

Fisica in Medicina

n. 3/2006
Luglio - Settembre

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)

M. Lazzeri (Pisa)

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

L'AIFM al Congresso Nazionale SIRM	a cura di L. Moro	179
Albania e Kosovo: diario di bordo	a cura di L. Bianchi	181
Valutazione dell'efficacia diagnostica globale per mezzo della curva R.O.C. nello spazio a N dimensioni	di G. Candini	185
Caratterizzazione mediante simulazione Monte Carlo della testata radiante di un acceleratore lineare per radioterapia con fotoni	di S. Righi, M. Giannelli, M. Lazzeri	193
Informatizzazione della gestione dei dati dosimetrici del personale esposto a radiazioni	di M. Fortunato, A. Rossi, M. Ferrari, G. Tosi	205
Riassunti delle Tesi di Specializzazione discusse presso: Università degli Studi di Milano		214
Università degli Studi di Roma		239
Nel centenario della nascita di Ettore Majorana	di E. Recami	261
Il taccuino segreto di Cartesio	a cura di G. Tosi	265
Gestione informatizzata della Radioterapia	a cura M.G. Brambilla	267
Point/Counterpoint: rubrica di Medical Physics	a cura di F. Levrero	271

Stampato nel mese di Ottobre 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: Omaggio a Ettore Majorana, nel centenario della nascita"
Rielaborazione grafica di Fausto Turrini.

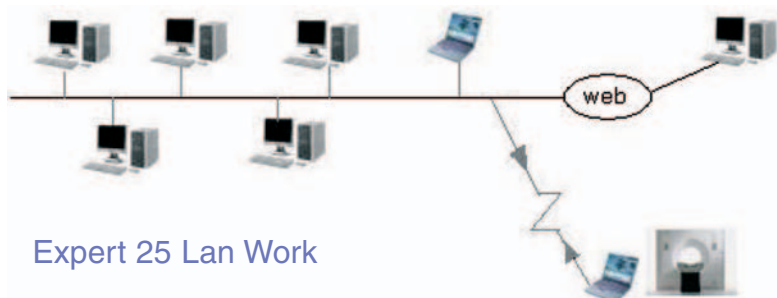


Expert 25

Il sistema informatico per la Fisica Medica

La piattaforma Expert 25: rappresenta la vera integrazione del mondo dei controlli di qualità sugli apparecchi di radiodiagnostica e di radioterapia, dei Controlli dei Livelli Diagnostici di Riferimento (L.D.R) e della Radioprotezione dei Lavoratori e Pazienti, con il mondo produttivo medicale, utilizzando come strumento le tecnologie informatiche più avanzate.

L'architettura è nata per soddisfare le figure più importanti nella materia, ossia il fisico medico, l'esperto qualificato, il medico responsabile dell'apparecchio ed il tecnico di radiologia addetto ai controlli di qualità



Expert 25 Lan Work

principale rendendo i dati disponibili per le altre stazioni: la stazione del medico responsabile, senza nessuna possibilità di errore e ridondanza.

La piattaforma Expert 25 è stata progettata a moduli, in modo da permettere ai nostri clienti di personalizzare la loro Workstation secondo la loro necessità; è possibile creare e personalizzare le sorgenti (Impianti RX) dall'ubicazione (posizionamento aziendale), le caratteristiche di funzionamento fino alla scelta dei controlli da effettuare su quell'impianto (di solito dalla stazione del medico responsabile o dell'esperto qualificato "Stazione Master"). I moduli sono:

Info_Protocols (New)

La Gestione completa della documentazione di corrispondenza e di comunicazioni che rispetta ed integra completamente le regole richieste del D.P.R n.445 28/12/2000.

- la possibilità in uscita di creare documenti (automaticamente Protocollati) direttamente dalla nostra piattaforma ed attribuirli una lista di persone o strutture per l'invio via E-mail Personalizzato, E-mail di Gruppo, Fax Personalizzato, Fax di gruppo, la stampa personalizzata sia dei documenti che delle etichette. la personalizzazione del singolo documento si intende ai dati dei singoli destinatari.
- Per i documenti reciti (in arrivo), è possibile importare immagine (Scanarizzati) o documenti di varie tipo.
- Gestione dei dati di documenti e delle pratiche sia in entrata che in uscita con riguardo alle attribuzione di ruolo, alla sicurezza, la consistenza e la tutela dei dati nonché al facile reperimento come indicato della legge.
- La ricerca dei documenti (Protocollati) è basata su tre livelli:
 - A - Ricerca immediata con case sensitività sugli ultimi documenti prodotti
 - B - Ricerca con criteri selezionando i campi i più significativi per la ricerca
 - C - Ricerca attraverso Linguaggio S.Q.L per gli i più esperti.
- Creazione e gestione di documenti Modelli per velocizzare la produzione di documenti ripetitivi
- Creazione e gestione di listi di destinatari utili per l'invio via stampa, Fax od E-mail
- Gestione pratiche ossia un insieme di documenti necessari per dichiarare un documento Master "Pratica" terminato con visualizzazione e gestione dei documenti che lo compongono.
- Controllo totale da parte del Dirigente del servizio sulla coda dei documenti con possibilità di intervenire, cancellare, autorizzare o riprendere i singoli documenti.

Active_CQ: - Controlli di Qualità e Controlli Periodici di Radioprotezione in: ENDO, ENDO-Digitale, Tradizionali Fissi e Mobili, C.R, D.R, Panoramica-Cefalo, Tomo Tradizionale, Intensificatore di Brillanza, TAC, Mammografia, Angiografia, Medicina Nucleare (G. Cam, SPECT, ...), Calibratori, Sonda Med Nuc, P.E.T, Acceleratori e suo simulatore, Visualizzatori Pellicole, accessori e **Risonanza Magnetica (New).**

- I tipi di Controlli sono: collaudo, Riferimento Stato, Costanza (Funzionamento) e periodici di Radioprotezione.
- Stampe e grafici personalizzati

LDR_sys: - Modulo per i controlli e la determinazione delle esposizioni riferite ai Livelli Diagnostici di Riferimento (L.D.R sia da legge Italiana che dalla comunità europea) riguardante la diagnostica in Radiologia (adulta e pediatrica), Mammografia, T.A.C, Medicina Nucleare (con indagini dirette, da R.I.S. o da Gestionale della Medicina Nuc). - Stampe e grafici personalizzati.

Infatti è possibile creare e personalizzare le sorgenti (Impianti RX) dall'ubicazione (posizionamento aziendale); le caratteristiche di funzionamento fino alla scelta dei controlli da effettuare su quell'impianto (di solito dalla stazione del medico responsabile o dell'esperto qualificato "Stazione Master").

Queste impostazioni vengono esportate alle altre stazioni (Stazioni Mobili) per l'esecuzione dei controlli e delle misure.

I controlli saranno effettuati dal Fisico Medico, E.q. o dal Tecnico di Radiologia. Una volta terminati quest'ultimi, attraverso il modulo di Lan-Work aggiornerà in modo automatico la rete

Dosi_Rad: - Gestione delle Mansioni Lavorative comportanti esposizione a Radiazioni Ionizzanti. - Classificazione del persone esposto, sia individuale che per gruppi di persone, con caratteristiche d'esposizione simile, basata sia su reali attività attribuite o progettate che su calcoli teorici con determinazione dei Livelli Dosimetrici Corrispondenti. - Cartella Dosimetrica con gestione delle Dosi ricevute, sia in modo manuale che con introduzione automatica da file proveniente da laboratori e servizi di Dosimetria e coprendono: dosi efficaci (anche con doppio dosimetro), equivalenti di dosi e dosi da introduzione di radionuclide; il tutto in automatico, aggiornando anche le singole situazioni dosimetriche degli esposti. - Gestione Recupero di dosi in caso di superamento dei valori massimi consentiti. - Stampe e grafici personalizzati di situazioni dosimetriche, anche di gruppi di persone.

Produttività: WorkFlow: comprende: Loop di procedure di controllo di qualità, LDR e di documenti condivisi; loop sono di tipo seriale indirizzato o di tipo random; Distacco programmato della modalità, rete in modalità locale per permettere lo spostamento negli ambienti degli apparecchi ed effettuare i controlli e successivamente la sincronizzazione dei dati in rete; - Controllo dei Ghanntt in tempo reale delle singole procedure; - Notifica e trascinalento del passaggio tra utenti;

Gestione documenti (riguardanti Apparecchi e Persone): - Documenti immagazzinati in Dbase binari non accessibili in modo casuale o non autorizzato; Import documenti e generazione da Template (pre- confessionati anche dall'utente) di tutti tipi accettabili dalla piattaforma Microsoft; - Rigenerazione dello stesso documento sia come replica che duplicato autonomo.

Lan-Work: Esistono diversi tipologie del software: - Mono utente, Lan piccola (Fino a 15 Pc) e Lan grande (più di 15 con Ms-SQL o Oracle) - Stazione Admin, stazione Work (Personalizzabile), Stazione read-only (Personalizzabile).

Backup: Il software prevede due tipi di Backup 1- copia (Globale) immagine Database 2- Copia progressiva (a partire di un certa data copia i nuovi ed aggiorna i vecchi dati) con la possibilità di cancellare i dati che precedano una certa data. Così si alleggerisce il database principale da dati poco utilizzati ma che potrebbero essere utili per ricerche successive e mantiene nello stesso tempo il database di Backup estremamente aggiornato. In più il software è dotato di strumento di ricerca avanzata anche nel database di Backup.

Conversione di Files dosimetrici: è un strumento di Conversione da file Dosimetrici provenienti da servizi e laboratori di dosimetria in files leggibili dal software.

Sicurezza a tre livelli: avvio del programma, accesso al programma, accesso del programma al Database con password e dati criptati; **Grafico** dell'andamento del singolo parametro nel tempo con possibilità di stamparli tutti. **Stampe** di tutti i moduli con precisione. Prenotazione di futuri controlli notificando anche ad outlook. Possibilità di acquistare singoli moduli secondo l'esigenza delle Fische Sanitarie.

L'AIFM AL CONGRESSO NAZIONALE DELLA SIRM

a cura di Luca Moro

Gruppo Regionale AIFM Lombardia

Servizio di Fisica Sanitaria – Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia



Il 42° Congresso Nazionale della Società Italiana di Radiologia Medica (SIRM), svoltosi dal 23 al 27 giugno u.s. presso il Padiglione 14 e il "FMC Center" di *fiere-milanocity* a Milano, non solo ha visto numerosi Soci dell'AIFM intervenire a diversi corsi e sessioni nell'autorevole veste di docenti e di relatori, ma è stata altresì l'occasione per la nostra Associazione di presentarsi e far conoscere la propria attività e produzione scientifica.

L'iniziativa è stata resa possibile grazie alla disponibilità offerta dalla SIRM, in virtù degli ottimi rapporti di collaborazione tra le due Associazioni, ed è stata approvata dal Consiglio Direttivo dell'AIFM durante la riunione svoltasi a Pisa nei giorni 12 e 13 maggio scorsi (cfr. Delibera n. 23). Al Consiglio Direttivo della SIRM va tutto il nostro ringraziamento e apprezzamento per la disponibilità dimostrata, che merita di essere opportunamente ricambiata.

Lo spazio espositivo assegnatoci si trovava all'interno dell'area riservata agli Stand Istituzionali presso l'Esposizione Tecnica ed era contiguo agli stand dell'Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica (AIRO), della *Société Française de Radiologie* (SFR), del Sindacato Nazionale Area Radiologica (SNR) e dell'Editrice Omicron, che cura la stampa di questo Periodico.

Nonostante la ristrettezza dei tempi e grazie all'im-

pegno di alcuni Soci, è stato possibile predisporre con successo la nostra partecipazione alla manifestazione.

Antonella Del Vecchio, in qualità di Coordinatore del Gruppo Regionale AIFM Lombardia, ha avuto il non facile compito di coinvolgere il maggior numero di Soci per poter organizzare le presenze allo stand, ottenendo un congruo numero di adesioni grazie alla disponibilità offerta da alcuni specializzandi della Scuola di Milano. Nel corso delle giornate congressuali hanno prestato il loro tempo Stefania Clemente, Paola Colombo, Elena De Martin, Danilo Esposito, Luca Moro, Claudia Pasquali, Lucia Perna e Pasquale Tamborra.

Il materiale scientifico da esporre è stato fornito da Alberto Torresin, il quale ha provveduto, insieme ad Antonella Del Vecchio, ad allestire lo stand. Erano a disposizione per la consultazione una selezione della produzione scientifica dell'AIFM composta da alcuni *compact disk* relativi ai corsi della Scuola Superiore di Fisica in Medicina "P. Caldirola" e dai due Report AIFM finora pubblicati, alcuni fascicoli della rivista *Physica medica* e del periodico *Fisica in Medicina*, copie degli Atti del 4° Congresso Nazionale dell'AIFM svoltosi a Verona e del

volume "Fisici per la medicina". Grazie a un PC portatile era possibile visionare il contenuto dei CD in esposizione. Erano inoltre a disposizione dei congressisti gli opuscoli informativi sulla professione del Fisico Medico, il programma dei corsi organizzati dalla Scuola Caldirola e la locandina del II Forum Mediterraneo di Fisica Medica di Pantelleria.

La considerevole varietà delle opere esposte, unitamente al rilevante valore dei contenuti, hanno attratto nel corso delle giornate congressuali un buon numero di partecipanti, che ha dimostrato grande interesse circa l'offerta formativa della nostra Associazione.

Si è trattato per lo più di medici specializzandi in Radiologia, ma non sono mancati anche medici radiologi con qualifica di dirigente e direttore di strutture sanitarie pubbliche e private.



Circa una sessantina di essi ha espressamente richiesto una copia delle opere esposte per approfondirne meglio i contenuti, con particolare interesse per entrambi i Report e per i *compact disk*. Questi ultimi si sono rivelati assai richiesti, probabilmente anche per la praticità propria del supporto. Gradito è stato il consenso riservato al nostro Periodico, mentre il libro "Fisici per la medicina" ha riscosso un buon successo per la ricchezza e originalità dei contenuti.

È stato inoltre assai apprezzato l'interesse dimostrato dai rappresentanti di alcune ditte operanti nel campo della radiologia per le pubblicazioni AIFM attinenti all'argomento "risonanza magnetica" e "mammografia". Durante la conversazione con alcuni di essi, è stato inoltre auspicato che si intensifichi la collaborazione scientifica tra la nostra Associazione e le ditte operanti nel settore.

Senza dubbio, l'iniziativa ha contribuito a dare ampia visibilità all'Associazione e alla professione del fisico nel suo insieme. Dai contatti avuti, è emerso un generale interesse da parte dei medici radiologi per le pubblicazioni scientifiche dell'AIFM e l'esperienza avuta consentirà di migliorare le modalità di presentazione, consultazione e distribuzione delle nostre pubblicazioni.

Complessivamente l'esperienza è stata più che positiva e il nostro auspicio è di ripetere tale iniziativa in future analoghe occasioni.



ALBANIA E KOSOVO 2-6 settembre 2006:

DIARIO DI BORDO

A cura di Lorenzo Bianchi



Misura intorno al punto dove una bomba inesplosa è stata ricoperta d'asfalto (in piedi capitano Crocenzi, maresciallo Tundo, Mauro Lazzeri; accosciati: Claudio Traino e Lorenzo Bianchi)

Qualche tempo fa ci fu un sondaggio fra i Soci AIFM per conoscere la loro disponibilità a collaborare in progetti di cooperazione internazionale nell'ambito di attività inerenti alla fisica medica. Una ventina di Soci risposero offrendo collaborazione a vari livelli.

Mauro Lazzeri, coordinatore dell'attività con Renato Padovani, ha coinvolto me e Claudio Traino in un viaggio di alcuni giorni in Albania e Kosovo per prendere coscienza delle necessità, dei progetti in fase di sviluppo e capire quale potrebbe essere il contributo diretto dell'AIFM.

Sono stati giorni intensi di spostamenti, incontri, contatti, dei quali voglio brevemente relazionare riportando il "diario di bordo" scritto in quei giorni.

2.9.06. Partiamo, Lorenzo Bianchi e Claudio Traino, con volo da Bologna alle 16,30 e arriviamo a Tirana alle 18,15. Trasferimento con Mauro Lazzeri all'Hotel Mondial. Alle 21,00 cena di lavoro con Evis Karaj, fisico che ha svolto tirocinio a Pisa per 5 mesi.

3.9.06. Breve visita della città, che appare in rapida trasformazione grazie anche agli investimenti di aziende estere, favoriti dall'attuale politica. Trasferimento in aeroporto e alle 14,40 volo per Pristina. Atterraggio alle 16,45; ad attenderci in aeroporto Massimo, responsabile con la moglie Cristina della casa di accoglienza di persone, attualmente venticinque, per la maggioranza bambini e fanciulli, vittime della guerra. La casa si trova a Klinë e la raggiungiamo in un'ora di viaggio dall'aeroporto. Ci colpisce immediatamente il clima familiare nel quale vivono gli ospiti, accuditi dai responsabili e da volontari che dall'Italia giungono per stare per un periodo

di tempo che va da qualche mese a qualche anno, dedicando 24 ore su 24 all'assistenza degli ospiti. Alle 18,30 incontriamo il dott. Bicaj, primario radiologo dell'ospedale di Pristina. Mauro presenta la delibera dell'A.O. Pisana di assegnazione di euro 100.000,00 all'anno, rinnovabile per altri due anni dopo il primo, per la realizzazione del progetto di collaborazione Italia-Albania-Kosovo che prevede il supporto alla implementazione del reparto di radioterapia all'ospedale di Pristina, con due acceleratori lineari, un simulatore e un'unità per brachiterapia. All'ospedale sono presenti due fisici che hanno già fatto *training* di dosimetria e dovrebbero specializzarsi ulteriormente nell'attività di pianificazione e gestione delle apparecchiature. Il dott. Bicaj sottolinea l'importanza del *training* soprattutto per i fisici, oltre che per i medici che lui stesso dovrà individuare e inviare in Italia. Pernottiamo al Villaggio Italiano, caserma della kfor, forza di

pace multinazionale, in località Peja. L'occasione è utile per scambiare quattro chiacchiere con ufficiali e sottufficiali dell'esercito italiano, peraltro molto apprezzato dai locali per l'attività di mantenimento della pace, condotta con competenza e spirito di collaborazione con la popolazione.



*Traino esegue misure sul terreno
adiacente alla stazione di servizio*

Ci viene segnalata una realtà in grande (direi esplosivo...) fermento legato al desiderio di indipendenza del Kosovo, auspicato da tutti ma non contemplato nel trattato di pace siglato al termine della guerra.

4.9.06. Scortati da mezzo militare ci spostiamo al Comune di Klina per un incontro con Sindaco, Capo dell'Esecutivo, Assessore alla Sanità e Direttore dell'Ospedale. Il progetto viene presentato e il Capo dell'Esecutivo ribadisce la volontà di realizzarlo, ringraziando per l'offerta di collaborazione con personale qualificato. Il *training* in questo caso dovrebbe essere per medici individuati all'interno dell'ospedale, soprattutto giovani radiologi che sappiano parlare italiano o inglese, perché possa essere impiegata nel modo migliore la TAC donata dall'A.O. di Niguarda (MI) da installarsi presso la clinica pediatrica costruita con il finanziamento degli

Emirati Arabi. Dovrà essere realizzata anche una stazione per il teleconsulto con Pisa. Il Capo dell'Esecutivo garantisce che il personale che farà il *training* a Pisa sarà in possesso della lingua italiana o inglese.

Alle ore 11,00 visitiamo la nuova clinica pediatrica dando indicazioni circa l'installazione della TAC, soprattutto riguardo alla collocazione e la messa in opera di adeguate schermature per la protezione di operatori e popolazione.

Ci trasferiamo quindi a Giacova e pranziamo nella caserma dell'Aeroporto militare. Alle 14 partiamo alla ricerca dei siti bombardati per verificare l'eventuale presenza di uranio depleto. Troviamo con fatica un sito vicino a una stazione di servizio, il cui gestore ci porta la spoletta di una bomba, che emette radioattività con un rateo di dose pari a 5-6 $\mu\text{Sv/h}$ a contatto (n.b.: misura effettuata con contatore Geiger, avevamo solo quello...).

Effettuiamo misure anche in corrispondenza di una bomba inesplosa e co-perta di asfalto nel centro di una strada; rateo di esposizione pari a circa 0,30 $\mu\text{Sv/h}$, superiore a quello del fondo (0,05 $\mu\text{Sv/h}$).



*Lazzeri esegue misure sulla spoletta
di una bomba esplosa*

Rientriamo a Klina, ci congediamo dai militari che ci hanno scortato, quindi visitiamo presso l'ospedale di Peja, un incidentato paralizzato da un anno per concordare il trasferimento a Pisa per le cure del caso.

Rientriamo a Klina per una cena di lavoro con i medici della clinica pediatrica e Sindaco, Capo del-l'Esecutivo, Assessore alla Sanità e Direttore dell'Ospedale.

Ringraziamenti reciproci e auguri per la migliore collaborazione. Rientriamo a Pristina dopo cena e arriviamo in hotel alle 22,45.

5.9.06. Incontriamo all'ospedale di Pristina alle ore 8,00 il dott. Bicaj, due medici nucleari, due fisici e il responsabile commerciale di Siemens per il Kosovo, il quale dà ampie garanzie per quanto riguarda l'installazione e la successiva manutenzione della TAC a Klina (trasporto a cura della kfor), nonché per l'installazione degli acceleratori lineari all'Ospedale di Pristina.

Accolta con entusiasmo la proposta di *training* a Pisa per fisici e medici e per la presenza di fisici e medici italiani a Pristina nella fase di avvio e successivamente. Visitiamo quindi il centro di radioterapia, la cui realizzazione è in fase di avanzamento e si prevede l'inizio attività per maggio 2007. Alle ore 10,00 ci trasferiamo all'aeroporto e con il volo delle ore 11,40 arriviamo a Tirana alle ore 12,20.

Pranzo di lavoro con il dott. Hristo, ex direttore dell'Ospedale di Durazzo, e colleghi.

Vengono illustrate le incertezze legate all'instabilità a livello politico, che

dovrebbe sfociare in una crisi di governo entro fine settembre, con un possibile rimpianto dell'esecutivo. Prima di allora sarà impossibile progettare e realizzare qualunque cosa.

Alle ore 19,30 incontriamo il dott. Sallaku, primario di oncologia dell'ospedale di Tirana, che ci illustra il progetto di collaborazione sostenuto da IAEA, che ha installato un'unità di cobalto terapia, ne installerà un'altra e per il 2007 potrebbe installare un acceleratore lineare. Formazione *on-site* e in Centri esteri per i fisici operanti, al momento tre. Viene manifestata grande apertura e interesse per il progetto di costituzione del servizio di fisica sanitaria dei Balcani, presente a livello embrionale all'ospedale di Durazzo.

6.9.06. alle ore 10,00 partiamo per Durazzo, incontriamo all'ospedale Hristo, visitiamo il Servizio di Fisica Sanitaria (direttore Mauro Lazzeri!) e parliamo con il nuovo Direttore Generale, insediatosi da due giorni e ancora non informato sui progetti in corso. Ha manifestato disponibilità a prenderne visione e fornire le proprie osservazioni e intenzioni in merito alla prosecuzione del lavoro cominciato.

Alle ore 14,05 ci imbarchiamo e arriviamo a Bologna alle ore 15,45.

Conclusioni: tanti incontri, idee, progetti e la voglia di portarli avanti, sia da parte dei locali che da parte nostra. Credo che a questo punto sia importante, come Associazione, concretizzare la disponibilità a sostenere il *training* dei fisici presso le nostre strutture a recarci in Albania e Kosovo per supportare i fisici locali nelle loro attività. Il Servizio di Fisica Sanitaria dei Balcani, sogno di Mauro Lazzeri, si sta concretizzando. Un grande ringraziamento a lui per quanto ha fatto in questi anni, per i circa 2000 bambini che ha portato in Italia per terapie e interventi chirurgici, per la rete di contatti e di amicizia che ha saputo creare. In un momento di pausa io e Claudio abbiamo visitato una moschea: tolte le scarpe, in silenzio siamo entrati per sostare brevemente, e uscire poi con la sensazione che il Dio di quel tempio non sia diverso da quello che incontriamo nei nostri templi, nelle nostre vie, e che le guerre che si combattono siano un gioco solamente per i potenti e un lusso che, in coscienza, non possiamo più permettere.



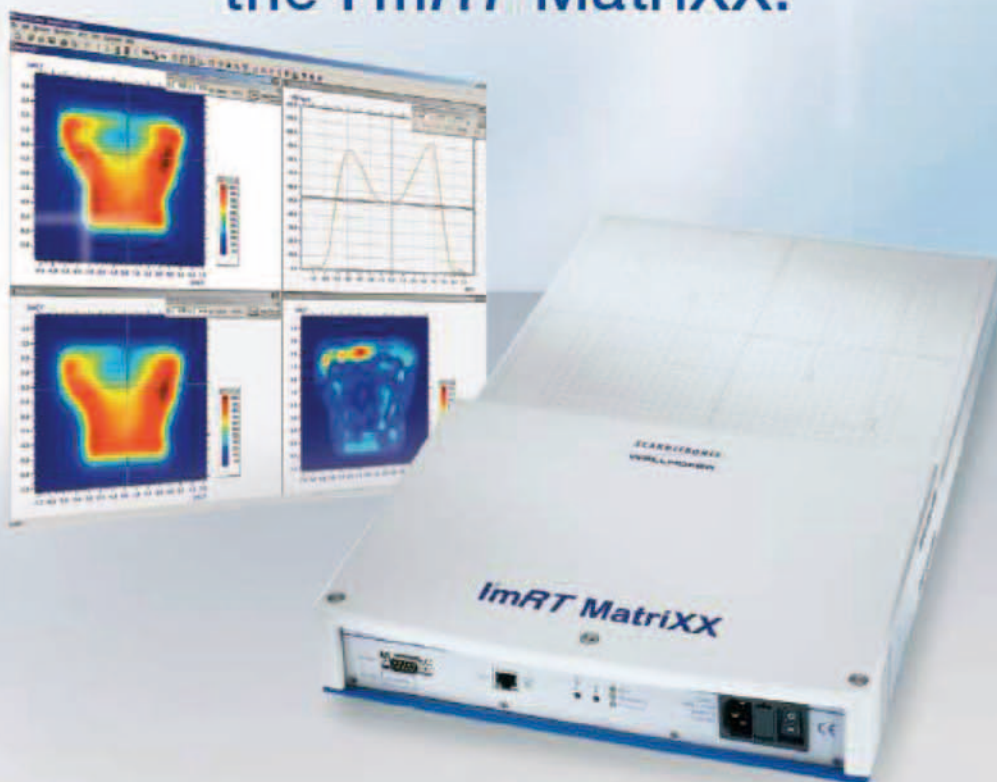


Distributore per l'Italia

El.Se. Srl - Via Pier della Francesca, 26
20090 Trezzano sul Naviglio (MI)
Tel. +39 2 48.40.92.90
Fax +39 2 48.40.92.94
e-mail: elsales@tin.it
Web: www.el-se.it

SCANDITRONIX
WELLHÖFER

There are **1020** reasons for using
the **ImRT MatriXX**.



The three most important are: It is the
FASTest + most **ACCURATE** + most **RELIABLE**

two dimensional array
for digital IMRT verification

www.scanditronix-wellhofer.com MatriXX@scanditronix-wellhofer.com
Member of the IBA Group



VALUTAZIONE DELL'EFFICACIA DIAGNOSTICA GLOBALE PER MEZZO DELLA CURVA R.O.C. NELLO SPAZIO A N DIMENSIONI

Giancarlo Candini

Servizio di Fisica Sanitaria
Azienda Ospedaliero Universitaria di Ferrara

Abstract: - Il metodo statistico dell'analisi R.O.C. è comunemente utilizzato per valutare l'efficacia di una singola modalità diagnostica. L'implementazione di nuove modalità, solitamente complementari, rende necessario poter valutare il contributo complessivo di diverse modalità diagnostiche.

Dal punto di vista statistico, è necessario costruire una curva R.O.C. che tenga in considerazione il contenuto complessivo di informazione diagnostica derivante dalle varie modalità contestualmente applicate, ovvero una curva R.O.C. nella spazio a N dimensioni.

Il presente lavoro ha come scopo quello di suggerire una procedura che, utilizzando l'analisi discriminante generalizzata, possa costruire una curva R.O.C. basata su una nuova variabile virtuale mono-dimensionale, i cui valori sono ottenuti dalla funzione discriminante.

Il metodo proposto è stato testato in diverse situazioni sperimentali come, ad esempio, in uno studio di risonanza magnetica mammaria integrata da mammo-scintigrafia e mammografia tradizionale.

Viene inoltre fornita una breve descrizione di una procedura computerizzata, scritta in Visual Basic™ Pro (v.6.0), che effettua automaticamente l'analisi statistica e costruisce la curva R.O.C.

Parole chiave: analisi discriminante, ROC analisi, sensibilità, specificità.

1 Introduzione

Il rapido progresso tecnologico rende disponibili sempre nuove modalità diagnostiche che, generalmente, non sono sostitutive ma integrative di quelle esistenti e che forniscono un contributo significativo al contenuto di informazione diagnostica.

Il metodo più diffusamente utilizzato per testare la capacità di una modalità diagnostica di esprimere efficacemente il contenuto di informazione è costituito dall'analisi R.O.C. (3,4,5).

In particolare, nel campo dell'imaging diagnostico, è possibile costruire la relativa curva R.O.C. per ciascuna modalità analizzando il giudizio diagnostico su ogni singola immagine ottenuta su un gruppo di pazienti "positivi" e uno di pazienti "negativi" rispetto ad una determinata patologia.

Questo lavoro ha lo scopo di suggerire un metodo per valutare l'efficacia diagnostica globale quando sono applicate diverse modalità su ciascun paziente del gruppo dei "positivi" e dei "negativi".

La soluzione a questo problema deriva direttamente dalla teoria statistica sulla quale è basata l'analisi R.O.C.

2 Computing method

If we consider the distribution of judgments (scores) respectively assigned to the "positive" and "negative" samples, the standardized distance between the distributions is given by :

$$D_{n,p} = \left(\frac{\bar{P}_p}{\sigma_p} - \frac{\bar{P}_n}{\sigma_n} \right) \quad (1)$$

where $\bar{P}_p$ and $\bar{P}_n$ are the mean scores of the positives and negatives cases respectively and σ_p and σ_n the corresponding standard deviations (Fig.1).

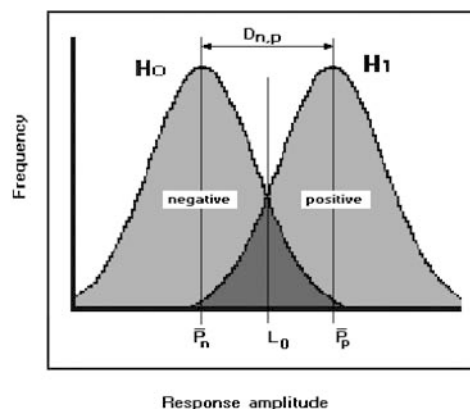


Fig.1

The discriminant threshold, given by :

$$L_0 = \frac{(\bar{P}_p * \sigma_n + \bar{P}_n * \sigma_p)}{(\sigma_p + \sigma_n)} \quad (2)$$

is the score value having the same probability to belong to the negative or positive cases distribution.

The function $L = C * P$, where $C = \frac{\bar{P}_p - \bar{P}_n}{\sigma_p + \sigma_n}$ and P is the score variable, is called Discriminant Function so that, if $L > L_0$ then P is "positive" and viceversa.

The threshold discriminant power is derived from the probability of the normal deviation $(L_0 - P)$.

More generally, given two points P_p and P_n in a k variables space, the distance between these two points is obtained by :

$$d_{p,n}^2 = (P_{p,1} - P_{n,1})^2 + (P_{p,2} - P_{n,2})^2 + (P_{p,3} - P_{n,3})^2 + \dots + (P_{p,k} - P_{n,k})^2 \quad (3)$$

which can be written as:

$$d_{p,n}^2 = \begin{vmatrix} P_{p,1} - P_{n,1} \\ P_{p,2} - P_{n,2} \\ P_{p,3} - P_{n,3} \\ \vdots \\ P_{p,k} - P_{n,k} \end{vmatrix} * \begin{vmatrix} P_{p,1} - P_{n,1} \\ P_{p,2} - P_{n,2} \\ P_{p,3} - P_{n,3} \\ \vdots \\ P_{p,k} - P_{n,k} \end{vmatrix} \quad (4)$$

If we consider two groups in the k variables space, the (4) becomes the Mahalanobis generalized distance:

$$D^2 = \begin{vmatrix} \bar{P}_{p,1} - \bar{P}_{n,1} \\ \bar{P}_{p,2} - \bar{P}_{n,2} \\ \bar{P}_{p,3} - \bar{P}_{n,3} \\ \vdots \\ \bar{P}_{p,k} - \bar{P}_{n,k} \end{vmatrix} * \begin{vmatrix} 1^2 & 12 & \dots & 1k \\ 21 & 2^2 & \dots & 2k \\ 31 & 32 & \dots & 3k \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ k1 & k2 & \dots & k^2 \end{vmatrix}^{-1} \begin{vmatrix} \bar{P}_{p,1} - \bar{P}_{n,1} \\ \bar{P}_{p,2} - \bar{P}_{n,2} \\ \bar{P}_{p,3} - \bar{P}_{n,3} \\ \vdots \\ \bar{P}_{p,k} - \bar{P}_{n,k} \end{vmatrix}^t \quad (5)$$

where:

$$\begin{vmatrix} \bar{P}_{p,1} - \bar{P}_{n,1} \\ \bar{P}_{p,2} - \bar{P}_{n,2} \\ \bar{P}_{p,3} - \bar{P}_{n,3} \\ \vdots \\ \bar{P}_{p,k} - \bar{P}_{n,k} \end{vmatrix} * \begin{vmatrix} 1^2 & 12 & \dots & 1k \\ 21 & 2^2 & \dots & 2k \\ 31 & 32 & \dots & 3k \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ k1 & k2 & \dots & k^2 \end{vmatrix}^{-1} = \begin{vmatrix} C_1 \\ C_2 \\ C_3 \\ \vdots \\ C_k \end{vmatrix} \quad (6)$$

are the discriminant function coefficients.

Let us suppose to study our sample of "negatives" and "positives" cases by means

of three diagnostic modalities where X, Y, Z variables represent the scores assigned to these modalities resulting in a three dimensional graph similar to the following one (Fig.2)

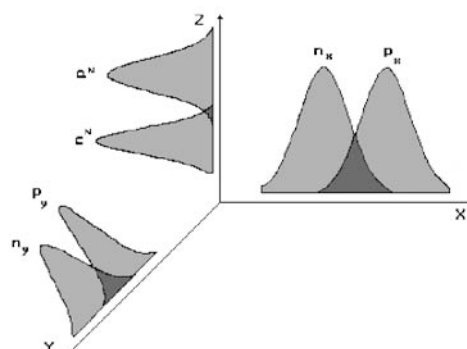


Fig.2

The generalized distance between the judgement (score) distributions achieved by the three modalities X, Y, Z is given by:

$$D_{n,p}^2 = \begin{vmatrix} \bar{X}_n - \bar{X}_p \\ \bar{Y}_n - \bar{Y}_p \\ \bar{Z}_n - \bar{Z}_p \end{vmatrix} * \begin{vmatrix} x^2 & xy & xz \\ yx & y^2 & yz \\ zx & zy & z^2 \end{vmatrix}^{-1} \begin{vmatrix} \bar{X}_n - \bar{X}_p \\ \bar{Y}_n - \bar{Y}_p \\ \bar{Z}_n - \bar{Z}_p \end{vmatrix}^t \quad (7)$$

Where

$$\begin{vmatrix} \bar{X}_n - \bar{X}_p \\ \bar{Y}_n - \bar{Y}_p \\ \bar{Z}_n - \bar{Z}_p \end{vmatrix} * \begin{vmatrix} x^2 & xy & xz \\ yx & y^2 & yz \\ zx & zy & z^2 \end{vmatrix}^{-1} = \begin{vmatrix} C_x \\ C_y \\ C_z \end{vmatrix} \quad (8)$$

are the discriminant function coefficients :

$$L = C_x * X + C_y * Y + C_z * Z \quad (9)$$

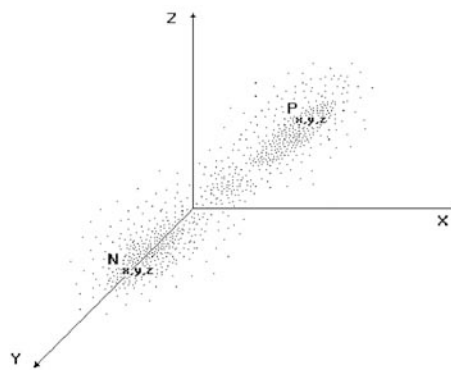


Fig. 3

For each point $P_{x,y,z}$ (Fig. 3), it is possible to calculate a value:

$$L_p = C_x * X + C_y * Y + C_z * Z \quad (10)$$

and, similarly for each $N_{x,y,z}$, a value:

$$L_N = C_x * X + C_y * Y + C_z * Z \quad (11)$$

obtaining the following distributions of L values (Fig. 4).

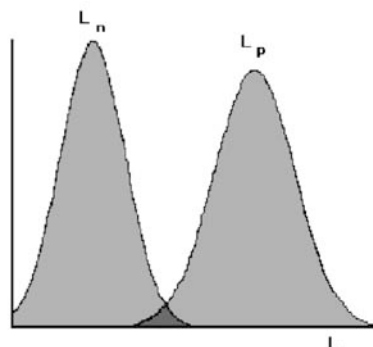


Fig.4

By such a procedure, we have switched from a 3D space to the mono-dimensional variable L where, for each threshold value on the L distribution, the overall R.O.C. curve coordinates (FPF, TPF) can be computed. In Appendix, an example of computing procedure on a set of simulated data is reported.

3 Results

A sample of 92 patients with mammary cancer (positives) and another of 59 negative patients was studied by three modalities at the same time, i.e.: magnetic resonance, scintigraphy and mammography.

The following graphs are the R.O.C. curves of each single modality (Fig. 5) and that of the overall one (Fig. 6).

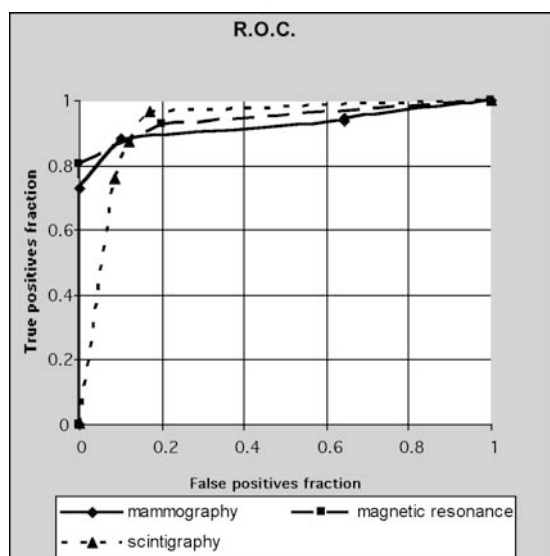


Fig.5

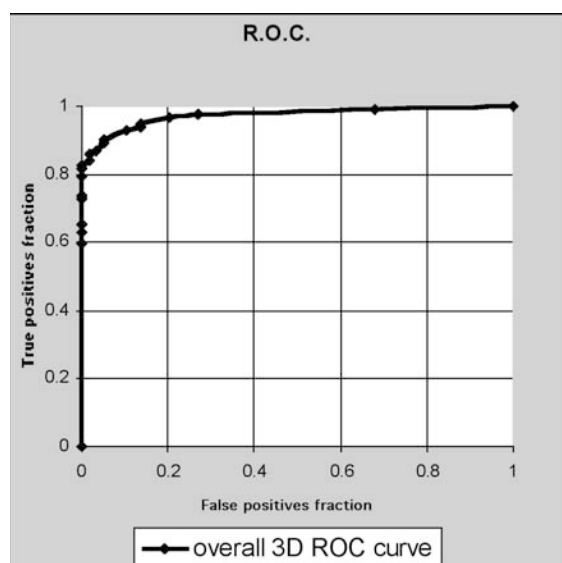


Fig.6

The ROC curve graphs have been obtained by a proper method where each percentile (from 1 to 100) of the distribution curve, deriving from the scores of the positive cases, has been employed as a discriminant threshold to compute the coordinates (FPF, TPF) of a 100-points ROC curve.

This method, giving satisfactory graphic results when the sample contains an adequate number of data (i.e. > 30), can be adopted when 100 judgement thresholds are required and would be incompatible with the subjective sensibility.

The method of A.Hanley and B.McNeil [6],[7] to test the difference between the R.O.C. curves has been applied. The results, in the table (tab.1), point out a significant statistical difference ($P < 0.05$) between the overall R.O.C. area and those of the three diagnostic modalities, separately considered.

Diagnostic modality	R.O.C. area	Standard Error
Mammography	0.920	0.022
Scintigraphy	0.924	0.021
Magnetic Resonance	0.942	0.019
Overall	0.971	0.013

tab.1

In other words, considering three modalities simultaneously, the diagnostic information content significantly improves.

4 Computerized Procedure

A computerized procedure, written in Visual Basic™ Pro (v.6.0), which automatically performs the statistical analysis and the R.O.C. curves plot was set on.

In the following figures the input-output windows are reported.

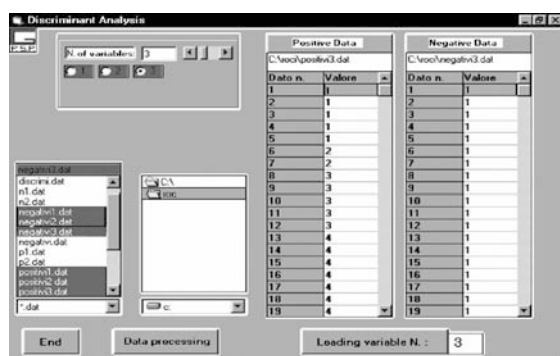


Fig.7 Input data

The figure above (Fig. 7) shows the data input step as defined by the cited computer procedure. On the right side, two distinct files are entered after they have been chosen by the scrolling list on the left screen side. Three input steps are needed to study the contribution of three modalities, each corresponding to a couple of data files (positives and negatives cases).

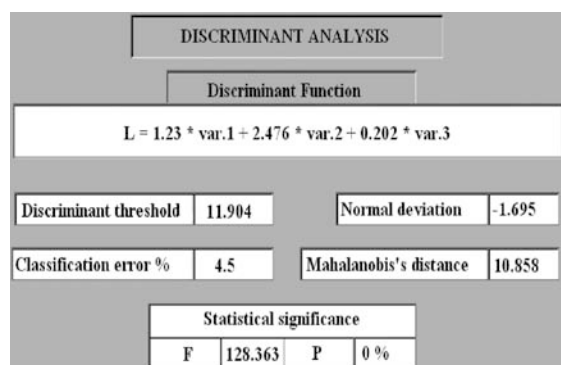


Fig.8 Computer output

The results (Fig. 8) include the discriminant function equation, the Mahalanobis's generalized distance and its statistical significance.

The program can perform the calculation up to a 10-dimensional space.

5 Conclusions

The presented method has pointed out the possibility to study the diagnostic information content on a set of diagnostic modalities simultaneously applied to the same sample of "positives" and "negatives" subjects.

The method was positively tested, not only in the imaging (score variables) but also in the case of biological variables (continuous variables), normally distributed and each other correlating; for example, it was studied the diagnostic efficacy of a currently used laboratory test on the thyroid function (T3, T4, TSH) compared with the radio-immunologic technique (RIA).

Summary

The author suggests a method to evaluate the overall diagnostic efficacy when several modalities, for each "positive" or "negative" subject, are considered at the same time.

The method, suitable to an N-dimensions space, uses a generalized form of the discriminant analysis and builds a R.O.C. curve based on a new mono-dimensional variable whose values are obtained by the discriminant function.

The method was tested in several experimental situations and a clinical example, in a mammary Magnetic Resonance study combined with scinti-mammography and traditional mammography, is reported .

A short description of a computerized procedure, written in Visual Basic™ Pro (v.6.0), automatically performing the discriminant analysis and R.O.C. curves plot is presented as well.

APPENDIX

Let us consider the following data (Tab.A1 concerning a simulated experiment on three variable X1,X2,X3 in two samples n and p.

