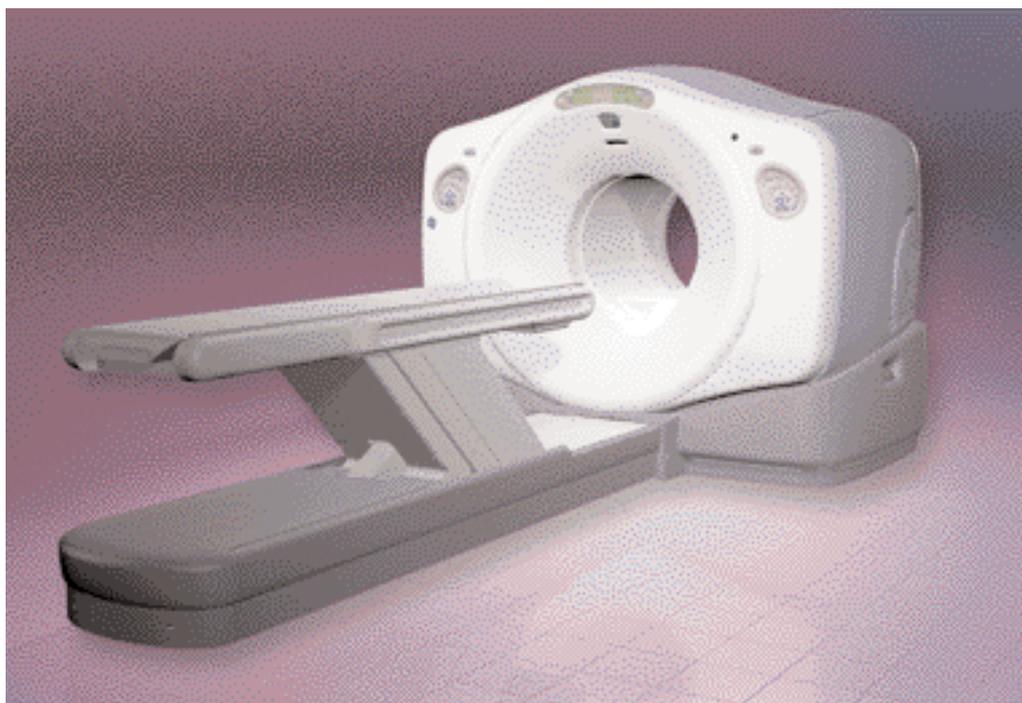




GE Healthcare presenta il Discovery™ STE, un'innovazione all'avanguardia nel campo della diagnostica per immagini PET/CT

Il nuovo sistema per l'imaging molecolare consente ai medici di incrementare la performance clinica nelle applicazioni avanzate

GE Healthcare ha lanciato il Discovery™ STE, l'ultimo "nato" nella piattaforma modulare GE per PET/CT, ormai consolidatasi come soluzione leader di mercato. Il nuovo sistema *Discovery STE* fornisce ai medici un'ampia gamma di funzionalità di rilevanza clinica e un'autentica flessibilità ibrida per la diagnostica per immagini, **consentendo loro di pervenire prima e con maggiore efficacia a una stadiazione dei pazienti affetti da cancro, cardiopatie e patologie neurologiche, oltre a consentirne il monitoraggio durante l'intero corso della terapia.**



GE è stata la prima azienda ad aver lanciato sul mercato la tecnologia per la PET/CT nel 2001, che integra un sistema per la Tomografia ad Emis-sione di Positroni (PET) ed un sistema per la Tomografia Computerizzata (CT). **Ad oggi, sono stati installati oltre 500 *Discovery PET/ CT* di GE in numerose strutture sanitarie in tutto il mondo.**

Inoltre, in Europa, sono già stati installati due nuovi *Discovery STE*, uno all'Ospedale San Raffaele di Milano e l'altro a Turku in Finlandia.

Il nuovo *Discovery STE* consiste in una configurazione esclusiva per la performance clinica, che si basa sul sistema *Discovery ST*. Il *Discovery STE* fornisce un insieme bilanciato di elevata sensibilità, alta risoluzione e "count-rate" a tutto vantaggio della performance. **Dispone di una notevole potenza di elaborazione e di acquisizione delle immagini**, che lo rendono ideale per far fronte ad un numero crescente di richieste di procedure in campo neurologico e cardiologico, senza comprometterne la sua natura originaria di sistema oncologico ad alte prestazioni.

Il *Discovery STE* pone a disposizione dei medici opzioni clinicamente rilevanti per effettuare esami diagnostici su una vasta popolazione di pazienti con un ampio numero di patologie cliniche.

"Il sistema DSTE consente la massima accuratezza diagnostica con il minimo disagio per i pazienti. Prerogative del sistema DSTE sono la elevata qualità delle immagini e la possibilità di migliorare la definizione del volume di trattamento in radioterapia, utilizzando le informazioni metaboliche fornite dalla PET/CT associate a tecniche che misurano i movimenti delle lesioni provocati dal ciclo respiratorio" dice il Prof. Ferruccio Fazio, Direttore di Medicina Nucleare e Radioterapia dell'Istituto Scientifico Universitario San Raffaele e docente dell'Università di Milano Bicocca.

Nel cuore del *Discovery STE* è presente la rivoluzionaria piattaforma hardware e software *Discovery Dimension*, totalmente integrata per ottimizzare il *work-flow* della PET/CT. La nuova piattaforma *Discovery Dimension* fornisce una vasta gamma di opzioni per soddisfare le esigenze cliniche del paziente, consentendo ai medici di:

Acquisire immagini CT con contrasto IV su prescrizione radiologica durante l'esame PET/CT, affinché i pazienti siano sottoposti a un minor numero di esami e a dosi inferiori.