Tab. A1

7.8	11.4	2.4	4.8	14.4	22.4	20.4	33.6	13.2	14.4	25.6	36.8
9	12.6	4.8	7.2	16	24	20.4	33.6	15.6	16.8	27.2	36.8
9.6	13.8	7.2	9.6	16	24	20.4	34.2	18	19.2	27.2	36.8
10.2	15	9.6	12	17.6	25.6	21	34.2	6	21.6	27.2	36.8
10.8	16.2	12	14.4	17.6	25.6	21	34.8	8.4	9.6	27.2	36.8
11.4	16.8	14.4	16.8	17.6	27.2	21	34.8	10.8	12	27.2	36.8
12	17.4	16.8	19.2	17.6	27.2	21	35.4	13.2	14.4	27.2	36.8
12	18	19.2	21.6	19.2	27.2	21.6	35.4	15.6	16.8	27.2	36.8
12.6	18.6	21.6	24	19.2	27.2	21.6	36	4.8	19.2	27.2	36.8
12.6	19.2	1.2	26.4	19.2	28.8	21.6	36	7.2	21.6	27.2	38.4
13.2	19.8	3.6	6	19.2	28.8	21.6	36.6	9.6	10.8	27.2	38.4
13.2	20.4	6	8.4	19.2	28.8	22.2	36.6	12	13.2	27.2	38.4
13.8	21	8.4	10.8	20.8	28.8	22.2	37.2	14.4	15.6	27.2	38.4
13.8	21	10.8	13.2	20.8	28.8	22.2	37.2	16.8	18	28.8	38.4
14.4	21.6	13.2	15.6	20.8	28.8	22.2	37.8	7.2	20.4	28.8	38.4
14.4	22.2	15.6	18	20.8	30.4	22.8	37.8	9.6	10.8	28.8	38.4
14.4	22.2	18	20.4	20.8	30.4	22.8	38.4	12	13.2	28.8	38.4
15	22.8	20.4	22.8	20.8	30.4	22.8	38.4	14.4	15.6	28.8	38.4
15	23.4	1.2	25.2	20.8	30.4	22.8	39	16.8	18	28.8	40
15	23.4	3.6	7.2	20.8	30.4	23.4	39	7.2	20.4	28.8	40
15.6	24	6	9.6	22.4	30.4	23.4	39.6	9.6	10.8	28.8	40
15.6	24.6	8.4	12	22.4	30.4	23.4	39.6	12	13.2	28.8	40
15.6	24.6	10.8	14.4	22.4	32	24	40.2	14.4	15.6	28.8	40
16.2	25.2	13.2	16.8	22.4	32	24	40.2	6	18	30.4	40
16.2	25.2	15.6	19.2	22.4	32	24	40.8	8.4	20.4	30.4	40
16.2	25.8	18	21.6	22.4	32	24	40.8	10.8	12	30.4	40
16.8	25.8	20.4	24	22.4	32	24.6	41.4	13.2	14.4	30.4	40
16.8	26.4	3.6	7.2	22.4	32	24.6	42	15.6	16.8	30.4	41.6
16.8	26.4	6	9.6	22.4	32	24.6	42	8.4	19.2	30.4	41.6
16.8	27	8.4	12	24	32	25.2	42.6	10.8	12	30.4	41.6
17.4	27	10.8	14.4	24	33.6	25.2	43.2	13.2	14.4	30.4	41.6
17.4	27.6	13.2	16.8	24	33.6	25.2	43.2	15.6	16.8	30.4	41.6
17.4	27.6	15.6	19.2	24	33.6	25.8	43.8	8.4	19.2	32	41.6
17.4	28.2	18	21.6	24	33.6	25.8	44.4	10.8	12	32	41.6
18	28.2	3.6	24	24	33.6	26.4	44.4	13.2	14.4	32	43.2
18	28.8	6	8.4	24	33.6	26.4	45	7.2	16.8	32	43.2
18	28.8	8.4	10.8	24	33.6	26.4	45.6	9.6	19.2	32	43.2
18	29.4	10.8	13.2	24	33.6	27	46.2	12	13.2	32	43.2
18.6	29.4	13.2	15.6	24	33.6	27	46.8	14.4	15.6	33.6	43.2
18.6	30	15.6	18	24	33.6	27.6	47.4	9.6	18	33.6	44.8
18.6	30	18	20.4	25.6	35.2	27.6	48	12	13.2	33.6	44.8
18.6	30.6	3.6	22.8	25.6	35.2	28.2	48.6	14.4	15.6	33.6	44.8
19.2	30.6	6	8.4	25.6	35.2	28.8	49.2	9.6	18	33.6	44.8
19.2	31.2	8.4	10.8	25.6	35.2	28.8	49.8	12	14.4	35.2	46.4
19.2	31.2	10.8	13.2	25.6	35.2	29.4	50.4	9.6	16.8	35.2	46.4
19.2	31.8	13.2	15.6	25.6	35.2	30	51.6	12	14.4	35.2	46.4
19.8	31.8	15.6	18	25.6	35.2	30.6	52.8	9.6	16.8	36.8	48
19.8	32.4	18	20.4	25.6	35.2	31.8	54	12	15.6	38.4	49.6
19.8	32.4	6	22.8	25.6	35.2	33	55.2	12	15.6	40	51.2
19.8	33	8.4	9.6	25.6	35.2						

From these data the variances ((A1), (A2), (A3)) and co variances ((A4),(A5),(A6)) will be calculated:

$$\sigma_{x1}^2 = \frac{\sum_{i=1}^{Nn} (X_{n1i} - \bar{X}_{n1})^2 + \sum_{i=1}^{Np} (X_{p1i} - \bar{X}_{p1})^2}{(N_n - 1) + (N_p - 1)} \quad (A1)$$

$$\sigma_{x2}^2 = \frac{\sum_{i=1}^{Nn} (X_{n2i} - \bar{X}_{n2})^2 + \sum_{i=1}^{Np} (X_{p2i} - \bar{X}_{p2})^2}{(N_n - 1) + (N_p - 1)} \quad (A2)$$

$$\sigma_{x3}^2 = \frac{\sum_{i=1}^{Nn} (X_{n3i} - \bar{X}_{n3})^2 + \sum_{i=1}^{Np} (X_{p3i} - \bar{X}_{p3})^2}{(N_n - 1) + (N_p - 1)} \quad (A3)$$

$$\sigma_{x1x2}^2 = \left[\frac{(N_n * \sum_{i=1}^{Nn} X_{n1i} * X_{n2i} - \sum_{i=1}^{Nn} X_{n1i} * \sum_{i=1}^{Nn} X_{n2i}) / N_n}{(N_n - 1) + (N_p - 1)} \right] + \left[\frac{(N_p * \sum_{i=1}^{Np} X_{p1i} * X_{p2i} - \sum_{i=1}^{Np} X_{p1i} * \sum_{i=1}^{Np} X_{p2i}) / N_p}{(N_n - 1) + (N_p - 1)} \right] \quad (A4)$$

$$\sigma_{x1x3}^2 = \left[\frac{(N_n * \sum_{i=1}^{Nn} X_{n1i} * X_{n3i} - \sum_{i=1}^{Nn} X_{n1i} * \sum_{i=1}^{Nn} X_{n3i}) / N_n}{(N_n - 1) + (N_p - 1)} \right] + \left[\frac{(N_p * \sum_{i=1}^{Np} X_{p1i} * X_{p3i} - \sum_{i=1}^{Np} X_{p1i} * \sum_{i=1}^{Np} X_{p3i}) / N_p}{(N_n - 1) + (N_p - 1)} \right] \quad (A5)$$

$$\sigma_{x2x3}^2 = \left[\frac{(N_n * \sum_{i=1}^{Nn} X_{n2i} * X_{n3i} - \sum_{i=1}^{Nn} X_{n2i} * \sum_{i=1}^{Nn} X_{n3i}) / N_n}{(N_n - 1) + (N_p - 1)} \right] + \left[\frac{(N_p * \sum_{i=1}^{Np} X_{p2i} * X_{p3i} - \sum_{i=1}^{Np} X_{p2i} * \sum_{i=1}^{Np} X_{p3i}) / N_p}{(N_n - 1) + (N_p - 1)} \right] \quad (A6)$$

Tab.A2

	Xn1	Xp1	Xn2	Xp2	Xn3	Xp3
N data	100	100	100	100	100	100
Mean value	20.13	33.096	11.136	15.6	26.208	36.08
deviance	2946.5	10431.2	2042.1	2116.8	2717.6	3596.2
Common variance	$\sigma_{x1}^2 =$ 67.56		$\sigma_{x2}^2 =$ 21.00		$\sigma_{x3}^2 =$ 31.89	
Covariance	$\sigma_{x1x2}^2 =$ 3.00		$\sigma_{x1x3}^2 =$ 45.01		$\sigma_{x2x3}^2 =$ 2.39	

Tab.A3

Scatter matrix	67.56	3.00	45.01
	3.00	21.00	2.39
	45.01	2.39	31.89

Tab.A4

Inverse matrix	0.2483490	0.0044669	-0.3508742
	0.0046694	0.0480992	-0.0100223
	-0.3510000	-0.0100000	0.5274912

Tab.A5

Mean difference	Xp1-Xn1	Xp2-Xn2	Xp3-Xn3
	12.966	4.464	9.872

From (6), the discrimination function coefficients are calculated:

$$\begin{vmatrix} C1 \\ C2 \\ C3 \end{vmatrix} = \begin{vmatrix} 12.97 \\ 4.46 \\ 9.87 \end{vmatrix} * \begin{vmatrix} 0.2483490 & 0.0044669 & -0.3508742 \\ 0.0046694 & 0.0480992 & -0.0100223 \\ -0.3510000 & -0.0100000 & 0.5274912 \end{vmatrix} = \begin{vmatrix} -0.224 \\ 0.174 \\ 0.613 \end{vmatrix}$$

The single ROC curve coordinates can be derived assuming the percentiles of the Xp variables as threshold values (Tab. A6).

Tab.A6

Perc.le	Xp1	FPF	TPF	Xp2	FPF	TPF	Xp3	FPF	TPF	Perc.le	Xp1	FPF	TPF	Xp2	FPF	TPF	Xp3	FPF	TPF
1	11.9	0	0	4.9	0	0	22.8	0	0	51	33.5	0	0.49	15.7	0.13	0.45	35.9	0.02	0.4
2	13.1	0	0.01	5.8	0	0.01	24.2	0	0	52	33.8	0.01	0.51	15.8	0.13	0.45	36.1	0.03	0.5
3	14.2	0	0.02	6.2	0	0.02	24.9	0	0	53	34.1	0.01	0.51	15.9	0.22	0.55	36.3	0.03	0.5
4	15.1	0	0.03	6.6	0	0.02	25.7	0	0	54	34.5	0.01	0.53	16	0.22	0.55	36.4	0.03	0.5
5	15.8	0	0.04	7	0	0.02	26.4	0	0.01	55	34.8	0.02	0.55	16.1	0.22	0.55	36.6	0.03	0.5
6	16.5	0	0.04	7.4	0	0.05	27	0	0.01	56	35.1	0.02	0.55	16.2	0.22	0.55	36.7	0.03	0.5
7	17.1	0	0.06	7.8	0	0.05	27.3	0	0.01	57	35.4	0.02	0.57	16.3	0.22	0.55	36.9	0.03	0.5
8	17.8	0	0.07	8.3	0	0.05	27.6	0	0.02	58	35.7	0.02	0.57	16.4	0.22	0.55	37	0.03	0.5
9	18.5	0	0.08	8.8	0	0.05	27.9	0	0.02	59	35.9	0.02	0.57	16.5	0.22	0.55	37.2	0.03	0.5
10	19.1	0	0.09	9.3	0	0.08	28.2	0	0.03	60	36.2	0.03	0.59	16.6	0.28	0.65	37.3	0.06	0.6
11	19.6	0	0.09	9.7	0	0.08	28.5	0	0.03	61	36.5	0.03	0.59	16.8	0.28	0.65	37.5	0.06	0.6
12	20.1	0	0.11	9.8	0	0.08	28.8	0	0.03	62	36.8	0.04	0.61	16.9	0.28	0.65	37.6	0.06	0.6
13	20.7	0	0.12	10	0.01	0.13	29.2	0	0.06	63	37.1	0.04	0.61	17	0.28	0.65	37.8	0.06	0.6
14	21.2	0	0.13	10.2	0.01	0.13	29.5	0	0.06	64	37.4	0.04	0.61	17.1	0.28	0.65	37.9	0.06	0.6
15	21.7	0	0.14	10.3	0.01	0.13	29.8	0	0.06	65	37.7	0.05	0.63	17.2	0.28	0.65	38.1	0.06	0.6
16	22.3	0	0.14	10.5	0.01	0.13	30	0	0.1	66	37.9	0.07	0.65	17.3	0.28	0.65	38.3	0.06	0.6
17	22.8	0	0.16	10.6	0.03	0.19	30.2	0	0.1	67	38.2	0.07	0.65	17.4	0.28	0.65	38.4	0.06	0.6
18	23.1	0	0.17	10.8	0.03	0.19	30.4	0	0.1	68	38.5	0.08	0.67	17.5	0.28	0.65	38.6	0.11	0.7
19	23.5	0	0.19	11	0.03	0.19	30.6	0	0.15	69	38.8	0.08	0.67	17.6	0.28	0.65	38.7	0.11	0.7
20	23.8	0	0.19	11.1	0.03	0.19	30.8	0	0.15	70	39.1	0.1	0.69	17.7	0.28	0.65	38.9	0.11	0.7
21	24.1	0	0.2	11.3	0.03	0.19	31	0	0.15	71	39.4	0.1	0.69	17.9	0.38	0.73	39.1	0.11	0.7
22	24.5	0	0.2	11.4	0.03	0.19	31.1	0	0.15	72	39.8	0.12	0.71	18	0.38	0.73	39.3	0.11	0.7
23	24.8	0	0.22	11.6	0.03	0.19	31.3	0	0.15	73	40.1	0.12	0.71	18.1	0.38	0.73	39.5	0.11	0.7
24	25.1	0	0.22	11.7	0.03	0.19	31.5	0	0.22	74	40.4	0.15	0.73	18.3	0.38	0.73	39.7	0.11	0.7
25	25.5	0	0.23	11.8	0.03	0.19	31.7	0	0.22	75	40.7	0.17	0.75	18.4	0.38	0.73	39.9	0.11	0.7
26	25.8	0	0.25	11.9	0.04	0.27	31.9	0	0.22	76	41	0.17	0.75	18.5	0.38	0.73	40.1	0.17	0.78
27	26.1	0	0.25	12	0.04	0.27	32.1	0	0.22	77	41.4	0.2	0.77	18.7	0.38	0.73	40.2	0.17	0.78
28	26.5	0	0.27	12.2	0.04	0.27	32.3	0	0.22	78	41.7	0.2	0.77	18.8	0.38	0.73	40.4	0.17	0.78
29	26.8	0	0.27	12.3	0.04	0.27	32.5	0	0.22	79	42	0.23	0.79	18.9	0.38	0.73	40.6	0.17	0.78
30	27.1	0	0.29	12.4	0.04	0.27	32.7	0	0.22	80	42.3	0.23	0.79	19.1	0.48	0.81	40.8	0.17	0.78
31	27.4	0	0.29	12.5	0.04	0.27	32.9	0.01	0.31	81	42.6	0.27	0.8	19.2	0.48	0.81	41	0.17	0.78
32	27.7	0	0.31	12.7	0.04	0.27	33	0.01	0.31	82	43	0.27	0.8	19.3	0.48	0.81	41.2	0.17	0.78
33	27.9	0	0.31	12.8	0.04	0.27	33.2	0.01	0.31	83	43.5	0.27	0.8	19.5	0.48	0.81	41.4	0.17	0.78
34	28.2	0	0.33	12.9	0.04	0.27	33.3	0.01	0.31	84	44	0.3	0.82	19.6	0.48	0.81	41.6	0.17	0.78
35	28.5	0	0.35	13	0.04	0.27	33.5	0.01	0.31	85	44.5	0.34	0.83	20	0.48	0.81	41.8	0.17	0.78
36	28.8	0	0.35	13.1	0.1	0.35	33.6	0.01	0.31	86	45	0.38	0.85	20.3	0.48	0.81	42.3	0.17	0.78
37	29.1	0	0.37	13.2	0.1	0.35	33.8	0.01	0.31	87	45.5	0.42	0.86	20.7	0.48	0.81	42.9	0.26	0.85
38	29.4	0	0.37	13.4	0.1	0.35	33.9	0.01	0.31	88	46	0.46	0.88	21	0.48	0.81	43.4	0.26	0.85
39	29.7	0	0.37	13.5	0.1	0.35	34.1	0.01	0.31	89	46.5	0.46	0.88	21.4	0.58	0.87	44	0.26	0.85
40	29.9	0	0.39	13.6	0.1	0.35	34.2	0.01	0.31	90	47.1	0.5	0.89	21.7	0.58	0.87	44.5	0.26	0.85
41	30.2	0	0.39	13.8	0.1	0.35	34.4	0.01	0.31	91	47.7	0.54	0.9	22	0.58	0.87	45	0.26	0.85
42	30.5	0	0.41	14	0.1	0.35	34.6	0.01	0.31	92	48.3	0.58	0.91	22.3	0.67	0.92	45.5	0.36	0.91
43	30.8	0	0.41	14.2	0.1	0.35	34.7	0.01	0.31	93	48.9	0.62	0.92	22.6	0.67	0.92	45.9	0.36	0.91
44	31.1	0	0.41	14.4	0.1	0.35	34.9	0.01	0.31	94	49.6	0.66	0.93	22.9	0.67	0.92	46.4	0.36	0.91
45	31.5	0	0.43	14.6	0.1	0.35	35	0.02	0.4	95	50.2	0.66	0.93	23.2	0.77	0.95	46.9	0.48	0.95
46	31.8	0	0.45	14.8	0.1	0.35	35.2	0.02	0.4	96	50.8	0.74	0.95	23.5	0.77	0.95	47.3	0.48	0.95
47	32.1	0	0.45	15	0.13	0.45	35.3	0.02	0.4	97	51.8	0.8	0.96	23.9	0.77	0.95	47.8	0.48	0.95
48	32.5	0	0.47	15.2	0.13	0.45	35.5	0.02	0.4	98	52.8	0.83	0.97	24.5	0.82	0.98	48.8	0.6	0.97
49	32.8	0	0.47	15.4	0.13	0.45	35.6	0.02	0.4	99	53.8	0.88	0.98	25	0.82	0.98	49.8	0.71	0.99
50	33.1	0	0.49	15.6	0.13	0.45	35.8	0.02	0.4	100	54.8	0.92	0.99	25.6	0.9	0.99	50.8	0.71	0.99

The single ROC graphs are shown in Fig. A1,A2,A3.

From (10) and (11), the Lp and Ln values can be computed (Tab. A7) and the overall 3D-ROC curve coordinates, from the Lp percentiles, are obtained (Tab. A8).

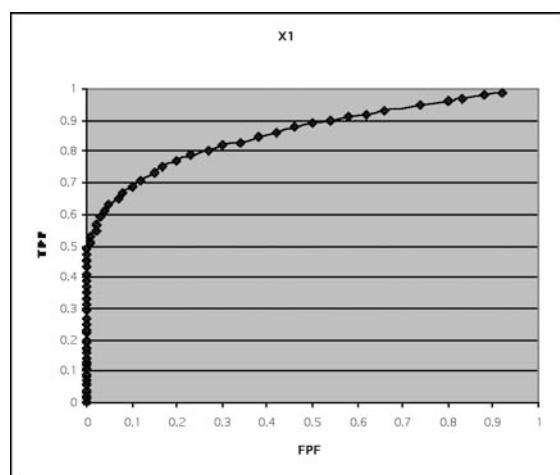


Fig. A1

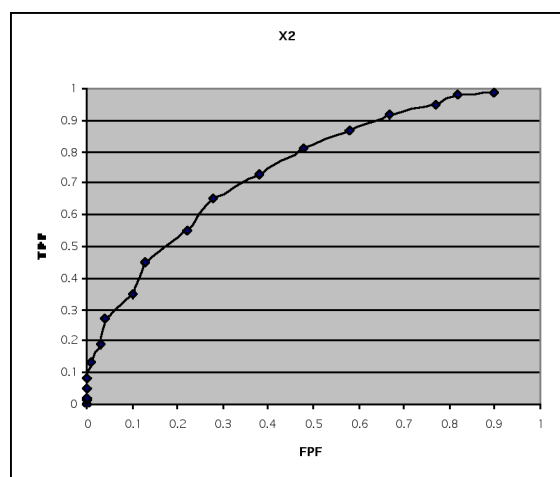


Fig. A2

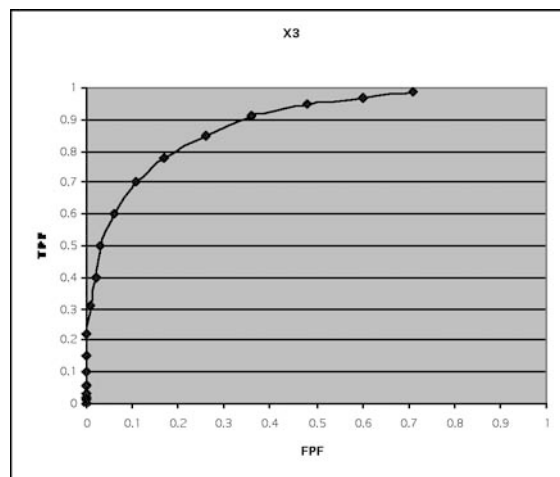


Fig. A3

Tab.A7

Ln	Lp
7.498	12.013
8.627	13.142
8.910	13.291
10.174	14.421
10.458	14.570
10.741	15.834
11.024	16.117
12.422	16.400
12.706	16.683
9.156	17.947
9.439	14.263
9.857	14.546
11.121	14.830
11.538	15.247
11.822	15.530
12.239	16.794
12.657	17.212
12.940	17.495
9.599	17.778
10.017	14.646
11.281	14.930
11.698	15.213
12.116	16.611
12.399	16.894
12.817	17.312
13.234	17.595
13.518	18.013
10.594	14.955
11.012	15.373
12.410	15.656
12.694	17.054
13.111	17.338
13.529	17.755
13.946	18.038
11.306	18.456
11.724	15.607
12.142	16.025
12.559	16.308
12.842	16.726
13.260	17.009
14.658	18.407
12.153	18.690
12.436	16.185
12.854	16.468
13.271	16.886
13.689	17.169
13.972	17.586
14.390	17.870

Tab.A8

percentile	Lp	FPF	TPF
1	13.023	0	0
2	13.528	0	0.01
3	14.033	0	0.02
4	14.159	0	0.03
5	14.285	0	0.04
6	14.412	0	0.05
7	14.538	0	0.05
8	14.664	0	0.06
9	14.79	0	0.06
10	14.917	0	0.06
11	15.043	0	0.08
12	15.155	0	0.08
13	15.267	0	0.09
14	15.379	0	0.12
15	15.492	0	0.13
16	15.604	0.01	0.14
17	15.716	0.01	0.14
18	15.828	0.01	0.17
19	15.941	0.01	0.18
20	16.053	0.01	0.2
21	16.116	0.01	0.2
22	16.179	0.01	0.2
23	16.242	0.01	0.2
24	16.305	0.01	0.22
25	16.368	0.01	0.23
26	16.432	0.01	0.26
27	16.495	0.01	0.26
28	16.558	0.01	0.26
29	16.621	0.02	0.26
30	16.684	0.02	0.28
31	16.747	0.02	0.29
32	16.81	0.02	0.31
33	16.873	0.02	0.32
34	16.937	0.02	0.34
35	16.999	0.02	0.34
36	17.063	0.02	0.34
37	17.096	0.02	0.34
38	17.13	0.02	0.37
39	17.164	0.02	0.37
40	17.197	0.02	0.4
41	17.231	0.02	0.41
42	17.265	0.02	0.42
43	17.298	0.02	0.43
44	17.332	0.02	0.43
45	17.366	0.02	0.44
46	17.399	0.02	0.46
47	17.433	0.02	0.46
48	17.467	0.02	0.46

12.302	18.287	49	17.5	0.02	0.49
12.719	15.856	50	17.534	0.02	0.51
13.002	17.254	51	17.568	0.02	0.52
13.420	17.538	52	17.601	0.02	0.54
14.818	17.955	53	17.635	0.02	0.55
15.236	18.238	54	17.669	0.02	0.56
13.014	18.656	55	17.702	0.02	0.56
13.431	16.434	56	17.736	0.03	0.56
13.849	16.851	57	17.77	0.03	0.57
14.266	17.134	58	17.803	0.03	0.58
14.550	17.552	59	17.837	0.03	0.58
12.670	17.835	60	17.87	0.03	0.6
13.088	19.234	61	17.904	0.04	0.62
13.506	17.220	62	17.938	0.04	0.63
13.789	17.638	63	17.972	0.04	0.64
14.206	17.921	64	18.006	0.04	0.64
15.605	18.338	65	18.039	0.05	0.65
13.934	18.622	66	18.073	0.05	0.65
14.218	16.951	67	18.123	0.05	0.67
14.635	17.234	68	18.174	0.06	0.69
15.053	17.652	69	18.224	0.06	0.7
15.470	18.916	70	18.275	0.07	0.71
13.666	19.334	71	18.325	0.07	0.72
14.083	17.529	72	18.376	0.08	0.73
14.501	17.946	73	18.426	0.08	0.74
14.784	18.230	74	18.477	0.08	0.74
14.303	18.647	75	18.527	0.09	0.75
14.721	18.930	76	18.578	0.09	0.77
15.138	17.469	77	18.628	0.09	0.77
15.422	17.752	78	18.679	0.09	0.78
15.839	19.016	79	18.729	0.09	0.78
14.586	19.434	80	18.78	0.09	0.79
14.870	18.046	81	18.83	0.1	0.8
15.287	18.330	82	18.88	0.1	0.81
15.705	18.747	83	18.931	0.11	0.81
15.298	19.030	84	18.982	0.13	0.83
15.716	17.643	85	19.032	0.16	0.84
15.999	19.042	86	19.083	0.17	0.86
14.955	19.325	87	19.175	0.19	0.86
15.373	19.608	88	19.266	0.22	0.87
15.656	18.430	89	19.358	0.24	0.89
17.054	18.713	90	19.45	0.25	0.89
16.085	19.977	91	19.542	0.26	0.91
16.502	19.007	92	19.634	0.29	0.92
16.786	19.290	93	19.726	0.32	0.93
15.816	19.574	94	19.817	0.34	0.95
17.214	19.794	95	19.909	0.36	0.96
16.662	20.077	96	20.001	0.38	0.97
16.946	19.390	97	20.093	0.4	0.97
17.374	20.520	98	20.429	0.41	0.97
18.504	21.023	99	20.766	0.5	0.97
19.216	21.735	100	21.103	0.59	0.99

The overall 3D-ROC graph is so obtained (Fig. A 4).

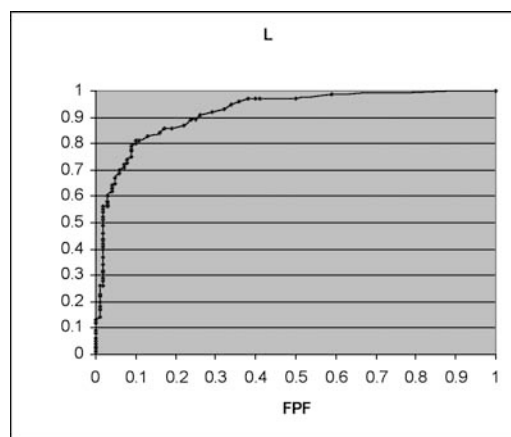


Fig. A4

In Fig. A5 all partial and overall ROC curves are shown

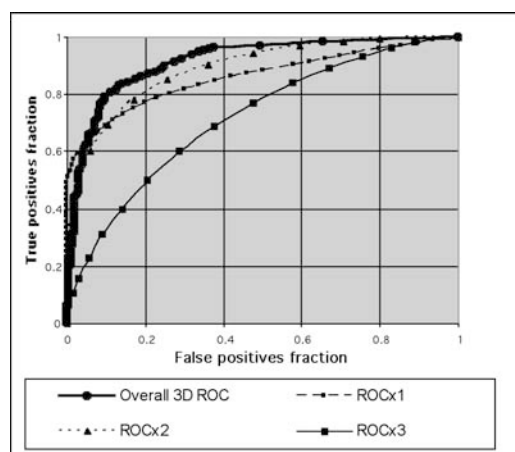


Fig. A5

References:

- [1] Swets J.A., The Relative Operating Characteristic in Psychology, Science, December, Vol.182, n. 4116.
- [2] Metz C.E. - Kronman H.B., Statistical Significance Tests for Binormal ROC Curves, Journal of Mathematical Psychology, 22, (1980), pp.218-243.
- [3] Swets J.A. - Pickett R.M., Evaluation of diagnostic system: methods from signal detection theory, New York, Academic Press, 1982.
- [4] Metz C.E., ROC Methodology in Radiological Imaging, Investigative Radiology, 21, (1986), pp.720-733.
- [5] Metz C.E., Some Practical Issues of Experimental Design and Data Analysis in Radiological ROC Studies, 1988.
- [6] Hanley J.A. - McNeil B.J., The Meaning and Use of the Area under a Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve, Radiology, 143, (April 1982), pp.29-36.
- [7] Hanley J.A. - McNeil B.J., A Method of Comparing the Areas under Receiver Operating Characteristic Curves Derived from the Same Cases, Radiology, 148,(sett.1983), pp.839-943.

Caratterizzazione mediante simulazione Monte Carlo della testata radiante di un acceleratore lineare per radioterapia con fotoni

Sergio Righi, Marco Giannelli, Mauro Lazzeri

U.O. Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana

Introduzione

Attualmente esistono varie tecniche avanzate per radioterapia a fasci esterni come la radiochirurgia e la radioterapia stereotassica [1-7], la radioterapia ad intensità modulata (IMRT) [8,9], la tomoterapia [10,11], la radioterapia intraoperatoria (IORT) con apparecchiature dedicate [12,13], l'IGRT (*Image Guided RadioTherapy*) [14-17] nonché speciali sistemi di posizionamento e di *gating* [18-22]. Tali tecniche radioterapiche consentono un'elevata conformazione della dose intorno alla lesione tumorale unitamente ad un risparmio dei tessuti sani circostanti. E' possibile pertanto incrementare ulteriormente la dose erogata al *target* e aumentare l'efficacia del trattamento radioterapico.

In presenza di piccoli campi di radiazione, caratterizzati dalla mancanza di equilibrio elettronico laterale, e di zone di interfaccia tra materiali con densità molto diverse i principali algoritmi di calcolo impiegati dai *treatment planning* (TPS) commettono errori non trascurabili nel calcolo della dose [23-28]. Inoltre, l'influenza del sistema di collimazione dell'acceleratore (*scatter*, trasmissione, modifiche allo spettro del fascio) è generalmente trascurata o considerata solo in modo approssimativo. Tali limiti, già problematici per la radioterapia a fasci esterni convenzionale, possono assumere rilevanza fondamentale nel caso di tecniche avanzate. L'accuratezza del calcolo della distribuzione della dose nel paziente diventa sempre più elemento fondamentale con il diffondersi delle nuove modalità radioterapiche soprattutto in relazione agli elevati gradienti di dose connessi all'alto livello di conformazione ottenibile. Differenze significative tra la dose calcolata e la dose effettivamente assorbita dal paziente durante il trattamento radioterapico possono rappresentare un reale problema per quanto concerne gli organi a rischio.

Il reale impiego di sistemi di simulazione Monte Carlo nella routine clinica per il calcolo

lo delle distribuzioni di dose nei piani di trattamento radioterapici è tuttora principalmente limitato dai lunghi tempi di calcolo. Ciononostante, l'implementazione e l'effettivo impiego di efficaci TPS Monte Carlo sarebbe sicuramente di grande utilità in relazione alle necessità e ai futuri sviluppi della radioterapia moderna. Tramite Monte Carlo, infatti, è possibile simulare il fascio di radiazione emesso dall'acceleratore direttamente a partire dalla sua produzione nella testata radiante. Successivamente, simulando il trasporto della radiazione nel paziente utilizzando immagini TAC, può essere determinata la distribuzione di dose nel paziente stesso [29-32]. In tale modo il calcolo della dose tiene conto in maniera dettagliata anche dell'influenza del sistema di collimazione del fascio, non ci sono problemi relativi alle zone di interfaccia fra mezzi differenti e alla mancanza di equilibrio elettronico laterale nel caso di piccoli campi di radiazione.

Le simulazioni Monte Carlo rappresentano comunque un valido strumento di ausilio per valutare l'accuratezza delle distribuzioni di dose calcolate dai TPS commerciali di comune impiego [33-35]. Le simulazioni Monte Carlo consentono, inoltre, la caratterizzazione e la determinazione di parametri e grandezze relative a tutte le particelle emesse dalla testata radiante di un acceleratore difficilmente misurabili sperimentalmente: spettri energetici, fluenze, distribuzioni angolari di particelle [36-38]. In ambito dosimetrico è possibile calcolare i fattori correttivi di camere a ionizzazione [39-41]. Anche a fini radioprotezionistici le simulazioni Monte Carlo rappresentano sicuramente un valido strumento di ausilio [42-44].

In questo lavoro è stata caratterizzata mediante simulazione Monte Carlo la testata radiante di un acceleratore lineare per radioterapia in grado di produrre fasci di fotoni con energia nominale pari a 6 e 15 MV. In

particolare sono stati ricavati spettri energetici e fluenze per tutte le particelle (fotoni, elettroni, positroni) emesse dalla testata dell'acceleratore ad esclusione dei neutroni. Sono stati simulati, inoltre, curve di dose in profondità (PDD) e profili di dose in acqua. Le PDD ed i profili simulati sono stati confrontati con misure sperimentali al fine di valutare l'attendibilità del Monte Carlo e dei risultati ottenuti.

Materiali e Metodi

Testata radiante dell'acceleratore

Tutte le simulazioni e le misure sperimentali effettuate si riferiscono all'acceleratore lineare GE Saturno 41 (Fig. 1) in grado di produrre fasci di fotoni con energia nominale pari a 6 e 15 MV. Gli elementi principali della testata radiante dell'acceleratore che sono stati considerati nel processo di simulazione sono il *target*, il collimatore primario, il filtro di appiattimento, il collimatore secondario, le camere monitor, la griglia anti-backscatter e i *jaws* (Fig. 2).

Il fascio di elettroni incontra all'uscita della struttura accelerante (onda stazionaria) un foglio di titanio spesso 50 μm prima di incidere su di un *target* di tungsteno per la produzione di fotoni di *Bremsstrahlung*. Lo spessore del *target* è pari a 2 e 4 mm rispettivamente per i fotoni con energia nominale pari a 6 e 15 MV. Il fascio di fotoni di *Bremsstrahlung* generato attraversa un collimatore primario in lega di WNiCu (= 17.5 g/cm³ - W 90.5%, Ni 7%, Cu 2.5%,).



Fig. 1: Acceleratore lineare GE Saturno 41

L'apertura di tale collimatore determina il massimo campo di radiazione ottenibile (40 x 40 cm² all'isocentro). Il filtro di appiattimento è formato da una serie di coni troncati e ad ogni fascio di fotoni con diversa energia nominale è associato un filtro con differenti dimensioni. Il filtro di appiattimento è composto in acciaio inox speciale (acciaio Z2 CN 18-10: C 0.02%, S 0.025%, P 0.03%, Si 0.4%, Mn 1.8%, Cr 18%, Ni 8%, N 0.085%, Cu 0.5%, Fe 71.14%, $\rho = 7.9 \text{ g/cm}^3$). Dopo il filtro di appiattimento si trova un collimatore secondario in piombo con apertura fissa pari a quella corrispondente al campo massimo di radiazione. La griglia anti-backscatter in alluminio, situata dopo le camere monitor, impedisce che i fotoni e gli elettroni retrodiffusi dai *jaws* modifichino la carica raccolta

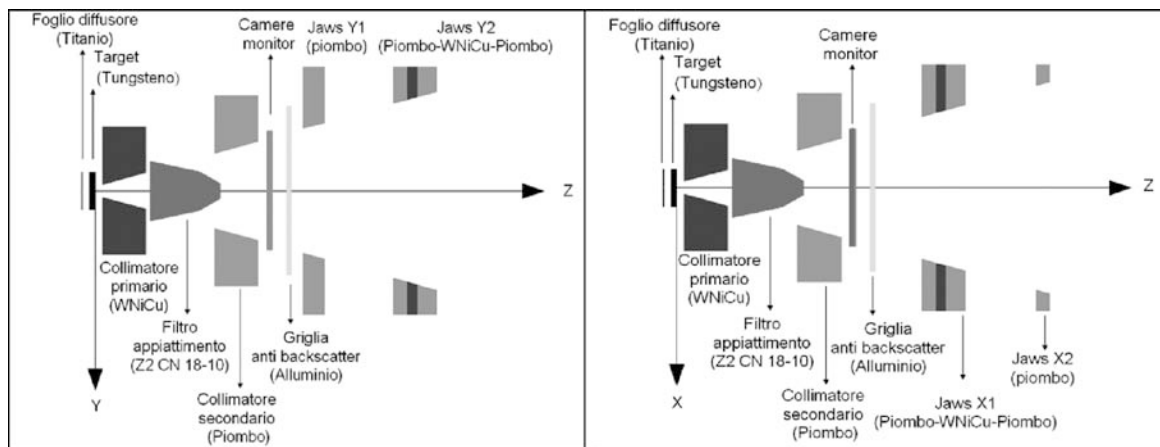


Fig. 2: Schema della testata radiante dell'acceleratore lineare GE Saturno 41

dalle camere monitor. La lunghezza totale della testata, misurata dal *target* all'ultimo jaws (*Jaws X2*), è pari a 50 cm. La prima metà (25 cm) termina con la griglia anti-backscatter. La seconda metà (25 cm) contiene i 4 jaws: due lungo l'asse X e due lungo l'asse ortogonale Y. Su ogni asse vi sono due jaws. Essi sono composti quasi esclusivamente di piombo, eccetto per uno spessore al centro in lega di WNiCu ad alta densità al fine di aumentare la capacità di frenare i fotoni più energetici.

Tutti i dati relativi alle specifiche dei singoli componenti della testata radiante dell'acceleratore sono stati forniti dalla ditta installatrice. Gli unici parametri che non sono

stati forniti dal costruttore sono quelli relativi al fascio di elettroni incidente sulla finestra d'uscita della cavità accelerante per quanto concerne la distribuzione energetica e spaziale. Tali parametri sono stati stimati in base ai valori tipici riportati in letteratura [45-49]. In relazione a ciò è stata assunta una distribuzione spaziale gaussiana del fascio di elettroni incidenti sul *target* con FWHM pari a 2 mm. In accordo con quanto riportato in ICRU 35 per gli acceleratori a onda stazionaria è stato considerato un fascio di elettroni con distribuzione energetica gaussiana e FWHM pari al 10% dell'energia di picco (6 e 15 MeV rispettivamente per i fotoni con energia nominale pari a 6 e 15 MV) come riportato nella Fig. 3.

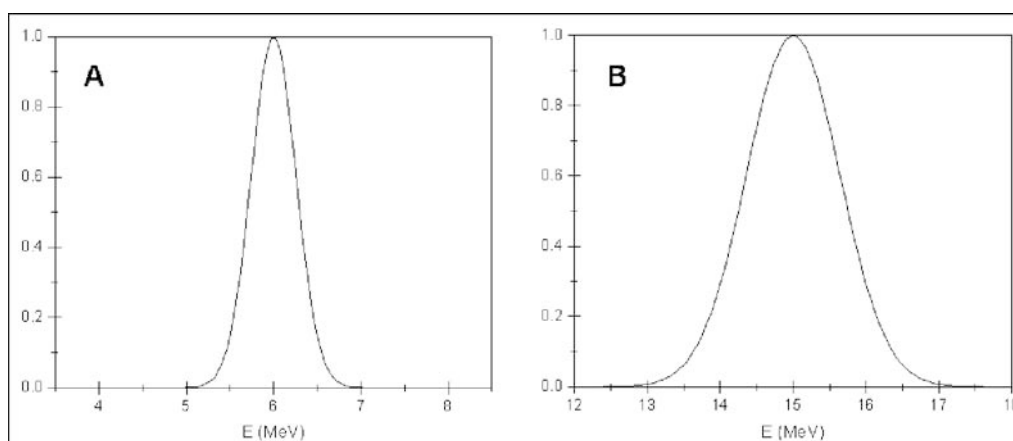


Fig. 3: Distribuzioni energetiche (normalizzate al valore massimo) dei fasci di elettroni all'uscita della cavità accelerante dell'acceleratore relativi alla produzione di fotoni con energia nominale pari a 6 (A) e 15 (B) MV.

Simulazioni Monte Carlo

Tutte le simulazioni Monte Carlo sono state effettuate utilizzando il codice EGSnrc [50] e i moduli BEAMnrc [51] e DOSXYZnrc [52]. Mediante tale codice è possibile simulare dettagliatamente il trasporto nella materia di fotoni, elettroni e positroni.

Sono state effettuate simulazioni Monte Carlo della testata radiante dell'acceleratore per le due energie nominali di fotoni pari a 6 e 15 MV. Per ogni energia sono state considerate quattro differenti dimensioni del campo di radiazione: 5 x 5 cm², 10 x 10 cm², 15 x 15 cm², 20 x 20 cm². Sono stati simulati gli spettri energetici dei fotoni, degli elettroni e dei positroni emessi dalla testata radiante dell'acceleratore. Per i fotoni sono state simulate anche le fluenze relative ai

diversi campi di radiazione. È stata determinata la percentuale di fotoni e di particelle cariche di contaminazione (elettroni, positroni) sia all'uscita della testata radiante che sul piano isocentrico (SSD = 100 cm). Per il campo di radiazione 10 x 10 cm² è stato, inoltre, valutato l'apporto percentuale alla produzione di fotoni e di particelle cariche di contaminazione, presenti al piano isocentrico, da parte dei singoli elementi della testata radiante e dell'aria (50 cm) compresa fra il piano isocentrico e l'uscita della testata radiante dell'acceleratore.

Successivamente, utilizzando il file di caratterizzazione relativo all'*output* della testata radiante dell'acceleratore, sono state effettuate simulazioni Monte Carlo di PDD (SSD = 100 cm) e di profili di dose a 10 cm di profondità (SSD = 100 cm) in acqua. Per

quanto concerne le PDD è stato valutato anche l'apporto percentuale dovuto alla contaminazione elettronica.

Le soglie energetiche impostate nei due collimatori, primario e secondario, e i 4 *jaws* sono $E_{\text{cut}} = 700 \text{ keV}$ e $P_{\text{cut}} = 10 \text{ keV}$. Per tutti gli altri elementi della testata radiante e per l'acqua è stato impostato $E_{\text{cut}} = 521 \text{ keV}$ e $P_{\text{cut}} = 10 \text{ keV}$. La massima frazione di energia persa per singolo *step* (ESTEPE) è stata posta pari a 0.01. Sebbene siano state impostate soglie energetiche basse per ottenere un elevato grado di accuratezza, nei due collimatori metallici e nei *jaws* è stata impostata una soglia energetica per gli elettroni leggermente superiore a quella degli altri elementi della testata e dell'acqua: ciò al fine di evitare un inutile dispendio nel tempo di calcolo.

Le simulazioni sono state effettuate utilizzando un PC con processore AMD64 3000+ e RAM pari a 512 MB. Per tutte le simulazioni relative alla testata radiante sono stati simulati 2.5×10^9 elettroni incidenti sulla finestra di uscita della cavità accelerante. Per le simulazioni di distribuzione di dose in profondità e di profili di dose, a seconda della dimensione del campo di radiazione, sono state simulate da 1×10^9 a 2×10^9 particelle emesse dalla testata radiante.

Misure sperimentali

Per le due energie nominali (6 MV, 15 MV) dei fotoni prodotti dall'acceleratore e per quattro differenti campi di radiazione ($5 \times 5 \text{ cm}^2$, $10 \times 10 \text{ cm}^2$, $15 \times 15 \text{ cm}^2$, $20 \times 20 \text{ cm}^2$) sono state effettuate misure sperimentali di PDD (SSD = 100 cm) e di profili di dose (SSD = 100 cm) a 10 cm di profondità in acqua mediante camera ad ionizzazione (PTW 31002 *flexible*, volume = 0.13 cm^3 , raggio = 2.8 mm) montata su fantoccio ad acqua (PTW-MP3).

Risultati

Simulazioni Monte Carlo

Gli spettri energetici dei fotoni emessi all'uscita della testata radiante dell'acceleratore sono riportati nella Fig. 4 unitamente all'energia media ($\langle E \rangle$) di ogni singolo spettro.

Nella Fig. 5 è riportata la fluenza dei fotoni emessi all'uscita della testata radiante dell'acceleratore al variare della distanza dall'asse del fascio.

Fig. 6 e Fig. 7 mostrano gli spettri energetici degli elettroni e dei positroni di contaminazione emessi all'uscita della testata radiante dell'acceleratore per il campo di radiazione $20 \times 20 \text{ cm}^2$. Per le altre dimensioni del campo di radiazione lo spettro energetico delle particelle cariche di contaminazione non differisce in maniera rilevante rispetto a quello relativo al campo $20 \times 20 \text{ cm}^2$.

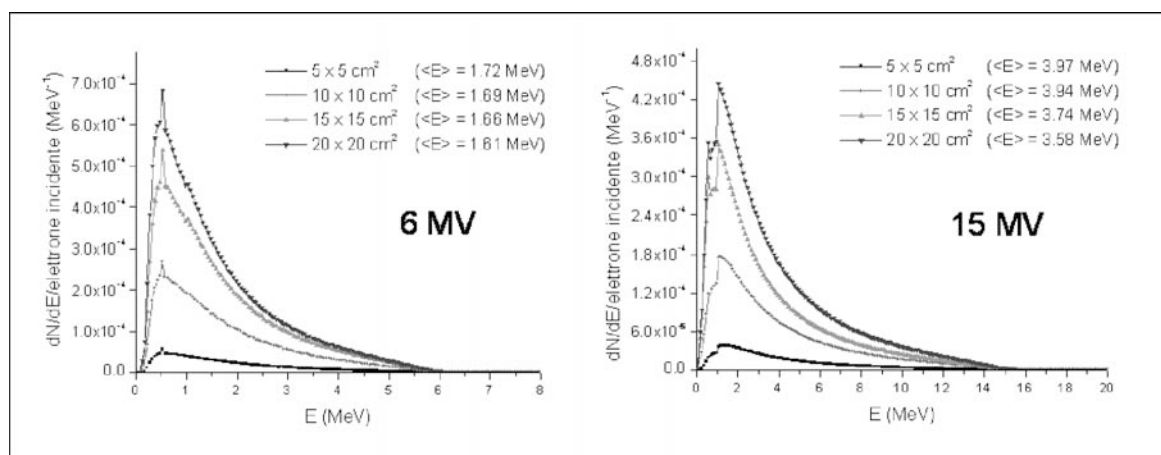


Fig. 4: Spettri energetici dei fotoni emessi all'uscita della testata radiante dell'acceleratore per i quattro campi di radiazione e per le due energie nominali pari a 6 e 15 MV. Per ogni singolo spettro è riportato il valore dell'energia media ($\langle E \rangle$).

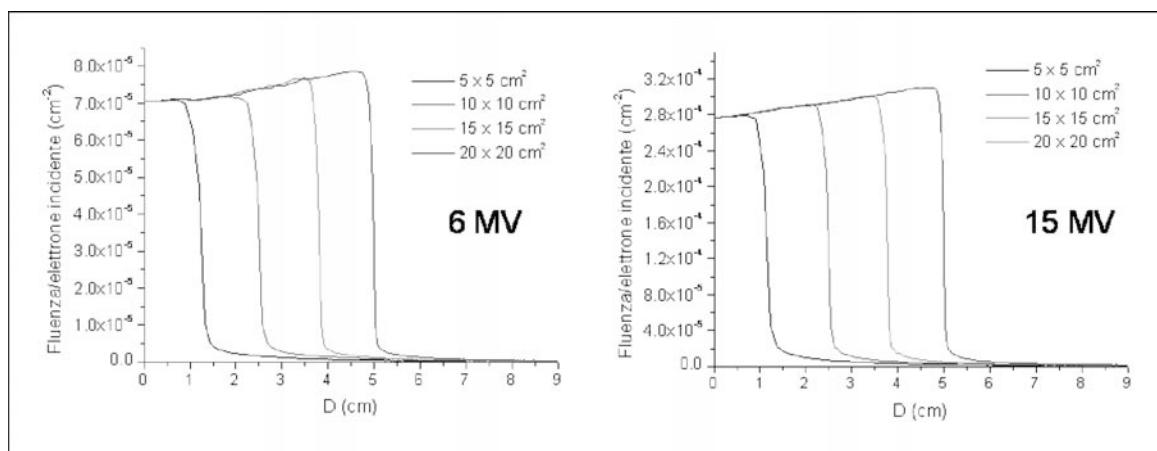


Fig. 5: Distribuzione della fluenza di fotoni emessi all'uscita della testata radiante dell'acceleratore, per le due energie nominali e per i quattro campi di radiazione, al variare della distanza dall'asse del fascio (D).

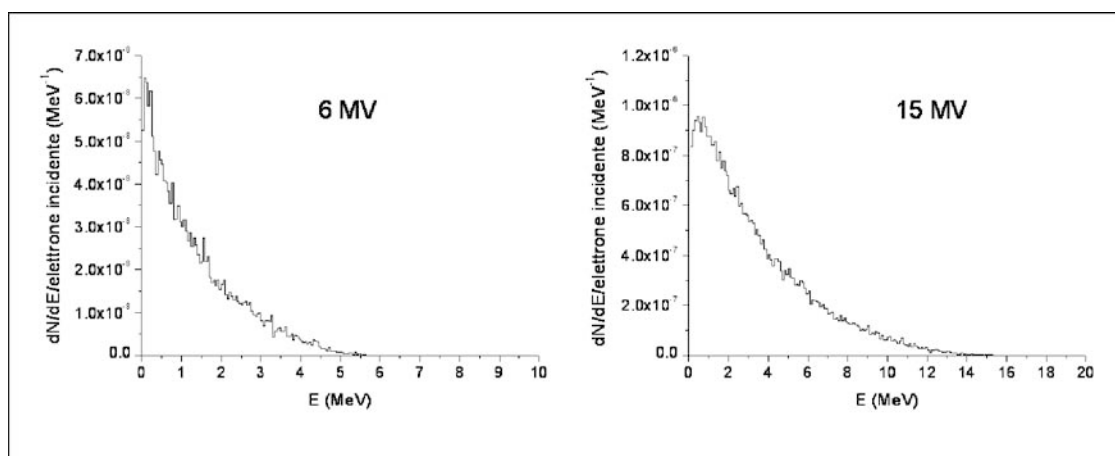


Fig. 6: Spettri energetici degli elettroni emessi all'uscita della testata radiante dell'acceleratore per le due energie nominali di fotoni (6 MV, 15 MV). Campo di radiazione $20 \times 20 \text{ cm}^2$.

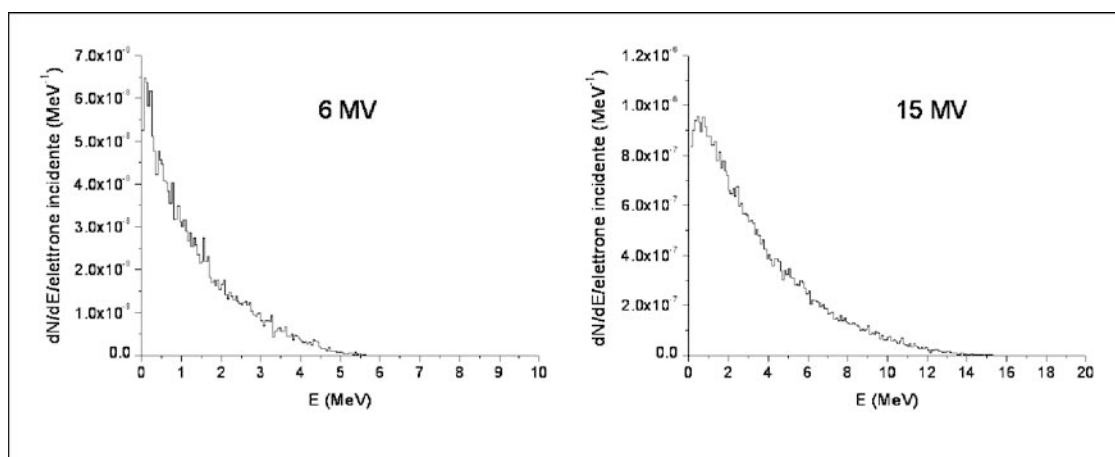


Fig. 7: Spettri energetici dei positroni emessi all'uscita della testata radiante dell'acceleratore per le due energie nominali di fotoni (6 MV, 15 MV). Campo di radiazione $20 \times 20 \text{ cm}^2$.

6 MV	Testata	Isocentro	15 MV	Testata	Isocentro
5 x 5 cm²			5 x 5 cm²		
Fotoni	99.958	99.742	Fotoni	99.936	99.738
Particelle Cariche	0.042	0.258	Particelle Cariche	0.064	0.262
10 x 10 cm²			10 x 10 cm²		
Fotoni	99.915	99.712	Fotoni	99.834	99.640
Particelle Cariche	0.085	0.288	Particelle Cariche	0.166	0.360
15 x 15 cm²			15 x 15 cm²		
Fotoni	99.866	99.678	Fotoni	99.731	99.542
Particelle Cariche	0.134	0.322	Particelle Cariche	0.269	0.458
20 x 20 cm²			20 x 20 cm²		
Fotoni	99.813	99.640	Fotoni	99.638	99.462
Particelle Cariche	0.187	0.360	Particelle Cariche	0.362	0.538

Tab. 1: Percentuale di fotoni e particelle cariche (elettroni e positroni) presenti sia all'uscita della testata radiante dell'acceleratore che sul piano dell'isocentro (SSD = 100 cm). Le varie percentuali sono state calcolate per le due energie nominali di fotoni (6 MV, 15 MV) e per diverse dimensioni del campo di radiazione.

La percentuale di fotoni e di particelle cariche di contaminazione sia all'uscita della testata radiante che a livello del piano isocentrico è contenuta nella Tab. 1. La Tab. 2 è relativa all'apporto percentuale alla produzione di fotoni, presenti al piano isocentrico,

da parte dei singoli elementi della testata radiante dell'acceleratore. I dati inerenti all'apporto percentuale alla produzione di elettroni e positroni sono riportati rispettivamente nelle Tab. 3 e Tab. 4.

Fotoni	Target	Collimatore primario	Filtro appiattimento	Griglia anti-backscatter	Jaws
6 MV	97.05	0.25	1.99	0.11	0.54
15 MV	95.52	0.28	3.10	0.06	1.03

Tab. 2: Apporto percentuale alla produzione di fotoni, presenti a livello del piano isocentrico, da parte dei singoli elementi della testata radiante dell'acceleratore. Dimensione campo di radiazione 10 x 10 cm².

Elettroni	Target	Filtro appiattimento	Griglia anti-backscatter	Jaws	Aria
6 MV	/	/	/	5.05	94.89
15 MV	0.17	3.32	38.59	6.00	51.92

Tab. 3: Apporto percentuale alla produzione di elettroni, presenti a livello del piano isocentrico, da parte dei singoli elementi della testata radiante dell'acceleratore e dell'aria compresa fra il piano isocentrico e l'uscita della testata (Aria). Dimensione campo di radiazione 10 x 10 cm².

Positroni	Target	Filtro appiattimento	Griglia anti-backscatter	Jaws	Aria
6 MV	/	7.7	36.26	5.02	51.04
15 MV	/	22.23	72.39	3.19	2.19

Tab. 4: Apporto percentuale alla produzione di positroni, presenti a livello del piano isocentrico, da parte dei singoli elementi della testata radiante dell'acceleratore e dell'aria compresa fra il piano isocentrico e l'uscita della testata (Aria). Dimensione campo di radiazione 10 x 10 cm².

Fig. 8 e Fig. 9 si riferiscono alle PDD simulate e al contributo percentuale apportato dagli elettroni prodotti dalla testata radiante dell'acceleratore (contaminazione elettronica).

Le PDD e i profili di dose misurati sperimentalmente sono riportati insieme alle relative simulazioni Monte Carlo in Fig. 10, Fig. 11, Fig. 12 e Fig. 13.

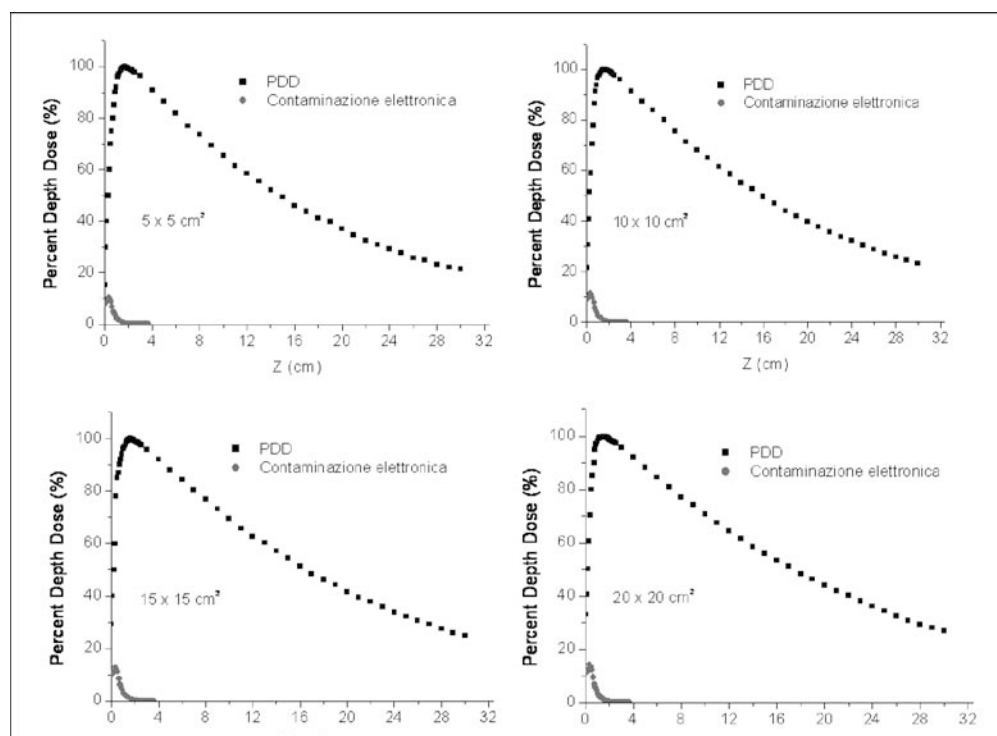


Fig. 8: PDD (Percent Depth Dose) simulate e contaminazione elettronica per i quattro campi di radiazione. Fotoni di energia nominale pari a 6 MV.

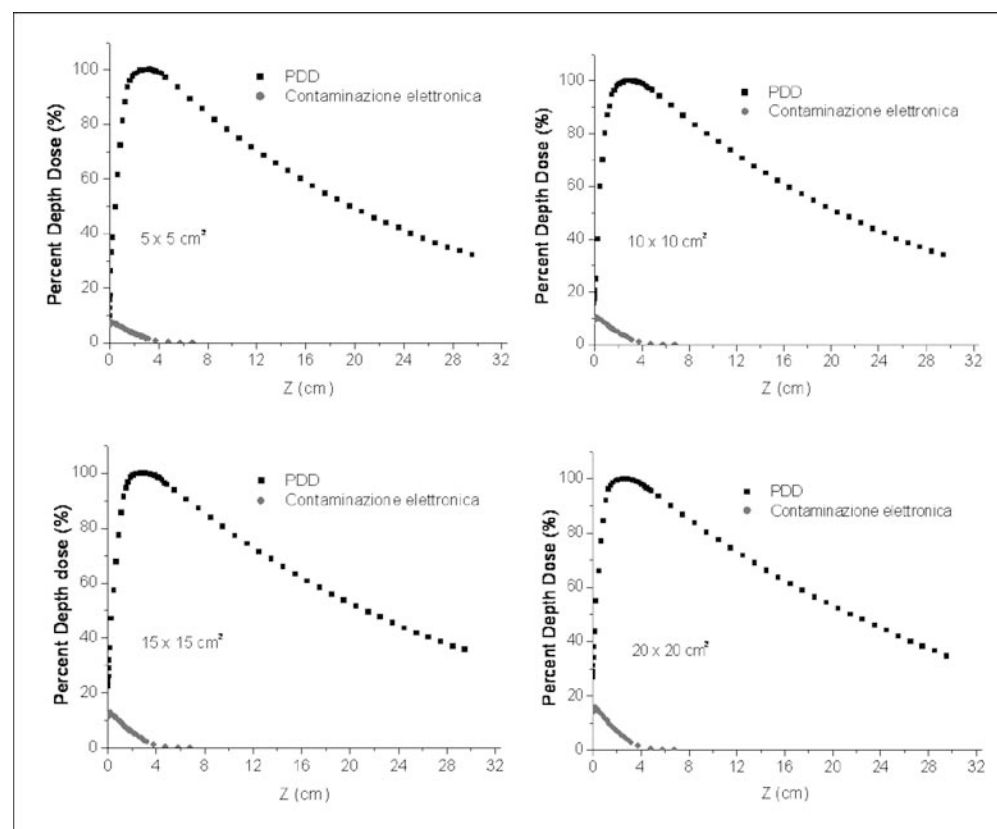


Fig. 9: PDD (Percent Depth Dose) simulate e contaminazione elettronica per i quattro campi di radiazione. Fotoni di energia nominale pari a 15 MV.

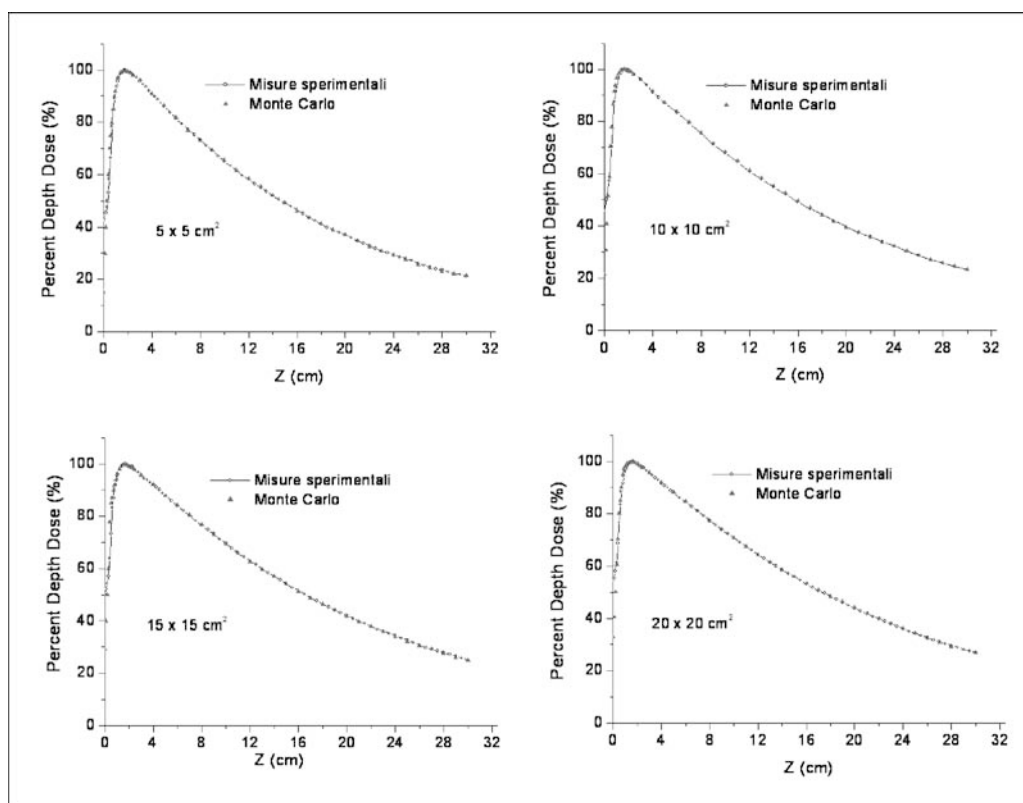


Fig. 10: PDD (Percent Depth Dose) sperimentali e simulate mediante Monte Carlo.
Fascio di fotoni con energia nominale pari a 6 MV.

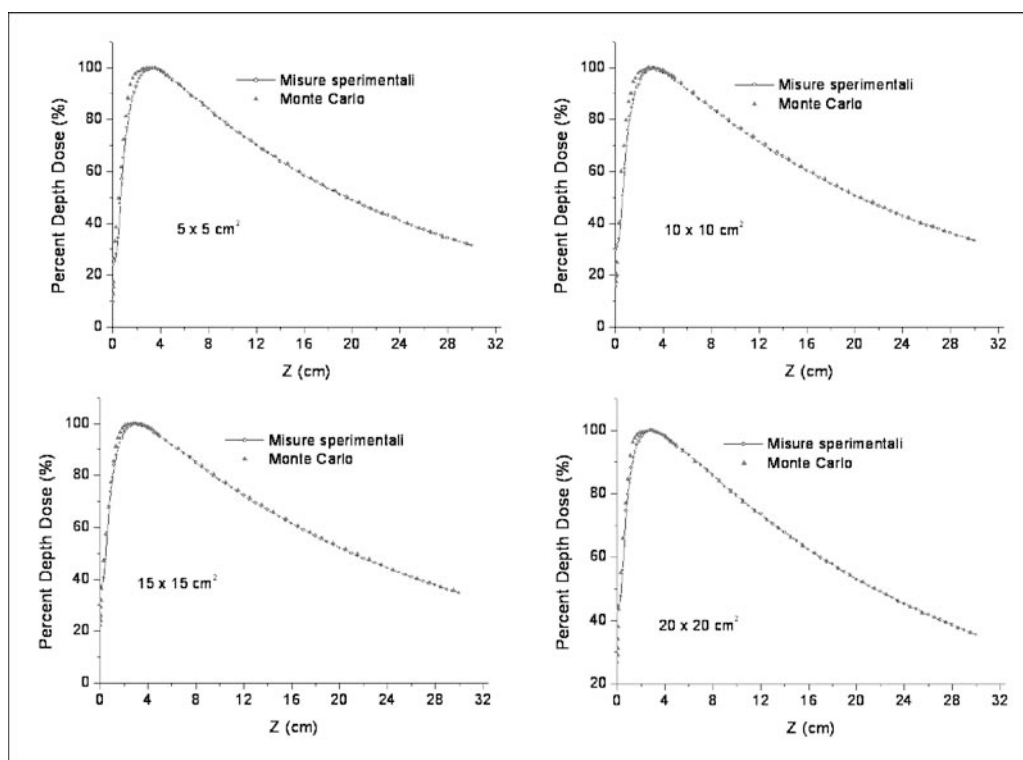


Fig. 11: PDD (Percent Depth Dose) sperimentali e simulate mediante Monte Carlo.
Fascio di fotoni con energia nominale pari a 15 MV.

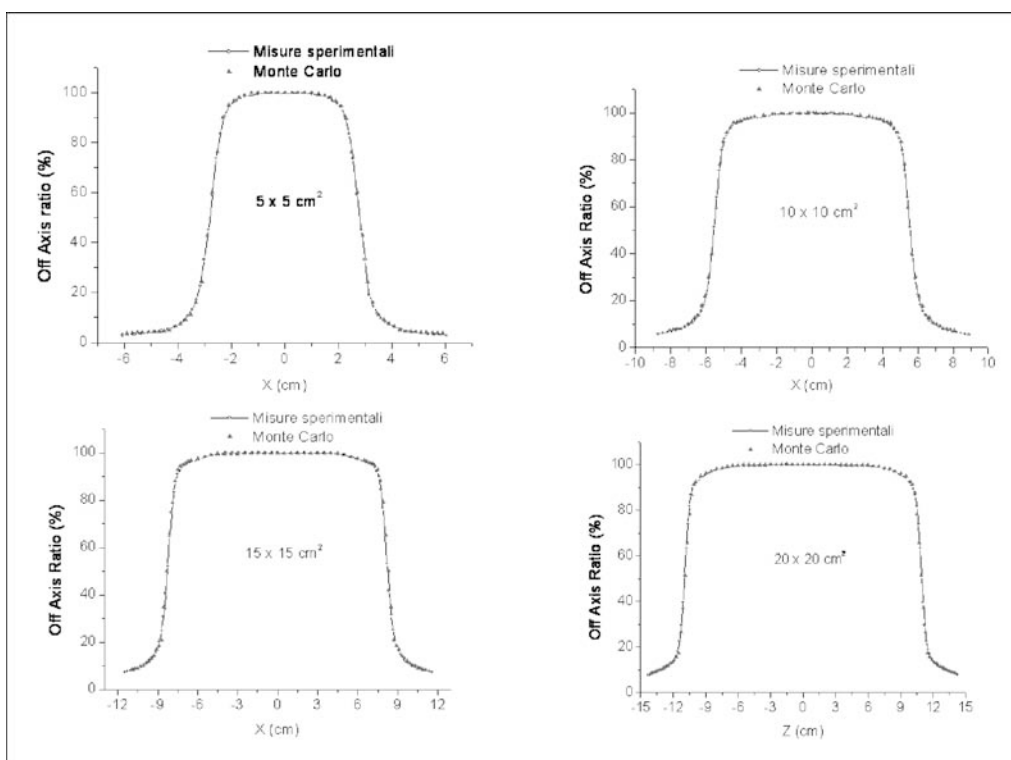


Fig. 12: Profili di dose (Off Axis Ratio) sperimentali e simulati mediante Monte Carlo. Fascio di fotoni con energia nominale pari a 6 MV.

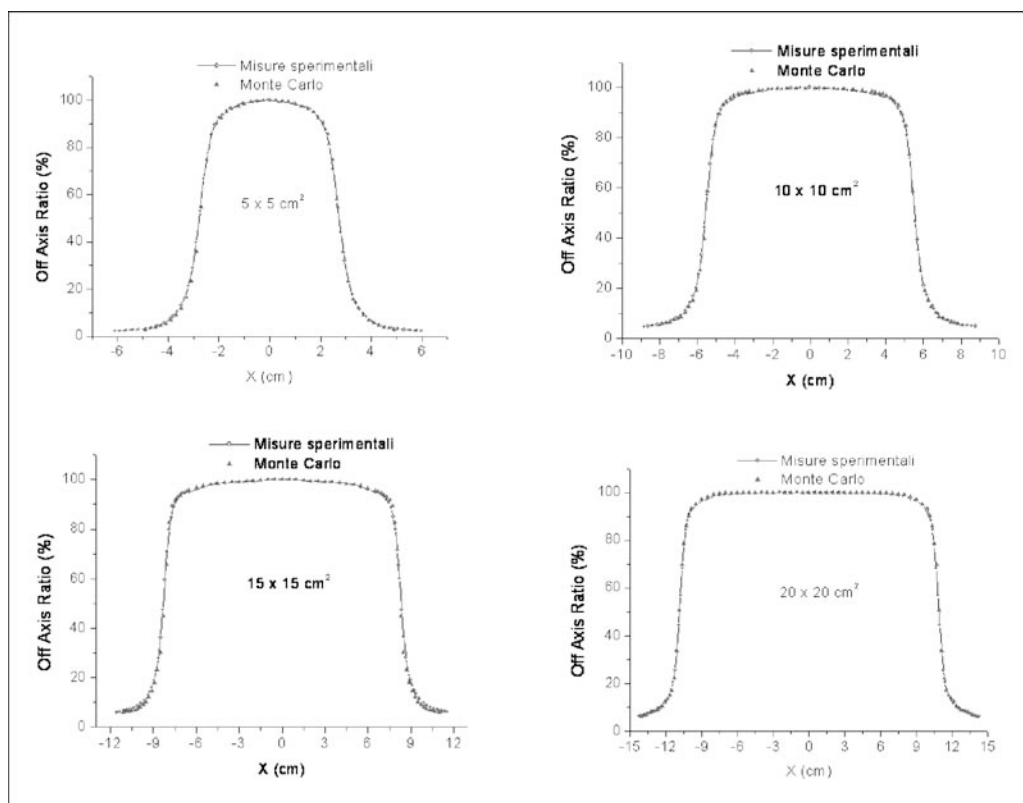


Fig. 13: Profili di dose (Off Axis Ratio) sperimentali e simulati mediante Monte Carlo. Fascio di fotoni con energia nominale pari a 15 MV.

Discussione e Conclusioni

In questo lavoro sono state effettuate simulazioni Monte Carlo per caratterizzare dettagliatamente l'output della testata radiante (spettri energetici, fluenze di particelle, contaminazione elettronica) di un acceleratore lineare per radioterapia con fotoni di energia nominale paria a 6 e 15 MV.

Gli spettri energetici dei fotoni mostrano il tipico andamento della radiazione di *Bremsstrahlung* e il picco caratteristico a 511 keV dovuto ai gamma di annichilazione dei positroni creati nelle componenti metalliche della testata dell'acceleratore (Fig. 4). L'energia media degli spettri dei fotoni emessi dalla testata radiante risulta inferiore all'energia nominale e diminuisce all'aumentare delle dimensioni del campo di radiazione (Fig. 4). Ciò è dovuto essenzialmente alla forma del filtro di appiattimento (Fig. 2) che comporta un indurimento del fascio maggiore al centro. Per lo stesso motivo la fluenza di fotoni all'uscita della testata radiante dell'acceleratore risulta maggiore ai bordi del fascio di radiazione soprattutto per i campi di radiazione con dimensioni maggiori.

Contrariamente a quanto avviene per i fotoni, gli spettri energetici delle particelle cariche (elettroni, positroni) all'uscita della testata radiante dell'acceleratore non variano in maniera rilevante con le dimensioni del campo di radiazione.

La radiazione emessa dalla testata radiante risulta composta quasi del tutto da fotoni (~ 99%) (Tab. 1). Le particelle cariche (~ 1%) sono essenzialmente elettroni in quanto i positroni rappresentano approssimativamente solo un decimo del numero totale delle particelle cariche prodotte (Tab. 1, Fig. 6, Fig. 7). Al crescere dell'energia nominale dei fotoni, fissata la dimensione del campo di radiazione, la percentuale di particelle cariche di contaminazione aumenta. Lo stesso effetto, fissata l'energia, si ha al crescere delle dimensioni del campo di radiazione.

Analizzando l'interazione della radiazione con i singoli elementi della testata radiante dell'acceleratore, si osserva che i fotoni presenti a livello del piano isocentrico provengono essenzialmente dal *target* (> 95%) che si caratterizza come la sorgente principale di radiazione fotonica (Tab. 2). Solamente una minima frazione (< 5%) di fotoni proviene dal collimatore primario, dal filtro di appiatti-

mento, dalla griglia anti-backscatter e dai *jaws* (Tab. 2). Al contrario dei fotoni, gli elettroni che giungono a livello del piano isocentrico sono generati essenzialmente dall'aria (50 cm) che si trova fra la testata radiante e l'isocentro nonché dalla griglia anti-backscatter nel caso dei fotoni da 15 MV (Tab. 3). La maggior parte dei positroni proviene dall'aria compresa fra la testata dell'acceleratore e l'isocentro e dalla griglia anti-backscatter per i fotoni da 6 MV e dal filtro di appiattimento e dalla griglia anti-backscatter per i fotoni da 15 MV (Tab. 4). Al crescere dell'energia dei fotoni aumenta la produzione di particelle cariche nelle parti metalliche della testata dell'acceleratore rispetto all'aria. La testata radiante dell'acceleratore, quindi, può essere schematizzata come una sorgente puntiforme di fotoni posta nel *target* unitamente a più sorgenti estese di elettroni e positroni (filtro di appiattimento, griglia anti-backscatter, aria).

Gli elettroni di contaminazione prodotti dalla testata radiante (contaminazione elettronica) influenzano in maniera rilevante (10% - 15%) la dose in ingresso e apportano un minimo contributo anche oltre la profondità di build-up (Fig. 8, Fig. 9). L'apporto alla dose in profondità dovuto alla contaminazione elettronica cresce all'aumentare delle dimensioni del campo di radiazione e dell'energia nominale dei fotoni in accordo con quanto evidenziato anche nella Tab. 1.

Al fine di valutare l'attendibilità delle simulazioni Monte Carlo effettuate sono state eseguite misure sperimentali di PDD e profili di dose in acqua per un successivo confronto con gli analoghi dati ottenuti mediante simulazione Monte Carlo. Tutti i profili di dose simulati e misurati sono in ottimo accordo sia nella zona centrale a basso gradiente di dose che in quella di penombra ad alto gradiente di dose (Fig. 12, Fig. 13). Sia per i fotoni da 6 MV che per quelli da 15 MV l'accordo fra PDD sperimentali e Monte Carlo oltre la zona di build-up è molto buono (Fig. 10, Fig. 11). Nella regione prima del build-up (alto gradiente di dose) nel caso dei fotoni da 6 MV le simulazioni Monte Carlo riproducono in modo più che soddisfacente i dati sperimentali. Per i fotoni da 15 MV, soprattutto per i campi di radiazione più piccoli, si evidenzia un leggero *shift* delle curve simulate rispetto a quelle sperimentali nella regione prima del build-up. Tale *shift* è comunque contenuto

entro un limite di accettabilità di 3 mm [53]. Tutte le misure sperimentali sovrastimano la dose percentuale in ingresso in considerazione del fatto che la camera a ionizzazione non rappresenta tipicamente uno strumento idoneo per questo tipo di misura [54,55]. Nel complesso si riscontra un buon accordo fra dati Monte Carlo e sperimentali a conferma dell'attendibilità delle simulazioni effettuate.

In conclusione, mediante simulazioni Monte Carlo è possibile caratterizzare dettagliatamente l'output della testata radiante di un acceleratore per radioterapia ottenendo misure di parametri e grandezze difficilmente ottenibili sperimentalmente.

Bibliografia

- Podgorsak EB. Physics for radiosurgery with linear accelerators. *Neurosurg Clin N Am* 1992; 3: 9-34.
- Wu A. Physics and dosimetry of the gamma knife. *Neurosurg Clin N Am* 1992; 3: 35-50.
- Di Lorenzo N, Cavedon C, Paier F, Compagnucci A, Buccoliero AM, Pansini G, Francescon P, Gallina P. Interstitial radiosurgery with the photon radiosurgery system in the minimally-invasive treatment of selected deep-seated brain tumors. *J Chemoter* 2004; 16 Suppl 5: 70-74.
- Welch WC, Gerszten PC. Accuracy CyberKnife image-guided radiosurgical system. *Expert Rev Med Devices* 2005; 2: 141-147.
- Vernimmen FJ, Slabbert JP, Wilson JA, Fredericks S, Melvill R. Stereotactic proton beam therapy for intracranial arteriovenous malformations. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005 62: 44-52.
- Mehta MP, Tsao MN, Whelan TJ, Morris DE, Hayman JA, Flickinger JC, Mills M, Rogers CL, Souhami L. The American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) evidence-based review of the role of radiosurgery for brain metastases. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 63: 37-46.
- Cozzi L, Clivio A, Bauman G, Cora S, Nicolini G, Pellegrini R, Vanetti E, Yartsev S, Fogliata A. Comparison of advanced irradiation techniques with photons for benign intracranial tumors. *Radiother Oncol* 2006; 80: 268-273.
- Intensity Modulated Radiation Therapy Collaborative Working Group. Intensity-modulated radiotherapy: current status and issues of interest. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53: 1088-1089.
- Ezzell GA, Galvin JM, Low D, Palta JR, Rosen I, Sharpe MB, Xia P, Xiao Y, Xing L, Yu CX; IMRT subcommittee; AAPM Radiation Therapy committee. Guidance document on delivery, treatment planning, and clinical implementation of IMRT: report of the IMRT Subcommittee of the AAPM Radiation Therapy committee. *Med Phys* 2003; 30: 2089-2115.
- Welsh JS, Patel RR, Ritter MA, Harari PM, Mackie TR, Mehta MP. Helical tomotherapy: an innovative technology and approach to radiation therapy. *Technol Cancer Res Treat* 2002; 1: 311-316.
- Mackie TR. History of tomotherapy. *Phys Med Biol* 2006; 51: R427-R453.
- Beddar AS, Biggs PJ, Chang S, Ezzell GA, Faddegon BA, Hensley FW, Mills MD. Intraoperative radiation therapy using mobile electron linear accelerators: report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group No. 72. *Med Phys* 2006; 33: 1476-1489.
- Calvo FA, Meirino RM, Orecchia R. Intraoperative radiation therapy first part: rationale and the techniques. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 59: 106-115.
- Mackie TR, Kapatoes J, Ruchala K, Lu W, Wu C, Olivera G, Forrest L, Tome W, Welsh J, Jeraj R, Harari P, Reckwerdt P, Paliwal B, Ritter M, Keller H, Fowler J, Mehta M. Image guidance for precise conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 56: 89-105.
- Giraud P, Reboul F, Clippe S, Garcia R, Carrie C, Campana F, Dubray B, Rosenwald JC, Cosset JM. Respiration-gated radiotherapy: current techniques and potential benefits. *Cancer Radiother* 2003; Suppl 1: 15s-25s.
- Pan T, Lee TY, Rietzel E, Chen GT. 4D-CT imaging of a volume influenced by respiratory motion on multi-slice CT. *Med Phys* 2004; 31: 333-340.
- Romanelli R, Schaal DW, Adler JR. Image-guided radiosurgical ablation of intra- and extra-cranial lesions. *Technol Cancer Res Treat* 2006; 5: 421-428.
- Baroni G, Troia A, Riboldi M, Orecchia R, Ferrigno G, Pedotti A. Evaluation of methods for opto-electronic body surface sensing applied to patient position control in breast radiation therapy. *Med Biol Eng Comput* 2003; 41: 679-688.
- Meeks SL, Tome WA, Willoughby TR, Kupelian PA, Wagner TH, Buatti JM, Bova FJ. Optically guided patient positioning techniques. *Semin Radiat Oncol* 2005; 15: 192-201.
- Donato K, Leszczynski K, Fleming K. A comparative evaluation of two head and neck immobilization devices using electronic portal imaging. *Br J Radiol* 2006; 79:158-161.
- Riboldi M, Baroni G, Spadea MF, Bassanini F, Tagaste B, Garibaldi C, Orecchia R, Pedotti A. Robust frameless stereotactic localization in extracranial radiotherapy. *Med Phys* 2006; 33:1141-1152.
- Tao SX, Wu YC, Chen YX, Zhang JH. Repeated positioning in accurate radiotherapy based on virtual net technique and contrary reconstruction scheme. *Comput Med Imaging Graph* 2006; 30: 273-278.
- du Plessis FC, Willemse CA, Lotter MG, Goedhals L. Comparison of the Batho, ETAR and Monte Carlo dose calculation methods in CT based patient models. *Med Phys* 2001; 28: 582-589.
- Martens C, Reynaert N, De Wagter C, Nilsson P, Coghe M, Palmans H, Thierens H, De Neve W. Underdosage of the upper-airway mucosa for small fields as used in intensity-modulated radiation therapy: a comparison between radiochromic film measurements, Monte Carlo simulations, and collapsed cone convolution calculations. *Med Phys* 2002; 29: 1528-1535.

25. Jones AO, Das IJ, Jones FL Jr. A Monte Carlo study of IMRT beamlets in inhomogeneous media. *Med Phys* 2003; 30: 296-300.
26. Cramer-Sargison G, Beckham WA, Popescu IA. Modelling an extreme water-lung interface using a single pencil beam algorithm and the Monte Carlo method. *Phys Med Biol* 2004; 49: 1557-1567.
27. Carrasco P, Jornet N, Duch MA, Weber L, Ginjaume M, Eudaldo T, Jurado D, Ruiz A, Ribas M. Comparison of dose calculation algorithms in phantoms with lung equivalent heterogeneities under conditions of lateral electronic disequilibrium. *Med Phys* 2004; 31: 2899-2911.
28. Krieger T, Sauer OA. Monte Carlo- versus pencil-beam-/collapsed-cone-dose calculation in a heterogeneous multi-layer phantom. *Phys med Biol* 2005; 50: 859-868.
29. Wang L, Chui CS, Lovelock M. A patient-specific Monte Carlo dose-calculation method for photon beams. *Med Phys* 1998; 25: 867-878.
30. Schneider W, Bortfeld T, Schlegel W. Correlation between CT numbers and tissue parameters needed for Monte Carlo simulations of clinical dose distributions. *Phys Med Biol* 2000; 45: 459-478.
31. Jiang H, Paganetti H. Adaptation of GEANT4 to Monte Carlo dose calculations based on CT data. *Med Phys* 2004; 31: 2811-2818.
32. Verhaegen F, Devic S. Sensitivity study for CT image use in Monte Carlo treatment planning. *Phys Med Biol* 2005; 50: 937-946.
33. Francescon P, Cavedon P, Reccanello S, Cora S. Photon dose calculation of a three-dimensional treatment planning system compared to the Monte Carlo code BEAM. *Med Phys* 2000; 27: 1579-1587.
34. Chow JC, Wong E, Chen JZ, Van Dyk J. Comparison of dose calculation algorithms with Monte Carlo methods for photon arcs. *Med Phys* 2003; 30: 2686-2694.
35. Yang J, Li J, Price R, McNeeley S, Qin L, Wang L, Xiong W, Ma CM. Dosimetric verification of IMRT treatment planning using Monte Carlo simulations for prostate cancer. *Phys med Biol* 2005; 50: 869-878.
36. Sheikh-Bagheri D, Rogers DW. Monte Carlo calculation of nine megavoltage photon beam spectra using the BEAM code. *Med Phys* 2002; 29: 391-402.
37. Verhaegen F, Seuntjens J. Monte Carlo modeling of external radiotherapy photon beams. *Phys Med Biol* 2003; 48: R107-R164.
38. Ding GX, Duggan DM, Coffey CW. Commissioning stereotactic radiosurgery beams using both experimental and theoretical methods. *Phys Med Biol* 2006; 51: 2549-2566.
39. McCaffrey JP, Mainegra-Hing E, Kawrakow I, Shortt KR, Rogers DW. Evidence for using Monte Carlo calculated wall attenuation and scatter correction factors for three styles of graphite-walled ion chamber. *Phys Med Biol* 2004; 49: 2491-2501.
40. Buckley LA, Rogers DW. Wall correction factors, P_{wall} , for thimble ionization chambers. *Med Phys* 2006; 33: 455-464.
41. Pena J, Sanchez-Doblado F, Capote R, Terron JA, Gomez F. Monte Carlo correction factors for a Farmer 0.6 cm³ ion chamber dose measurement in the build-up region of the 6 MV clinical beam. *Phys Med Biol* 2006; 51: 1523-1532.
42. Kase KR, Mao XS, Nelson WR, Liu JC, Kleck JH, Elsalim M. Neutron fluence and energy spectra around the varian Clinac 2100C/2300C medical accelerator. *Health Phys* 1998; 74: 38-47.
43. Pena J, Franco L, Gomez F, Iglesias A, Pardo J, Pombar M. Monte Carlo study of Siemens PRIMUS photoneutron production. *Phys Med Biol* 2005; 50: 5921-5933.
44. Loi G, Dominietto M, Cannillo B, Ciocca M, Krenagli M, Mones E, Negri E, Brambilla M. Neutron production from a mobile linear accelerator operating in electron mode for intraoperative radiation therapy. *Phys Med Biol* 2006; 51: 695-702.
45. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) 1987. Radiation dosimetry: electron beams with energy between 1 and 50 MeV. ICRU Report 35 (Bethesda, MD: ICRU).
46. Munro P, Rawlinson JA, Fenster A. Therapy imaging: source sizes of radiotherapy beams. *Med Phys* 1988; 15: 517-524.
47. Loewenthal E, Loewinger E, Bar-Avraham E, Barnea G. Measurement of the source size of a 6 and 18 MV radiotherapy linac. *Med Phys* 1992; 19: 687-690.
48. Lief EP, Lutz WR. Determination of effective electron source size using multislit and pinhole cameras. *Med Phys* 2000; 27: 2372-2375.
49. Bjork P, Knoos T, Nilsson PW. Influence of initial electron beam characteristics on Monte Carlo calculated absorbed dose distributions for linear accelerator electrons beams. *Phys Med Biol* 2002; 47: 4019-4041.
50. Kawrakow I, Rogers DW. The EGSnrc Code System: Monte Carlo Simulation of Electron and Photon Transport. <http://www.irs.inms.nrc.ca/inms/irs/EGSnrc/EGSnrc.html>.
51. Rogers DW, Walters B, Kawrakow I. BEAMnrc Users Manual. <http://www.irs.inms.mrc.ca/inms/irs/BEAM/beamhome.html>.
52. Walters B, Kawrakow I, Rogers DW. DOSXYZnrc Users Manual. <http://www.irs.inms.mrc.ca/inms/irs/BEAM/beamhome.html>.
53. International Commission on Radiation Units and Measurements (ICRU) 1987. Use of computers in external beam radiotherapy procedures with high-energy photons and electrons. ICRU Report 42 (Bethesda, MD: ICRU).
54. Ding GX. Dose discrepancies between Monte Carlo calculations and measurements in the buildup region for a high-energy photon beam. *Med Phys* 2002; 29: 2459-2463.
55. Abdel-Rahman W, Seuntjens JP, Verhaegen F, Deblois F, Podgorsak EB. Validation of Monte Carlo calculated surface doses for megavoltage photon beams. *Med Phys* 2005; 32: 286-298.

INFORMATIZZAZIONE DELLA GESTIONE DEI DATI DOSIMETRICI DEL PERSONALE OSPEDALIERO ESPOSTO A RADIAZIONI

M. Fortunato^(1,3), A. Rossi⁽²⁾, M. Ferrari⁽²⁾, G. Tosi⁽²⁾

¹⁾Specializzando - Scuola di Specializzazione in Fisica Sanitaria dell'Università di Napoli

²⁾Servizio di Fisica Sanitaria - Istituto Europeo di Oncologia - IRCCS - Milano

³⁾Attualmente tirocinante presso il Servizio di Fisica Sanitaria
Istituto Europeo di Oncologia - IRCCS - Milano

INTRODUZIONE

La legislazione vigente in merito alla protezione dei lavoratori dai rischi di esposizione a radiazioni ionizzanti (D.Lgs. 230/95 e successive modifiche apportate dai D.Lgs. 241/00 e 257/01), prevede il controllo dosimetrico, con frequenza prestabilita, del personale che, per le mansioni svolte, è potenzialmente a rischio di irradiazione e/o di contaminazione. La legislazione fornisce anche prescrizioni circa le modalità di conservazione e comunicazione dei dati al personale interessato. Lo scopo di questo lavoro è di fornire un esempio di informatizzazione delle valutazioni dosimetriche effettuate periodicamente sui lavoratori esposti di una struttura ospedaliera, finalizzato anche all'ottimizzazione della radioprotezione.

La prima difficoltà che si incontra nel volere informatizzare la gestione dei dati dosimetrici del personale esposto consiste nella grande quantità di informazioni che vanno prese in considerazione. La diversificazione delle pratiche svolte dai lavoratori classificati esposti costringe, talvolta, l'esperto qualificato a fornire ad alcuni lavoratori più di un dosimetro e a dover valutare con differenti algoritmi e fattori di peso i dati dosimetrici. La maggior parte delle pratiche, infatti, danno luogo a un'esposizione non uniforme del corpo, e in particolare a esposizioni elevate delle mani, delle braccia e del cristallino. Nel seguito, dopo aver preso in considerazione gli aspetti legislativi relativi alla registrazione e alla comunicazione delle dosi, verranno dati cenni sulle quantità dosimetriche e sulle modalità operative proposte rispettiva-

mente dall'ICRU (*International Commission on Radiation Units and Measurements*) e dall'ICRP (*International Commission on Radiological Protection*), esaminati brevemente i rivelatori comunemente impiegati per la dosimetria personale e discussa la possibile struttura di un *database* per l'archiviazione e il monitoraggio dei dati dosimetrici.

Normativa: competenze e comunicazioni

Il D.Lgs. 230/95 all'articolo 61 comma 2 lettere b), d) e h) prescrive, tra gli obblighi del datore di lavoro, che questi, avvalendosi dell'esperto qualificato, deve:

- "provvedere affinché i lavoratori interessati siano classificati ai fini della radioprotezione ...",
- "fornire ai lavoratori, ove necessari, i mezzi di sorveglianza dosimetrica e di protezione, in relazione ai rischi cui sono esposti",
- "fornire al lavoratore esposto i risultati delle valutazioni di dose effettuate dall'esperto qualificato, che lo riguardano direttamente, ...".

L'esperto qualificato, classificato il personale in base ai criteri riportati nell'All. III del D.Lgs 241/00, deve svolgere una periodica attività di valutazione della dose efficace e delle dosi equivalenti e trascriverne i valori sulle schede dosimetriche personali. Questa attività, oltre che a confermare le valutazioni preventive ed eventualmente a fornire indicazioni per un aggiornamento delle valutazioni, costituisce uno strumento efficace per la tutela del lavoratore a rischio. La periodicità dei con-

trolli dosimetrici è generalmente mensile o trimestrale, in funzione delle attività svolte dal lavoratore e della sua classificazione. Alcune procedure di medicina nucleare finalizzate alla terapia recettoriale, come per esempio la marcatura di anticorpi o di peptidi con attività elevate di radionuclidi β^- -emettitori, possono addirittura richiedere un controllo dosimetrico del personale addetto in occasione di ogni singola operazione di marcatura.

L'All. IV (comma 1, 2 e 3) del D.Lgs 241/00 stabilisce per i lavoratori esposti, gli apprendisti e gli studenti i limiti di dose efficace e di dose equivalente per particolari organi o tessuti in un anno solare, e cioè in dodici mesi consecutivi, e non nell'anno legale. Tale prescrizione nasce dal fatto che la dose assorbita in un anno legale può, in taluni casi, essere minore di quella assorbita in un anno solare.