Personalizzare la dose di raggi X per la CT per ogni paziente, consentendo di ridurre fino al 40% la dose stessa.

Realizzare contemporaneamente un'immagine statica e un esame in movimento in 4D in una singola acquisizione, eliminando la necessità di eseguire molteplici esami.

Utilizzare tecniche altamente avanzate per la ricostruzione delle immagini in 2D e 3D **per ottenere una qualità dell'immagine eccellente in qualsiasi indagine diagnostica.**

Visualizzare immagini totalmente ricostruite in 2D e 3D durante l'esame, potendo analizzarle, mentre il paziente è ancora sul lettino, grazie al nuovo sistema di ricostruzione *VUE Point* brevettato da GE.

"Il *Discovery STE* dimostra l'impegno di GE a favore dello sviluppo di tecnologie rivoluzionarie volte a diagnosticare le patologie più precocemente e a gestire le terapie in modo efficace, offrendo una serie ininterrotta di "upgrade", che consentono agli utenti del *Discovery PET/CT* di rimanere all'avanguardia nel campo della diagnostica per immagini," ha dichiarato Hadi Moufarrej, *General Manager* della divisione "Global Functional Imaging" di GE Healthcare.

<http://www.comunicacm.it/>

ISTRUZIONI PER GLI AUTORI

- 1) Il materiale deve essere inviato al Direttore Responsabile, preferibilmente per posta elettronica, all'indirizzo: **notiziario.direttore@aifm.it**. Il materiale inviato per posta deve essere presentato in due copie dattiloscritte e corredato di un floppy sulla cui etichetta saranno indicati: nome dell'autore, titolo dell'articolo, word processor usato (se diverso da Word).
- 2) Il lavoro deve essere dattiloscritto in Times New Roman dimensione 12 con spaziatura singola e può essere in italiano o in inglese. Il word processor da utilizzare deve essere preferibilmente Word e il file deve essere salvato in formato .rtf. I simboli e le unità utilizzati devono essere quelli del sistema internazionale (SI).
- 3) Ogni lavoro deve essere accompagnato da un foglio di frontespizio sul quale vanno riportati:
 - titolo del lavoro
 - cognome e nome(per esteso) di tutti gli autori
 - denominazione dell'Ente e del reparto di appartenenza degli autori
 - nome, Ente e reparto di appartenenza, numero di telefono e di FAX, indirizzo di posta e indirizzo e_mail di uno degli autori indicato per la corrispondenza
- 4) Gli articoli di carattere scientifico-tecnologico devono essere strutturati nel seguente modo:
 - introduzione e scopo
 - materiali e metodi
 - risultati
 - conclusione
 - bibliografia
- 5) Le figure stampate (in formato JPEG o TIFF) devono riportare sul verso la numerazione in cifre arabe e l'orientamento (alto-basso); le tabelle devono essere numerate in cifre romane. Tabelle e figure devono essere inserite nel testo allo scopo di identificare la loro collocazione ottimale e inviate anche con un file separato; le figure debbono essere limitate al minimo numero necessario alla comprensione del testo.
- 6) Le didascalie delle tabelle e delle figure devono essere riportate anche a parte.
- 7) Le equazioni devono essere scritte di preferenza utilizzando Equation Editor di Word
- 8) Nei lavori scritti in italiano, l'uso di termini in lingua inglese è consentito soltanto quando nella lingua italiana non esiste un termine corrispondente di significato chiaro e univoco. Nei casi in cui gli Autori riterranno indispensabile l'uso della lingua inglese, deve essere utilizzato il carattere corsivo (es.: *gantry*). Se inseriti in un testo italiano, al plurale i sostantivi inglesi non prendono la s.
- 9) La bibliografia deve comprendere solo i lavori citati nel testo e deve essere ordinata per citazione e numerata. Per ogni voce devono essere indicati nome degli autori, titolo dell'articolo, nome della rivista con il numero del volume, prima e ultima pagina e anno di pubblicazione: (esempio: J.C.H. Miles: Temporal variation of Radon Levels in houses and implications for radon measurement strategies. Rad Prot Dosim 93: 369-376 (2004)).
 Per pubblicazioni non periodiche vanno indicati i nomi degli autori, il titolo, l'editore, il luogo e l'anno di pubblicazione (esempio: C.Collodi: Le avventure di Pinocchio, Mondadori, Milano, 2004).
 Per capitoli di libri o di trattati si devono indicare a) nomi degli autori, titolo e pagine del capitolo; b) nome degli autori e titolo del libro; c) editore, luogo ed anno di pubblicazione (esempio: G.Leopardi: Dialogo della natura e di un islandese. In: G.Leopardi, Operette Morali, pag.32-79, Editori Riuniti, Milano, 1986).
 Nel testo la citazione deve essere seguita solo dal numero del richiamo alla nota bibliografica, secondo l'esempio seguente: "...matrice di 1929x2304 pixel di Silicio amorfo di dimensione 0.1 mm² in grado di ricoprire un campo utile di 18x23 cm², ricoperto da uno strato di CsI(Tl)".
 Gli articoli inviati dai Soci AIFM non sono di regola sottoposti ad alcun processo di revisione, né è previsto l'invio di bozze da correggere. Essi vengono quindi pubblicati sotto l'esclusiva responsabilità degli autori.
 Gli articoli inviati da soggetti esterni all'Associazione vengono pubblicati previo un giudizio di conformità del Comitato di Redazione del Periodico.