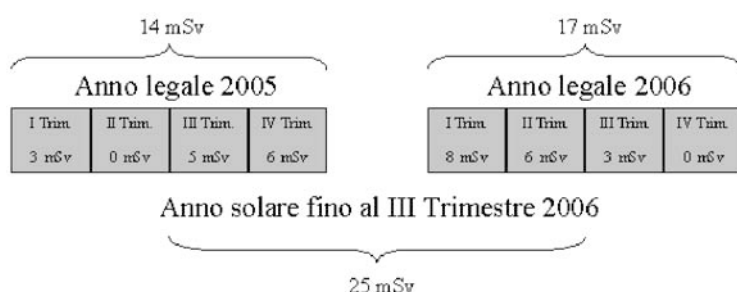


Figura 1: Esempio di confronto tra dosi in un anno legale e dosi in un anno solare per lavoratori esposti di categoria A. Le dosi negli anni legali sono inferiori a 20 mSv/anno, mentre quella in 12 mesi consecutivi (anno solare) è superiore a tale limite.

Supponiamo, per esempio, di dovere valutare la dose efficace per un lavoratore esposto di categoria A (Figura 1). Dalla figura si vede che nel corso di due anni legali consecutivi, il lavoratore ha assorbito rispettivamente una dose efficace pari a 14 e 17 mSv/anno legale. Nell'anno solare, la dose efficace che va dall'inizio del III trimestre del 2005 alla fine del II trimestre del 2006, risulta invece essere pari a 25 mSv, al di sopra del limite per i lavoratori esposti di categoria A (20 mSv/anno solare come da All. III D.Lgs. 241/00).

Il calcolo della dose in un anno solare, nel caso di valutazioni trimestrali, coinvolge la somma delle dosi degli ultimi 4 trimestri. Nel caso invece in cui la frequenza di valutazione della dose sia mensile, la dose in un anno solare sarà data dalla somma delle ultime dodici valutazioni. La possibilità di verificare senza l'ausilio di un database il rispetto dei limiti di dose, diviene sempre più indaginosa in relazione al numero di lavoratori classificati esposti e quindi in funzione della complessità della struttura.

Quantità protezionistiche e modalità operative

Successivamente alla pubblicazione dell'ICRP n. 26 (1977) l'ICRU (1985, 1993b) ha definito una serie di quantità operative per il monitoraggio dosimetrico ambientale e individuale. Per la valutazione della dose individuale è stata definita l'*equivalente di dose personale* $H_p(d)$ (ICRP Publication 74). Questa quantità, adottata anche nella legislazione italiana (All IV, comma 0.3 lettera h, del D.Lgs. 241/00), rappresenta la dose equivalente nei tessuti molli, a una profondità appropriata, sotto un punto determinato della superficie cutanea. Per quanto riguarda mani, avambracci e pelle viene considerata una profondità di 0,07 mm ($H_p(0,07)$). Per quanto riguarda invece il dosimetro posto sulla superficie del torace viene frequentemente considerata una profondità di 10 mm e la dose equivalente per questa profondità viene indicata con $H_p(10)$. Queste quantità, pur non essendo direttamente misurabili, sono calcolabili qualora si conoscano le condizioni di irradiazione (fluenza, ϕ ; kerma in aria, K_a ; energia della radiazione) (ICRU Report N. 74) e sono rilevabili facendo uso dei tradizionali dosimetri personali (film-badge, TLD, EPD).

Dosimetria personale: rivelatori e determinazione della dose efficace

I rivelatori impiegati per la dosimetria personale possono essere di diverso tipo ma, non essendo negli scopi del presente lavoro una descrizione dettagliata delle loro caratteristiche, quelli che verranno considerati sono sostanzialmente due: dosimetri con rivelatore a pellicola fotografica (*film-badge*) e dosimetri con rivelatore a termoluminescenza (TLD). I risultati vengono solitamente espressi in μSv in termini di $H_p(10)$ e $H_p(0,07)$. Per il cristallino il valore della dose equivalente può essere fornito in termini di $H_p(3)$.

I dosimetri a *film* vengono comunemente impiegati per la valutazione della dose a livello del tronco; i dosimetri a termoluminescenza, essendo di piccole dimensioni, possono facilmente essere inseriti in anelli, bracciali per polso o fasce per la fronte (rilevamento della dose al cristallino), o addirittura in "puntali", per la misura della dose ai polpastrelli..

In una struttura ospedaliera la diversificazione delle pratiche svolte in ciascun reparto espone a campi di radiazione differenti il personale di un reparto rispetto a un altro. Per alcuni, infatti, l'esposizione in campi di radiazione non uniformi in luogo di campi quasi uniformi comporta di per sé dosi diverse per le varie parti del corpo. La determinazione della dose efficace, dovrà quindi tenere conto, con opportuni fattori di peso, della disomogeneità del campo o della sua uniformità. La valutazione dell'esposizione a un campo non uniforme può essere effettuata fornendo il personale di più dosimetri. L'NCRP (*National Council on*

Radiation Protection and Measurements) nelle pubblicazioni n.122 e n. 133 consiglia di utilizzare opportuni fattori di peso per passare dalla dose equivalente personale alla dose efficace in tutti i casi in cui ci sia l'esigenza di impiegare più dosimetri. Nella Tabella 1 sono riportati alcuni degli algoritmi proposti con i relativi coefficienti di peso.

Struttura del database

L'informatizzazione delle valutazioni della dose in un anno solare può essere effettuata facendo uso di un opportuno *database* dotato di funzioni di calcolo. Le informazioni necessarie a tal fine sono: dose efficace; dose equivalente al braccio, alla mano, al cristallino e, se le condizioni operative lo richiedono, ai polpastrelli. Tali dati possono essere quindi elaborati e analizzati per fornire valutazioni semestrali, annuali e in termini di un anno solare. Il programma predisposto a tale scopo è composto di due parti: la prima di calcolo della dose efficace e delle dosi equivalenti, la seconda di calcolo dei valori in un anno solare.

Per il calcolo della dose efficace è necessario fornire informazioni in merito alla tipologia delle pratiche svolte e alla frequenza con la quale vengono effettuate le valutazioni. La prima informazione viene fornita indicando il Reparto di appartenenza del lavoratore, la seconda indicando se la lettura dei dosimetri personali viene effettuata mensilmente o trimestralmente. Il programma si presenta all'utilizzatore mediante una finestra di controllo (Figura 2) grazie alla quale è possibile migrare attraverso tabelle e grafici riassuntivi.

Tipo di radiazione e attività	Dose efficace
RX / diagnostica	$D_{eff} = 0,5H^T(10) + 0,05H^B(10)$
γ Medicina Nucleare Brachiterapia	$D_{eff} = 0,9H^T(10)$

Tabella 1: Coefficienti di conversione per il calcolo della dose efficace a partire dalla dose equivalente. Con abuso di notazione, in apice, è indicato il riferimento del dosimetro (T = torace, B= braccio).

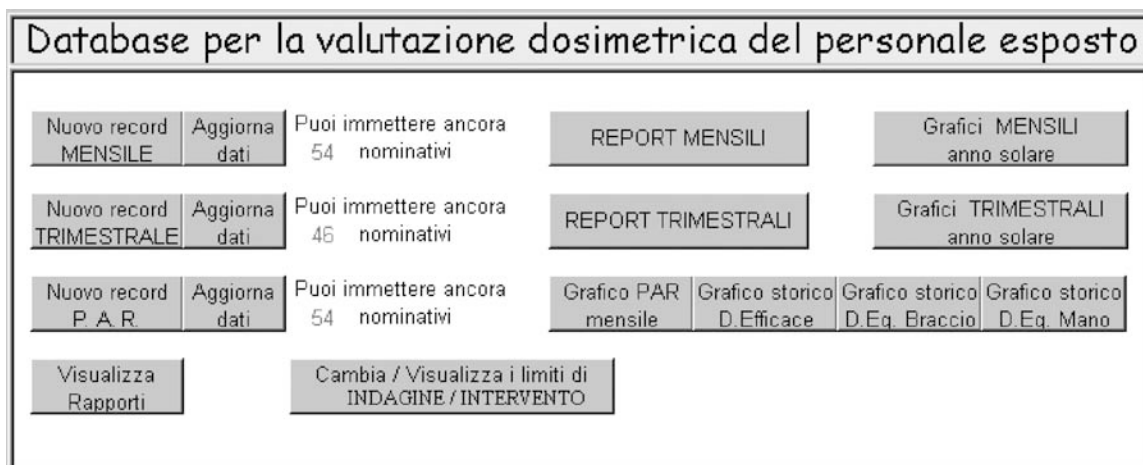


Figura 2 : Finestra di controllo. A sinistra si trovano i pulsanti “Nuovo record ...” che consentono l’inserimento di nuovi lavoratori esposti e quelli “Aggiorna dati” per l’immissione dei nuovi dati dosimetrici. A destra si trovano i pulsanti per la migrazione alle tabelle e ai grafici. In basso il programma consente la visualizzazione e, se necessario, variazione dei livelli di indagine e di intervento.



Figura 3 : Finestra di inserimento nuovo nominativo

L’inserimento di un nuovo nominativo avviene mediante la finestra di dialogo rappresentata nella Figura 3. L’utente deve indicare, oltre alla cadenza dei controlli, il reparto di appartenenza, il tipo di classificazione, i dosimetri impiegati e il nominativo del lavoratore.

Il database, in funzione dei dati inseriti, mediante dei cicli *IF* concatenati, sceglie l’algoritmo e i coefficienti di peso appropriati. I risultati ottenuti dal calcolo vengono inviati a un archivio e a un “selettore”. Il primo memorizza il dato consentendo un monitoraggio “storico”, il secondo definisce il successivo percorso dei dati.

Per l’individuazione della dose nell’anno

solare, lo strumento che occorre è quello che gli informatici definiscono *shift register*. Il processo è concettualmente molto semplice: il programma, in base alla data di sistema o a quella immessa dall’utente, somma i valori della dose efficace e delle dosi equivalenti degli ultimi 12 mesi. Il selettore infatti, in funzione della periodicità del controllo (mensile o trimestrale), invia l’informazione a un registro a scorrimento che può contenere, rispettivamente, solamente gli ultimi 12 o 4 dati. I dati archiviati nei due registri sono quindi inviati a un sommatore che fornisce in uscita la somma delle dosi efficaci personali e delle dosi equivalenti nell’ultimo anno solare.

I registri a scorrimento sono stati generati mediante l'impiego di cicli *IF*. In particolare il ciclo fornisce un valore nullo quando la differenza tra la data di sistema e quella relativa al periodo di controllo

supera i 365 giorni, altrimenti esplicita il valore ottenuto dall'algoritmo identificato dalle caratteristiche del lavoratore.

Il diagramma di flusso del programma è rappresentato nella Figura 4.

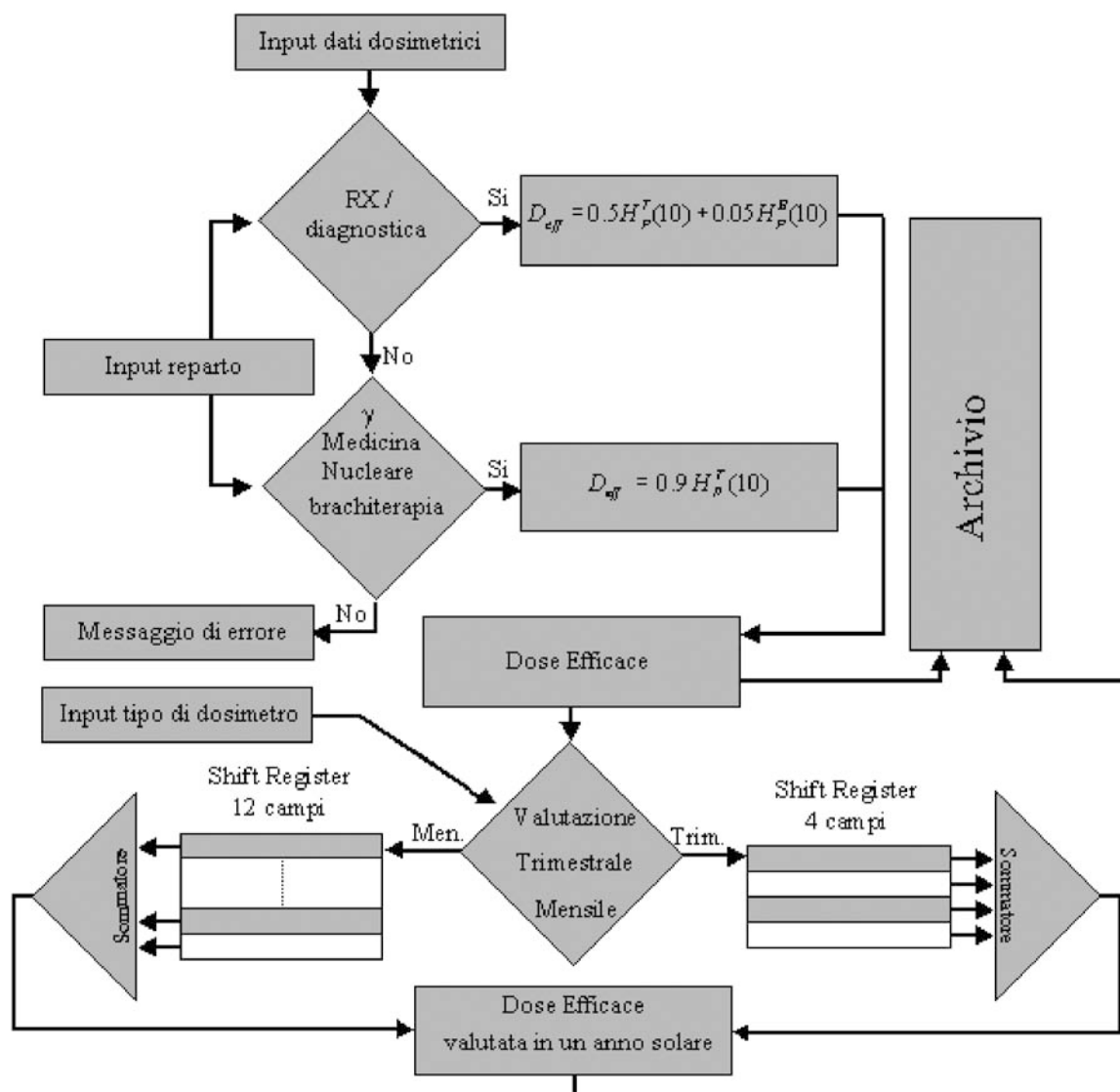


Figura 4: Diagramma di flusso del database per la valutazione delle dosi efficaci e delle dosi equivalenti

La logica dello schema a blocchi riportato è applicata indifferentemente a tutto il personale esposto. La maschera di immissione dati è rappresentata nella Figura 5 e prevede l'inserimento di cinque campi *identificativi* e di tre campi *dati*. I campi identificativi servono alla definizione dei coefficienti di peso da impiegare per il calcolo della dose efficace. I campi dati, invece, costituiscono i valori dosimetrici da inserire negli algoritmi di calcolo.

Tra i campi identificativi si trovano: *reparto* di appartenenza, *nominativo* del lavoratore, *classificazione* (categoria A/B), *monitor* e *posizione del dosimetro*. Il campo denominato *monitor* è stato introdotto per identificare il personale esposto che svolge pratiche ad alto rischio di irraggiamento (in seguito PAR). Per tali lavoratori, indicati nella Figura 5 con la lettera "S", nell'ottica dell'ottimizzazione, sono stati previsti livelli di indagine e di intervento, rispettiva-

Reparto	Nominativo	Categoria	Monitor	Posizione dosimetro	1-Apr-06 μGy	1-May-06 μGy
XXXX	XXXXXXXXXX	A	S	TORACE	0	0
				BRACCIO	90	1200
				MANO	0	700
XXXX	XXXXXXXXXX	A	N	TORACE	20	0
				BRACCIO	150	0
				MANO	150	0
				TORACE	0	0

Figura 5: Maschera per l'immissione dei dati. Sulla sinistra i campi per l'identificazione del lavoratore (campi identificativi), sulla destra i campi per l'inserimento dei valori dosimetrici (campi dati). Il campo identificativo *monitor* è stato introdotto per identificare il personale esposto che svolge pratiche ad alto rischio di irraggiamento (PAR)

mente pari a 1/36 e 1/12 dei limiti di dose annuali. Per i restanti lavoratori esposti, indicati nella Figura 5 con la lettera "N", i livelli di indagine e di intervento sono stati rispettivamente posti al 50% e al 75%. L'ultimo campo è di tipo interattivo: il programma interpreta la voce indicata al suo interno al fine di indirizzare il calcolo della dose efficace personale verso l'opportuno algoritmo. In funzione dell'ultimo campo inserito, il programma richiede l'immissione dei rispettivi dati dosimetrici come dose efficace e dosi equivalenti a braccio, mano o cristallino. Le dosi sono espresse in μGy sfruttando i dati forniti dal Servizio di Dosimetria.

Le maschere di *output* sono di due tipi: tabella e grafico. La tabella, di tipo interat-

tivo, consente la selezione di particolari campi (reparto di appartenenza, tipo di classificazione, dose efficace e dosi equivalenti a mano/braccio/cristallino) in modo da ottenere esclusivamente le informazioni richieste. Il grafico, anch'esso di tipo interattivo, consente di visualizzare l'andamento delle dosi in funzione di particolari filtri richiesti dall'utilizzatore sui campi da visualizzare.

La tabella di *output*, riportata nella Figura 6, fornisce informazioni su tre differenti campi principali: *dose nell'anno solare*, *dose percentuale* e *valutazione*.

Le bandiere presenti ai lati di ogni campo consentono di selezionare esclusivamente un particolare reparto, nominativo, categoria, etc... Informazioni seconda-

Torna al Menù							
Grafico							
Reparto	Nominativo	Categoria	Monitor	Rilevazione	mSv	% per cat.	Valutazione
XXXXX	XXXXXXX	A	N	Tutto	0.06	0.3%	OK
XXXXX	XXXXXXX	A	N	Dose Eff.	4.84	1.0%	OK
XXXXX	XXXXXXX	A	N	Dose eq. Braccio	4.90	1.0%	OK
XXXXX	XXXXXXX	A	S	Dose eq. Mano	0.14	0.7%	OK
XXXXX	XXXXXXX	A	S	Dose eq. Braccio	0.70	0.1%	OK
XXXXX	XXXXXXX	A	S	Dose eq. Mano	5.45	1.1%	OK
XXXXX	XXXXXXX	A	N	Dose Eff.	0.53	2.6%	OK
XXXXX	XXXXXXX	A	N	Dose eq. Braccio	11.88	2.4%	OK
XXXXX	XXXXXXX	A	N	Dose eq. Mano	15.40	3.1%	OK

Figura 6: Maschera di *output* per la registrazione e il monitoraggio dei dati. I primi quattro campi forniscono un riepilogo dei dati identificativi del lavoratore, il quinto il tipo di valutazione e i successivi tre sono il risultato degli algoritmi e delle restrizioni applicate.

rie come la dose nel primo semestre legale, la dose nel secondo semestre legale e la dose nell'anno legale, non sono direttamente accessibili dalla maschera principale, ma possono essere visionate semplicemente.

I campi “% per categoria” e “*valutazione*”, finalizzati all'ottimizzazione della radioprotezione e all'adozione, se necessario, di provvedimenti cautelativi, restituiscono una valutazione, percentuale e visiva rispettivamente, funzione del limite di dose per la categoria alla quale il lavoratore afferisce. Il campo “*valutazione*” ha la funzione di selettore a soglia multipla. Il selettore, in questo caso, ha il compito di confrontare il livello di dose nell'anno solare con due differenti livelli di soglia, quello di “indagine” e quello di “intervento” rispettivamente impostati al 50% e al 75% dei limiti di dose previsti dall'All. III del D.Lgs 241/00 e riportate nella Tabella 2.

Categoria A	Dose efficace	20 mSv
	D. eq. Mano	500 mSv
	D. eq. Cristallino	150 mSv
Categoria B	Dose efficace	6 mSv
	D. eq. Mano	50 mSv
	D. eq. Cristallino	150 mSv

Tabella 2: Valori dei limiti di dose in un anno solare per i lavoratori esposti indicati dall'All. III D.Lgs. 241/00.

Superati tali valori, il programma evidenzia il nominativo in modo da rendere più semplice la sua individuazione nell'elenco.

Il grafico di *output*, rappresentato nella Figura 7, conservando le stesse possibilità di restrizione dei campi della tabella, consente l'immediata individuazione dei lavoratori che oltrepassano i livelli di soglia

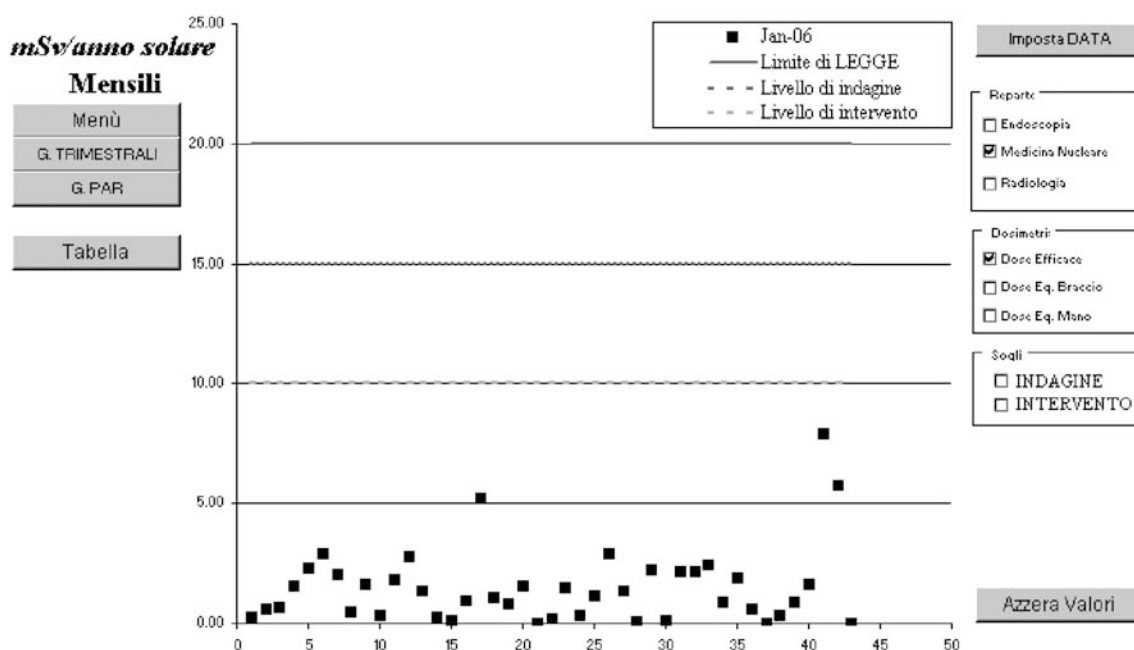


Figura 7: Grafico interattivo di *output*. In ascisse è riportato il numero identificativo del lavoratore, in ordinate la dose, espressa in mSv, assorbita nell'anno solare. Sulla destra è possibile cambiare le modalità di visualizzazione in funzione del reparto, del tipo di visualizzazione o del superamento dei livelli di indagine o di intervento.

scelti. In ascisse è riportato il numero identificativo del lavoratore, in ordinate la dose, espressa in mSv, assorbita in un anno solare. Sulla destra è possibile cambiare le modalità di visualizzazione in funzione del reparto, del tipo di visualizzazione o del superamento dei livelli di indagine o di intervento.

Ottimizzazione della radioprotezione

La possibilità di disporre dei valori dosimetrici in forma informatizzata per tutto il personale sottoposto a sorveglianza fisica, consente la facile individuazione di procedure errate che causano l'assorbimento di dosi eccessive da parte del lavoratore. Nell'ambito delle procedure di ottimizzazione della radioprotezione e delle pratiche svolte, si è pensato di effettuare controlli del *database* più dettagliati (mensili) su tutti i medici, tecnici e radiochimici della Divisione di Medicina Nucleare e su tutti i medici e infermieri addetti all'esecuzione di procedure di radiologia interventistica, identificando in essi il personale ad alto rischio (PAR). A tale scopo, i livelli di indagine e di intervento sono stati rispettiva-

mente posti a 1/36 e 1/12 dei limiti di dose annua. Il programma è stato quindi fornito di un monitoraggio mensile e di uno "storico" al fine di controllare l'andamento delle dosi assorbite da questi lavoratori, mensilmente e in funzione del tempo rispettivamente. Nella Figura 8 è riportato, a titolo di esempio, il grafico che indica il numero di lavoratori che hanno superato le soglie di indagine o di intervento dal gennaio 2005 ad oggi.

Dal grafico si osserva che dal Giugno 2005 ad oggi si è avuta una diminuzione del numero di lavoratori che hanno superato il livello di indagine per quanto concerne la dose equivalente alle mani. Questo andamento mostra un miglioramento della attività svolta dal personale e indica parallelamente la diminuzione della dose equivalente alle mani.

Il programma offre, in questo contesto, la possibilità di monitorare gli andamenti storici di: dose efficace e dose equivalente a braccio, mano e cristallino, nonché i rispettivi livelli di dose del personale ad alto rischio.

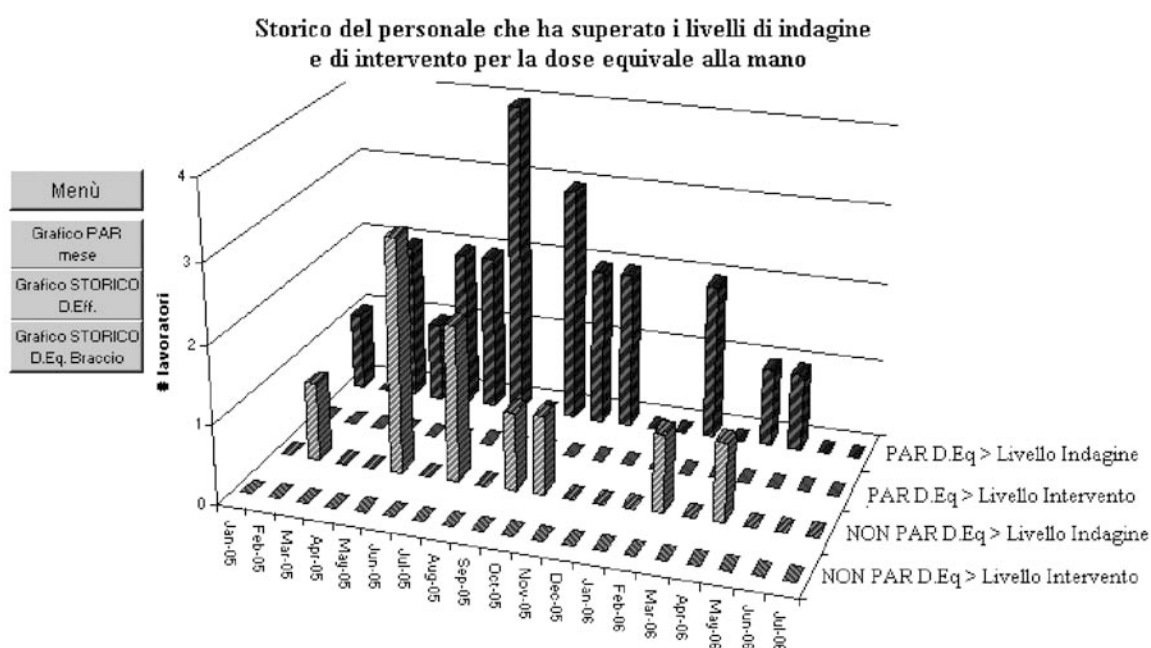
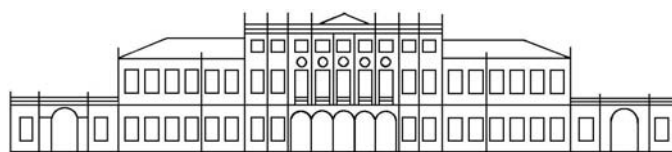


Figura 8 : Grafico "storico" relativo al numero di lavoratori che hanno superato i livelli di Indagine e/o di Intervento. Nel diagramma vengono rappresentati tutti i dipendenti della struttura differenziando quelli ad alto rischio (PAR) rispetto a quelli semplicemente esposti

Conclusioni

Le potenzialità di questo programma risiedono nella possibilità di utilizzare un comunissimo foglio di calcolo per ottenere un monitoraggio completo della dosimetria personale. I dati archiviati sono sistemati in ordine alfabetico e per reparto, consentendo successive elaborazioni e analisi statistiche sulla storia dosimetrica di un intero reparto, di ogni singolo lavoratore e dell'in-

tero Istituto. L'impiego di un tale programma da parte dell'esperto qualificato, oltre a facilitare il compito di comunicazione e conservazione dei dati dosimetrici, può rientrare in un processo di ottimizzazione della radioprotezione mediante l'ausilio di grafici e istogrammi che mostrano l'andamento della dose assorbita dai lavoratori durante tutto l'arco del loro periodo lavorativo.



Scuola P. Caldirola

Corsi previsti dalla Scuola per il 2007

LA RADIOPROTEZIONE DEI LAVORATORI E DELLA POPOLAZIONE: ASPETTI RILEVANTI CONNESSI ALLE ATTIVITÀ SANITARIE: II EDIZ. 2007

Sede: Firenze

Data indicativa: gennaio-febbraio 2007

Responsabile Scientifico: A. Torresin

Coordinatori Scientifici: C. Gori, G. Pedrolì

OTTIMIZZAZIONE E DOSIMETRIA NELLE PRATICHE SPECIALI: RADIOLOGIA PEDIATRICA E INTERVENTISTICA, RADIOTERAPIA, TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA, SCREENING RADIOLOGICO

Data indicativa: primavera 2007

Responsabile Scientifico: A. Torresin

Coordiatore Scientifico: R. Padovani

LA RADIOPROTEZIONE DEI LAVORATORI E DELLA POPOLAZIONE: ASPETTI RILEVANTI CONNESSI ALLE ATTIVITÀ SANITARIE: III EDIZ. 2007

Sede: Napoli

Data indicativa: tarda primavera 2007

Responsabile Scientifico: A. Torresin

Coordinatori Scientifici: P. Indovina, G. Pedrolì

Riassunti delle Tesi di Specializzazione discusse presso l'Università degli Studi di Milano Sessione estiva 2006

GLI EFFETTI DELLE INCERTEZZE DI RANGE NELLA TERAPIA COI PROTONI: POTENZIALI CAUSE E POSSIBILI SOLUZIONI

FRANCESCA ALBERTINI

Relatore: Prof. Ettore Gadioli
Correlatori: PD Dr Antony J. Lomax,
Dr.ssa Alessandra Bolsi

1) INTRODUZIONE

La radioterapia con fasci di protoni e tecnica *spot scanning* è utilizzata per trattare pazienti all'Istituto Paul Scherrer (PSI) dal 1996 [5]. Questa tecnica, sfruttando le proprietà fisiche dei protoni, permette di posizionare in 3D il picco di Bragg del fascio all'interno del volume bersaglio. Infatti i protoni, essendo particelle cariche, possono essere focalizzati e deviati facilmente tramite l'azione di campi magnetici. Ciò, unito ad un movimento ortogonale del lettino del paziente, permette di distribuire il fascio lungo un piano; infine la terza dimensione è ottenuta attraverso l'inserzione meccanica di sottili lastre di polietilene (*Range Shifters*, RS) posizionate immediatamente prima della superficie del paziente, che variano la massima profondità raggiunta dal fascio di protoni.

La distribuzione di dose si ottiene sovrapponendo in 3D i singoli fascetti di protoni di tipo *pencil beam*. Il loro peso è ottimizzato in modo da ottenere una distribuzione di dose uniforme all'interno del volume bersaglio (PTV), per ogni campo utilizzato [8][9]; il piano complessivo è dato da una somma di distribuzioni di dose omogenee.

Nel 1999 è stato introdotto l'uso della terapia coi protoni e modulazione di intensità (IMPT) [2][3] per ottenere distribuzioni di dose altamente conformazionali per bersagli complessi (i.e. volumi circondanti la spina dorsale). In questa tecnica, che è l'analogo dell'IMRT (*intensity modulated radiotherapy*) per il mondo fotonico, il processo di ottimizzazione permette di combinare diversi fasci di protoni, singolarmente disomogenei, in modo da rilasciare al volume bersaglio una

dose omogenea. Il piano applicato è dato pertanto da una somma di distribuzioni di dose disomogenee.

1a) Sorgenti di incertezze nel calcolo del *range*

La precisione ottenuta in radioterapia con un fascio di protoni dipende fortemente dall'esattezza della posizione del picco di Bragg in profondità: infatti la curva di dose in profondità è caratterizzata da un gradiente molto ripido a fine *range* e pertanto un errore nella posizione del picco può risultare in un sovra-dosaggio di un organo critico.

È necessaria quindi un'analisi dei fattori più importanti in grado di influenzare la posizione del picco e di conseguenza il calcolo della distribuzione di dose.

Il *range* acqua equivalente (WER) dei protoni, e di conseguenza la posizione del picco, dipende dall'energia iniziale del fascio e dall'integrale del potere frenante (SP) lungo la direzione d'incidenza del fascio. Il potere frenante si ottiene convertendo le *Hounsfield Unit* (HU) di immagini assiali tomografiche (TAC), attraverso un'adeguata curva di calibrazione HU-SP.

Diverse possono essere le sorgenti di incertezza del *range*, le principali sono elencate di seguito:

1. L'utilizzo di un'errata curva di calibrazione: questo provoca un errore di conversione HU-SP;
2. La presenza di artefatti causati dall'indurimento del fascio: essi possono modificare direttamente i valori di HU, in particolare modo per i materiali ad alto Z.
3. La presenza di errori nel sistema di distribuzioni del fascio: un errore nella valutazione dell'energia iniziale del fascio causa uno spostamento sistematico del picco di Bragg.
4. Errori di posizionamento del paziente (*set-up*): una variazione nella posizione del paziente può influenzare la composizione e lo spessore del tessuto attraversato dal fascio, modificando quindi la

distribuzione di dose in profondità.

5. Movimento respiratorio e movimento degli organi interni;
6. Variazione anatomiche del paziente durante la radioterapia;
7. Presenza di impianti di metallo e dei relativi artefatti di ricostruzione nelle immagini TAC: rendono più difficile la definizione del target e perturbano le HU con conseguenze sul calcolo del range.

1b) Scopo del lavoro

Le prime quattro cause di incertezza del range sono state ampiamente discusse in letteratura, e sono monitorate al PSI attraverso un adeguato sistema di controllo di qualità.

Il punto 5 è considerato in quanto al PSI si trattano pazienti con tumori relativamente fissi (per es. tumori cerebrali o cordomi e condrosarcomi della colonna vertebrale) in modo da ridurre al minimo l'effetto del movimento degli organi interni. Inoltre, per limitare l'effetto del movimento respiratorio, i pazienti con tumori lungo la colonna vertebrale sono trattati in posizione prona, utilizzando fasci con angoli incidenti solo posteriormente in modo quasi parallelo al movimento respiratorio. In questo modo il calcolo del range risulta poco influenzato dal respiro del paziente, dato che la quantità di tessuto attraversata dai fasci incidenti è praticamente invariata, e l'unica differenza risulta essere la quantità di aria (*air-gap*) tra la superficie del paziente ed i RS che non influisce sul calcolo del range [7].

In questo lavoro di tesi ci siamo occupati di descrivere i problemi potenziali derivanti dalle ultime due fonti di incertezza, vale a dire i cambiamenti dell'anatomia del paziente e i problemi dovuti alla presenza del metallo. Inoltre, abbiamo altresì studiato delle possibili soluzioni per affrontare questi problemi molto diversi tra loro.

2) VARIAZIONI ANATOMICHE DEL PAZIENTE IN CORSO DI TERAPIA

2a) Materiali e metodi

Abbiamo analizzato due pazienti trattati al PSI nel 2004: un bambino di 8 anni con un osteosarcoma del sacro e un adulto di 55

anni con un cordoma nella stessa regione.

Per entrambi è stata acquisita una TAC di pianificazione con slices di 3 mm di spessore e con dimensione dei pixel di 1.9 mm. Il protocollo di trattamento prevedeva il rilascio al PTV di una dose di 70 CGE¹ (*cobalt gray equivalent*) e di 74 CGE rispettivamente per il bambino e per l'adulto, con sessioni di 2 CGE/giorno e un valore di tolleranza alla CE di 64 CGE. Per entrambi i pazienti la prima parte del trattamento (fino a 46-48 CGE) prevedeva l'irradiazione omogenea di tutto il volume bersaglio mentre la seconda parte prevedeva l'utilizzo di un piano IMPT nella configurazione 'a ciambella' (*doughnut shaped IMPT*) atto a creare un 'buco di dose' attorno alla cauda equina (CE), in modo da riuscire a risparmiare quest'organo a rischio (e.g. Fig 1) [7]. La configurazione 'a ciambella' permette infatti di massimizzare la copertura del PTV risparmiando contemporaneamente la CE e rilasciando la minor dose possibile alle strutture circondanti il bersaglio. Le analisi successive sono tutte fatte considerando solo il piano IMPT.

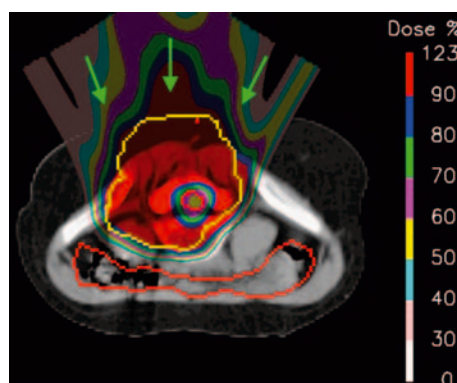


Fig 1 Esempio di piano IMPT nella configurazione 'a ciambella' applicato al bambino: le direzioni di incidenza dei 3 fasci utilizzati sono indicate dalle frecce verdi. La linea gialla definisce il PTV, le linee rosse gli organi a rischio (CE e intestino). Si noti il buco di dose attorno alla CE. Il piano è normalizzato alla dose media nella parte di volume bersaglio non sovrapposta agli organi a rischio.

In corso di terapia abbiamo osservato delle variazioni di peso significative, rispettivamente un aumento (+1.5 kg) per il bambino e una diminuzione (-8 kg) per l'adulto, che ci hanno spinto immediatamente ad

¹ La prescrizione di dose è espresso in CGE, mentre la dose fisica rilasciata e calcolata assumendo l'efficacia radiobiologica (RBE) uguale a 1.1.

acquisire per entrambi una nuova TAC di pianificazione per poter continuare la terapia e, in un secondo momento, a valutare le possibili conseguenze che tali variazioni anatomiche avrebbero potuto avere sulla distribuzione di dose. A questo proposito per entrambi i pazienti la nuova TAC è stata spostata rispetto a quella precedente in modo da garantire la sovrapposizione delle strutture ossee. Quando le ossa coincidono le differenze visibili tra le due TAC sono imputabili solo a una diversa quantità di massa grassa. Per entrambi i pazienti abbiamo confrontato il piano nominale calcolato sulla TAC di pianificazione, con un nuovo piano ri-calcolato, (ma non ri-ottimizzato) sulla nuova TAC, cioè a seguito delle variazioni di peso. Il confronto fra i piani è stato realizzato visivamente e confrontando gli istogrammi dose-volume (DVHs).

2b) Risultati

Le variazioni di peso, e di conseguenza l'aumento e la diminuzione del tessuto grasso, modificano la WER dei punti nel volume bersaglio e nella cauda equina rispetto a quelli calcolati nella TAC nominale (differenze in densità fino a 16 mm per il volume bersaglio e fino a 13 mm per la cauda equina). Ci aspettiamo quindi che queste differenze possano compromettere la distribuzione di dose e in particolare spostare la posizione del 'buco di dose' aumentando la dose rilasciata alla CE.

Da un confronto tra i piani risulta invece che la posizione del 'buco di dose' resta sostanzialmente invariata e l'effetto della variazione di range si traduce in un allargamento o un restringimento del 'buco di dose' rispettivamente per un aumento o una diminuzione di peso. Questo si può spiegare andando ad analizzare in dettaglio il modo in cui le distribuzioni di dose dei singoli fasci si sommano per creare un piano IMPT. Per creare il 'buco di dose' attorno alla CE, per ciascun fascio incidente i *pencil beam* si fermano sulla superficie prossimale della CE e non la oltrepassano mai. Quando il paziente aumenta di peso, ciascun picco di Bragg, a causa della massa extra da attraversare, raggiunge una profondità minore rispetto a quella calcolata per la TAC nominale. La compo-

sizione dei diversi picchi di Bragg porta ad un ritiro della distribuzione di dose verso la superficie del paziente, e questo risulta in una espansione del 'buco di dose'. Un ragionamento analogo, con le opportune modifiche, può essere applicato nel caso in cui il paziente diminuisce di peso.

Per entrambi i pazienti abbiamo trovato delle differenze inferiori a quelle attese (vedi Tab 1) sia in termini di copertura del PTV (differenza del 6% nel V90%²), che per quanto riguarda il risparmio della cauda equina (CE) (differenza nella dose max del 2%).

2c) Terapia coi protoni 'range adaptive': una possibile soluzione

Questo studio ha mostrato una sorprendente robustezza dei piani IMPT per sostanziali variazioni di range per pazienti trattati nelle regione lombare, tuttavia, dato il numero limitato di casi studiati, i risultati potrebbero risultare essere paziente-dipendenti e di conseguenza abbiamo altresì cercato una soluzione per affrontare questo tipo di variazioni anatomiche. Abbiamo quindi introdotto il concetto di terapia coi protoni *range adaptive*, andando a sfruttare la possibilità offerta dalla tecnica *spot-scanning* di adattare il range dei protoni a variazioni di densità.

Come già detto nell'introduzione, la posizione in profondità del picco di Bragg è regolata dall'inserimento automatico di sottili lastre di polietilene. Una correzione in densità si ottiene modificando il *range* del fascio, variando quindi in modo adeguato il numero dei RS inseriti. Per esempio, se per un particolare picco di Bragg, si trova che la differenza in densità tra le 2 TAC è di 1 cm, allora la correzione migliore si ottiene sommando (o sottraendo) al *set* di lastre iniziali 2 RS (lo spessore acqua equivalente di 1 RS è di 0.4595 cm). Per entrambi i pazienti abbiamo quindi calcolato per ogni picco di Bragg la correzione da applicare al *set* di RS originale e abbiamo quindi ri-calcolato (ma non ri-ottimizzato) il piano nominale sulla nuova TAC, acquisita a seguito della variazione di peso, applicando la correzione trovata. Per entrambi i pazienti abbiamo confrontato il nuovo piano (adattato) con quello nominale. I risultati sono riportati in Tab 1.

² V90% è definito come la percentuale di volume che riceve almeno il 90% della dose prescritta; D98% è definito come la dose percentuale rilasciata almeno al 98% del volume analizzato[12][13]

		CE		PTV		
		max	mean	D _{98%}	V _{90%}	mean
bambino	nominale	74%	30%	49%	77%	95%
	non corretto	76%	29%	45%	71%	93%
	adattato	74%	30%	52%	77%	95%
adulto	nominale	66%	40%	55%	90%	98%
	non corretto	66%	41%	55%	89%	98%
	adattato	67%	40%	57%	90%	98%

Tab 1 Per entrambi i pazienti sono riportati i risultati per la CE (valore di dose medio e massimo) e per il PTV (valore di dose medio, V90%, D98%) per il piano nominale, il piano solo ri-calcolato sulla nuova TAC (non corretto) ed il piano ri-calcolato correggendo per le variazioni in range (adattato). I valori sono espressi in dose percentuale; per il piano nominale un valore di 100% corrisponde alla dose media nella parte di volume bersaglio non sovrapposta gli organi a rischio.

I risultati ottenuti applicando la correzione per il range sono risultati molto incoraggianti: abbiamo infatti ottenuto la stessa copertura del volume bersaglio ed una differenza tra il piano nominale ed il piano ricalcolato inferiore al 1% nella massima dose rilasciata alla CE. Pertanto grazie ai buoni risultati trovati ed alla facile implementazione in pratica di questa tecnica (non è richiesto alcun cambiamento al sistema di rilascio fascio) stiamo pianificando di introdurre per i nuovi pazienti la radioterapia *range adaptive*.

3) PRESENZA DI IMPIANTI DI TITANIO: EFFETTI SULLA DISTRIBUZIONE DI DOSE

In molti casi il trattamento radioterapico coi protoni segue l'intervento chirurgico, che comporta (i.e. per cordomi o condrosarcomi lungo l'asse spinale) la rimozione di una o più

vertebre sede della malattia e l'inserimento di viti di metallo (tipicamente titanio) per stabilizzare la colonna vertebrale. La presenza delle viti, sebbene indispensabile per il paziente, causa considerevoli artefatti di ricostruzione nella TAC utilizzata per il calcolo del piano di trattamento (Fig 2a), e di conseguenza può introdurre delle incertezze significative nel calcolo del *range* dei protoni.

La strategia adottata al PSI per trattare questa coorte di pazienti consiste nel definire e contornare i tessuti anatomici (i.e. tessuti molli) che si trovano in corrispondenza degli artefatti e assegnarli un valore HU medio, ricavato dai valori di HU dei tessuti circostanti (Fig 2b). Con questo lavoro di tesi abbiamo cercato di valutare sia il grado di accuratezza di questa strategia, sia l'effetto del metallo sulla distribuzione di dose con analisi sia su fantoccio che su paziente.

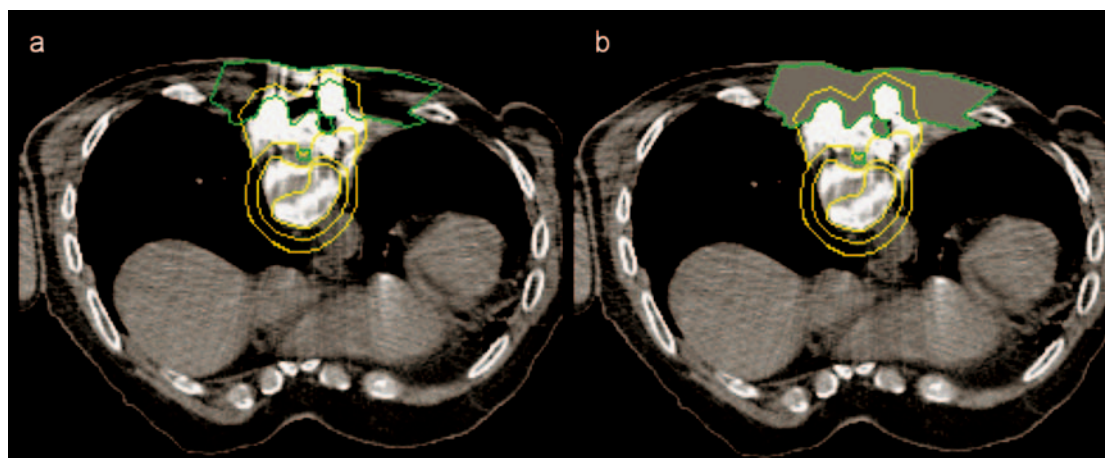


Fig 2 TAC di pianificazione per un paziente di 77 anni trattato per un cordoma. a) Gli artefatti di ricostruzione da metallo sono visibili e sottolineati dalla linea verde; b) stessa sezione assiale ma con la correzione manuale (assegnamento di un valore HU medio) degli artefatti.

3a) Fantoccio Alderson

A tale scopo abbiamo acquisito una TAC di un fantoccio Alderson, a cui sono state inserite tre viti di metallo (*TAC_art*, Fig 3a). Successivamente abbiamo generato una TAC modificata correggendo manualmente per gli artefatti (*TAC_corr*, Fig 3b). Infine abbiamo creato una TAC con metallo ma senza la presenza di artefatti, corrispondente cioè alla situazione reale nel paziente (*TAC_ref*, Fig 3c); quest'ultima TAC è stata ottenuta con una manipolazione di immagini: abbiamo acquisito una TAC senza viti e abbiamo sostituito le HU dei voxel corrispondenti alla posizione dell'impianto di metallo con le HU relative al metallo stesso.

Inizialmente è stata valutata l'accuratezza del calcolo della dose in presenza di metallo

e relativi artefatti nel caso in cui si applichi la correzione manuale utilizzata al PSI. Pertanto abbiamo calcolato sulla *TAC_corr* un piano IMPT a 3 fasci per un volume bersaglio circondante la CE, riproducendo un tipico piano IMPT di forma 'a ciambella' per la regione addominale. Abbiamo quindi ri-calcolato lo stesso piano sulla TAC di riferimento (*TAC_ref*). La differenza tra questi due piani corrisponde in pratica alla differenza tra il piano calcolato ed il piano rilasciato al paziente.

Successivamente, per valutare l'effetto della 'non correzione' per gli artefatti, abbiamo calcolato un nuovo piano, con le stesse direzioni di incidenza del piano precedente, su *TAC_art*, e lo abbiamo confrontato con il rispettivo piano ri-calcolato su *TAC_ref*.

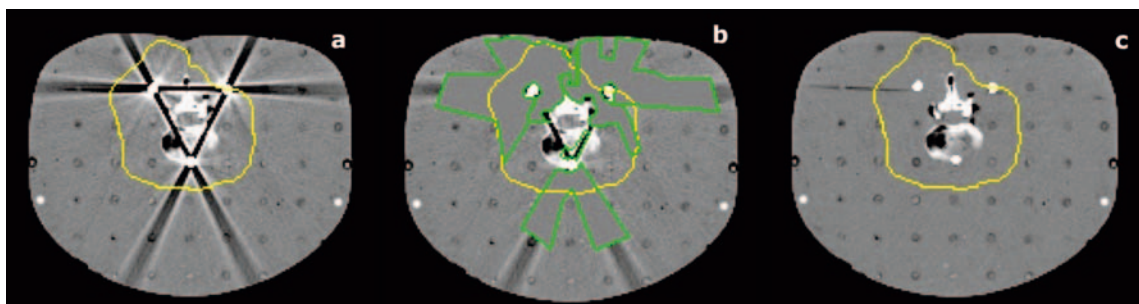


Fig 3 a) *TAC_art*: TAC con 3 viti di metallo e con i relativi artefatti di ricostruzione. La linea gialla definisce il target; b) *TAC_corr*: TAC con gli artefatti definiti (linea verde) e corretti manualmente; c) *TAC_ref*: TAC creata con una manipolazione di immagini: presenza delle 3 viti di metallo e assenza dei relativi artefatti

Un'analisi dei DVH (non riportata di seguito: per dettagli si rimanda alla versione integrale della tesi) per i diversi piani ha mostrato che la correzione degli artefatti riduce in generale le differenze tra piano calcolato e piano applicato. Un'analisi delle differenze delle distribuzioni di dosi³ tra il piano calcola-

to su *TAC_corr* e quello ricalcolato su *TAC_ref* (Fig 4a) e tra il piano calcolato su *TAC_art* e quello ricalcolato su *TAC_ref* (Fig 4b) ha mostrato la presenza di importanti sottodosaggi nella parte distale del target per entrambi i piani ricalcolati su *TAC_ref*.

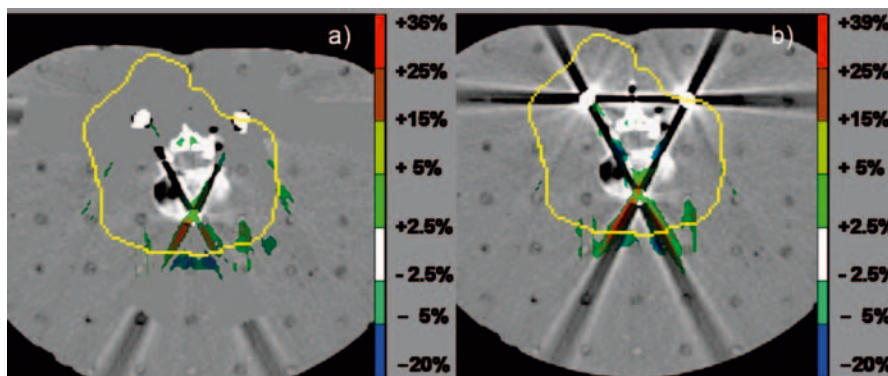


Fig 4 a) differenza nella distribuzione di dose tra il piano calcolato su *TAC_corr* e quello ricalcolato su *TAC_ref*; b) differenza nella distribuzione di dose tra il piano calcolato su *TAC_art* e quello ricalcolato su *TAC_ref*

³ La differenza delle distribuzioni di dose si ottiene sottraendo la matrice della distribuzione di dose, per esempio, del piano calcolato su *TAC_ref* da quello calcolato su *TAC_corr*.

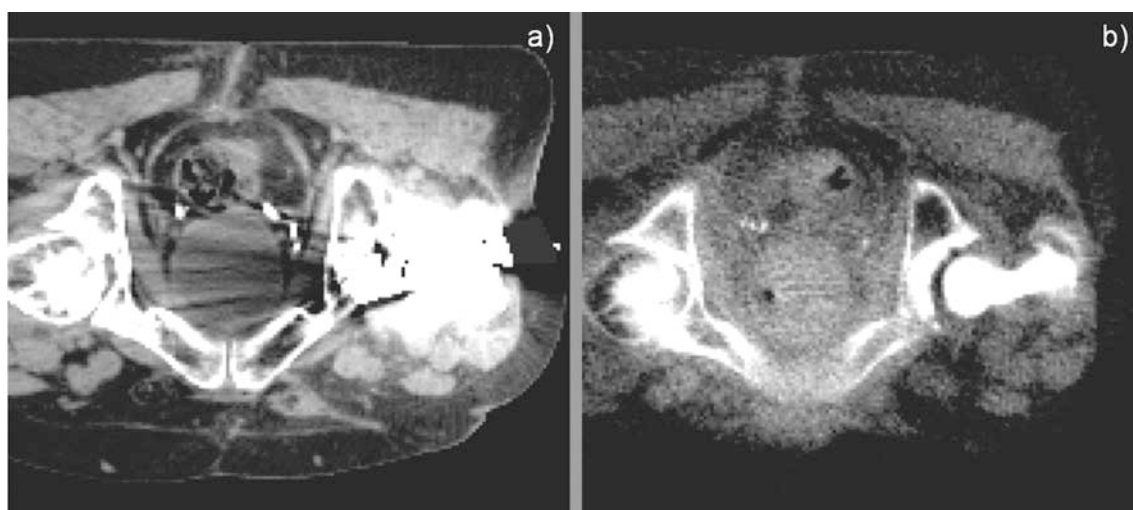
3b) Analisi di immagini MVCT

Lo stesso studio condotto sul fantoccio può essere ripetuto anche su paziente avendo a disposizione immagini acquisite su un'unità di Tomoterapia (MVCT). Questo sistema permette infatti di acquisire immagini MVCT (energia massima per diagnostica di 3.5 MV) per pazienti con viti di metallo che risultano essere senza artefatti, grazie alle proprietà fisiche di interazione con la materia di fotoni con energia nel range del megavoltage [4] (Fig 5).

Per questo studio abbiamo analizzato le immagini MVCT e kVCT di un paziente con

una protesi d'anca trattato al HSR (Milano) per un tumore alla prostata.

Per poter utilizzare le immagini MVCT per calcolare la distribuzione di dose è stato necessario innanzitutto calcolare una curva di calibrazione per convertire i numeri MVCT in SP. A questo proposito abbiamo messo a punto diversi metodi di calibrazione, e ne abbiamo verificato la bontà confrontando diversi piani calcolati sulle immagini kVCT con i rispettivi piani ri-calcolati sulla MVCT, per diversi target creati *ad hoc* in regioni anatomiche dove l'influenza degli artefatti poteva considerarsi trascurabile.



Immagini fornite dall'Ospedale San Raffaele (HSR, Milano)

Fig 5 a) immagine kVCT di un paziente con protesi d'anca (artefatti da metallo chiaramente visibili); b) immagine dello stesso paziente acquisita con una unità di Tomoterapia (evidente l'assenza degli artefatti da metallo).

Abbiamo quindi spostato le immagini MVCT in modo da sovrapporre le strutture ossee con le immagini kVCT.

Successivamente per studiare l'effetto del metallo sulla distribuzione di dose abbiamo calcolato una distribuzione di dose su immagini kVCT per un singolo fascio incidente direttamente sulla protesi d'anca (situazione estrema, Fig 6a). Abbiamo quindi confrontato questo piano con quello ri-calcolato su immagini MVCT (Fig 6c), in modo da valutare la distribuzione di dose che potrebbe essere rilasciata al paziente in un caso reale.

Inoltre, per poter stimare, anche in questo caso, la bontà del protocollo di correzione per gli artefatti adottato al PSI, abbiamo

generato una kVCT modificata (con gli artefatti corretti manualmente) e abbiamo confrontato lo stesso piano discusso sopra, calcolato sulla nuova kVCT (Fig 6b) con quello ri-calcolato sulla MVCT (Fig 6d).

Un confronto tra i piani mostra (Fig 6) che la presenza del metallo (in funzione della posizione e della dimensione) introduce delle differenze importanti tra dose calcolata e dose rilasciata: in particolare si è calcolata una riduzione del valore di V90% del PTV anche fino al 18%. La correzione manuale per gli artefatti, secondo il protocollo adottato al PSI, riduce, ma non azzerà, le differenze tra distribuzione di dose calcolata e quella rilasciata (differenze fino al 7% nel valore di V90% del PTV).

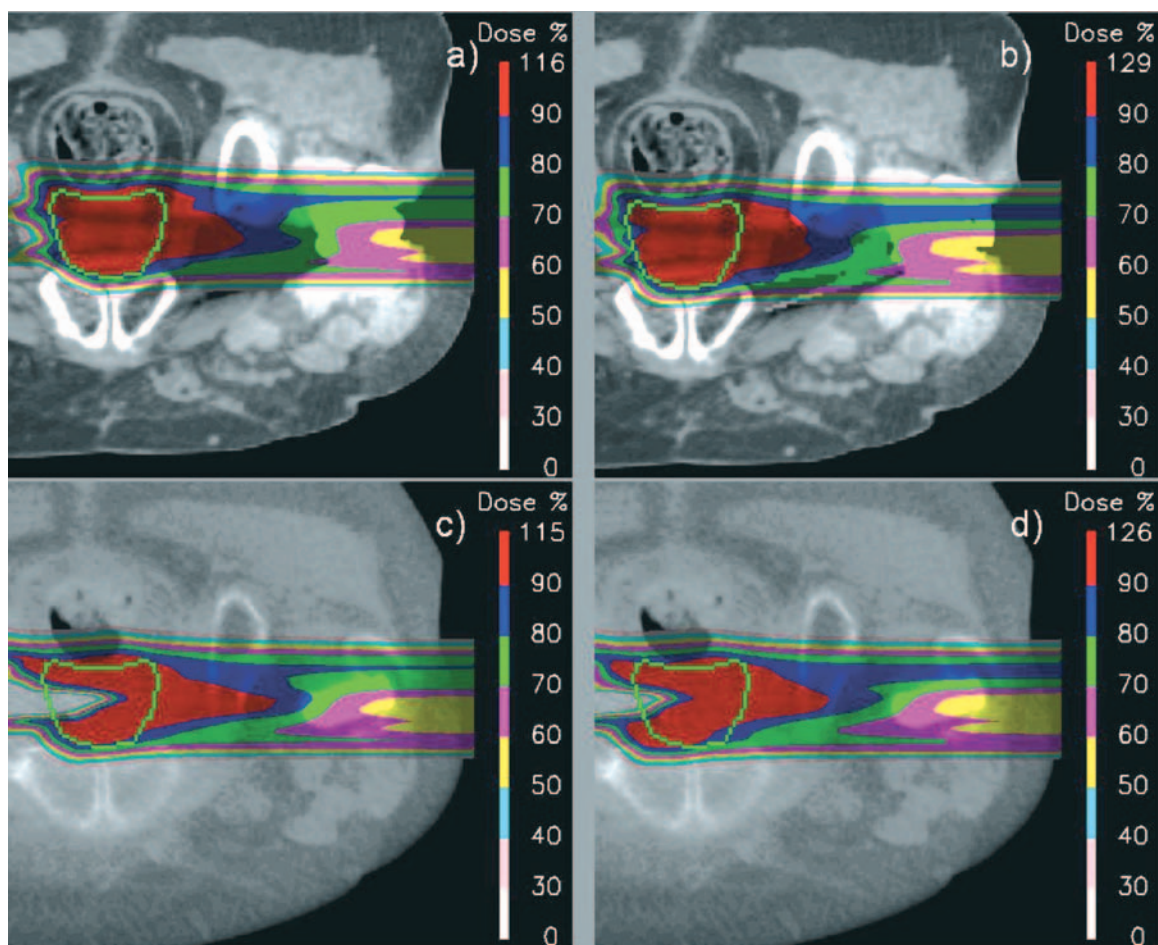


Fig 6 a) distribuzione di dose per un fascio incidente direttamente sul metallo calcolata e ottimizzata su immagini kVCT senza correzioni per artefatti (PTV indicato dal contorno verde); c) stesso piano ri-calcolato su immagini MVCT. b) distribuzione di dose per un fascio incidente direttamente sul metallo calcolata e ottimizzata su immagini kVCT precedentemente corrette, secondo la strategia del PSI, per gli artefatti; d) stesso piano ri-calcolato su immagini MVCT.

4) DISCUSSIONI E CONCLUSIONI

In questo lavoro di tesi ci siamo concentrati su due aspetti che possono essere critici nella corretta stima del range e, di conseguenza, nel calcolo della dose: vale a dire i cambiamenti nell'anatomia del paziente e la presenza di impianti di metallo.

Abbiamo scoperto che le variazioni di peso per pazienti trattati nell'addome non modificano la distribuzione di dose dei piani IMPT in maniera così critica come ci saremmo potuti aspettare. Tuttavia è utile ricordare che i risultati ottenuti potrebbero essere paziente-dipendenti.

Inoltre abbiamo verificato che la presenza del metallo (a seconda della posizione all'interno del paziente e della sua dimensione) può modificare la distribuzione di dose in

maniera significativa e pertanto deve seriamente essere considerata quando si calcola un piano di terapia.

Abbiamo anche presentato delle soluzioni per affrontare questi due aspetti. Per quanto riguarda le variazioni anatomiche abbiamo introdotto il concetto di terapia coi protoni 'range adaptive'. Questa tecnica verrà implementata nella routine clinica per i prossimi pazienti, dal momento che i risultati ottenuti si sono rivelati molto soddisfacenti e dato che non è richiesto alcun cambiamento nel sistema di distribuzione del fascio. Infatti utilizzando la tecnica *spot-scanning* l'implementazione della tecnica richiede solamente la generazione di un 'file di controllo fascio' giornaliero in cui per ogni singolo fascetto viene variato, in maniera adeguata, il numero dei

RS, in funzione della differenza in *range* calcolata.

Bisogna inoltre notare che i risultati, già molto buoni, presentati in questo lavoro sono stati realizzati calcolando la correzione in *range* con una risoluzione di un RS intero ($WER=0.4595$ cm). Ulteriori miglioramenti sono ottenibili utilizzando la risoluzione di mezzo RS (funzione già presente sulla *gantry*). Una risoluzione ancora più fine può essere ricavata con l'utilizzo di un'unità di terapia in grado di variare l'energia in modo continuo (funzione disponibile sulla GANTRY2, al momento in costruzione al PSI [6]).

Un commento a parte lo merita il metodo utilizzato per ricavare le informazioni sulle variazioni in *range*. Per le analisi svolte in questa tesi si sono utilizzate immagini TAC ma sono disponibili anche altri metodi, come per esempio l'utilizzo della radiografia ottenuta con un fascio di protoni [10] e l'utilizzo di immagini tridimensionale della superficie del paziente [1]. Al momento stiamo valutando il grado di accuratezza fornito da una correzione in *range* basata su informazioni ottenute da immagini 3D della superficie.

Per quanto riguarda il problema degli artefatti causati dal metallo la strategia adottata al PSI consiste nel definire e contornare i tessuti anatomici (i.e. tessuti molli) che si trovano in corrispondenza degli artefatti stessi e assegnarli un valore HU medio. Abbiamo verificato, sia attraverso uno studio sul fantoccio Alderson sia con uno studio su paziente che questa strategia permette di ottenere una distribuzione di dose più accurata, cioè più simile a quella calcolata, grazie ad un calcolo della densità più corretto, ma purtroppo non ancora identica. Abbiamo appena iniziato a studiare il problema ed abbiamo individuato alcune delle possibili cause.

Una prima causa è sicuramente legata alla difficoltà di contornare correttamente i tessuti anatomici in immagini influenzate da artefatti. Un'altra possibile causa potrebbe essere legata all'utilizzo di una curva di calibrazione non perfetta che correla numero-MVCT e SP. Abbiamo appena iniziato ad affrontare il problema e al momento stiamo cercando una parametrizzazione della sezione d'urto di attenuazione, valida per fasci di fotoni con energie superiori a 1MV, in modo da poter calcolare una curva di calibrazione stechiometrica, come quella utilizzata al PSI

per correlare HU-SP[11].

Un'ulteriore ragione per le differenze trovate nella distribuzione di dose all'estremità distale del *target* per il paziente trattato alla prostata (Fig 6c,d nel testo) può essere causata da un allineamento non ottimale delle immagini TAC.

Dobbiamo ancora trovare il metodo ideale per trattare i pazienti con metallo e di conseguenza con artefatti. Una soluzione potrebbe essere l'utilizzo di un filtro automatico per correggere gli artefatti direttamente in fase di acquisizione di immagini TAC, che presenta però lo svantaggio di modificare le HU e renderebbe necessario calcolare un'altra curva HU-SP. Per il momento non è comunque possibile seguire questo metodo perché la nostra unità TAC al PSI non ha a disposizione questa funzione. Una seconda soluzione può essere rappresentata dall'utilizzo, per ogni paziente con metallo, di immagini MVCT nella definizione degli artefatti ed eventualmente anche per il calcolo della densità e di conseguenza della distribuzione di dose. Qui sono riportati i risultati preliminari ma il lavoro necessita di ulteriori approfondimenti per essere in grado di utilizzare correttamente queste immagini per un calcolo di dose per un fascio di protoni.

5 BIBLIOGRAFIA

1. Bert C., Metheany KG., Doppke KP, Chen GTY A phantom evaluation of a stereo-vision surface imaging system for radiotherapy patient setup (2005) *Med Phys.* **32** (9) 2753-2762
2. Lomax A.J., Intensity modulation methods for proton radiotherapy (1999) *Phys. Med. Biol.* **44** 185-205
3. Lomax A.J., Böhringer T., Coray A., Egger E., Goitein G., Grossmann M., Juelke P., Lin S., Pedroni E., Rohrer B., Roser W., Rossi B., Siegenthaler B., Stadelmann O., Stauble H., Vetter C., Wissler L Intensity modulated proton therapy: a clinical example (2001) *Med Phys* **28** 317-324
4. Mackie T.R., Holmes T, swerdloff A., Reckwerdt P., Deasy J.O., Yang J,Paliwal B. and Kinsella T. Tomotherapy: a new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy (1993) *Med Phys* **20** 1709-19
5. Pedroni E, Bacher R., Blattmann H, Böhringer T,Coray A.,Lomax A., Lin S.,Munkel G, Scheib S, Schneider U, Tourovsky A. The 200-MeV proton therapy project at the Paul Scherrer Institute: Conceptual design and practical realization (1995) *Med. Phys.* **22** 37-53

6. Pedroni E, Bacher R., Blattmann H, Böhringer T, Coray A., Duppich J., Forss S., George D., Grossmann M., Goitein G., Hilbes C., Jermann M., Lin S., Lomax A., Negrazus M., Schippers M., Kotle G. The PSI Gantry 2: a second generation proton scanning gantry.(2004) *Med Phys.* **14**(1):25-34.
7. Rutz H.P., Lomax A, Donut shaped high-dose configuration for proton beam radiation therapy (2005) *Strahlenther Onkol.* **181** 49-53
8. Schaffner B, Pedroni E., Lomax A, Dose calculation model for proton treatment planning using a dynamic beam delivery system: an attempt to include density heterogeneity in the analytical dose (1999) *Phys. Med. Biol.* **44** 27-41
9. Sheib, S. Pedroni E, Dose calculation and optimization for 3D conformal voxel scanning (1992), *Radiat. Environ. Biophys.*, **31**, 251-256
10. Schneider U, Pedroni E. Proton radiography as a tool for quality control in proton therapy (1995), *Med. Phys.* **22** (4) 353-363
11. Schneider U, Pedroni E, Lomax A. The calibration of CT Hounsfield units for radiotherapy treatment planning (1996) *Phys. Med. Biol.* **41** 111-124
12. ICRU report 50, Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (1993)
13. ICRU report 62, Supplement to ICRU 50 Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (1999)



OTTIMIZZAZIONE DELL'ATTIVITÀ SOMMINISTRATA AL PAZIENTE NEGLI ESAMI PET/TC

ACHILLE BERGANTIN

Relatore: Prof. E. Gadioli

Correlatrice: Dott.ssa D. Zanni

Introduzione

L'evoluzione della tecnologia PET, con l'avvento delle CT/PET, ha consentito negli ultimi anni di raggiungere una capacità diagnostica tale da potere individuare piccole lesioni con una precisa corrispondenza anatomica.

Il radiotracciante più utilizzato in PET è il fluoro-desossi-glucosio marcato con ^{18}F (^{18}FDG). L'utilizzo di ^{18}FDG in campo oncologico si basa sul fatto che nella maggior parte delle neoplasie maligne si assiste a un netto incremento dell'assorbimento di glucosio.

La posizione predominante nell'ambito dei traccianti è data inoltre dal fatto che il ^{18}F è l'unico emettitore di positroni con un tempo di dimezzamento (109 minuti) tale da permetterne il trasporto e l'utilizzo in centri PET non dotati di ciclotrone.

Con l'avvento dei tomografi PET 3D si è osservata una netta diminuzione delle attività di radiofarmaco utilizzate per effettuare un esame PET, e la determinazione della dose ottimale è un obiettivo da sempre ricercato.

Il presente lavoro cerca pertanto di determinare l'attività minima richiesta in grado di consentire di rivelare lesioni toraciche, con un approccio sia fisico sia clinico.

Si è quindi caratterizzata l'apparecchiatura per stabilire i parametri operativi ottimali (matrice e modalità di ricostruzione) analizzando il rapporto segnale-rumore e il contrasto in funzione delle dimensioni delle lesioni.

Nella seconda parte del lavoro si sono valutate le minime dimensioni rivelabili delle lesioni nei pazienti.

Materiali e Metodi

L'apparecchiatura utilizzata è un modello PET/CT prodotto dalla *Siemens Medical Systems*, il *Biograph*, immesso sul mercato nel 2001. Si tratta di una macchina che unisce una CT modello *Somatom Emotion®* e un tomografo *PET ECAT EXACT HR+®*, già prodotti dalla Siemens e dalla CTI/Siemens come tomografi indipendenti.

Sono stati utilizzati il fantoccio *Jacszack* (cilindro di plexiglass con base di diametro 18 cm e altezza 20 cm), un fantoccio per la valutazione della risoluzione e il fantoccio *IQ NEMA 2000*. Il primo è stato utilizzato per simulare l'attività al di fuori del campo di vista del tomografo, il secondo per determinare la risoluzione spaziale in presenza di scatter e il terzo per la valutazione dei parametri fisici e per l'analisi visiva.

Per l'analisi di ottimizzazione dei parametri fisici si sono valutati:

- La risoluzione spaziale secondo il protocollo NEMA
- Il contrasto di sfere calde con diametro variabile da 36 a 6 mm mediante la seguente relazione:

$$C_{caldi} = \frac{\left(\frac{\bar{C}}{\bar{C}_{background}} \right) - 1}{\left(\frac{a}{a_{background}} \right) - 1}$$

dove C corrisponde al valor medio dei conteggi registrati in una ROI tracciata entro il corpo caldo considerato, $C_{background}$ corrisponde al valore medio dei conteggi calcolati nella ROI di *background* corrispondente in dimensioni alla ROI nel corpo caldo considerata, a e $a_{background}$ rappresentano rispettivamente le concentrazioni di attività presenti nel corpo caldo e nel *background*.

- Il rumore valutando i rapporti tra deviazione standard e valor medio dei conteggi di sei ROI disegnate su un fantoccio omogeneo.

Le grandezze precedenti sono state valutate al variare dei parametri riportati nella tabella I

Parametro	Intervallo di variabilità
Numero di iterazioni dell'algoritmo OSEM	da 2 a 5
FWHM filtro di <i>smoothing</i>	da 2 a 5 mm
Dimensione della matrice	da 128x128 a 512x512

Tab. I Parametri e loro intervallo di variabilità per la valutazione delle metodiche di acquisizione.

Per la valutazione della dose ottimale si sono valutati il rapporto di concentrazione sfere/fondo, il rapporto segnale-rumore e la visibilità delle sfere:

- Valutazione rapporto concentrazione sfere/fondo.

Sono state valutate 24 immagini di pazienti con lesioni mediastiniche e polmonari per stabilire il valore di concentrazione di attività misurato dal tomografo per le lesioni e il tessuto sano. Si è variato il rapporto di concentrazione di attività sfere/fondo in sfere di dimensioni paragonabili a quelle delle lesioni osservate nei pazienti in modo tale da avere una concentrazione simile a quella ottenuta nei pazienti.

Si è valutato anche il numero di conteggi medi per MBq/kg presenti nel paziente al momento dell'acquisizione, per poter effettuare le acquisizioni simulando il più possibile la situazione clinica.

- Il Rapporto Segnale Rumore (SNR):

Il **segnale** proveniente da un dettaglio caldo in una immagine è definito come:

$$S = \left(\frac{\bar{C} - \bar{C}_{background}}{\bar{C}_{background}} \right)$$

dove C corrisponde al valor medio dei conteggi registrati in una ROI tracciata entro il dettaglio caldo considerato, $C_{background}$ corrisponde al valore medio dei conteggi calcolati in una ROI di *background* corrispondente come dimensioni alla ROI nel corpo caldo considerata.

Si definisce *rumore* la deviazione standard dei valori assunti dai pixel di background, presi su una ROI abbastanza grande da contenere un numero significativo di pixel. Il *Rumore percentuale (R)* è il rapporto tra il rumore e il conteggio medio del *background*. Per la teoria di Rose l'occhio umano media il rumore circostante il segnale su aree di dimensioni paragonabili al segnale stesso. Per valutare correttamente il rapporto segnale rumore per un dettaglio caldo in una immagine PET occorre considerare come *rumore* la deviazione standard dei valori assunti dai pixel del fondo, su una immagine ricampionata in modo che la dimensione del pixel sia uguale alla dimensione del dettaglio osservato.

Il ricampionamento dell'immagine deve avvenire senza l'applicazione di filtri, per non modificare la statistica di conteggio presente nell'immagine originaria. Per lo scopo si è utilizzato un algoritmo ad interpolazione

lineare. Si è osservato che, ricampionando le immagini con dimensione del pixel non multipla della dimensione originaria, la deviazione standard dei pixel di *background* calava drasticamente per attestarsi su un valore costante per ogni immagine, qualunque fosse la dimensione del pixel ricampionato. È chiaro che l'algoritmo modificava l'informazione in modo da perdere correlazione col rumore precedente al ricampionamento. Per dimensioni del pixel ricampionato multiple della dimensione originaria, invece, il rumore diminuiva con l'aumentare delle dimensioni del pixel, come ci si aspettava. Si è perciò scelto di valutare il rumore solo per immagini ricampionate con dimensione del pixel multipla di quella originale, interpolando linearmente in modo da ottenere il rumore per qualsiasi dimensione del dettaglio.

Con queste definizioni di segnale e rumore, il SNR è semplicemente definito come:

$$SNR = \frac{S}{R}$$

Sono state eseguite acquisizioni della durata di 3 e 5 minuti al variare della concentrazione media del radiofarmaco, rico-

struite con una matrice 256 x 256 pixel con metodo iterativo OSEM a 2 iterazioni e 8 *subset*, metodo ottimale emerso dall'indagine preliminare, ed è stato valutato il rapporto segnale-rumore

- Analisi di visibilità:

Le immagini utilizzate per il calcolo del SNR sono state sottoposte a quattro osservatori, chiamati a stabilire il grado di visibilità della sfera considerata (2,1,0 punti per visibilità rispettivamente: buona, dubbia e nulla). Dai risultati si sono ottenute le percentuali di visibilità.

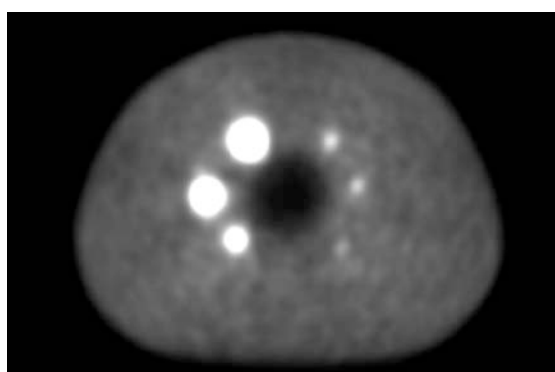


Fig. 1 Esempio di immagine del fantoccio IQ NEMA 2001 modificato

Risultati

Risoluzione, Contrasto e Rumore

Riportiamo in una tabella riassuntiva i valori ottenuti per le grandezze utilizzate per l'ottimizzazione preliminare al variare dei parametri di acquisizione (Tabella II).

Matrice	Filtro (mm)	Contrasto sfere (diametro in mm)								Ris. (mm)	R
		36	28	22	17	13	10	8	6		
128	3	86.7	81.5	66.0	43.1	18.0				7.8	3.9
128	4	86.3	80.8	64.8	41.5	20.2				7.9	3.4
128	5	83.3	67.5	62.2	36.1	25.4	11.8			8.9	3.6
256	2.6	82.7	74.0	63.9	44.6	33.8	19.4	10	5	5.8	5.9
256	3	86.1	80.5	68.0	54.9	37.7	18.2	9.8	5.1	6.0	5.8
256	4	85.3	79.0	65.6	50.9	33.2	15.9	9.5	4.8	6.7	4.6
256	5	84.4	77.3	63.2	46.9	29.4	13.8	9.0	4.5	7.5	4.0
512	2	80.8	73.8	68.6	46.9	38.9	20.9	10.1	4.9	5.3	6.8
512	5	82.9	77.5	68.5	44.0	28.4	14.7	8.5	3	8.3	3.8

Tab II Andamento della grandezze fisiche al variare della matrice di ricostruzione e del filtro di smoothing

Determinazione dei valori di rapporto di concentrazione sfere/fondo

I rapporti tra i conteggi misurati nelle lesioni dei pazienti e il polmone sono compresi tra 2,8 e 8,6 con una media di 4,9 (mediana 4,5 e D.S. 1.6), mentre i valori del rapporto tra i conteggi e il mediastino sono compresi tra 1 e 2,9 con media 1,9 (mediana 1,8 e D.S.0.78).

Si sono scelti come valori di riferimento 5:1 per il rapporto lesione-polmone e 2:1 per il rapporto lesione-mediastino.

Si è analizzato il rapporto di concentrazione tra l'attività delle sfere e quella del fondo del fantoccio tale da riprodurre nell'immagine valori paragonabili a quelli che si riscontrano nei pazienti. Le prime vengono riprodotte con un rapporto delle attività di 10:1 e le seconde con un rapporto di 5:1.

Si è anche correlato il valore medio dei conteggi nel polmone e nel mediastino alla concentrazione di attività media nel paziente presente al momento dell'acquisizione (si è omessa una valutazione dell'attività escreta tra la somministrazione e l'esame). I risultati sono riportati nella tabella sottostante:

	Cnt polmone/ conc attività (MBq/ml)	Cnt mediastino/ conc attività (MBq/ml)
Media	734	2120
Mediana	714	1861
Deviazione Standard	291	878

Tab III Rapporto medio tra conteggi e attività media al momento dell'acquisizione [cnt*(MBq/kg)⁻¹]

Attività (MBq/Kg)	Diametro sfere (mm)					
	SNR			Rivelabilità%		
	10	8	6	10	8	6
4.20	15.44	9.95	6.18	100.0	62.5	50.0
3.74	15.40	9.86	6.09	100.0	50.0	0.0
3.29	15.35	9.80	6.03	100.0	62.5	0.0
3.00	15.17	9.68	5.95	100.0	87.5	37.5
2.50	14.84	9.46	5.82	100.0	50.0	0.0
2.25	14.38	9.17	5.64	100.0	87.5	50.0
1.96	13.84	8.83	5.44	100.0	87.5	12.5
1.76	13.26	8.47	5.21	100.0	25.0	0.0
1.51	12.68	8.10	4.99	100.0	62.5	0.0
1.32	12.13	7.75	4.78	100.0	50.0	0.0

Attività (MBq/Kg)	Diametro sfere (mm)					
	SNR			Rivelabilità%		
	10	8	6	10	8	6
3.97	14.34	8.74	5.44	100.0	87.5	12.5
3.50	14.04	8.43	5.27	100.0	100.0	37.5
3.07	14.02	8.36	5.19	100.0	62.5	12.5
2.65	13.58	8.05		100.0	0.0	0.0
2.34	12.98	7.66		100.0	37.5	0.0
2.11	12.35	7.29		87.5	12.5	12.5
1.87	11.77	6.96	4.29	100.0	62.5	12.5
1.58	11.26	6.68		100.0	50.0	0.0
1.43	10.83	6.46		100.0	25.0	0.0
1.21	10.46	6.27	3.92	100.0	75.0	37.5

Rapporto Segnale Rumore e visibilità delle lesioni simulate

Per le immagini del fantoccio IQ NEMA 2001 contenente lesioni simulate di diametri di 5, 6, 8, 10, 13, 22, 28 mm si è calcolato il SNR e si è valutata la visibilità delle sfere.

Le tabelle seguenti riportano i valori di SNR e la visibilità al variare della concentrazione di attività media equivalente presente al momento di misura in un paziente (determinata utilizzando i valori della tabella III), per i due rapporti attività sfere/attività fondo e i due tempi di acquisizione.

Lesioni di dimensioni superiori ai 13 mm sono risultate sempre visibili, mentre lesioni di 5 mm non risultano mai osservabili, per questo non sono state riportate nelle tabelle. I dati mancanti corrispondono a sfere non localizzate.

Tabella IV. Andamento del SNR e della rivelabilità al variare dell'attività e della dimensione della lesione, per lesioni polmonari (rapporto attività 5:1). Acquisizione di 5 minuti

Tabella V. Andamento del SNR e della rivelabilità al variare dell'attività e della dimensione della lesione, per lesioni polmonari (rapporto attività 5:1). Acquisizione di 3 minuti

Attività (MBq/Kg)	Diametro sfere (mm)					
	SNR			Rivelabilità%		
	13	10	8	13	10	8
4.28	24.82	9.29		100.0	0.0	0.0
3.75	23.24	8.61		100.0	0.0	0.0
3.19	22.48	8.27		100.0	100.0	0.0
2.85	21.99	8.06		100.0	75.0	0.0
2.50	21.54	7.89		100.0	12.5	0.0
2.19	21.04	7.71		100.0	75.0	0.0
1.92	20.47	7.52		100.0	0.0	0.0
1.68	19.85	7.32		100.0	87.5	0.0
1.51	19.21	7.10		100.0	0.0	0.0
1.31	18.57			100.0	0.0	0.0

Tabella V. Andamento del SNR e della rivelabilità al variare dell'attività e della dimensione della lesione, per lesioni polmonari (rapporto attività 2:1). Acquisizione di 5 minuti

Attività (MBq/Kg)	Diametro sfere (mm)					
	SNR			Rivelabilità%		
	13	10	8	13	10	8
3.95	23.10	7.71		100.0	50.0	0.0
3.39	22.56			100.0	0.0	0.0
2.98	21.49	6.96		100.0	50.0	0.0
2.59	21.08			100.0	0.0	0.0
2.33	20.18			100.0	0.0	0.0
2.05	19.13			100.0	0.0	0.0
1.78	18.10			100.0	0.0	0.0
1.58	17.17			100.0	0.0	0.0
1.41	16.37			100.0	0.0	0.0
1.21	15.68			100.0	0.0	0.0

Tabella VII. Andamento del SNR e della rivelabilità al variare dell'attività e della dimensione della lesione, per lesioni polmonari (rapporto attività 2:1). Acquisizione di 3 minuti

Discussione e conclusione

La valutazione preliminare ha avuto come scopo la determinazione dei parametri di acquisizione ottimali con i quali effettuare le misure per la fase di valutazione del SNR e della visibilità.

Sebbene sia difficile valutare l'ottimizzazione complessiva di tutti questi parametri, si può ragionevolmente stabilire che per esami PET con concentrazione media di 3-4 MBq/kg acquisiti per 5 minuti per lettino, appare preferibile una ricostruzione con matrice 128 x 128, con filtro di *smoothing* impostato a 5 mm (parametri di utilizzo suggeriti dal fornitore) o una ricostruzione con matrice 256 x 256, con filtro di *smoothing* impostato a 5 mm che, a scapito di un maggior rumore, permette la visualizzazione di lesioni più piccole.

L'utilizzo della matrice 512 x 512, oltre che ad essere problematico per l'aumento del rumore (parzialmente risolvibile con un aumento del filtro di *smoothing*), è limitato dai tempi della ricostruzione.

Matrice	Tempo richiesto per la ricostruzione a fine esame
128	~ 30 s
256	~ 2 min
512	~ 10 min

Tab VIII. Tempo di ricostruzione aggiuntivo a fine esame in funzione della dimensione della matrice di ricostruzione

Dalla valutazione del SNR e della rivelabilità emerge che le percentuali di rivelabilità sono coerenti con l'andamento del SNR.

Dal confronto SNR-rivelabilità emerge che

il valore teorico di SNR tale da dare una buona visibilità dell'oggetto (95%), che secondo il modello di Rose è pari a 5, è, nel nostro caso, troppo basso.

I dati mostrano che, per una perfetta visibilità, il SNR deve essere maggiore di 10 e che per valori inferiori a 7 – 8 la rivelabilità cala bruscamente sotto il 50 %. Ciò può essere dovuto a un crollo della risoluzione intorno ai 10 mm, alla tipologia del rumore e all'elevata variabilità del segnale (>30 %) che richiede, come sostiene Rose, di innalzare il valore soglia di SNR.

Si osserva che lesioni a maggior contrasto (tipicamente lesioni polmonari) superiori a 10 mm sono sempre ben visibili in tutte le condizioni di sperimentazione, mentre lesioni di 8 mm hanno problemi di visualizzazione sotto 1,8 MBq/kg al momento dell'acquisizione (180 MBq per acquisizioni di 5 minuti con un tempo di attesa di 60 minuti) e sotto 2,5 - 2 MBq/kg per acquisizioni di tre minuti (250 – 200 MBq). Lesioni di 6 mm sono al limite della rivelabilità e la loro visibilità mostra pertanto un andamento casuale.

Per lesioni a basso contrasto intrinseco (lesioni mediastiniche) la minima dimensione rivelabile è dell'ordine di 13 mm per tutte le condizioni di misura. Lesioni di 10 mm sono a volte osservabili nelle acquisizioni di 5 minuti, mentre in quelle di 3 minuti risultano pressoché indistinguibili dal fondo. È difficile stabilire una attività ottimale da iniettare al paziente, poiché influenzata dalle caratteristiche della lesione e dal suo contrasto.

Il criterio fondamentale è il quesito diagnostico. Se dal quesito non emerge la necessità di indagare lesioni inferiori al centimetro, è possibile effettuare l'esame iniettando 200 MBq ed effettuando acquisizioni della durata di 3 minuti a distanza di 60 minuti.. Se però si reputa utile avere una informazione globale del paziente, nel quale si ricercano anche possibili ipercaptazioni in zone non note e di dimensioni piccole, appare più adeguato seguire il protocollo normalmente adottato che prevede l'iniezione di 259 MBq e l'acquisizione di 5 minuti dopo 60 minuti.

Come sviluppo futuro, si potrebbe eseguire l'indagine visiva con fantocci di tipo antropomorfo, in cui poter meglio simulare la biodistribuzione del tracciante, per poter ottenere un modello più fedele alla realtà clinica.

Bibliografia

- Daube-Whiterspoon ME, Karp JS, Casey ME, DiFilippo FP, Hines H, Muehllehner G, Simcic V, Stearns CW, Adam L-E, Kohlmyer S, Sossi V "PET performance measurements using the NEMA NU 2-2001 standard" J Nucl Med 2002; 43:1398-1409.
- AA.VV. "Draft NEMA standard publication NU 2-2000 Performance Measurements of Positron Emission Tomographs".
- Lartizien C, Kinahan P.E., Comtat C. "A Lesion Detection Observer Study Comparing 2-Dimensional Versus Fully 3-Dimensional Whole-Body PET Imaging Protocols" Journal of Nuclear Medicine Vol. 45 No. 4 April 2004
- Lartizien C, Comtat C, Kinahan P E, Ferreira N, Bendriem B, Trébossen R "Optimization of Injected Dose Based on Noise Equivalent Count Rates for 2- and 3-Dimensional Whole-Body PET" Journal of Nuclear Medicine 2002 Vol. 43 No. 9 1268-1278
- National Electrical Manufacturers Association "NEMA NU-2 Standards Publication NU-2-2001: performance measurements of positron emission tomography" Rosslyn, VA: National Electrical Manufacturers Association, 2001
- Duffy Cutlery P., Xu M., "Strategies to improve 3D whole-body PET image reconstruction", Phys. Med. Biol. 41 (1996) 1453-1467
- Tesi di laurea in Fisica di Enrico Clementel. Relatore Interno: Birattari C.; Relatore Esterno: Torresin A. Caratterizzazione ed Ottimizzazione all'utilizzo di un tomografo PET/CT. Università degli Studi di Milano, Facoltà di Scienze, Corso di laurea in Fisica, /03/2005
- Rose A. 'Vision Human and electronic' Plenum Press New York London 1977
- ICRP Publication 60 1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection, 1991





GE PRESENTA LA NUOVA SERIE DI ECOGRAFI COMPATTI PER AMPLIARE IL RUOLO DELL'ECOGRAFIA NEL SETTORE SANITARIO

GE si appresta a raddoppiare il proprio business dei sistemi compatti con il lancio di una nuova serie di sistemi ad alta specializzazione clinica

CONGRESSO SIRM – Milano 23 giugno 2006 - GE, leader mondiale nel settore dell'ecografia, lancerà quattro nuovi ecografi ad alta specializzazione clinica per soddisfare le esigenze degli operatori sanitari, che richiedono sempre più di frequente sistemi di imaging sofisticati e operanti in tempo reale da impiegare direttamente nel punto dove il paziente viene trattato. La **Compact Series** di GE è una nuova e rivoluzionaria linea di ecografi, che consente di racchiudere la potenza e le funzioni di imaging di un sistema ad alte prestazioni di 180 chilogrammi in sistemi compatti di dimensioni pari a quelle di un computer portatile.

Secondo Omar Ishrak, presidente e CEO della divisione *GE Healthcare's Clinical Systems*, la miniaturizzazione è il primo passo verso la possibilità di rendere disponibile l'ecografia di base direttamente nel punto di trattamento del paziente. "Finora, l'adozione su vasta scala dell'ecografo compatto è stata ostacolata da limiti a livello di qualità dell'immagine e dall'approccio generalista dei produttori che hanno puntato a sviluppare sistemi compatti a "taglia unica" non specializzati, ha dichiarato Ishrak. "Lavorando con medici di una vasta gamma di specializzazioni, abbiamo imparato che la qualità dell'immagine, la portabilità e la specializzazione clinica sono tutti fattori essenziali per accrescere il ruolo dell'ecografia nel settore sanitario. Abbiamo sviluppato la nostra nuova *Compact Series* per soddisfare queste tre esigenze e offrire i vantaggi dell'ecografia a un numero sempre crescente di medici e pazienti, creando un percorso che consenta all'ecografo di diventare onnipresente a diversi livelli di specializzazione in ambito diagnostico, così come lo è oggi lo stetoscopio."

GE ha creato un nuovo livello di prestazioni per i sistemi ecografici compatti, secondo i medici che hanno utilizzato in anteprima i nuovi sistemi. La *Compact Series* fa seguito al successo del *Vivid i*, un sistema eco-cardiografico ad alte prestazioni in formato compatto, introdotto da GE nel 2005. Coniugando la qualità dell'immagine e la portabilità con applicazioni cliniche, strumenti di reporting e un'interfaccia utente sviluppati ad hoc per l'imaging cardiaco, il *Vivid i* è stato rapidamente adottato dalla comunità medica e oggi sta trasformando le modalità con cui vengono individuate, diagnosticate e gestite le cardiopatie in oltre 1.000 centri sanitari in tutto il mondo.

La *Compact Series* GE sarà ampliata per integrare anche i nuovi sistemi **Voluson i** e **LOGIQ i** (i prodotti serie "i" sono stati messi a punto con lo scopo di fornire sulle applicazioni tradizionali prestazioni elevate a livello di specializzazione, di qualità dell'imaging e di portabilità, per le applicazioni tradizionali). Il *Voluson i* è stato concepito per applicazioni in ambito ostetrico-ginecologico, mentre il *LOGIQ i* potrà soddisfare tutte le esigenze generiche in campo radiologico. I prodotti GE "e" puntano ad estendere l'impiego dell'ecografia a nuovi ambiti clinici. Il nuovo **LOGIQ e** è stato sviluppato con le velocità e le applicazioni di imaging ottimali per supportare decisioni cliniche in tempo reale in ambito chirurgico e nella medicina d'urgenza. Il nuovo *Vivid e*, che si presenta in formato pratico e semplice da utilizzare, fornisce una soluzione



specifica per l'ecocardiografia da eseguire nello studio medico, che si presenta in formato pratico e semplice da utilizzare.

Secondo Ishrak, che vanta un'esperienza ultraventennale nello sviluppo di tecnologie ecografiche ed è a capo della divisione *Ultrasound* di GE dal 1995, "GE può vantare partnership cliniche, leadership tecnologica e investimenti continui sull'ecografia, che ci consentono di invitare i principali esponenti della professione medica attorno al "tavolo di progettazione" per ripensare completamente l'ecografia. Insieme, stiamo sviluppando sistemi innovativi per far fronte alle più pressanti esigenze del mondo sanitario, come il miglioramento dell'accesso a servizi sanitari di qualità in comunità rurali e in regioni in via di sviluppo, come anche nelle zone più sviluppate, puntando all'adozione del modello dell'"intervento precoce", in cui le tecnologie come l'ecografia possono essere utilizzate per pervenire alla diagnosi delle patologie in una fase più precoce, in cui le terapie consentono un maggior grado di efficacia."

I sistemi *GE Voluson i*, *LOGIQ e*, *Vivid e* sono stati approvati dall'FDA e saranno disponibili sul mercato negli Stati Uniti a partire dal giugno 2006. *Vivid i* ha ricevuto l'approvazione FDA nel 2004 ed è commercialmente disponibile dall'inizio del 2005.

Con il lancio della *Compact Series*, GE prevede di raddoppiare il proprio business dei sistemi compatti, consegnando oltre 5.000 ecografi compatti **Vivid e**, **LOGIQ e** e **Voluson®** a livello mondiale nel 2006.

ACCETTAZIONE E IMPIEGO CLINICO DI UN TPS PER ELETTRONI BASATO SU ALGORITMO MONTE CARLO (VMC++)

ANNALISA TRIANNI

Relatore: Prof. Ettore Gadioli
Correlatore: Dott.a Maria Rosa Malisan

Introduzione

I fasci di elettroni godono di alcune proprietà che li rendono particolarmente indicati per i trattamenti radioterapici. La più importante di queste è sicuramente la capacità di irradiare in modo abbastanza uniforme i volumi bersaglio superficiali, risparmiando i tessuti sani che si trovano a grande profondità grazie alla rapida caduta della dose.

Tuttavia le distribuzioni di dose che si incontrano nella pratica clinica possono essere anche molto differenti da quelle misurate in condizioni standard, in quanto i fasci di elettroni possono essere utilizzati in geometrie non-standard, come SSD estese e incidenze oblique, con modificatori del fascio o *bolus* e, inoltre, possono incontrare, all'interno del paziente, disomogeneità di densità molto diverse tra loro, come cavità d'aria, osso e polmoni.

Molti degli algoritmi di calcolo per elettroni ancora in uso non riescono a predire la distribuzione di dose con sufficiente accuratezza (entro il 5%). Gli errori commessi possono essere dell'ordine anche del 20%. Inoltre il calcolo delle unità monitor per distanze sorgente-superficie (SSD) estese richiede per ottenere dei risultati apprezzabili, per algoritmi quali quello di Hosgtrom, la creazione di una macchina virtuale per ogni SSD e l'uso di inserti necessita la misura degli output factors per molti campi.

Un'accurata previsione della distribuzione della dose richiede un modello dettagliato per descrivere il processo del trasporto degli elettroni. Recentemente nel nostro istituto è stato acquisito un sistema di calcolo per la dose da fasci di elettroni basato su codice Monte Carlo (MasterPlan versione 1.4, Nucletron®, Olanda). La simulazione Monte Carlo risulta essere uno dei metodi più accurati per descrivere le distribuzioni di dose in radioterapia.

In questo studio, seguendo le linee guida

dell'AAPM TG 53, abbiamo valutato l'accuratezza nel calcolo della dose del nuovo sistema di calcolo in fantoccio omogeneo sia per configurazioni standard, che per configurazioni non standard (SSD estesa, incidenza obliqua dei fasci e utilizzo di inserti modificatori). Inoltre abbiamo costruito diversi set-up sperimentali per valutare il comportamento dell'algoritmo nelle situazioni complesse, frequentemente riscontrate nella pratica clinica, di disomogeneità molto diverse tra loro per densità, andando ad indagare anche le regioni all'interfaccia, dove vi è completa mancanza di equilibrio elettronico.

È stato inoltre effettuato uno studio comparativo del nuovo sistema di calcolo con quello precedentemente implementato nel nostro istituto (RTPS PLATO versione 2.6, Nucletron®, Olanda) basato su algoritmo *Pencil Beam*, confermando la superiorità del codice Monte Carlo nella previsione della distribuzione di dose da fasci di elettroni.

Una frequente applicazione dei fasci di elettroni in radioterapia riguarda il trattamento dei tumori della regione tronco-encefalica con tecnica mista fotoni-elettroni, dove campi di elettroni vengono utilizzati unitamente a campi di fotoni (chiusi posteriormente) per irradiare le stazioni linfonodali del collo risparmiando i tessuti sani retrostanti (in particolare il midollo spinale). L'accuratezza nel calcolo del nuovo algoritmo è stata valutata per confronto con i profili di dose misurati in fantoccio per diverse configurazioni sperimentali al fine di studiare la distribuzione di dose nella zona di congiunzione fotoni-elettroni.

I risultati ottenuti hanno messo in luce le peculiarità, i punti di forza e i limiti di utilizzo del nuovo sistema di calcolo basato su codice Monte Carlo e hanno consentito la sua introduzione nella pratica clinica di routine.

Materiali e Metodi

Nella verifica di un algoritmo per il calcolo della dose, le distribuzioni di dose calcolate vengono confrontate con distribuzioni di dose misurate in fantoccio, per diverse configurazioni, allo scopo di quantificare l'accuratezza del calcolo della dose e validarne l'utilizzo nella pratica clinica per la pianificazione dei trattamenti su pazienti.

A tale scopo sono state misurate le distribuzioni di dose in 27 differenti configurazioni

sperimentali per testare le caratteristiche fondamentali dell'algoritmo di calcolo e il comportamento dello stesso in situazioni riscontrabili in particolari situazioni cliniche.

L'algoritmo di calcolo

L'algoritmo di calcolo per fasci di elettroni basato su codice Monte Carlo oggetto di questa tesi, è implementato nel modulo di calcolo della dose accessibile dal *treatment planning system* (TPS) MasterPlan versione 1.4 (Nucletron®, Olanda).

Il software Monte Carlo combina due moduli di calcolo distinti. Il primo attua la ricostruzione del fascio nello spazio delle fasi allo scopo di generare sequenze di particelle per il successivo modulo di trasporto e calcolo della dose.

Il fascio di elettroni viene modellizzato a partire dalla parte superiore degli elementi di collimazione con la generazione del *source phase space* (SPS). Il fascio viene cioè generato nel piano vicino al foglio di scattering secondario utilizzando dei parametri ottenuti da misure sperimentali di fluensa in aria di fasci completamente aperti (senza applicatore).

L'SPS viene poi propagato attraverso la testata di trattamento fino all'*exit phase space* (EPS) localizzato nella parte inferiore del sistema di collimazione e che costituisce l'interfaccia tra il modulo dello spazio delle fasi e il successivo modulo di calcolo della dose. La propagazione degli elettroni dal piano SPS al piano EPS è descritta utilizzando un codice Monte Carlo dedicato (QMC) che esegue singoli steps in aria tra i vari strati del sistema di collimazione. Il formalismo utilizzato si basa sul concetto di fluensa generalizzata proposto da Gustafsson et al.^[1].

Per il calcolo del trasporto della radiazione all'interno del paziente e il calcolo della dose MasterPlan usa l'algoritmo VMC⁺⁺[2,3]. Tale algoritmo è ottimizzato per i calcoli di dose utilizzati nella pianificazione di trattamenti radioterapici. È basato su uno schema *condensed history* (CH) di Classe II per la simulazione del trasporto di particelle cariche. I fotoni prodotti nelle interazioni di *Bremsstrahlung* che avvengono al di sopra di una certa soglia energetica e lo *scattering* anelastico che mette in moto elettroni secondari sono trattati discretamente attraverso processi di creazione e trasporto. I processi anelastici che avvengono al di sotto della

soglia energetica sono trattati con l'approssimazione *Continuous Slowing Down* (CSDA).

L'algoritmo descritto è un algoritmo dedicato alla radioterapia; in questo senso le componenti chiave sono l'*Algoritmo Boundary Crossing* che tiene in considerazione la presenza di interfacce tra materiali diversi all'interno della singola CH e le *Tecniche di Riduzione della Varianza*: viene utilizzata la tecnica di *ripetizione delle storie* denominata *STOPS* (*Simultaneous Transport Of Particles Sets*) con cui i liberi cammini medi delle particelle tra interazioni, cambi di direzione, ecc., vengono riutilizzati riducendo i tempi di calcolo. Inoltre i numeri random utilizzati nella simulazione sono generati con la sequenza numerica quasi-random multidimensionale, riducendo il numero di variazioni per storia della particella e, di conseguenza, il tempo necessario per il calcolo.

I fasci di radiazione

Le misure sono state effettuate per il fascio di elettroni da 8 MeV e il fascio di fotoni da 6 MV dell'acceleratore ELEKTA SL15 (*Elekta Oncology Systems Inc.*, Norcross, GA).

Sono state scelte queste due energie in quanto sono quelle normalmente più utilizzate nella pratica clinica per il trattamento dei tumori del distretto anatomico del tronco-encefalo, che è il caso clinico scelto in questo studio per una valutazione del calcolo in caso di congiunzione di campi di fotoni ed elettroni.

Fantocci, geometrie e sistemi di rivelazione

Caratterizzazione dell'unità di trattamento

L'unità deve essere preventivamente caratterizzata e i parametri devono essere memorizzati nel *database* fisico di MasterPlan. Il processo di caratterizzazione è basato sulle specificazioni delle caratteristiche dell'unità di trattamento e su dati sperimentali, e deve essere effettuato per ogni applicatore e ed energia.

L'utente deve fornire i dettagli geometrici dell'unità di trattamento. Per ogni energia l'utente deve misurare profili in aria e acqua, sia con applicatori che senza. Poiché il sistema calcola la dose in cGy, è necessario inoltre fornire la dose assoluta per MU per il campo di riferimento alla profondità del massimo di dose.

I dati sono elaborati dalla casa madre che genera per ciascun fascio un'unità virtuale di trattamento pronta all'uso.

Per ottenere i dati sperimentali necessari alla caratterizzazione dei fasci di radiazione per l'implementazione dell'algoritmo di calcolo è stato utilizzato il sistema per dosimetria in acqua WELLHÖFER WP600, costituito da una vasca in materiale plastico di dimensioni (48x48x48 cm³) completa di tutti i sistemi per il livellamento.

Sono state eseguite misure di profili di dose in profondità (PDD) e profili Off-Axis (OAR) a due diverse profondità (2 cm e profondità di *Bremsstrahlung*) per il campo massimo aperto (senza applicatore) e per gli applicatori in dotazione all'acceleratore (quadrati di dimensioni nominali 6, 10, 14 e 20 cm).

Sono state inoltre eseguite misure di profili in aria a due diverse distanze dalla sorgente (71 cm e 91 cm), senza applicatori e con i collimatori secondari (compreso il MLC) completamente aperti, per quattro dimensioni del campo di radiazione. Sempre in aria è stata misurata la PDD tra le suddette distanze. Da queste misure in aria vengono ricavati i parametri necessari alla caratterizzazione del fascio nello spazio delle fasi.

Il rivelatore utilizzato per la dosimetria relativa in fantoccio ad acqua è la camera a ionizzazione cilindrica WELLHÖFER IC-10; mentre per la dosimetria assoluta è stata impiegata una camera NE 2571 (Nuclear Enterprise) per i fotoni e una camera NACP-02 per gli elettroni. Le misure dosimetriche per i fasci di elettroni sono state eseguite con il rivelatore *Blue Diode* a diodo semiconduttore EFD (*Electron Field Detector*) Wellhofer-Scanditronix accoppiato al diodo di riferimento. Tutte le scansioni sono state effettuate con risoluzione 1 mm.

Validazione dell'algoritmo

Per la misura delle distribuzioni di dose sono stati utilizzati sia fantocci omogenei (WP 600), sia fantocci non omogenei al fine di schematizzare le configurazioni più frequentemente incontrate nelle situazioni di interesse clinico.

I fantocci omogenei sono stati configurati nel modulo *Anatomy Modelling* del sistema di calcolo utilizzando per ogni fetta un approccio vettoriale. I fantocci con inserti

non omogenei sono stati sottoposti a scansione TC, per ottenere i numeri Hounsfield e poter inserire i diversi tipi di materiali nel database del sistema di calcolo.

Per la validazione dell'algoritmo di calcolo sono stati analizzate le curve di dose in profondità (PDD) e i profili *off-axis* (OAR) per i quattro applicatori a due diverse SSD (100 e 110 cm). Inoltre sono stati confrontati i profili *off-axis* per 10 diversi inserti di lega a basso punto di fusione (Cerrobend) quadrati e irregolari a SSD pari a 100 cm, e per due inserti anche a SSD 110 cm. Le misure relative ai quattro applicatori sono state effettuate anche per incidenza obliqua del fascio (30° per gli applicatori 6, 10 e 14 cm e 20° per l'applicatore 20 cm) a SSD pari a 100 cm.

Per simulare alcune configurazioni disomogenee che si possono incontrare in situazioni di interesse clinico è stato poi utilizzato un fantoccio solido. Si tratta di un fantoccio formato da elementi quadrati di superficie pari a 20x20 cm² e spessore variabile da 2 mm a 5 cm. Il materiale di cui è composto è denominato *Virtual Water*TM. Verifiche sperimentali hanno dimostrato un'ottima corrispondenza tra questo materiale e l'acqua con deviazioni massime del 5%. All'interno di tale fantoccio sono state inserite disomogeneità ad alta e bassa densità. I materiali variano dall'aria al teflon (polytetrafluoroethylene: PTFE).

Alcune geometrie e composizioni utilizzate sono simili a quelle descritte in altri studi: in particolare si è fatto riferimento allo studio di Cygler *et al.*^[4]. Sono stati tuttavia introdotti e combinati tra loro materiali differenti e di diversa dimensione sulla base degli elementi disponibili.

Le misure in fantocci disomogenei sono state effettuate per l'applicatore 10x10 cm², SSD=100 cm e incidenza normale e coprono una profondità che va dalla profondità di riferimento del fascio da 8 MeV (1.8 cm), appena sotto la disomogeneità, fino a profondità superiori all'R₅₀ (che è pari a 3.3 cm)

I profili *off-axis* (OAR) alle diverse profondità nei fantocci solidi disomogenei sono stati invece misurati con le pellicole radiografiche X-Omat V (Kodak, Rochester, NY) opportunamente calibrate in dose.

Per la lettura è stato utilizzato il fotodensitometro WELLHÖFER WP102 che utilizza lo stesso controller e gli stessi software di

acquisizione e analisi del fantoccio ad acqua precedentemente descritto. Lo strumento è dotato di una sorgente a raggi infrarossi di lunghezza pari a 950 mm e il diametro del fascio di luce collimata è pari a 0.8 mm.

Tutte le distribuzioni di dose sono espresse in dose assoluta (cGy/MU).

L'errore associabile alle valutazioni dosimetriche con pellicole per i fasci di elettroni può essere stimata inferiore al 3%. Questo deriva dall'aver considerato le seguenti fonti di incertezza:

- Riproducibilità della camera: 0.5%
- Riproducibilità della lettura della pellicola: 0.5%
- Variazioni tra pellicole dello stesso batch: 1%
- Errori di fit: 1.5%

Le pellicole, per gli elettroni, sono state calibrate alla profondità del massimo di dose (1.8 cm), assumendo trascurabili le variazioni nel rapporto degli stopping power del mezzo e delle pellicole dalle variazioni dello spettro energetico, e, quindi, dalla profondità. Si assume cautelativamente di commettere per questo motivo un errore del 2%.

Per valutare le differenze dell'accuratezza nel calcolo della dose il nuovo TPS per elettroni è stato confrontato con quello attualmente in uso nella SOC di Fisica Sanitaria dell'A.O. S. Maria della Misericordia di Udine, basato su algoritmo di tipo *Pencil Beam*, utilizzando il set di dati sperimentali costruito per la validazione

In particolare sono state studiate le situazioni non standard (SSD=110 cm e *set-up* angolato) in fantoccio omogeneo e le distribuzioni di dose nei fantocchi disomogenei.

Simulazione in fantoccio di un trattamento di un tumore del distretto tronco-encefalico con tecnica mista fotoni-elettroni.

È stata studiata la distribuzione di dose nella zona della giunzione tra i due campi contrapposti di fotoni con un fascio di elettroni. Dato lo spessore del fantoccio (13 cm) è stato trascurato il contributo del campo di elettroni contrapposto.

Sono state considerate due configurazioni:

- A** Due campi di fotoni asimmetrici contrapposti da 6 MV e un fascio di elettroni da 8 MeV, schermato con l'inserito riportato in figura 3.2 avente lo stesso asse del fascio di fotoni corrispondente e una distanza sorgente superficie (SSD) pari a 100 cm
- B** Stesso *set-up* ma con il campo di elettroni a SSD pari a 110 cm per simulare il caso, frequente nella pratica clinica, in cui si voglia evitare la collisione dell'applicatore con le spalle del paziente.

La distribuzione della dose è stata studiata a tre diverse profondità per valutare l'effetto della divergenza dei fasci.

Per il calcolo della dose dei fasci di fotoni è stato utilizzato l'algoritmo *pencil beam*.

In figura 1 è rappresentato un diagramma schematico del *set-up* con i fasci di fotoni contrapposti e un campo di elettroni in congiunzione in cute con il fascio di fotoni corrispondente.

Le distribuzioni dei fasci di fotoni sono state misurate nel fantoccio solido VWP di dimensioni 20x20x13 cm³ utilizzando le pellicole radiografiche Kodak XV poste alle profondità di 1, 1.8 (d_{max} del fascio di elettroni da 8 MeV) e 2.5 cm (R_{85} , range terapeutico dell'applicatore 10x10 cm²) per il fascio di fotoni in ingresso e alle profondità di 10.5, 11.2 e 12 cm per valutare il fascio di fotoni in uscita. Le pellicole sono state calibrate a due diverse profondità (1.8 cm e 11.2 cm) in direzione perpendicolare al fascio utilizzando la camera a ionizzazione Exradin A12. Per valutare i cambiamenti nella distribuzione della dose dovuti all'incertezza nel posizionamento, nel primo *set-up*, le misure sono state eseguite anche sovrapponendo e distanziando in cute il campo di fotoni e quello di elettroni di 2 mm. È stata scelta una variazione di 2 mm attorno alla linea di congiunzione per simulare un possibile errore sistematico dovuto alla differenza tra il campo luminoso e il campo di radiazione, o errori di setup come, ad esempio, il posizionamento rispetto al repere cutaneo dell'isocentro.

Fantoccio
13 x 13 x 20 cm²

Campi di Fotoni
14,4 x 15
(congiunzione in cute)

Campo di elettroni
Appl 14

Inserito (@95 cm)
4 x 12 cm²

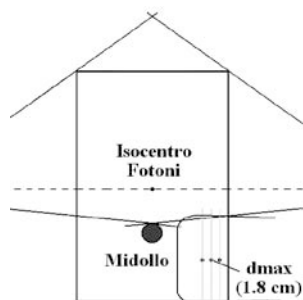


Figura 1. Set-up sperimentale usato per la simulazione in fantoccio di un trattamento di un tumore del distretto tronco-encefalico con tecnica mista fotoni-elettroni.

La distribuzione in ognuna di queste configurazioni è stata studiata prescrivendo 2 Gy all'isocentro per i fasci di fotoni equipesati e 2 Gy al punto di prescrizione del fascio di elettroni. Come punti di prescrizione per gli elettroni sono stati utilizzati sia d_{max} (1.8 cm) che R_{85} (2.5 cm). I profili ottenuti, opportunamente normalizzati, sono stati quindi sommati tra loro in funzione della distanza dal centro del campo, ottenendo il profilo somma nella regione della congiunzione da confrontare con il profilo calcolato.

La film dosimetria si rivela uno strumento pratico per la misura delle distribuzioni di dose in fantoccio. Il problema maggiore legato al suo utilizzo è che la sensibilità delle pellicole radiografiche dipende da diversi fattori, quali l'energia del fascio di fotoni, l'orientazione della pellicola rispetto all'asse del fascio, le differenze di emulsione tra pellicole anche dello stesso *batch*, le condizioni di sviluppo e il tipo di densitometro utilizzato. Tra questi il fattore più critico è la variazione dello spettro energetico dei fotoni con la profondità e con la dimensione del campo, a causa della radiazione diffusa dal fantoccio e dell'indurimento del fascio. La variazione della sensibilità con la dimensione del campo e della profondità è dovuta alla maggiore risposta dell'emulsione ai fotoni di bassa energia (sotto i 300 keV) generati dalla diffusione dei fotoni primari nel fantoccio. Per pellicole esposte perpendicolarmente rispetto all'asse del fascio, campi di piccole dimensioni ed energie superiori ai 4 MV questa dipendenza non è molto forte: le differenze dovute alla variazione della profondità, in un

piccolo range (5 cm) si attestano attorno all'1%^[5], mentre le variazioni dovute alla dimensione del campo risultano essere entro l'1%^[6,7]. Per minimizzare l'errore legato alla dipendenza dalla profondità sono state costruite due curve di calibrazione a due diverse profondità (1.8 cm e 11.2 cm) utilizzate per studiare, rispettivamente, il contributo dei fotoni in ingresso (a 1, 1.8 e 2.5 cm di profondità) e dei fotoni in uscita (a 10.5, 11.2 e 12.5 cm di profondità). Per le differenze di risposta tra pellicole dello stesso batch per le pellicole Kodak XV le variazioni sono inferiori all'1%^[6]. Per minimizzare la dipendenza dalla risposta dalle variazioni dalle condizioni di irraggiamento e sviluppo, le pellicole sono state esposte e sviluppate tutte insieme. L'errore introdotto legato alle variazioni di risposta del densitometro, rispetto a linearità e sensibilità, sono invece state stimate entro lo 0.5%. A quanto fino ad ora esposto è necessario, per una stima degli errori, aggiungere anche le incertezze legate alla curva di calibrazione, che sono, sostanzialmente, la ripetibilità del dosimetro di riferimento (camera a ionizzazione), che è dell'ordine dello 0.5%, e al *fit* dei dati sperimentali, valutata dell'ordine dell'1.5%. Ai fini del confronto con il TPS non si è considerato, invece, l'errore del fattore di calibrazione in dose della camera a ionizzazione ritenendolo presente in uguale misura nei dati di input per la costruzione degli algoritmi.

Le incertezze fino ad ora considerate portano a stimare un errore associato alle misure del 2.4%. Bisogna però tenere in considerazione un'ulteriore fonte di errore importante, che influisce pesantemente sull'accuratezza del risultato: il possibile disallineamento dell'origine del profilo letto sulla pellicola rispetto all'asse dei fasci di radiazione. Si è osservato che un disallineamento anche piccolo (dell'ordine di 1 mm) tra l'asse del campo di radiazione e l'origine degli assi del profilo misurato, può portare a differenze significative nel profilo somma finale (fino al 10%). Per minimizzare questa fonte di errore i singoli profili relativi ai fasci di fotoni di ingresso e uscita sono stati confrontati con i profili calcolati dal TPS, per valutare eventuali disallineamenti, ed, eventualmente, correggerli. Nonostante questa accortezza, si stima che il non perfetto allineamento introduca un errore pari al 2%.

L'errore complessivo di ciascun punto dei

profili sperimentali di dose assoluta risulta essere dell'ordine del 3%.

Accuratezza

Per una valutazione quantitativa dei dati è stato adottato un criterio geometrico basato sulla tecnica sviluppata da Harms et al. che unisce i due criteri di confronto (differenza di dose nelle regioni a basso gradiente di dose e criterio della distanza nelle regioni ad alto gradiente di dose). Tale criterio fornisce un indice di qualità denominato γ che risulta essere maggiore di 1 quando i calcoli non soddisfano i criteri di accettabilità.

Per un'analisi sistematica di tutti i punti è stata costruita una routine in linguaggio "Visual Basic": ad un punto misurato (preso come riferimento) viene applicato il *criterio composito* descritto precedentemente per tutti i punti calcolati che appartengono ad un suo intorno predeterminato.

Risultati

Validazione: valutazione dell'influenza dei parametri liberi

Prima di procedere alle verifiche necessarie alla validazione dell'algoritmo, è stata analizzata l'influenza sul calcolo della dose delle variazioni di alcuni parametri del codice di calcolo selezionabili dall'utente: numero di storie/cm², dimensione del voxel e dimensione della matrice di calcolo.

Numero di Storie/cm²

Per valutare l'influenza del numero di storie/cm² sul calcolo, sono stati analizzati i profili relativi all'applicatore 10x10 cm² calcolati in fantoccio 30x30x30 cm³ alla profondità del massimo di dose ($d_{\max} = 1.8$ cm) utilizzando 10000, 25000 e 50000 storie/cm². Da una prima analisi, si osserva una diminuzione della rumorosità dei profili conseguente all'aumento del numero di storie/cm², con conseguente miglioramento dell'accuratezza del calcolo stesso, grazie alla riduzione dell'incertezza statistica. D'altra parte i tempi di calcolo aumentano: nella configurazione studiata si passa da ca. 1 min con 10000 storie/cm² a ca. 4 min con 50000 storie/cm².

Dimensione del Voxel

In questa versione del sistema di calcolo l'utente non può impostare direttamente la dimensione del voxel, che è correlata alla

dimensione del fantoccio, essendo fisso il numero di voxel utilizzato in ogni calcolo.

Per studiarne l'influenza si è perciò agito sulla dimensione del fantoccio, schematizzando tre fantocci ad acqua di diverse dimensioni: 20x20x20cm³, 30x30x30cm³ e 40x40x40cm³.

Il numero di voxel non è noto all'utente, perciò non è stato possibile riportare le dimensioni del voxel relative alle tre configurazioni.

Da una prima valutazione dei profili off-axis relativi agli applicatori calcolati utilizzando 50000 storie/cm² si è osservato come i risultati andassero in direzione opposta a quanto atteso: la diminuzione delle dimensioni del fantoccio e, quindi, la diminuzione della dimensione del voxel peggiora infatti l'accuratezza statistica del calcolo.

Dalle informazioni fornite dalla casa costruttrice non si sono trovate spiegazioni per questo risultato contrastante con quanto si rileva con i TPS ordinari. Abbiamo quindi ipotizzato che riducendo le dimensioni del voxel mantenendo fisso il numero di storie/cm² aumenti il rumore statistico derivante dalla riduzione degli eventi relativi al voxel stesso.

L'ipotesi da testare è la seguente:

Siano N_S il n. storie/cm² impostato dall'utente, L il lato del fantoccio (quadrato) e l il lato del voxel (μ a L). Allora il numero di storie incidenti su ciascun voxel N_V sarà dato da:

$$N_V = N_S \times l^2 \propto N_S \times L^2$$

L'errore statistico relativo sarà dato da:

$$\frac{\Delta N_V}{N_V} = \left(\sqrt{N_S} \times L \right)^{-1}$$

Pertanto dati due fantocci di lato L_1 e L_2 , si avrà lo stesso errore statistico relativo quando varia di conseguenza il numero di storie per cm².

Per testare l'ipotesi si è determinato l'andamento del coefficiente di variazione dei punti calcolati nella parte "piatta" (*inner beam*) dei profili *off-axis* al variare del lato del fantoccio mantenendo costante la densità di storie N_S . Successivamente, si è variato N_S secondo la formula dell'errore statistico relativo.

I risultati sono compatibili con le ipotesi formulate, come si evidenzia dal grafico in figura 2 in cui è riportato l'andamento del coefficiente di variazione in funzione della dimensione del fantoccio. La linea blu corrisponde alla variazione del CV nel caso in cui sia mantenuta costante la densità di storie incidenti; mentre la linea arancione corrisponde ai CV ottenuti variando la densità incidente in modo da mantenere costante il numero di storie incidenti in ciascun voxel al variare di L.

Questi calcoli sono stati eseguiti per volumi del fantoccio corrispondenti ai volumi di studio dei trattamenti indicati.

Si può osservare come, per ottenere la stessa accuratezza statistica dei risultati, la densità di storie incidenti deve essere modulata dall'utente in base alle dimensioni del volume trattato e, dunque, deve essere più elevata per piccoli volumi rispetto a volumi maggiori.

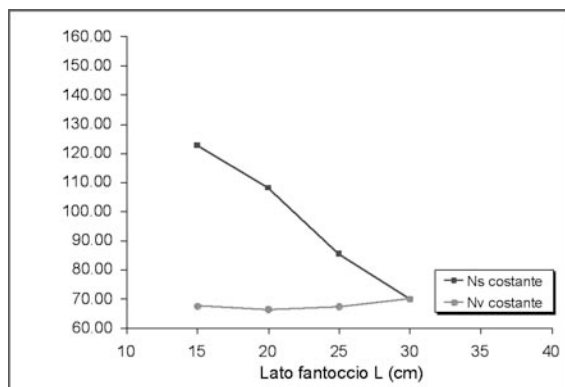


Figura 2. Andamento del coefficiente di variazione in funzione della dimensione del lato del fantoccio

Griglia di Calcolo

Un altro parametro che è possibile impostare è il passo della griglia di calcolo. La scelta della griglia non influenza la dimensione del voxel: l'algoritmo, dopo il calcolo voxel per voxel, esegue un'ulteriore interpolazione tra i valori di ogni voxel per fornire i valori di dose con il passo richiesto. Sono stati analizzati i grafici relativi all'applicatore 10x10 cm² a 1.8 cm di profondità in un fantoccio 30x30x30 cm³ impostando 50000 storie/cm² per tre diversi passi della griglia di calcolo (1 mm, 2.5 mm e 5 mm). I risultati ottenuti mostrano come il rumore statistico nella zona piatta diminuisca all'aumentare del passo. La ditta non fornisce informazioni

sul processo di interpolazione tra i voxel per ottenere i valori di dose nei punti della griglia. Tuttavia ci sembra di poter concludere che la situazione ottimale si ha quando il passo della griglia si avvicina alla dimensione del voxel. Se il passo è minore, infatti, si aumenta artificialmente la risoluzione senza aumentare il contenuto di informazione introducendo probabilmente degli errori.

Validazione: verifiche in fantoccio omogeneo

Per il confronto con i dati sperimentali le curve sono state calcolate in fantoccio omogeneo 30x30x30 cm³ utilizzando 50000 storie/cm² con un passo della griglia pari a 2 mm. I profili sono stati calcolati utilizzando 100 MU.

Le differenze tra i profili sperimentali e i profili calcolati sono state valutate in termini percentuali di dose assoluta (cGy/MU).

L'accordo tra dati sperimentali e dati calcolati è ottimo con discrepanze inferiori all'1%, come richiesto dai criteri di accettabilità indicati dall'AAPM TG53, sia per campi aperti che per campi schermati con inserti, sia per incidenze non normali alla superficie del fantoccio.

I valori più alti della funzione gamma sono stati riscontrati nella zona di penombra dei fasci in caso di SSD estesa. Il gamma rimane comunque sempre al di sotto del valore limite 1, indicando che l'algoritmo è in grado di descrivere sia l'aumento della profondità di penombra dovuto al maggiore gap d'aria presente tra la parte distale del collimatore e la superficie del paziente che le variazioni nei profili nella regione terapeutica del fascio e nella regione esterna al fascio, oltre la penombra, dovute principalmente alla diminuzione nel numero degli elettroni di bassa energia diffusi dal collimatore che raggiungono la superficie del paziente.

Questo rappresenta un grosso vantaggio rispetto ad altri algoritmi di calcolo, in cui per ovviare alle carenze dell'algoritmo è necessario originare diverse macchine virtuali per le diverse SSD. In particolare si è fatto riferimento al sistema di calcolo RTPS PLATO versione 2.6 (Nucletron®, Olanda), tuttora utilizzato nella SOC di Fisica Sanitaria dell'A.O. S. Maria della Misericordia di Udine, in cui il calcolo della dose per gli elettroni è basato sull'algoritmo tipo *Pencil Beam* di Hogstrom.

Validazione: verifiche in fantocci disomogenei

Risultati significativi sono emersi dalla valutazione dell'accuratezza nel caso di fantocci disomogenei.

Nel caso di un inserto di materiale polmonare equivalente l'accordo tra i dati sperimentali e quelli calcolati risulta molto buono, mantenendosi sempre ben al di sotto dei limiti di accettabilità, con un valore massimo del 4% sotto la disomogeneità, all'interfaccia tra questa e l'acqua.

Nel caso della presenza di una cavità d'aria cilindrica di diametro 3 cm e spessore 1 cm i profili di dose, sia sperimentali che calcolati, mostrano all'interfaccia tra la cavità d'aria e l'acqua un aumento della dose nel bordo verso la cavità rispetto alla dose all'interno della cavità stessa e una diminuzione nel bordo esterno, rispetto alla dose nell'acqua circostante. Tali differenze sono legate al minor numero di elettroni diffusi lateralmente dall'aria, rispetto a quelli diffusi dall'acqua.

L'accordo peggiore tra le distribuzioni di dose misurate e calcolate si ha in corrispondenza dei bordi della cavità all'interfaccia, dove le discrepanze raggiungono il 6.5%, ma si mantengono comunque sempre all'interno dei limiti di accettabilità adottati (7% per una disomogeneità 3D) e potrebbero essere nuovamente riferibili alla inadeguata dimensione del voxel nelle regioni ad alto gradiente. L'accordo migliora ulteriormente con la profondità, allontanandosi dal piano dell'interfaccia.

Inoltre il profilo calcolato risulta asimmetrico rispetto alla cavità. Questo probabilmente è legato al fatto che la griglia dei voxel è applicata al fantoccio in direzione $-x \rightarrow +x$ e in questo caso non risulta probabilmente allineata con l'asse centrale del fascio: questo effetto risulta particolarmente significativo dove la diffusione è il fenomeno predominante, come è il caso della cavità d'aria, come rilevato da Cygler et al.

Tra le differenti simulazioni effettuate in fantocci disomogenei, quella che prevede un inserto di teflon di raggio 1.5 cm e spessore 1 cm posto alla profondità di 1 cm nel fantoccio ad acqua, è risultata la peggiore. Le discrepanze tra i dati sono superiori al limite di accettabilità per il 7% dei punti e si attestano attorno al 9% vicino alla superficie cilindrica della disomogeneità alla profondità

di 2 cm. Allontanandosi dal piano dell'interfaccia invece l'accordo migliora notevolmente in profondità, a 4 cm dalla disomogeneità, non supera il 2%.

Infine è stata studiata una configurazione relativamente complessa utile a simulare l'irradiazione di trachea e spina dorsale. I risultati del confronto sono molto soddisfacenti, sia alla profondità di 4.8 cm, ovvero nella zona dell'interfaccia tra la parte inferiore dell'inserto in teflon e l'acqua, in cui c'è mancanza di equilibrio elettronico, sia alla profondità di 5.8 cm.

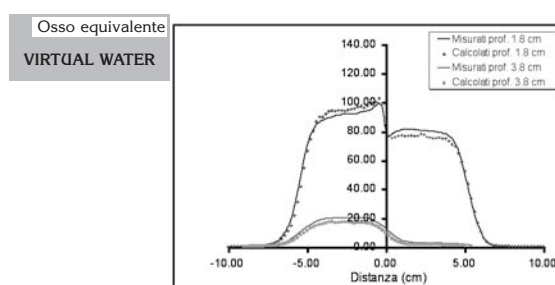


Figura 3. Fantoccio contenente una cavità d'aria sovrastante un inserto cilindrico di teflon: profili off-axis misurati e calcolati a due diverse profondità per il fascio di elettroni da 8 MeV. Per il calcolo sono state utilizzate 100 MU.

Applicazione di interesse clinico: congiunzione elettroni-fotoni

Come si può osservare in figura 4, nel caso di congiunzione in cute di due fasci contrapposti di fotoni (tecnica isocentrica) con un fascio di elettroni con SSD pari a 100 cm, l'algoritmo di calcolo è in grado di riprodurre in modo sufficientemente accurato (entro il 3%) la distribuzione della dose nella zona di congiunzione.

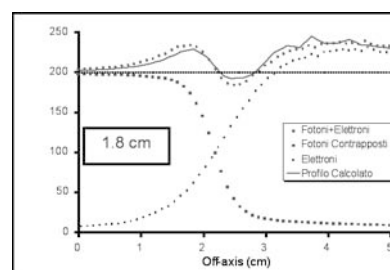


Figura 4. Profili di dose alla profondità di 1.8 cm per la giunzione tra due fasci contrapposti di fotoni da 6 MV e un fascio di elettroni da 8 MeV a SSD pari a 100 cm. I bordi dei campi di fotoni ed elettroni sono congiunti in cute. Il punto di prescrizione della dose (2 Gy) è a metà spessore, al centro del fantoccio, per i fotoni, a R_{85} (2.5 cm) per gli elettroni.

Discrepanze superiori si evidenziano solo alla profondità di 1 cm per una prescrizione della dose da elettroni fatta alla profondità del massimo. Questo potrebbe essere dovuto al fatto che siamo in una zona critica, sia per le misure, che per il calcolo, trattandosi della regione di build-up dei fasci sia dei fotoni in ingresso che degli elettroni, nonché di build-down per i fotoni in uscita. Le stesse considerazioni sono valide anche nel caso di SSD pari a 110 cm.

La presenza di "punti freddi" nella zona di giunzione del fascio era prevedibile, tant'è che la tecnica mista fotoni-elettroni non viene utilizzata in tutti i trattamenti del distretto tronco-encefalico, ma solo nel caso di neoplasie N_0 (con linfonodi spinali non interessati). Tuttavia l'entità dei sottodosaggi (in particolare a 2.5 cm di profondità, dove raggiungono il 27% della dose prescritta, nel caso di prescrizione a d_{max}) evidenziata da queste simulazioni induce a prediligere una prescrizione della dose a R_{85} o R_{90} piuttosto che a d_{max} : in questo modo i sottodosaggi si riducono al 18% della dose prescritta. Ciò avviene a discapito di maggiore sovradosaggio che però risulta accettabile data l'assenza di strutture critiche nella zona e il basso valore della dose totale erogata (14 Gy) in questa fase del trattamento.

Per valutare i cambiamenti nella distribuzione della dose dovuti all'incertezza nel posizionamento le misure sono state eseguite anche sovrapponendo e distanziando in cute il campo di fotoni e quello di elettroni di 2 mm. È stata scelta una variazione di 2 mm attorno alla linea di congiunzione per simulare un possibile errore sistematico dovuto alla differenza tra il campo luminoso e il campo di radiazione, o errori di *setup* come, ad esempio, il posizionamento rispetto al repere cutaneo dell'isocentro. L'influenza maggiore si ha a 1 cm di profondità dove nel caso di un *gap* si hanno sottodosaggi dell'ordine del 25%, mentre per l'*overlap* non ci sono punti freddi e i sovradosaggi raggiungono il 26%.

Conclusioni

In questo lavoro è stata valutata l'accuratezza del nuovo sistema di calcolo per fasci di elettroni, basato su codice Monte Carlo, MasterPlan nella sua versione 1.4 (Nucletron®, Olanda).

È emerso che utilizzando una densità di storie incidenti adeguata alla dimensione del voxel l'algoritmo è in grado di riprodurre in modo accurato le distribuzioni di dose per tutte le configurazioni indagate.

I limiti di accettabilità adottati vengono rispettati anche in situazioni complesse, come è il caso della presenza di disomogeneità molto diverse tra loro. In particolare va evidenziato il buon accordo anche all'interfaccia tra tali disomogeneità, dove vi è completa assenza di equilibrio elettronico.

In un solo caso tra quelli studiati l'algoritmo ha fornito un risultato non soddisfacente, all'interfaccia tra l'acqua e una piccola disomogeneità ad alta densità elettronica (teflon, a simulare un caso limite per la pratica clinica), dove il disaccordo ha raggiunto il 7%. Ciò è dovuto probabilmente alla dimensione inadeguata del voxel utilizzato per il calcolo della dose, che viene impostato automaticamente dall'algoritmo di calcolo sulla base della dimensione del fantoccio utilizzato. Il calcolo della dose risulta corretto anche per SSD maggiori di quella di riferimento, quale spesso si riscontra nel corso dei trattamenti per evitare collisioni dell'applicatore con parti del corpo del paziente. L'accuratezza dell'algoritmo si è dimostrata sufficiente anche in regioni critiche dal punto di vista dosimetrico, come la zona di penombra dei fasci, come evidenziato nella simulazione del trattamento del distretto tronco-encefalico.

Lo studio condotto ha dunque confermato come il sistema basato su codice Monte Carlo sia il metodo di elezione per il calcolo della dose da fasci di elettroni, per la notevole capacità di predire in modo accurato le distribuzioni di dose nella maggior parte delle situazioni critiche affrontate, e ha permesso quindi l'introduzione nella routine clinica del sistema di calcolo MasterPlan.

Bibliografia

- [1] A. Gustafsson, B. K. Lind and A. Brahme "A generalized pencil beam algorithm for optimization of radiation therapy"
Med. Phys. 21, 343-356, 1994
- [2] I. Kawrakow and M. Fippel "VMC++, a fast Monte Carlo algorithm for radiation treatment planning"
The Use of Computers in Radiotherapy (edited by W. Schlegel and T. Bortfeld), 13th International Conference, Heidelberg (Springer, Berlin, 2000), pp.126-128

- [3] I. Kawrakow "VMC++, electron and photon Monte Carlo calculations optimized for radiation treatment planning"
Advanced Monte Carlo for Radiation Physics, Particle Transport Simulation and Applications, Proceedings of the Monte Carlo 2000 Meeting Lisbon (edited by A. Kling et al., Springer, Berlin, 2001), pp. 229-236
- [4] J. E. Cygler, G. M. Daskalov, G. H. Chan and G. X. Ding "Evaluation of the first commercial Monte Carlo dose calculation engine for electron beam treatment planning"
Med. Phys. 31, 142-153, 2004
- [5] I. J. Chetty and P. M. Charland "Investigation of Kodak extended dose range (EDR) film for megavoltage photon beam dosimetry"
Phys. Med. Biol. 47, 3629-3641, 2002
- [6] C. Sun, C. W. Cheng, D. S. Shimm and J. R. Cassady "Dose profiles in the region of abutting photon and electron field in the irradiation of head and neck tumors"
Medical Dosimetry 23, 5-10, 1998
- [7] C. Denciu and B. S. Proimos "Variation of sensitometric curves of radiographic films in high energy photon beams"
Med. Phys. 28, 966-974, 2001
- [8] J. Van Dyk, R. B. Barnett, J. E. Cygler and P. C. Shragge "Commissioning and quality assurance of treatment planning computers"
Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 26, 261-273, 1993
- [9] W. B. Harms, P. A. Low, J. W. Wong and J. A. Purdy "A software tool for the quantitative evaluation of 3D dose calculation algorithms"
Med. Phys. 25 (10), 1998
- [10] P. A. Low, W. B. Harms, S. Mutic and J. A. Purdy "A technique for the quantitative evaluation of dose distributions"
Med. Phys. 25 (5), 1998

.....

Riassunti delle Tesi di Specializzazione discusse presso l'Università "Tor Vergata" di Roma Sessione estiva 2006

SVILUPPO E IMPLEMENTAZIONE DI UN SOFTWARE PER L'ANALISI DEL- L'INDICE GAMMA: APPLICAZIONE IN RADIOTERAPIA CON FASCI AD INTENSITÀ MODULATA

ANNA DELANA

Relatori: Dott. Loris Menegotti
Dott. Aldo Valentini

Correlatore: Dr.ssa Luisa Begnozzi

Introduzione e scopo

Il presente lavoro di tesi rientra all'interno di un programma per la garanzia della qualità dei trattamenti in radioterapia con fasci ad intensità di modulata (IMRT) presso il Reparto di Radioterapia dell'Ospedale S. Chiara di Trento.

La radioterapia ad intensità modulata è una forma evoluta di radioterapia conformazionale (3D-CRT) che aggiunge alla conformazione geometrica sul *target*, la modulazione della fluenza del fascio, realizzando distribuzioni di dose altamente conformate attorno a volumi tumorali ed esponendo ad alte dosi quantità minori di tessuto sano. La preparazione di questi piani di cura determina l'im-

piego di un elevato numero di fasci, le cui geometrie e contributi dosimetrici vengono stabiliti da complessi algoritmi di *inverse* o *forward planning* implementati nei sistemi di calcolo (*Treatment Planning System*, TPS). L'attenzione del fisico è quindi maggiormente focalizzata alla verifica sperimentale del piano elaborato, impiegando strumenti e criteri di valutazione accurati, che permettano la validazione del piano di cura teoricamente determinato.

La verifica dosimetrica dei piani IMRT avviene mediante controlli della dose in punti di interesse, in regione a basso gradiente di dose con rivelatori dedicati (camere a ionizzazione, diodi o diamante) e verifiche bidimensionali della distribuzione della dose con strumenti di misurazioni 2D ad alta risoluzione spaziale (pellicole radiografiche o radio-cromiche) e/o a bassa risoluzione spaziale (matrici di rivelatori a diodi o camere a ionizzazione). In quest'ultimo caso le misurazioni si diversificano in base alle condizioni di verifica: campo per campo o di verifica globale sull'intero piano di cura; nel primo caso la geometria di irradiazione è di tipo ortogonale con rivelatore perpendicolare all'asse del

fascio a DFP nota, mentre nel secondo l'irraggiamento avviene secondo l'angolazione del *gantry* effettiva del piano di cura. Per quanto riguarda i criteri con cui eseguire il confronto tra dose misurata e calcolata dal TPS, si diversificano in base alla tipologia di misura effettuata: nelle verifiche puntuali, è sufficiente il calcolo dello scarto percentuale della dose calcolata rispetto alla misurata, mentre nel caso bidimensionale le modalità di confronto possibili sono tre: 1. metodo basato sulle differenze di dose puntuali, 2. metodo basato sul calcolo della minima distanza tra isodosi (DTA, *Distance To Agreement*) e 3. metodo basato sull'indice gamma. Mentre i primi due metodi confrontano le mappe di dose basandosi sulla sola comparazione dosimetrica, nel primo caso, e spaziale, nel secondo caso, l'analisi mediante quantificazione dell'indice gamma considera entrambe le grandezze fisiche, definendo le seguenti quantità:

$$\Gamma(r_{ref}, r) = \sqrt{\left(\frac{\Delta r}{\Delta d_M}\right)^2 + \left(\frac{\Delta D}{\Delta D_M}\right)^2}$$

$$\Delta r = \|r - r_{ref}\|$$

$$\Delta D = D(r) - D_{ref}(r_{ref})$$

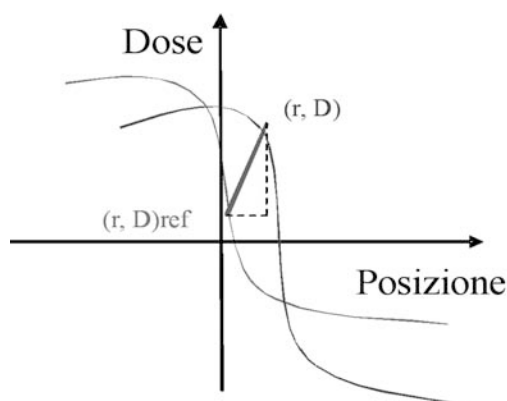


Figura I

dove $r_{ref}(x,y)$ e D_{ref} sono riferite alla matrice di dose misurata; D e $r(x,y)$ sono riferite alla matrice calcolata; Δd_M e ΔD_M rappresentano le tolleranze in dose e spostamento accettate. Questa funzione permette di quantificare la distanza tra i punti $D(r_{ref})$ e $D(r)$ in uno spazio (x,y,D) , normalizzata rispetto alle tolleranze spaziali e dosimetriche impostate.

Operativamente per ogni punto della matrice misurata (presa come riferimento) viene calcolata la funzione gamma per tutti i punti $r(x,y)$ della matrice calcolata e ricercato il minimo valore, identificato come indice gamma per il punto $r_{ref}(x,y)$:

$$\gamma(r_{ref}) = \min\{\Gamma(r, r_{ref})\} \in r \text{ matrice calcolata}$$

L'indice gamma così definito viene ad assumere valori positivi e in particolare possiamo stabilire che: valori compresi tra 0 e 1 indicano che nella matrice calcolata è stato identificato un punto corrispondente alla misura effettuata, entro le tolleranze dosimetriche e spaziali impostate; valori dell'indice gamma maggiori di 1 indicano invece un mancato accordo tra dato sperimentale e teorico. Iterando il processo per tutti i punti della mappa calcolata si otterrà una matrice di indici gamma, la cui valutazione permette di stabilire l'accettabilità della distribuzione di dose calcolata rispetto a quella misurata, tipicamente effettuata conteggiando la percentuale di punti con $\gamma \leq 1$.

La comparazione delle distribuzioni dosimetriche mediante quantificazione dell'indice gamma ha dei vantaggi rispetto agli altri due metodi menzionati, i quali presentano delle limitazioni nell'applicazione in regioni ad alto e basso gradiente di dose: il metodo basato sulle differenze di dose è troppo sensibile nelle regioni ad alto gradiente di dose, dove piccoli spostamenti spaziali delle isodosi possono portare a grandi variazioni di dose; il metodo che quantifica il DTA è sensibile alle regioni a basso gradiente, dove piccole variazioni di dose, legate ad esempio ad un diverso fattore di attenuazione di blocchi o delle lamelle, possono portare ad una sovrastima di tale parametro.

Scopo di questo lavoro di tesi è stato quindi lo sviluppo di un *software* per la comparazione delle distribuzioni di dose misurata e calcolata basata sul calcolo dell'indice gamma e l'implementazione nella routine clinica, ottimizzando l'applicazione per la verifica delle mappe di dose rilevate mediante pellicola radiocromica. Lo sviluppo del programma ha comportato innanzitutto, uno studio sull'applicabilità del metodo in relazione agli strumenti di misura adottati (pellicola radiocromica e rivelatori a matrice di diodi e camere a ionizzazione), un'analisi delle possibili modalità di calcolo dell'indice gamma e relativa influenza sul confronto tra

le distribuzioni di dose e una valutazione degli errori di misura sulla metodica di lavoro adottata. Il *software* sviluppato è stato infine confrontato con altri programmi commerciali e *home-made*, al fine di stabilirne la validità e l'applicazione nella routine clinica.

Materiale e Metodi

Per quanto riguarda lo studio sull'applicabilità dell'analisi gamma su distribuzioni di dose acquisite con rivelatori di tipologie diverse, sono stati confrontati i risultati ottenuti dalla comparazione delle mappa calcolata dal TPS (*Elekta Precise* versione 2.03, *aperture based inverse planning*) con quelle acquisite mediante rivelatori ad alta e bassa risoluzione spaziale: rivelatore a matrice di camere a ionizzazione distanziate 10 mm (*PTW 2D Array®*), rivelatore a matrice di diodi distanziati 7 mm e 10 mm al centro e in periferia dello strumento (*Sun Nuclear MapCHECK™*), pellicola radiocromica (*ISP Gafchromic EBT®*) con una risoluzione spaziale di circa 0.3 mm (corrispondente ad una scansione a 75 dpi).

La calibrazione dei rivelatori è avvenuta secondo le specifiche tecniche riportate dalla ditta costruttrice per quanto riguarda i rivelatori a matrice, mentre per quanto riguarda la pellicola radiocromica è stata adottata la seguente: 1. esposizione secondo una geometria di irraggiamento a DFA = 100 cm con 5 cm di acqua equivalente sopra e 9 cm sotto il film, a una sequenza di segmenti di fotoni 6 MV con dosi comprese tra 0 e 3 Gy; 2. scansione del film mediante scanner (*Epson 1680 pro*); 3. costruzione della curva di calibrazione valore di pixel vs. dose.

Il confronto è stato effettuato irraggiando consecutivamente i rivelatori con i medesimi campi IMRT ed effettuando il confronto tra mappa misurata e calcolata mediante i *software* commerciali interfacciati con i rivelatori a matrice e mediante il *software* sviluppato. I parametri impostati per l'analisi gamma sono stati i medesimi, sia in termini di tolleranze spaziale e dosimetriche che di scelta dell'isodose di *cut-off*, al di sotto della quale, cioè, non effettuare la comparazione delle distribuzioni. La quantità considerata per confrontare gli *output* forniti dall'analisi gamma nei tre casi considerati (mappa misurata a bassa risoluzione vs. mappa calcolata; mappa misurata ad alta risoluzione vs. mappa calcolata; mappa da film radio-

cromico vs. mappa calcolata) è stato la percentuale dei punti con $\gamma \leq 1$.

Per quanto riguarda lo studio sulle possibili modalità di quantificazione dell'indice gamma, lo scopo è stato quello di determinare il metodo di calcolo che fornisse maggiore affidabilità nella valutazione del piano di trattamento, sia nelle regioni ad alte dosi, interessanti il volume di trattamento (PTV), che in quelle a basse dosi, interessanti gli organi a rischio (OAR). I tre possibili metodi di calcolo si differenziano per il modo di quantificare la tolleranza dosimetrica ΔD_M , calcolata rispetto a un valore percentuale scelto dall'utente (tipicamente 3% - 4%) e pari all'errore dosimetrico accettato. La valutazione ΔD_M dipende quindi, a parità di valore percentuale scelto, dal valore rispetto al quale determinare la percentuale: 1. calcolo rispetto al valore puntuale di dose (metodo 1), 2. calcolo rispetto al valore di normalizzazione della distribuzione (metodo 2), 3. calcolo rispetto al valore massimo di dose (metodo 3). Le tre modalità sono state implementate nel *software* e sono state confrontate le mappe di dose rilevate con pellicola radiocromica con quelle calcolate dal TPS, considerando piani di trattamento nella regione del capocollo. Sono state quindi confrontate le mappe degli indici gamma ottenute per ogni metodo di calcolo, considerando la percentuale dei punti per i quali $\gamma \leq 1$ e, valutando visivamente, l'entità della violazione nella regione a basso gradiente interessante il midollo spinale.

Il terzo punto considerato nel corso del lavoro di tesi ha riguardato l'analisi degli errori sperimentali, al fine di quantificare le tolleranze di dose e spaziale alla luce della metodica di lavoro impiegata nella routine clinica. La valutazione è stata effettuata considerando i seguenti aspetti: la risoluzione in dose della pellicola radiocromica, la stabilità di erogazione dell'acceleratore, l'accuratezza di calcolo del TPS, l'errore di posizionamento del fantoccio, gli errori per il campionamento e l'allineamento della mappa di dose scansionata.

Infine, determinati il metodo di calcolo per la quantificazione dell'indice gamma (metodo 1) e le relative variabili di tolleranza spaziale e dosimetrica, è stato sviluppato il *software* (AnGI) in ambiente MatLAB (versione 6.1). L'attendibilità e l'accuratezza dei

risultati ottenuti è stata valutata confrontando i risultati ottenuti da test specificatamente sviluppati con quelli ottenuti da altri *software* commerciali e non, in termini di percentuali di punti con $\gamma \leq 1$.

Risultati

I risultati dall'analisi dell'indice gamma ottenuti dal confronto delle mappe di dose acquisite con rivelatori di diverse tipologie rispetto a quella calcolata dal TPS, mostrano che la variabilità della valutazione dipende sia dalla risoluzione spaziale dello strumento che dall'omogeneità di campionamento dello strumento. Si sono ottenute variazioni massime nella quantificazione della percentuale di punti con $\gamma \leq 1$ pari a 8%, dal confronto dei rivelatori bassa risoluzione vs. alta risoluzione, e differenze anche superiori al 10% dalla comparazione delle mappe acquisite con strumenti a matrici con rivelatori equispaziati rispetto a quelle misurate tramite strumenti con eterogenea densità di rivelatori.

Per quanto riguarda l'influenza della modalità di quantificazione dell'indice gamma, i risultati ottenuti sui piani di trattamento valutati mostrano la variabilità massima tra le valutazioni eseguite col metodo 1 rispetto a quelle effettuate col metodo 3, e pari al 10% in termini di conteggio dei punti con $\gamma \leq 1$. A titolo di esempio nella Figura II vengono riportate le matrici gamma ottenute con le due modalità di quantificazione, dove è visibile il diverso grado di violazione della comparazione delle mappe di dose nella regione del midollo spinale.

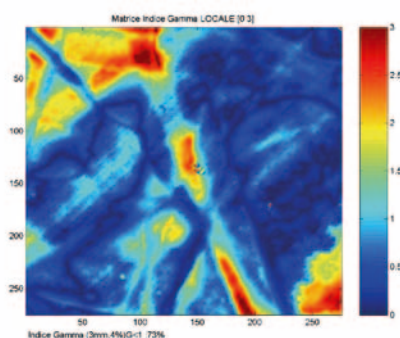
L'analisi degli errori condotta sulla metodica di lavoro implementata nella routine cli-

nica ha portato ai seguenti risultati: risoluzione in dose della pellicola radiocromica pari al 2% per dosi superiori a 25 cGy, stabilità di erogazione dell'acceleratore pari all'1%, previo verifica ed eventuale rettifica prima di ogni verifica, accuratezza di calcolo del TPS pari al 3%. I valori ottenuti per i parametri influenzanti la tolleranza spaziale sono stati: un errore di posizionamento del fantoccio pari a 1 mm (tolleranza degli indicatori laser), errori legati al campionamento e all'allineamento della mappa di dose scansionata, complessivamente pari a 1 mm.

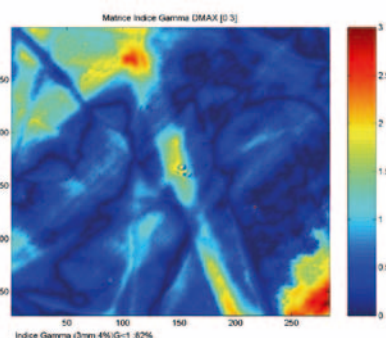
Per quanto riguarda i risultati dell'interconfronto tra il *software* sviluppato e quelli attualmente presenti per la valutazione delle distribuzioni di dose mediante analisi gamma, le maggiori discrepanze si osservano con i programmi realizzati con modalità di calcolo dell'indice gamma diversa da quella implementata in AnGI, mentre una variabilità massima pari a 3% è stata riscontrata con *software* analogamente sviluppati.

Conclusioni

In base alle analisi effettuate si è deciso di impiegare il *software* sviluppato nella routine clinica, implementando una modalità di calcolo dell'indice gamma locale e impostando una tolleranza percentuale dosimetrica pari al 4% e una tolleranza spaziale di 3 mm. I risultati delle analisi effettuati sui primi 23 pazienti trattati portano ai seguenti risultati: $(82 \pm 7)\%$, come valore medio e deviazione standard stimati sulle percentuali di punti con $\gamma \leq 1$ e 0.6 ± 0.1 come valore medio e deviazione standard del valore medio dell'indice gamma delle regioni analizzate.



Tolleranza in dose calcolata
puntualmente %
punti $\gamma \leq 1$ 73%



Tolleranza in dose calcolata
rispetto alla dose massima
%punti $\gamma \leq 1$ 82%

Figura II

Bibliografia

- [1] ESTRO Booklet n.7 "Quality assurance of treatment planning system - Practical examples for non-IMRT photon beam"
- [2] Venselaar J. *et al*: Tolerances for the accuracy of photon beam dose calculation of treatment planning systems. *Radiother. Oncol.* 60: 191-201 (2001)
- [3] Van Dyk J., Barnett R.B., Cygler J.F. e Shragge P.C.: Commissioning and quality assurance of treatment planning computers. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 60: 181-190 (1993) (abstract)
- [4] Low D.A. *et al*: A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. *Med. Phys.* 25: 656-661 (1998)
- [5] Low D.A. e Dempsey J.F.: Evaluation of the gamma dose distribution comparison method. *Med. Phys.* 30: 2455-2464 (2003)
- [6] Stock M. *et al*: Interpretation and evaluation of the γ index and the γ index angle for the verification of IMRT hybrid plans. *Phys. Med. Biol.* 39: 399-411 (2005)
- [7] Depuydt T., van Esch A. e Huyskens D.P.: A quantitative evaluation of IMRT dose distribution: refinement and clinical assessment of the gamma evaluation. *Radiat. Oncol.* 62: 309-319 (2002)
- [8] Bakay A., Alber M. e Nusslin F.: A revision of the γ -evaluation concept for the comparison of dose distribution. *Phys. Med. Biol.* 48: 3543-3553 (2003)
- [9] Agazaryan N., Solberg D. e DeMarco J.: Patient specific quality assurance for the delivery of intensity modulated radiotherapy J. *Appl. Clinical Med. Phys.* 40: 40-50 (2003)
- [10] Stasi M. *et al*: D-IMRT verification with 2D pixel ionization chamber: dosimetric and clinical results in head & neck cancer *Phys. Med. Biol.* 50: 4681-4694 (2005)
- [11] Schwarz M. *et al*: Importance of accurate dose calculations outside segment edges in intensity modulated radiotherapy treatment planning *Radiat. Oncol.* 69:305-314 (2003) (abstract)
- [12] Budgell G. *et al*: Quantitative analysis of patient-specific dosimetric IMRT verification. *Phys. Med. Biol.* 50: 103-119 (2005)
- [13] Gruppo di lavoro AIFM Verifica dosimetrica dei trattamenti radioterapici ad intensità modulate: confronto tra *software* dedicate. Poster Congresso AIFM 2005



RISONANZA MAGNETICA AD ALTO CAMPO: QUALITÀ E SICUREZZA PER UN TOMOGRAFO A 4T

PAOLO FERRARI

Relatori: Prof. Renzo Delia

Prof. Renzo Antolini

Correlatore: Prof. Maurizio Paci

Introduzione

L'Università degli Studi di Trento ha recentemente installato nel Laboratorio di Neuroimmagine Funzionale (LNI-F) presso il Centro Interdipartimentale Mente e Cervello (CIMEC) di Mattarello (TN), il primo tomografo in Italia con campo magnetico a 4T. Le implicazioni tecniche, amministrative e gestionali conseguenti alla scelta di installare un tomografo di tale intensità di campo magnetico, hanno richiesto specifiche competenze ed elevate professionalità per la realizzazione del sito RM e la sua gestione in sicurezza. Lo scopo di questa tesi è quello di attuare un adeguato programma di garanzia della qualità e sicurezza, che comprenda non solo il protocollo per i controlli di qualità periodici da applicare a un tomografo ad alto campo, ma il supporto necessario durante la delicata fase di progettazione ed installazione del sito RM per prevedere e attuare le adeguate misure di sicurezza. La garanzia della sicurezza nell'uso di una risonanza magnetica, comporta una adeguata valutazione del rischio sulla base dei fattori determinanti (campo magnetico, gradienti, radiofrequenze, gas criogeni). La corretta definizione di un processo per la riduzione del rischio deve avvalersi delle specifiche competenze dell'Esperto Responsabile e del Medico Responsabile (come previsto dal DM 2/8/91 [1]), dell'esperienza nel settore della RM maturata nel corso degli anni, delle norme di buon comportamento e linee guida ISPESL 2004. Il processo di valutazione e riduzione del rischio deve considerare gli effetti biologici e sanitari dei campi magnetici ed elettromagnetici utilizzati in RM e i rischi legati alla presenza dei gas criogeni e, attraverso l'adeguata progettazione e realizzazione del sito RM, l'applicazione di norme di sicurezza, l'uso di un adeguato questionario di *screening*, i controlli di qualità e le verifiche di sicurezza, per garantire la riduzione di tali rischi. Particolare attenzione è stata riposta

nella distribuzione delle linee di forza del campo magnetico. Il magnete è di tipo auto-schermato e nonostante l'alto campo (4 T) nella zona pulsantiera dello *scanner* in sala RM le linee di campo sono pari a 200 mT. Questo comporta per il personale una esposizione secondo normativa [1-3] non superiore ad un ora al giorno in corrispondenza di tale punto della sala. Non solo, ma la forza di Lorenz in tale punto è tale da non creare effetti magnetoemodinamici importanti.

$$d.d.p. = v B d \sin \alpha$$

Per un uomo con un picco di flusso ematico di 0,6 m/s e un diametro aortico di 0,02 m, il valore massimo previsto del flusso del potenziale aortico ($= 90^\circ$) è 12 mV/T che per un campo di 200 mT risulta $V \approx 2$ mV. La descrizione completa dei rischi associati è presene nella versione integrale della tesi. Si riportano di seguito per brevità le principali considerazioni ingegneristiche operate in merito al sistema di ventilazione, i controlli di qualità e le verifiche di sicurezza attuate.

Sistema di ventilazione

Materiali e metodi

Il sistema di ventilazione per la sala RM è asservito a due rivelatori di ossigeno che inviano un segnale al sistema di emergenza che entra in funzione quando il tenore scende sotto il 18%. I rivelatori di ossigeno sono altresì asserviti ad un sistema ottico-acustico, posto nella sala controllo, che interviene non appena la percentuale di ossigeno nella sala RM scende sotto il 19%.

Di seguito i dati per determinare il numero dei ricambi/ora:

- ❑ volume della sala RM: $9,40 \text{ m} \times 6,62 \text{ m} \times 3,40 \text{ m} = 211,5752 \text{ m}^3 = 211.575,2$ litri
- ❑ litri di He(L) detenuti nel magnete: 2.580 litri
- ❑ litri di He(G) a seguito di *quench* = 2580 litri He(L) $\times$ 750 = 1.935.000 litri

Si ipotizza di avere la possibilità di intervenire entro 40 secondi dall'inizio della fuoriuscita dell'He, come tempo minimo necessario perché l'operatore possa entrare nella sala RM e quindi fare uscire il paziente. Si è rilevato che il fenomeno del *quench* avviene per transienti con un andamento esponenziale o parabolico la cui percentuale di gas prodotto a seguito del passaggio dalla fase (L) alla fase (G) si può esprimere mediante una relazione del tipo

■ esponenziale (exp) $y = (e^{x+1} - e^x)$

■ parabolico (par) $y = t^2 + t + 5$

dove $x = 0, 1, 2, 3, \dots$: rappresenta un intervallo di tempo; y : rappresenta la percentuale di He(G) prodotto rispetto alla quantità di He(L) detenuto. Nella tabella che segue (Tab 1) si riportano le quantità di gas presenti – cioè prodotti e smaltiti attraverso il circuito di emergenza – nel caso di completa interruzione oppure di ostruzione del circuito di *quench*.

Considerato che il volume utile deve essere circa il 50% del totale ($h = 170$ cm), per avere la possibilità di “entrare” ancora in sicurezza nel locale RM, che il circuito del tubo del *quench* non deve essere considerato completamente ostruito e che il solo circuito interessato debba essere solamente quello di “emergenza”, l'operatore ha un tempo non inferiore a 35-40 secondi per

Tempo dall'inizio del <i>quench</i>	t	% di He(L) trasformato in He(G): y exp – parab.		Quantità di He(G) fuoriuscito/presente espressa in litri		Quantità di aria eliminata con 20 ricambi/h	Quantità di He(G) residua presente alla fine del tempo considerato espressa in litri	
		Exp	par	y(exp)	y(par)		con y(exp)	con y(par)
10"	0	1,72	5	33.282	96.750	211.575	===	===
20"	1	4,67	7	90.365	135.450	211.575	===	===
30"	2	12,70	10	245.745	193.350	211.575	34.170	===
40"	3	34,51	15	667.768	290.250	211.575	490.363	78.675

Tab. 1: tempi di intervento e volumi di gas prodotti in caso di *quench*

poter entrare e far uscire il paziente nel caso di *quench* con interessamento anche della sala RM. Pertanto abbiamo considerato necessario che il ricambio d'aria di emergenza debba essere dell'ordine dei 20-22 ricambi/h e mai inferiore a 20 ricambi/ora.

Controlli di qualità

Con il termine "garanzia della qualità" si intendono le azioni programmate e sistematiche intese ad accertare con adeguata affidabilità che un impianto, un sistema, un componente o un procedimento funzionerà in maniera soddisfacente conformemente agli standard stabiliti. Il controllo della qualità rientra nel processo di garanzia di qualità.

Materiali e metodi

Il protocollo da noi definito per la realizzazione dei controlli di qualità ha come riferimento i protocolli dell'*America Association of Physicist in Medicine* (AAPM), in quanto sono gli unici che prendono in considerazione le prove di accettazione, prevedono valori di riferimento nella valutazione dei parametri di qualità e richiedono un numero limitato di fantocci per la conduzione dei controlli (a differenza ad esempio del protocollo Eurospin) [4-5]. Per la valutazione dei parametri di *imaging* sono stati utilizzati sia oggetti test forniti dalla ditta costruttrice che quelli proposti dai protocolli e presenti in commercio. Come liquidi di riempimento sono stati utilizzati *silicon oil* allo scopo di adeguare le caratteristiche dei tempi di rilassamento al sistema RM a 4T, e una soluzione di acqua distillata e 1,25gNiSO₄*6H₂O+5gNaCl. Le sequenze usate erano delle *Spin-Echo single* e *multi-slice*, TR=2000, TE=18, spessore strato = 5mm, FOV=256, Matrice = 256x256.

Il sistema è configurato unicamente per lo studio della testa. Il tomografo è un sistema BRUKER MedSpec® 4T basato su elettronica e software SIEMENS. Il volume osservabile è una sfera di diametro 400 mm ed è definito dalle caratteristiche delle bobine dei gradienti "Sonata".

Il magnete è di tipo superconduttore con schermatura attiva e dotato di sistema *External Interference Shielding* per la soppressione automatica delle interferenze indotte dallo spostamento di materiale ferromagnetico esterno. L'analisi delle immagini è stata condotta per mezzo per mezzo del programma *Image J* (software libero, *National*

Institutes of Helath, USA, <http://rsb.info.nih.gov/ij>). È stato inoltre utilizzato il software *Origin (MicrocalTM*, www.microcal.com) per la realizzazione dei grafici e la relativa analisi. I parametri analizzati secondo le indicazioni del protocollo AAPM erano: l'uniformità dell'immagine, il rapporto segnale rumore, gli artefatti (*ghost*), la distorsione geometrica, la risoluzione spaziale ad alto contrasto, lo spessore dello strato e la separazione degli strati.

Risultati

I risultati ottenuti dalla valutazione dei parametri di *imaging* erano conformi ai valori di riferimento suggeriti dal protocollo AAPM. Particolare attenzione è stata riposta nella scelta del fantoccio per valutazione dell'uniformità e del SNR: la scelta di un fantoccio riempito con soluzione di acqua distillata e 1,25g NiSO₄*6H₂O + 5gNaCl evidenziava un grosso problema di penetrazione delle radiofrequenze, che determinava una impossibilità di determinazione dei due parametri. Il problema è stato risolto utilizzando il fantoccio fornito dalla casa costruttrice riempito con *silicon oil*. Artefatti e distorsione geometrica sono stati valutati con un valore del 0,4% e 0% rispettivamente. Risoluzione spaziale pari a 1mm. Spessore e separazione tra strati anch'essi entro le tolleranze AAPM. In particolare nella valutazione dello spessore di strato sono stati utilizzati tre diversi fantocci: due con il metodo della rampa (11°) e uno con il metodo dei gradini. Si è osservato come il sistema a gradini non fosse a nostro avviso sufficientemente dettagliato per la valutazione del profilo dello strato rispetto ai primi due.

Verifiche di sicurezza

Le misure di sicurezza attivate sono molteplici, molte delle quali costituiscono la dotazione obbligatoria per il sito (procedure di sicurezza e di emergenza, cartellonistica adeguata, formazione del personale), altre rientrano nelle verifiche periodiche che il Fisico Specialista dovrebbe attuare attraverso misure specifiche e non semplicemente dando per scontato la corrispondenza del sistema alle specifiche che il costruttore fornisce: verifica di tenuta della gabbia di *Faraday*, linearità, intensità e tempi di salita dei gradienti e valutazione del rateo di assorbimento specifico (SAR).

Materiale e metodi

Di seguito la strumentazione utilizzata: generatore di segnali 100 kHz - 990 MHz - HP, antenne biconiche 25 MHz - 250 MHz, antenna rod 300 kHz - 21 MHz, amplificatore di potenza 15W - 10MHz -250 MHz, analizzatore di spettro HP8591A - 10 kHz - 1.8 GHz, analizzatore di spettro: FSH3 - 100 kHz - 3 GHz. Il *setup* per le misure di attenuazione per la verifica di tenuta della gabbia di *Faraday* è costituito dal sistema trasmettente, posto all'esterno della gabbia, e dal sistema ricevente, posto all'interno. Il sistema trasmettente è costituito dal generatore di segnali che fornisce il segnale RF ad una frequenza specifica all'amplificatore che lo eleva in potenza, e quindi viene mandato all'antenna trasmettente. Il sistema ricevente è costituito dall'antenna ricevente che, captato il segnale RF lo manda all'analizzatore di spettro dal quale è possibile ricavare l'intensità del segnale. Dal confronto del segnale rilevato all'interno della gabbia con quello inviato dall'esterno, è possibile ricavare l'attenuazione operata dalla gabbia. La verifica di tenuta è stata realizzata alla frequenza di lavoro del tomografo 168 MHz, a 64 MHz e a 360 MHz.

Per valutare l'intensità dei gradienti di un sistema RM, le norme CEI EN 60601-2-3 forniscono delle indicazioni. La tecnica consiste nel mandare due segnali monocromatici a radiofrequenza entrambi all'interno del BW ma con frequenza diversa [$f(w1)$ e $f(w2)$] i quali forniranno due righe separate in frequenza (e quindi nello spazio). La differenza delle frequenze è $\Delta f(x)$. Le due righe saranno distanziate tra loro di un valore Δx . Pertanto $\Delta f(x) = f(w2) - f(w1)$ è noto; Δx è noto in quanto viene misurato nell'immagine. Da questi parametri è possibile calcolare G_x . Per conoscere anche G_y e G_z si può usare il procedimento sopra descritto per i gradienti di fase. Per conoscere il valore massimo del gradiente è necessario forzare la macchina a lavorare in modo gravoso impostando manualmente il massimo BW con il minimo FOV permesso. Nel nostro caso è stata utilizzata una sorgente esterna di frequenza nota per creare un disturbo di frequenza $f1$ (che appare come una riga sull'immagine) sulla macchina. Successivamente, all'interno della stessa finestra si crea un secondo disturbo di frequenza $f2$ nota. Valutando la distanza tra i due disturbi (Δx) si può calcolare il gradiente

con la seguente relazione:

$$G = \frac{f_2 - f_1}{\gamma \cdot \Delta x} = \frac{\delta f}{\gamma \cdot \Delta x}$$

Per la valutazione della linearità dei gradienti abbiamo inviato un segnale a radiofrequenza del tipo

$$S(t) = S_0 \sin(\omega_0 t)$$

con ω_0 compreso all'interno del BW dell'immagine. In tale condizione ci si aspetta di vedere una riga parallela all'asse delle fasi, dal momento che il segnale avendo una frequenza ben precisa (ω_0) deve necessariamente occupare un solo punto nell'asse delle frequenze. Pertanto ogni riga orizzontale deve posizionare il segnale sovrapposto sempre nello stesso punto. Invertendo frequenza con fase, è stato possibile analizzare G_x , mentre cambiando piano, ad esempio sagittale, e mettendo la fase lungo l'asse z è stato possibile valutare G_z . Per valutare la linearità in modo ottimale si impone il FOV massimo (e laddove possibile il BW massimo) e posizionando il segnale dapprima al centro frequenza, e poi spostandosi verso l'esterno dove le condizioni dei gradienti sono peggiori.

I tempi di salita sono stati misurati attraverso l'ausilio di un oscilloscopio ed un'antenna auto-costruita posta in prossimità della bobina testa. Tale antenna (secondo le indicazioni della CEI EN 60601-2-33 [6]) ha un diametro di 50 mm con 15 spire da 0.8 mm di diametro per una lunghezza totale di 12 mm. L'antenna è stata posizionata sulle bisettrici del piano xy passante nell'isocentro del magnete ed ortogonale alla direzione del campo magnetico principale. In tal modo sull'antenna sono indotti i segnali emessi dalla macchina, ovvero impulsi RF e gradienti. Il segnale visualizzato sull'oscilloscopio è la derivata del gradiente, quindi il tempo di salita è dato dalla larghezza del segnale rilevato sull'oscilloscopio. Il tempo di salita, corrisponde all'ampiezza a mezz'altezza della curva di salita. Essendo il segnale indotto dai gradienti più basso di quello indotto dalla radiofrequenza, è stato necessario filtrare il segnale proveniente dall'antenna con un filtro passa basso con frequenza massima di 20 kHz per eliminare il disturbo della radiofrequenza. La valutazione del SAR è stata effettuata col metodo calorimetrico su di un fantoccio di forma cilindrica dalle caratteristiche

simili a quelle del tessuto umano. Tale fantoccio è stato coibentato con materiale isolante al fine di limitare gli scambi di calore con l'esterno. Sono state fatte delle calibrazioni per valutare gli scambi con l'esterno. Il fantoccio è stato riempito con acqua e sale, disciolto in concentrazione tale da garantire una conducibilità elettrica compresa tra 0.4 e 0.6 S/m, alla frequenza di 168 MHz. Il termometro utilizzato per le misure è un Delta Ohm mod HD2107.1, in grado di misurare il centesimo di grado. Una volta impostata una scansione si è preso nota di: temperatura ambientale, SAR atteso fornito dalla macchina, temperatura del liquido del fantoccio e

durata scansione, in considerazione del fatto che un SAR di 1 W/Kg che irraggia per un'ora fornisce un innalzamento della temperatura di un grado.

Risultati

Linearità e tempi di salita (0,2 ms) misurati sono risultati in linea con le specifiche fornite dalla casa costruttrice. L'intensità (26 mT/m) è risultata inferiore al valore massimo dichiarato (40 mT/m) a causa probabilmente delle sequenze utilizzate. Per la gabbia di Faraday è stata riscontrata un'attenuazione ottimale (Tab. 2):

VALUTAZIONE ATTENUAZIONE GABBIA DI FARADY (dB)						
Frequenza	64 MHz		168 MHz		360 MHz	
Riferimento dB	0		-18		-30	
Punto di misura	Misura	Attenuazione	Misura	Attenuazione	Misura	Attenuazione
Porta	-120	120	-114	96	-112	82
Finestra	-107	107	-130	112	-117	87
Filter Plate	-127	127	-127	109	-114	84

Tab. 2: risultati della valutazione di attenuazione della gabbia di Farady

Il valore del SAR misurato è risultato essere a nostro avviso sottostimato a causa di un *setup* non ad hoc: le dimensioni e caratteristiche del fantoccio non hanno permesso di simulare perfettamente la testa di un soggetto.

Conclusioni

Questo lavoro costituisce l'applicazione delle metodiche acquisite dal fisico sanitario in una disciplina quanto mai complessa per l'enorme quantità di variabili che lo caratterizzano, nel pieno rispetto di un processo di garanzia di qualità e sicurezza. In particolare, sono state considerate, la determinazione di misure di sicurezza, le limitazioni dosimetriche e la valutazione dei rischi, prestando particolare attenzione per la riduzione degli stessi. Si è inoltre testato i protocolli di qualità internazionali dell'AAPM su tale apparecchiatura. Per la garanzia della sicurezza sono state inoltre attuate le verifiche di sicurezza previste dalla normativa. I risultati ottenuti con i controlli di qualità, hanno dimostrato l'adequatezza del protocollo AAPM per un campo magnetico a 4 T, mentre si è evidenziata la necessità di valutare attentamente la

scelta dei fantocci da utilizzare, in particolare nella determinazione dell'Uniformità e dell'SNR dove la difficoltà di penetrazione delle RF influenza la valutazione di tali parametri. Complessivamente, il sistema a 4 T ha superato i test di *imaging*, le verifiche di sicurezza relative alla tenuta della gabbia di Faraday, i valori di SAR e la linearità, intensità e tempi di salita dei gradienti. Le maggiori difficoltà riscontrate durante la costruzione del sito e l'installazione del tomografo sono state la realizzazione del sistema di ventilazione, normale e di emergenza, in sala RM nel rispetto della normativa e delle linee guida ISPEL. A nostro avviso si rende necessario approfondire le tematiche connesse ai controlli di qualità, come la verifica dell'adequatezza dei protocolli internazionali su bobine particolari, es bobine di superficie. Il compito successivo sarà quello di caratterizzare, nelle specifiche applicazioni dello scanner alle metodiche di studio delle neuroscienze, uno specifico protocollo di qualità, che considerando le particolari sequenze utilizzate, permetta la valutazione sistematica e giornaliera e semiautomatica degli standard di qualità per poter procedere agli studi gior-

nalieri. Inoltre, come dimostrato dalle verifiche di sicurezza attuate sul tomografo di Mattarello, potrebbe essere utile ottimizzare la misura del SAR, mediante metodo calorimetrico, per ottenere valutazioni più precise di questo parametro. In futuro si ipotizza la messa a punto di un protocollo per i controlli di qualità in spettroscopia, che in questa sede non è stato preso in considerazione.

Bibliografia

- [1] Decreto Ministeriale 02.08.1991 Autorizzazione alla installazione ed uso di apparecchiature diagnostiche a risonanza magnetica G.U. n°194 del 20.08.1991.
- [2] Decreto Presidente Repubblica n°542 del 8 agosto 1994 Regolamento recante norme per la semplificazione del procedimento di autorizzazione all'uso diagnostico di apparecchiature a risonanza magnetica nucleare sul territorio nazionale. G.U. n°219 del 19.
- [3] Decreto Ministeriale 03.08.1993 Aggiornamento di alcune norme concernenti l'autorizzazione all'installazione ed all'uso di apparecchiature a risonanza magnetica G.U. n°187 del 11.08.1993.
- [4] AAPM Report N. 28 - Quality assurance methods and phantom for magnetic resonance imaging - dell'America Association of Physicist in Medicine; report AAPM NMR Task group N.1 per le direttive di carattere generale.
- [5] AAPM Report N. 34 - Quality assurance methods and phantom for magnetic resonance imaging - della America Association of Physicist in Medicine; report AAPM NMR Task group N.1 per le direttive di carattere generale.
- [6] Comitato Elettronico Italiano, Apparecchi Elettromedicali Parte 2: Prescrizioni particolari di sicurezza relative agli apparecchi a risonanza magnetica per diagnostica medica. CEI EN 60601-2-33, 2004.



COMMISSIONING DELL'ALGORITMO DEL CALCOLO DI DOSE DI UN TREATMENT PLANNING SYSTEM PER RADIOCHIRURGIA E RADIOTERAPIA STEREOTASSICA CON PELLICOLE GAFCHROMIC HS

MARIANNA LOI

Relatori: Dott. G. Meleddu, Dott. S. Porru

Correlatore: Dott.ssa L. Begnozzi

Introduzione

L'obiettivo del lavoro di tesi è quello di eseguire il *commissioning* dell'algoritmo del calcolo di dose del TPS per la radiochirurgia e la radioterapia stereotassica, ERGO SRS 2.2.1 della 3Dline, acquistato dall'Ospedale Oncologico di Cagliari "A.Businco", applicando i principi e le tecniche riportati nel *Technical Reports Series no. 430* dell'IAEA, "Commissioning and Quality Assurance of Computerized Planning Systems for Radiation Treatment of Cancer" [1], e nel *booklet no. 7* dell'ESTRO, "Quality Assurance of Treatment Planning Systems Practical Examples for NON-IMRT Photon Beams" [2]. In particolare in questo lavoro vengono presentati i risultati del *commissioning* dell'algoritmo del calcolo di dose relativo all'utilizzo dei collimatori conici.

Irradiazione stereotassica è il termine usato per descrivere tecniche di irradiazione focalizzata che usano fasci di fotoni non coplanari per rilasciare le dosi prescritte in lesioni preselezionate e localizzate stereotassicamente, principalmente nel cervello, in modo che si conformino al profilo del *target* e che diano una netta caduta della dose al di fuori del suo volume. Rispetto al frazionamento della dose l'irradiazione stereotassica con fasci esterni viene divisa in due categorie: la radiochirurgia stereotassica, in cui la dose totale è rilasciata in una singola frazione, e la radioterapia stereotassica, nella quale la dose totale è rilasciata in più frazioni; come nella radioterapia tradizionale. Da un punto di vista tecnico non vi è essenzialmente differenza tra la radiochirurgia stereotassica e la radioterapia stereotassica, spesso il termine radiochirurgia è usato per descrivere entrambe le tecniche.

Nonostante la radiochirurgia sia una tecnica estremamente precisa, il modello di calcolo della dose per piccoli campi circolari,

come nel caso dei collimatori conici, è notevolmente semplificato. Infatti il *software* ERGO SRS 2.2.1, essendo le dimensioni dei campi molto piccole, da 1 a 3 centimetri, trascura la correzione per la curvatura della superficie e per l'incidenza obliqua del campo rispetto alla superficie di incidenza; inoltre l'algoritmo di calcolo tiene conto delle disomogeneità solo nel calcolo della unità monitor ma non nelle distribuzioni di dose 2D e 3D.

Il sistema di radiocirurgia e radioterapia stereotassica presente all'Ospedale Oncologico di Cagliari "A. Businco" è basato sui linac e viene applicato all'acceleratore lineare Siemens Mevatron MD2, che produce fasci di fotoni di energia 6 MV e 10 MV. La strumentazione è costituita da un sistema di localizzazione e di posizionamento stereotassici dei pazienti, da un supporto per immobilizzare il sistema stereotassico al lettino, da un sistema di collimazione aggiuntiva, composto da una slitta porta-collimatori con piastra di aggancio al *gantry* dell'acceleratore, da un set di 10 collimatori conici focalizzati, con diametro da 10 a 30 mm, da un sistema di verifica dell'isocentro opzionale e da un collimatore *micromultileaf* (MLC).

Il lavoro consiste nel valutare l'accordo tra le dosi calcolate dal TPS e quelle misurate sperimentalmente. Per quanto riguarda la parte di calcolo della dose relativa all'utilizzo dei coni, il TPS non è in grado di fornire le matrici del calcolo della distribuzione della dose, pertanto è stato possibile eseguire il confronto tra dosi calcolate e misurate solo su profili lineari e non su distribuzioni di dose su superfici.

Materiali e metodi

FANTOCCI

Le misure di dose sono state realizzate con l'impiego di due fantocci: uno acqua equivalente e di forma cubica, l'*Easy Cube*, l'altro antropomorfo, l'*Alderson Therapy Phantom*. Su entrambi i fantocci è stata eseguita la TAC e la successiva localizzazione stereotassica con il software dedicato del TPS, che permette di calcolare una matrice roto-traslazionale di trasformazione tra le coordinate dell'immagine e quelle proprie del sistema di radioterapia stereotassica. In questo modo è possibile eseguire una precisa localizzazione del *target* e un preciso calcolo

della dose.

DOSIMETRI

Pellicole GafChromic HS

Le misure di dose relativa sono state eseguite con pellicole *gafchromic Hs*. Tali pellicole sono costituite da un singolo strato attivo compreso tra due fogli di poliestere chiaro e trasparente, ognuno con uno spessore approssimativamente di 97 μm e una densità di 1,35 g/cm^3 . Lo strato attivo, con spessore di circa 40 μm , è costituito da un miscuglio di cristalli di monomeri di diacetilene sospesi in una emulsione di gelatina, che ha una densità di massa pari a 1,08 g/cm^3 ed è nominalmente costituito da: H-9 %, C-57 %, N-16 % e O-18 % in peso [3, 4]. Risultano essere due volte più sensibili delle *gafchromic MD-55* e presentano una uniformità su un foglio di dimensioni 5" x 5" di circa il 4 %. Il fatto che siano indipendenti dall'energia al di sopra di 0,2 MeV, le rende particolarmente utili per le misure nelle regioni ad alto gradiente di dose, dove la distribuzione spettrale del fascio non è nota e può contenere una quantità alta di radiazione diffusa, come intorno ai collimatori *multileaf* usati nella radioterapia conformazionale e nell'IMRT, o nelle zone di penombra. Nonostante tali pellicole siano meno sensibili delle EBT e delle XR, sono state impiegate in questo lavoro in quanto, avendo un ampio *range* in dose, che va da 0,5 Gy a 40 Gy, ed essendo stati eseguiti irraggiamenti fino a 20 Gy, non presentano il fenomeno della saturazione. Infatti le pellicole EBT hanno un range che arriva fino ad un massimo di 8 Gy, mentre le XR arrivano fino a un massimo di 20 Gy. Un'altra importante caratteristica per la quale la scelta è ricaduta sulle HS è che se la dose da loro assorbita viene misurata con uno scanner a luce bianca, come nel nostro caso, hanno una risposta che è indipendente dall'orientamento, mentre le pellicole EBT hanno una risposta fortemente anisotropa; pertanto le pellicole HS risultano notevolmente più maneggevoli.

Le immagini delle pellicole sono state acquisite con uno scanner a luce bianca Epson 1680 e una risoluzione di 72 dpi, 48 ore successivamente alla loro esposizione. Per acquisire le immagini nella stessa regione dello scanner, potendo così trascurare gli artefatti introdotti dal sistema stesso è stata creata una maschera con una pellicola foto-

grafica tradizionale, sviluppata senza essere esposta, da applicare al piano dello scanner. Infatti in questo modo è stato possibile posizionare le pellicole sempre nella parte centrale dello scanner, dove la disomogeneità del sistema è minore. Per quanto riguarda la correzione per la disomogeneità alle immagini è stato applicato un filtro 7 x 7 per eliminare le irregolarità dovute alla granulosità della pellicola. Le pellicole sono state tarate nell'intervallo tra 1 e 23 Gy, dando 1 Gy alla volta; la loro calibrazione in dose è stata eseguita con il programma *Picodose TA X PRO* fornito dalla ditta Tecnologie Avanzate.

Camera a Ionizzazione *Pin Point CC01*

Le misure di dose assoluta sono state eseguite con una microcamera a ionizzazione del tipo *Pin Point CC01*. Questo tipo di strumento, che ha un volume sensibile estremamente piccolo di 0,01 cm³ e un diametro di 2 mm, è particolarmente adatta a campi di piccole dimensioni. Infatti i campi piccoli, quali quelli usati nella radiocirurgia stereotassica, presentano una mancanza di equilibrio elettronico ai lati e alti gradienti di dose, pertanto le misure di dose assoluta devono essere eseguite con rivelatori che hanno un volume piccolo così da raggiungere un'alta risoluzione spaziale e minimizzare gli effetti dovuti alla mancanza di equilibrio elettronico.

TECNICHE DI POSIZIONAMENTO

La radiocirurgia e la radioterapia stereotassiche richiedono un'accuratezza nel posizionamento del paziente di ± 1 mm. Per raggiungere tale obiettivo nel posizionamento dei fantocci si è dapprima provveduto al controllo delle prestazioni del sistema non propriamente stereotassico quali allineamento dei laser, esattezza del telemetro, isocentro del *gantry*, del lettino e dei collimatori primari. Nella fase successiva, quella relativa al sistema propriamente stereotassico, ci si è serviti di un apposito sistema costituito da un simulatore dell'isocentro e da un porta lastre solidale con il sistema di collimazione, connesso alla slitta porta collimatori. Per verificare che il collimatore fosse centrato nelle diverse posizioni dello spazio, si è proceduto ad una sua centratura sul simulatore dell'isocentro nelle tre posizioni del *gantry* di 0°, 90° e 270°, si sono eseguiti tre irraggiamenti con 80 MU e si è verificata la centratura del campo sulle lastre corrispondenti. Sono state eseguite delle prove di centratura anche con

delle pellicole *GafChromic RX QA* usate per i controlli di qualità in radiodiagnostica. Tali pellicole sono graduate in mm e permettono una verifica immediata della centratura, in quanto non richiedono lo sviluppo; inoltre presentano una maggiore precisione in quanto la lettura avviene direttamente sulla scala graduata della pellicola.

MISURE SPERIMENTALI

Le misure sono state eseguite con un acceleratore Siemens Mevatron MD2 con energia di 6 MV, su tre coni con diametro, rispettivamente, di 18, 22.5 mm e 30 mm. Come test sono stati eseguiti quelli indicati nel TRS 430 dell'IAEA che risultano applicabili alla strumentazione *software* e *hardware* della radiocirurgia; inoltre è stato deciso di aggiungere come ultimo test un caso clinico per poter verificare l'accuratezza dell'algoritmo anche in casi più complessi, quali i trattamenti sui pazienti.

Prima di ogni misura di dose relativa è stata eseguita una misura di dose assoluta con la camera a ionizzazione *Pin Point CC01*, al fine di verificare la stabilità nell'erogazione delle unità monitor. Per eseguire tale verifica la camera è stata posizionata al centro dell'*Easy Cube* e irraggiata con le unità monitor corrispondenti ad una dose di 2 Gy per il cono con il quale dovevano essere eseguite le misure sperimentali

Risultati

Per ogni misura eseguita sono stati estratti quattro profili, due misurati e due calcolati, in corrispondenza degli assi del piano di interesse passanti per l'isocentro, tranne che per le PDD, per le quali sono stati acquisiti solo i profili, calcolato e misurato, dell'asse centrale. I profili calcolati sono campionati con un intervallo di un millimetro, mentre i profili misurati hanno un campionamento di 0.3 mm, che corrisponde alla risoluzione di 72 dpi con la quale sono state scansionate le pellicole. L'elaborazione dei dati è stata eseguita predisponendo un *software* basato su un foglio di lavoro excel. Per rendere i dati calcolati e misurati confrontabili; su ogni profilo è stata determinata l'ascissa relativa al massimo e impostata come origine del grafico, in modo da poter sovrapporre i profili.

Per analizzare i dati ottenuti con l'estrazione e l'elaborazione dei profili, si è ritenuto opportuno usare come metodo quello della

quantità limite di confidenza introdotto da Welleweerd e van der Zee nel 1998; applicazioni di tale metodo sono riportate negli articoli di Venselaar e Welleweerd del 2001. Il limite di confidenza è basato sulla determinazione della deviazione media tra calcoli e misure per un dato numero di punti appartenenti a situazioni sperimentali confrontabili, e sulla deviazione standard (1SD) della differenza. Il limite di confidenza D può essere definito come:

$$\Delta = | \text{deviazione media} | + 1,5 \times \text{SD}.$$

Come parametri e tolleranze da applicare al limite di confidenza per condurre l'indagine statistica sono stati scelti quelli riportati nel *booklet no. 7* dell'ESTRO, estratti direttamente dall'articolo di J. Vanselaar et. al. del 2001 [5, 6], in cui i criteri di accettabilità e le loro tolleranze sono stati scelti in modo da tener conto sia dei diversi gradienti di dose presenti nelle diverse zone del fascio (Figura 1), sia della complessità della geometria del

trattamento radiante.

I parametri e le relative tolleranze sono riportati nella Tabella I, tratta direttamente dal *booklet no 7* dell'ESTRO, dove sono divisi in base alle regioni del fascio e alla complessità della geometria.

Al fine di ottenere dei risultati statisticamente validi, i dati ottenuti per ogni cono sono stati divisi sia in base alla regione del profilo cui appartengono, zona centrale del fascio o zona di penombra, sia in base alla complessità della geometria del campo radiante, campo diretto o arco. In questo modo i dati appartenenti a ciascun gruppo sono rappresentativi di una stessa condizione sperimentale. Per la zona centrale del fascio come parametro di valutazione dell'accordo tra dose calcolata e misurata è stata scelta la differenza di dose percentuale definita come, $\delta = 100\% (D_{calc} - D_{meas})/D_{meas}$, e come intervallo di accettabilità il δ_1 per geometria sem-

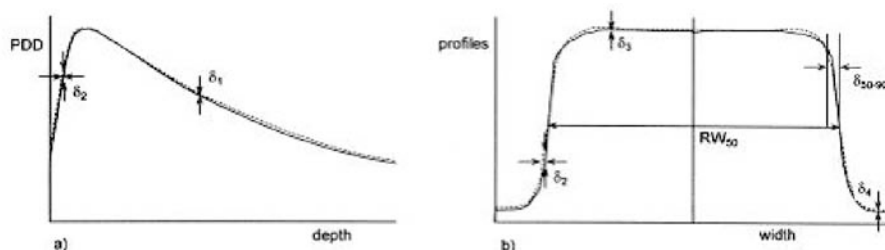


Figura 1. Regioni di validità dei criteri δ_1 - δ_4 , larghezza radiologica RW_{50} , e *beam fringe* d_{50-90} .

Region	Homogeneous geometry	Complex geometry (wedge, inhomogeneities, asymmetry, blocks/MLC)	More complex geometries
δ_1 Central beam axis data-high dose, low dose gradient	2 %	3 %	4 %
δ_2 Build-up region of central axis beam, penumbra region of the profiles-high dose, high dose gradient	2 mm or 10 %	3 mm or 15 %	3 mm or 15 %
δ_3 Outside central beam axis data - high dose, low dose gradient	3 %	3 %	4 %
δ_4 Outside beam edges- low dose, low dose gradient	30 %	40 %	50 %
RW_{50} Radiological width- high dose, high dose gradient	2 mm or 1 %	2 mm or 1 %	2 mm or 1 %
d_{50-90} Beam fringe- high dose, high dose gradient	2 mm	3 mm	3 mm

Tabella I. Criteri di accettabilità per il calcolo della dose.

plice, pari al 2 %. Per la zona della penombra sono stati scelti come parametri di valutazione dell'accordo tra dose calcolata e misurata RW_{50} e δ_{50-90} e come intervallo di accettabilità quello relativo alla geometria semplice.

Nella Tabella II sono riportati i valori dei limiti di confidenza ottenuti con i dati di ogni singolo cono e con i dati di tutti i coni considerati complessivamente. Dai risultati ottenuti si può dedurre che il *commissioning* è risultato pienamente soddisfacente per quanto riguarda il cono da 18 mm, in quanto tutti i limiti di confidenza calcolati con i parametri scelti sono entro i limiti di tolleranza. Per quanto riguarda il cono da 22,5 mm il *commissioning* non viene superato relativamente al calcolo della dose nella zona centrale del fascio, sia per i campi diretti che per gli archi. Inoltre è possibile notare come il risultato del *commissioning*, per quel che riguarda la zona di penombra degli archi, dipenda dal parametro usato per la valutazione. Infatti se si considera RW_{50} , pari a 3,6 mm contro i 2 mm di tolleranza, sembra che il calcolo di dose per questa zona del fascio degli archi non sia per niente soddisfacente, mentre se si considera il δ_{50-90} il *commissioning* sembra superato in modo soddisfacente. La stessa situazione si è verificata relativamente alla zona di penombra dei campi diretti del cono da 30 mm ma con uno scarto inferiore. Per quanto riguarda i dati del cono da 30 mm il *commissioning* è superato in modo soddisfacente. I risultati ottenuti per tutti i coni considerati complessivamente sembrano superare in modo soddisfacente il *commissioning* a meno della zona di penombra degli archi se valutata con il parametro RW_{50} .

Conclusioni

I risultati ottenuti mostrano come ogni singolo cono presenti delle caratteristiche peculiari, pertanto anche se il *commissioning* complessivo di tutti i coni risulta soddisfacente non è detto che lo sia quello di ogni singolo accessorio. Infatti anche se un TPS può essere accettato complessivamente è di fondamentale importanza misurare e verificare il comportamento dell'algoritmo del calcolo di dose per ogni accessorio, come sottolineato nel *Technical Reports Series no. 430* dell'IAEA, in quanto ogni applicatore ha una situazione dosimetrica differente. Dai risultati ottenuti è emerso inoltre come la valutazione dell'algoritmo del calcolo di dose di un TPS dipenda strettamente dai parametri impiegati. Infatti in tutti i casi analizzati il parametro RW_{50} è sempre risultato avere valori maggiori del parametro δ_{50-90} condizionando spesso l'esito del *commissioning*, nonostante i due parametri servano per valutare la stessa zona di un fascio. Tuttavia riteniamo opportuno considerare nell'analisi entrambi i parametri, in quanto ognuno di essi rende conto di situazioni sperimentali differenti. Infatti nei casi in cui due profili presentano lo stesso andamento ma sono visivamente uno più largo dell'altro il parametro δ_{50-90} non dà alcuna informazione per questo disaccordo, mentre il parametro RW_{50} è altamente indicativo. Nei casi invece in cui i profili non hanno un andamento simile è possibile che RW_{50} risulti uguale o con valori molto vicini tra loro, mentre il parametro δ_{50-90} è fortemente indicativo del differente andamento dei profili.

Gruppo	parametro	Cono 18 mm	Cono 22,5 mm	Cono 30 mm	Totale coni	Tolerance
zona centrale-campi diretti	differenza di dose	1,6 %	2,3 %	1,8 %	1,9 %	2%
penombra-campi diretti	RW_{50}	1,2 mm	1,6 mm	2,1 mm	1,6 mm	2 mm
penombra-campi diretti	δ_{50-90}	1,2 mm	1,6 mm	1,4 mm	1,4 mm	2 mm
zona centrale-archi	differenza di dose	1,9 %	2,3 %	1,8 %	1,9 %	2 %
penombra-archi	RW_{50}	1,7 mm	3,6 mm	1,5 mm	2,7 mm	2 mm
penombra-archi	δ_{50-90}	1,3 mm	1,4 mm	0,4 mm	1,3 mm	2 mm

Tabella II. Valori dei limiti di confidenza.

Bibliografia

- [1] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY: "Commissioning and Quality Assurance of Computerized Planning Systems for Radiation Treatment of Cancer", TECHNICAL REPORTS SERIES 430, Vienna, 2004
- [2] Mijnheer B, Olszewska A, Fiorino C, Hartmann G, Knöös T, Rosenwald J, Welleweerd H: "Quality Assurance of Treatment Planning Systems Practical Examples for NON-IMRT Photon Beams", ESTRO BOOK-LET NO.7, Brussels, 2004
- [3] S. Devic, J. Seuntjens, G. Hegyi, E. B. Podgorsak: Dosimetric properties of improved GafChromic films for seven different digitizers. Med. Phys. 31(9): 2392-2401 (2004)
- [4] S. Devic, J. Seuntjens, E. Sham, E. B. Podgorsak: Precise radiochromic film dosimetry using a flat-bed document scanner. Med. Phys. 32(7): 2245-2253 (2005)
- [5] Vanselaar J, Welleweerd H, Mijnheer B: Tolerances for the accuracy of photon beam dose calculation of treatment planning systems. Radiother Oncol 60: 191-201 (2001)
- [6] Jack Vanselaar and Hans Welleweerd: Application of a test package in an intercomparison of the photon dose calculation performance of treatment planning system used in a clinical setting. Radiother Oncol 60: 203-213 (2001)



TRATTAMENTO RADIOISOTOPICO POST QUADRANTECTOMIA CON SISTEMA AVIDINA BIOTINA NEI CARCINOMI MAMMARI CON TECNICA IART: STUDIO DI FATTIBILITÀ

MARCO VALENTI

Relatore: Prof. Giampiero Tosi

Correlatore: Dott.ssa Strigari

Introduzione e scopo

Nel carcinoma della mammella la radioterapia gioca un ruolo fondamentale. Il trattamento conservativo, chirurgico e radiante (QU.A.R.T.), è considerato attualmente quello più appropriato nelle fasi precoci della malattia tumorale della mammella, nonché adeguata alternativa terapeutica alla mastectomia radicale, sia in termini di controllo locale di malattia che di risultati estetici. L'approccio radioterapico standard con l'utilizzo di fasci esterni (*External Beam Radiation Therapy*) consiste nell'irradiazione dell'intera ghiandola residua dopo la quadrantectomia seguita da un sovradosaggio o (*boost*) limitato al solo letto chirurgico.

Presso la Divisione di Medicina Nucleare dell'Istituto Europeo di Oncologia di Milano è stato preso in considerazione un nuovo tipo di trattamento radiante: la IART (*Intraoperative Avidination for Radionuclide Treatment*). Questo protocollo in fase di studio propone l'utilizzo della terapia interna con radiofarmaci per somministrare al bersaglio una dose adeguata. L'irradiazione del letto tumorale viene realizzata utilizzando le proprietà del complesso avidina biotina. La terapia sarà poi completata con una irradiazione adeguata della ghiandola residua con la EBRT. Per ottimizzare questo tipo di trattamento e valutarne l'efficacia è necessario studiare la biodistribuzione del radiofarmaco all'interno dell'organismo. Nota la cinetica del farmaco, sarà possibile valutare quale dovrà essere l'attività da somministrare al paziente per arrivare alla dose voluta nell'area di sovradosaggio, affinché il trattamento sia almeno equivalente in termini di efficacia biologica al trattamento EBRT con *boost* IORT (*IntraOperative Radiation Therapy*) anticipato, e quale sarà la dose ricevuta dagli organi a rischio in modo da valutare la tossicità. L'obiettivo di questo lavoro è una valutazione della applicabilità clinica della tecni-

ca IART per il trattamento del tumore della mammella, ossia una valutazione preliminare dell'attività somministrabile in relazione alla tossicità per gli organi a rischio e una stima della dose, o meglio del BED (*Biologically Equivalent Dose*), che in questo modo riceve la zona sovradosata.

Materiali e metodi

La nuova procedura, chiamata IART (*Intraoperative Avidination for Radionuclide Therapy*) sfrutta le proprietà del complesso avidina-biotina. Si tratta di una tecnica di *pre-targeting* di tipo radiometabolico intra/periooperatorio. Il protocollo terapeutico sfrutta la capacità dell'avidina di fissarsi sia in tessuti infiammati (flogosi post intervento) che nelle cellule tumorali (eventuali residue)[1]. In questo modo si vuole generare una sorta di "recettore interstiziale-tumorale" nel sito di interesse in grado di attrarre con estrema "avidità" 4 molecole di biotina radioattiva marcata. La terapia viene realizzata in due fasi successive:

1) "Avidinazione" dell'area anatomica del tumore attraverso la somministrazione intraoperatoria di avidina direttamente all'interno e intorno al letto operatorio,

2) "Targeting" dell'area anatomica del tumore con biotina marcata 1 giorno dopo.

La terapia verrà realizzata utilizzando ^{90}Y -DOTA-biotina. Lo schema di irradiazione complessivo, ossia l'attività cumulativa somministrata con il radionuclide e il numero di frazioni e la dose per frazione del trattamento con fasci esterni, sarà studiato considerando l'attività somministrabile che determini un rischio accettabile per la paziente e un BED totale che sia confrontabile con quelli del trattamento EBRT convenzionale e del trattamento con la IORT come *boost* anticipato. Per lo studio preliminare viene utilizzato ^{111}In -DOTA-biotina. Essendo ^{111}In un γ -emettitore, a differenza di ^{90}Y che è un β -emettitore puro, è possibile studiare la farmacocinetica e la biodistribuzione della biotina marcata. È possibile utilizzare ^{111}In invece di ^{90}Y perché le caratteristiche chimico-fisiche dei due radionuclidi sono molto simili e il comportamento fisiologico dei farmaci marcati diversamente sarà confrontabile[2].

Fase intraoperatoria e somministrazione del radiofarmaco

In sala operatoria, asportato il tumore,

vengono iniettati 100 mg di avidina diluiti in soluzione fisiologica contenuti in 3 siringhe di 10 ml ciascuna, al letto tumorale e peritumorale, inclusa quando necessario la zona periareolare. Il chirurgo provvede a un'infiltrazione il più omogenea possibile della ghiandola e a un massaggio della zona iniettata per facilitare una distribuzione omogenea dell'avidina. Dopo 24 ore dall'intervento, alla paziente vengono somministrati per via sistemica circa 111 MBq di ^{111}In -DOTA-biotina. Dieci minuti prima dell'inoculazione di ^{111}In -DOTA-biotina vengono iniettati 20 mg di albumina biotilinata (HSA-biot) per effettuare il *chase* dell'eventuale eccesso di avidina circolante.

Studio farmacocinetico e della biodistribuzione

Per determinare la *clearance* biologica e la velocità di escrezione del composto marcato, dei campioni di sangue vengono raccolti a intervalli regolari (5, 10, 30 e 60 minuti e 3, 5, 12-16, 24 ore). Inoltre viene effettuata una raccolta completa delle urine con intervalli di 1, 3, 8, 12, 24, 36 e 48 ore dopo l'iniezione di ^{111}In -DOTA-biotina.

L'attività nei campioni di sangue e urine viene misurata con un γ -counter con una finestra energetica del 20% centrata intorno al picco di 173 keV del ^{111}In . Le misure di radioattività, una volta corrette per il decadimento fisico, k sono espresse in percentuale di attività somministrata (%IA) in funzione del tempo.

Per valutare la biodistribuzione del radiofarmaco vengono acquisite 5 immagini scintigrafiche *total body* in proiezioni anteriore e posteriore e una immagine SPECT. Le immagini scintigrafiche vengono acquisite immediatamente dopo l'iniezione di ^{111}In -DOTA-biotina e durante i due giorni successivi (tipicamente a 1, 4, 24, 36, e 48 ore dalla somministrazione) usando una γ -camera a doppia testata (GE Millenium VG) equipaggiata con un collimatore *Medium-Energy General-Purpose* (MEGP). L'immagine SPECT viene acquisita 16-24 ore dopo l'iniezione del radiofarmaco.

Le immagini scintigrafiche vengono corrette per il fondo, lo *scattering* e l'attenuazione. Quest'ultima correzione viene effettuata utilizzando le immagini trasmissive ottenute utilizzando una sorgente piana di ^{57}Co . Dalle immagini così elaborate è possibile misurare

l'attività nelle varie regioni anatomiche di interesse utilizzando il metodo delle viste coniugate [3].

Analisi dei dati

La curva di attività nel sangue viene fittata con una funzione triesponenziale del tipo:

$$1 \quad \%IA(t) = \sum_{i=1}^3 A_i e^{-\lambda_i t}$$

dove $\%IA(t)$ è la frazione percentuale di attività somministrata in funzione del tempo e A_i e λ_i sono i parametri che caratterizzano le curve esponenziali che descrivono la farmacocinetica nel sangue. Nella formula 1 i tre termini esponenziali descrivono solo il decadimento biologico, ossia la velocità di eliminazione del radiofarmaco.

Per descrivere la cinetica del farmaco nella vescica viene utilizzato il modello descritto nel MIRD14[4]. In questo modello viene tenuto in considerazione il fatto che la vescica subisce ciclicamente riempimenti e svuotamenti di radiofarmaco. Dalle misure effettuate sui campioni di urine è possibile ricavare la curva di inviluppo dell'attività del farmaco transitato nella vescica. Nel nostro caso abbiamo assunto come intervalli di svuotamento 1,5 ore per le prime 8 ore (diuresi forzata) e 4,8 ore in seguito.

Le curve biologiche del radiofarmaco per corpo intero, reni, cuore, e polmoni, possono essere descritte da funzioni biesponenziali del tipo:

$$2 \quad \%IA(t) = \sum_{i=1}^2 A_i e^{-\lambda_i t}$$

dove A_i è e λ_i sono i parametri delle curve esponenziali che caratterizzano la farmacocinetica nei diversi tessuti.

La distribuzione del radiofarmaco nella ghiandola mammaria è stata studiata utilizzando sia le immagini SPECT che le immagini scintigrafiche a corpo intero. La regione di interesse può essere divisa in tre differenti zone (figura 1):

- regione di captazione alta (definite come la zona compresa nell'ISOROI del 50%, ossia tutti i pixel in qui si ha un valore superiore al 50% del valore massimo di conteggi)
- regione di captazione media (definita come la regione compresa tra le ISOROI

del 50% e del 30%)

- regione di bassa captazione (definita come la regione compresa nelle ISOROI che vanno dal 10 al 30%)

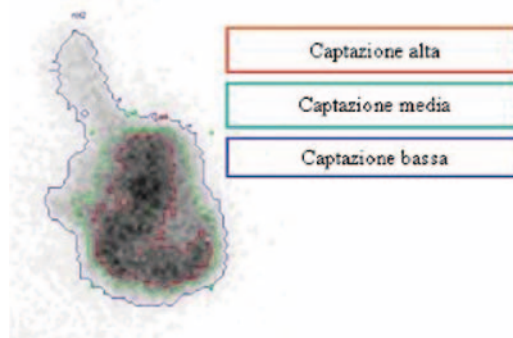


Figura 1: Aree di captazione della zona trattata con avidina

La cinetica del farmaco marcato nella regione della ghiandola mammaria da trattare può essere modellizzata, per tutte e tre le zone di captazione, con la formula:

$$3 \quad \%IA(t) = A_1 (1 - e^{-\lambda_1 t}) + A_2 e^{-\lambda_2 t}$$

Si utilizza un modello diverso dagli organi sani perché l'*uptake* nella regione della ghiandola mammaria raggiunge il suo picco massimo dopo 4-16 ore dalla somministrazione a differenza degli altri organi in qui l'*uptake* è molto più veloce.

L'immagine SPECT permette di verificare in maniera qualitativa l'effettiva distribuzione e la captazione dell' ^{111}In -DOTA-biotina nella ghiandola e una stima quantitativa del volume della zona trattata. Il volume può essere stimato contando il numero di pixel su ogni fetta SPECT in cui la captazione sia significativa. Noto il numero di pixel e le dimensioni dello stesso (nel nostro caso, matrice 128x128, pixel di lato 0,442 cm e lo spessore delle fette è 0,442 cm) dall'immagine SPECT è possibile stimare il volume della zona in questione.

Calcolo della dose

Nota la distribuzione delle attività nei vari organi a seguito dell'introduzione del radiofarmaco, grazie agli studi farmacocinetici e scintigrafici, utilizzando il formalismo MIRD [5] si effettua il calcolo della dose assorbita nelle diverse regioni di interesse sulla base delle caratteristiche fisiche del radionuclide depositato utilizzato e della geometria degli organi interessati.

Nel formalismo MIRD per i radiofarmaci si

utilizzano solitamente espressioni che forniscono la dose media all'organo bersaglio per unità di attività somministrata A_0 :

$$4 \quad \frac{D}{A_0} = \tau S$$

dove D è la dose media. Il fattore S è la dose media assorbita per unità di attività integrata espressa in Gy/Bq.s e può essere ricavato dalle caratteristiche fisiche del radionuclide e dalla geometria del sistema. I fattori S sono forniti dal software OLINDA [6] in cui è possibile trovare i valori di frazione di dose assorbita dai diversi organi per un certo numero di fantocci umani standard e di radionuclidi. Per calcolare la dose assorbita nella regione della ghiandola mammaria in cui si ha la captazione del radiofarmaco si utilizza l'opzione "nodule mode" del software Olinda, ovvero la zona captante viene approssimata con una sfera uniformemente carica. Il software permette di calcolare il valore di S per sfere di diverso diametro e per diversi radionuclidi. La grandezza τ è il tempo di residenza ovvero il tempo effettivo di permanenza dell'attività amministrata nell'organo sorgente.

Il tempo di permanenza può essere ricavato dagli studi farmacocinetici e di biodistribuzione. Il valore di τ sarà dato da:

$$5 \quad \tau = \frac{1}{A_0} \int_0^{\infty} e^{-\lambda_r t} \cdot \%IA(t) dt$$

dove λ_r è la costante di decadimento del radionuclide utilizzato.

Per calcolare la dose assorbita dalle pareti della vescica viene utilizzato il modello dinamico descritto nel MIRD 14 [4]. Utilizzando il programma OLINDA, è possibile integrare numericamente le curve per calcolare l'attività integrata e quindi il tempo di residenza e la dose assorbita nella vescica.

Il tempo di residenza per il midollo rosso, necessario per stimare la dose a questo organo a rischio, invece viene calcolato a partire dal tempo di residenza nel sangue (τ_{sangue}), misurato nello studio farmacocinetico, nell'ipotesi di assenza di captazione specifica del radiofarmaco nel midollo osseo. Le altre ipotesi che si fanno sono di distribuzione uniforme dell'attività e che si abbia la stessa velocità di clearance nel sangue e nel midollo rosso. Grazie alle piccole dimensioni del farmaco marcato l'attività specifica nel midollo

rosso (RM) può essere assunta uguale all'attività specifica nel sangue, di conseguenza avremo:

$$6 \quad \tau_{RM} = \tau_{sangue} \frac{m_{RM}}{m_{sangue}}$$

dove m_{RM} e m_{sangue} sono rispettivamente i tempi di residenza nel midollo rosso e nel sangue mentre m_{RM} e m_{sangue} sono rispettivamente le masse del midollo rosso e del sangue.

Calcolo del BED

Il modello radiobiologico che utilizzeremo per effettuare il confronto tra il trattamento convenzionale (trattamento ad alto rateo di dose con frazioni ben distanziate) e la IART (trattamento a basso rateo di dose variabile nel tempo) è il modello lineare quadratico.

Per un numero N di frazioni ben distanziate nel tempo (trattamento radioterapico convenzionale) il BED è dato da:

$$7 \quad BED = Nd \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right)$$

dove N è il numero di frazioni, d la dose per frazione, α e β sono parametri tessuto dipendenti che tengono conto rispettivamente delle interazioni tra le radiazioni e il DNA che diano origine a danni letali e danni sub letali. Dai valori del parametro α/β riportati nella letteratura[7] risulta che per il trattamento IORT, in cui vengono erogati 12 Gy al 90% in seduta unica con elettroni, si ottiene un valore di BED di 26,4Gy.

Nel caso del trattamento IART invece il rateo di irradiazione è diverso: l'irradiazione è a basso rateo di dose e protratta nel tempo e il rateo di irradiazione non è costante. Nell'ipotesi che il rateo di dose diminuisca in maniera esponenziale nel tempo e che sia trascurabile l'entità della ripopolazione cellulare la formula che permette di ricavare i valori di BED è[8]:

$$8 \quad BED = D + \frac{\beta}{\alpha} \cdot \frac{T_{1/2rip}}{T_{1/2rip} + T_{1/2eff}} \cdot D^2$$

dove $T_{1/2eff}$ è il tempo di dimezzamento complessivo del radiofarmaco e $T_{1/2rip}$ è il tempo di dimezzamento per il recupero del danno sub letale.

Dalla relazione 8 si ricava che il valore di

dose da erogare per ottenere il BED voluto è dato da:

$$9 \quad D = \sqrt{\left(\frac{1}{2F}\right)^2 - \frac{BED}{F}} - \frac{1}{2F}$$

dove il fattore F è dato da:

$$10 \quad F = \frac{\beta}{\alpha} \cdot \frac{T_{\frac{1}{2}rip}}{T_{\frac{1}{2}rip} + T_{\frac{1}{2}eff}}$$

Risultati

Le misure sono state effettuate su 10 pazienti volontarie. La somministrazione del radiofarmaco, ^{111}In -DOTA-biotina, è stata effettuata nelle 10 pazienti 21 ± 3 ore dopo l'intervento. L'attività media iniettata nelle pazienti è stata di 108 ± 9 MBq. I risultati riportati di seguito sono riferiti ai valori medi sulle 10 pazienti.

Dall'analisi farmacocinetica risulta che la DOTA-biotina marcata non captata viene eliminata rapidamente attraverso i reni; infatti più del 75% dell'attività iniettata viene eliminata attraverso le urine entro le 24 ore dall'inoculazione del radiofarmaco (figura 1).

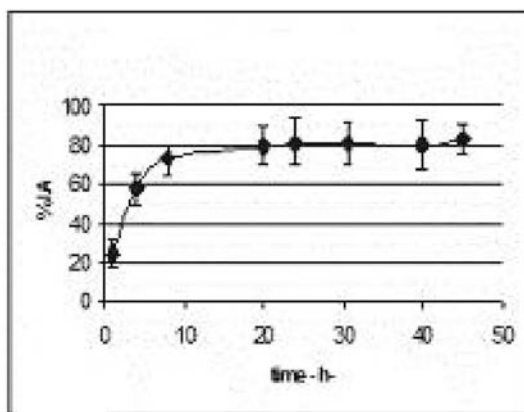


Figura 1: Curva dell'attività iniettata cumulativa eliminata con le urine

Anche la velocità di *clearance* del sangue è molto buona, infatti meno del 1% dell'attività iniettata è ancora presente nella circolazione sanguigna dopo 12 ore dall'iniezione del radiofarmaco (figura 2).

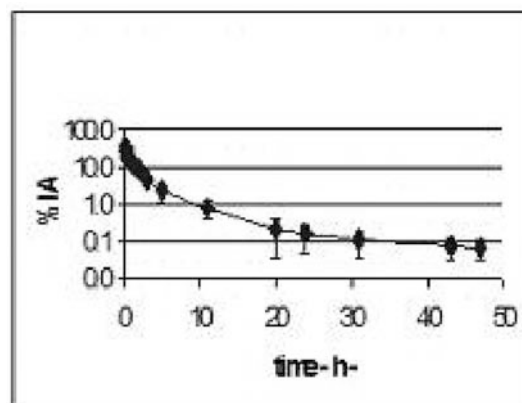


Figura 2: Curva di *clearance* del sangue

Dagli studi scintigrafici risulta che nella regione in cui va effettuato il sovradosaggio la captazione del radiofarmaco è del $6\% \pm 2,5\%$ dell'attività iniettata. Le curve di captazione biologica in funzione del tempo sono riportate nella figura 3.

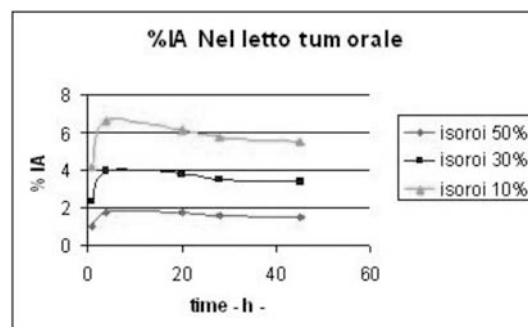


Figura 3: Curve biologiche di captazione del radiofarmaco nelle diverse aree della regione di *target*

La dose rilasciata nella sede da trattare, considerando significativa per la sua estensione la zona in cui si ha *uptake* medio, sarà di $4,5 \text{ Gy/GBq}$. Per ottenere il BED voluto l'area da sovradosare dovrà essere irradiata con il radionuclide fino a $24,6 \text{ Gy}$, che corrisponde ad una attività iniettata alle pazienti di $5,6 \pm 1,2 \text{ GBq}$ di ^{90}Y -DOTA-biotina. Nelle altre aree di captazione la dose rilasciata è quella riportata nella tabella I.

	Captazione Alta (Gy)	Captazione media (Gy)	Captazione bassa (Gy)
Media	30,98	25,3	12,70
$\pm \text{SD}$	4.02	3.18	4.14

Tabella I: Dose media alle aree di captazione della mammella dopo una somministrazione di una attività di $5,6 \text{ GBq}$

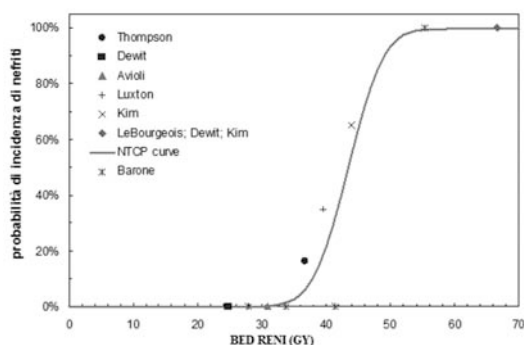


Figura 4. Curva che descrive l'andamento della probabilità di incidenza di nefriti al BED della radiazione[55]. Con [*] sono indicati valori che si ottengono considerando una radiofarmaco marcato con ^{90}Y [9]

La dose ricevuta dagli organi sani in seguito all'inoculazione di 5.6 GBq ^{90}Y -DOTA-biotina è riportata in tabella II. I risultati dosimetrici mostrano che gli unici organi che ricevono una dose significativa sono reni e vescica. Nella figura 4 vengono riportate le curve di risposta in termini di tossicità dei reni in funzione del BED per irradiazione con fasci esterni e con un radiofarmaco marcato con ^{90}Y [9].

	Media(Gy)	$\pm\text{SD}(\text{Gy})$
Cuore	0,6	0,1
Reni	7,0	2,0
Polmone	0,6	0,1
Midollo rosso	0,3	0,1
Vescica	7,7	0,4
Altri organi	0,3	0,1
Corpo intero	0,3	0,1

Tabella II: Dose media agli organi sani dopo una somministrazione di una attività di 5,6 GBq

Il valore di BED medio rilasciato ai reni può essere calcolato a partire dal valore di dose riportato nella tabella II utilizzando l'equazione [8]. In questo modo risulta

$$\text{BED}_{\text{reni}} = 9,4 \text{ Gy}$$

Per i parametri biologici abbiamo utilizzato i valori riportati in letteratura [9] ($\alpha/\beta = 2,6 \text{ Gy}$, $\mu = 0,25 \text{ h}^{-1}$) Per i reni quindi la dose di $7,0 \pm 2,0 \text{ Gy}$, corrispondente a un valore di BED di 9,4 Gy che questi ricevono, è molto inferiore alla soglia di rischi di tossicità.

L'altro organo a rischio che riceve una dose significativa di radiazioni è la vescica. Per ridurre la dose assorbita da questo orga-

no, che comunque è già ad un livello accettabile in relazione al rischio di tossicità (vedi tabella Emami[10]), si potrebbe pensare di cateterizzare le pazienti. In questo modo si potrà rendere molto più veloce l'eliminazione del radiofarmaco abbattendo notevolmente il valore di dose assorbita e quindi il livello di rischio.

Conclusioni

Con questo studio è stata dimostrata la possibilità di realizzare attraverso la procedura IART un recettore interstiziale artificiale per le molecole di DOTA-biotina nella regione anatomica della paziente in cui è stata inoculata l'avidina in fase intraoperatoria. Da una analisi qualitativa delle immagini scintigrafiche infatti risulta evidente una captazione veloce e stabile nel tempo di DOTA-biotina marcata nella zona da trattare, ossia in questo caso nel letto operatorio della quadrantectomia.

In base alle considerazioni dosimetriche effettuate si può affermare che con la tecnica IART come *boost* anticipato per il trattamento del tumore della mammella è possibile rilasciare localmente una dose che permette di ottenere un valore di BED paragonabile con il valore di BED che si ottiene con il trattamento con IORT come *boost* anticipato. Questo valore di BED può essere raggiunto senza indurre rischi significativi in senso assoluto per il paziente in termini di tossicità. Non possiamo comunque ignorare che in questo tipo di terapia i reni e la vescica ricevono una dose significativa in numerosi centri, che, a parità di efficacia biologica, presenta caratteristiche migliori di quello alternativo proposto, legate al completo risparmio di reni e vescica, siamo propensi a considerare quello convenzionale come il trattamento preferibile per ogni paziente.

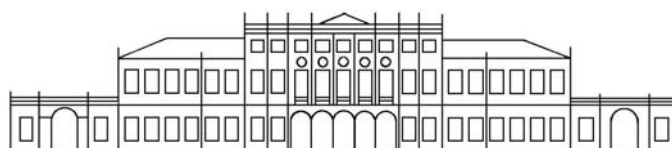
Lo studio ha comunque evidenziato le potenzialità della tecnica IART. Innanzitutto si ha una buona selettività di accumulo del farmaco marcato e un elevato tempo di permanenza nella regione anatomica trattata con biotina e quindi una buona localizzazione della dose di radiazioni nella zona di interesse. Non sono presenti nel paziente altre regioni anatomiche, se si escludono i reni e la vescica che sono le vie di eliminazione fisiologica, in cui il radiofarmaco viene ad essere captato.

Il radiofarmaco, ha un profilo cinetico molto buono e il rapporto bersaglio non bersaglio per questo tipo di trattamento radioimmunoterapico con IART presenta delle ottime caratteristiche.

Anche se la IART non risulta essere il trattamento ottimale nel caso del tumore della mammella si ha comunque, viste le buone caratteristiche descritte, la possibilità di utilizzarlo in casi di tipo diverso.

Bibliografia

1. Zhegsheng Yao et al. -"Avidin targeting of intraperitoneal tumor xenografts"-. Journal of the National Cancer Institute (1998) 90(1): 25-29
2. Rosselli M. et al. -"Comparative biodistribution of Yttrium-and Indium-labeled monoclonal antibody B72.3 in athymic mice bearing human colon carcinoma xenografts". J Nucl Med (1989) 30:672-682
3. Siegel et al. -"MIRD pamphlet No.16: Techniques for quantitative radiopharmaceutical biodistribution data acquisition and analysis for use in human radiation dose estimates"-J Nuc Med (1999) 40: 37s-61s
4. Thomas SR et al. -"MIRD Pamphlet n. 14: A dynamic urinary bladder model for radiation dose calculations."- J Nucl Med (1992) 33:783-802.
5. Watson, Stabin, Siegel -"MIRD formulation"- Med Phys (1993) 20(2):511-514
6. Stabin G et al. -"OLINDA/EXM:the second-generation personal computer software for internal dose assessment in nuclear medicine"- J Nucl Med (2005) 46:1023-2027
7. Guerriero M. et al. -"Analysis of a large number of clinical studies for breast cancer radiotherapy: estimation of radiobiological parameters for treatment planning"- Phys. Med. Biol. (2003)48: 3307-3326
8. Dale R. et al. -"The radiobiology of conventional radiotherapy and its application to radionuclide therapy"-Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals (2005)20(1):47-51
9. Barone et al. -"Patient specific dosimetry in predicting renal toxicity with ^{90}Y DOTATOC: relevance of kidney volume and dose rate in finding a dose effect relationship"- J. Nucl Med(2005) 46: 99s-106s
10. Emami B et al. -" Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation."



Scuola P. Caldirola

CORSO DI FORMAZIONE PER ESPERTO RESPONSABILE (ER) DELLA SICUREZZA IN RM

2° Edizione **22-23-24 marzo 2007**

Patrocini richiesti: ISPESL

Durata : Tre giorni da giovedì a sabato

(22 ore = 12 ore Lezioni Frontali + 10 ore Esercitazioni in sito RM)

Sede: Roma

Nel corso del 2007 verranno programmate delle iniziative di approfondimento su argomenti specifici per le attività di Esperto Responsabile

Il Responsabile Scientifico è identificato in M.Stasi

Coordinatori Scientifici: D.Aragno, F.Levrero, L.Mascaro



NEL CENTENARIO DELLA NASCITA DI ETTORE MAJORANA

PRESENTAZIONE: il presente articolo fu scritto da Ettore Majorana, in maniera parzialmente didascalica, per una rivista di sociologia; rinunciando poi a pubblicarlo (ed, anzi, cestinandolo). Esso ha visto la luce postumo, per interessamento di Giovanni Gentile jr., grande amico di Ettore, sulla rivista *Scientia*, vol. 36, fascicolo del Febbraio-Marzo del 1942, pp.58-66. Dopo di allora non è stato più ripubblicato da alcuna rivista in lingua italiana. Non si sa quando fu scritto: forse negli anni venti, dato che si fa riferimento alla meccanica quantistica standard, senza accenni alle critiche sorte negli anni trenta. Però il tema centrale di questo scritto era ancora vivo nell'animo del Nostro nel 1934: infatti, il 27.07.34 (su carta listata a lutto, dato che quell'anno era mancato suo padre), il Majorana scriverà a Giovannino Gentile di attendersi che "presto sarà generalmente compreso che la scienza ha cessato di essere una giustificazione per il volgare materialismo". Qui presentiamo una opportuna riduzione di tale articolo, a nostra cura (inoltre, dato che il testo apparso su *Scientia* contiene alcuni evidenti errori, commessi nell'interpretazione della calligrafia di Majorana, la presente versione è stata pure leggermente "corretta"). Il lettore interessato potrà trovare tutti i documenti noti - a parte quelli rinvenuti nell'ultimo anno - nel nostro volume su "Il Caso Majorana: Epistolario, Testimonianze, Documenti" (Mondadori, Milano, 1987 e 1991; Di Renzo Editore, Roma, 2000 e 2002).

Erasmus Recami

Università di Bergamo, e Sez. INFN di Milano

ETTORE MAJORANA

Il valore delle Leggi Statistiche nella Fisica e nelle Scienze Sociali

Riassunto dell'Autore: La concezione *deterministica* della natura racchiude in sé una reale causa di debolezza nell'irrimediabile contraddizione che essa incontra con i dati più certi della nostra stessa coscienza. G. Sorel tentò di comporre questo dissidio con la distinzione tra *natura artificiale* e *natura naturale* (quest'ultima *acausale*), ma negò così l'unità della scienza. D'altra parte l'analogia formale tra le leggi statistiche della Fisica e quelle delle Scienze Sociali accreditò l'opinione che anche i fatti umani sottostiano a un rigido determinismo. È importante, quindi, che i recenti principii della Meccanica Quantistica abbiano portato a riconoscere (oltre ad una certa assenza di oggettività nella descrizione dei fenomeni) il carattere *statistico* anche delle leggi ultime dei processi elementari. Questa conclusione ha reso sostanziale l'analogia tra fisica e scienze

sociali, tra le quali è risultata un'identità di valore e di metodo.

Lo studio dei rapporti, veri o supposti, che passano fra la fisica e le altre scienze, ha sempre rivestito un notevole interesse...È noto che le leggi della meccanica, in modo particolare, sono apparse lungamente come il tipo insuperabile delle nostre conoscenze della natura, e si è anzi creduto da molti che a tal tipo, in ultima analisi, si sarebbero dovute ricondurre anche le nozioni imperfette fornite dalle altre scienze. Valga ciò di giustificazione allo studio che intraprendiamo.

1- LA CONCEZIONE DELLA NATURA SECONDO LA FISICA CLASSICA

Il credito eccezionale goduto dalla fisica deriva evidentemente dalla scoperta delle così dette leggi esatte, consistenti in formule relativamente semplici che, escogitate originariamente in base a indicazioni frammentarie e approssimative dell'esperienza, si rivelano in seguito di universale validità, sia che vengano applicate a nuovi ordini di fenomeni, sia che il progressivo affinamento dell'arte sperimentale le sottoponga a un controllo

sempre più rigoroso. È a tutti noto che secondo la concezione fondamentale della meccanica classica, il movimento di un corpo materiale è *interamente determinato* dalle condizioni iniziali (posizione e velocità) in cui il corpo si trova, e dalle *forze* che agiscono su di esso. Sulla natura e misura delle *forze* che si possono creare nei sistemi materiali, le leggi generali della meccanica stabiliscono però solo qualche condizione... In un caso tuttavia è stato possibile trovare l'espressione generale delle forze che nascono fra i corpi materiali: nel caso cioè che questi siano isolati e agiscano quindi reciprocamente solo a *distanza*...; una situazione di questo tipo la si incontra in presenza della gravitazione universale (la cui nozione venne suggerita a Newton dall'analisi matematica delle leggi di Keplero). Infatti, la legge di Newton è tipicamente applicabile allo studio dei movimenti degli astri che, essendo separati da immensi spazi vuoti, possono influenzarsi a vicenda solo attraverso un'apparente azione a distanza. Come è noto, tale legge è realmente sufficiente per prevedere in ogni aspetto e con esattezza meravigliosa tutto il complesso svolgimento del nostro sistema planetario. Una sola minuta eccezione, riguardante lo spostamento secolare che subisce il perielio di Mercurio, costituisce una delle maggiori prove sperimentali della recente teoria della relatività generale.

Il successo sensazionale della meccanica applicata all'astronomia ha incoraggiato la supposizione che anche i fenomeni più complicati dell'esperienza comune debbano infine ricondursi a un meccanismo simile, e solo alquanto più generale, della legge di gravitazione. Secondo tale modo di vedere, che ha dato luogo alla *concezione meccanicistica* della natura, tutto l'universo materiale si svolge obbedendo a una legge inflessibile, in modo che il suo stato in un certo istante è interamente determinato dallo stato in cui si trovava nell'istante precedente; segno che tutto il futuro è implicito nel presente, nel senso che può essere previsto con assoluta certezza purché lo stato attuale dell'universo sia interamente noto. Tale concezione pienamente deterministica della natura ha avuto in seguito numerose conferme; gli sviluppi ulteriori della fisica, dalla scoperta delle leggi dell'elettromagnetismo fino alla teoria della Relatività, hanno suggerito infatti un progressivo allargamento dei principii della

meccanica classica, ma hanno, d'altra parte, vigorosamente confermato il punto essenziale, cioè la completa *causalità* fisica. Non è contestabile che si debba proprio al determinismo il merito principale di aver reso possibile il grandioso sviluppo moderno della scienza, anche in campi lontanissimi dalla fisica. *Eppure il determinismo, che non lascia alcun posto alla libertà umana e obbliga a considerare come illusori, nel loro apparente finalismo, tutti i fenomeni della vita, racchiude una reale causa di debolezza: la contraddizione immediata e irrimediabile con i dati più certi della nostra coscienza.*

Come il suo effettivo e, secondo ogni verosimiglianza, definitivo superamento sia avvenuto proprio nella fisica in questi ultimi anni, diremo più avanti; sarà anzi nostro scopo l'illustrare il rinnovamento che il concetto tradizionale delle leggi statistiche deve subire in conseguenza del nuovo indirizzo seguito dalla fisica contemporanea. Ma per il momento vogliamo ancora attenerci alla concezione classica della fisica; non solo per il suo enorme interesse storico, ma anche perché essa è ancora la sola largamente conosciuta oltre la cerchia degli specialisti. Prima di chiudere questa parte introduttiva, crediamo opportuno ricordare che le critiche al determinismo si sono nel tempo via via moltiplicate..., invocando alcune volte un principio metafisico di G.B.Vico, e più spesso il principio pragmatista. Quest'ultimo - il principio di giudicare le dottrine scientifiche in base alla loro concreta utilità - non giustifica in alcun modo, però, la pretesa di condannare l'ideale dell'unità della scienza, che si è rivelata più volte un efficace stimolo al progresso delle idee.

2. IL SIGNIFICATO CLASSICO DELLE LEGGI STATISTICHE E DELLE STATISTICHE SOCIALI

Per bene intendere il significato delle leggi statistiche secondo la Meccanica, bisogna richiamarsi ad una ipotesi sulla struttura della materia che, già familiare agli antichi, entrò effettivamente nel dominio della scienza ai primi del secolo scorso per opera di Dalton; questi riconobbe per primo in tale ipotesi la naturale spiegazione delle leggi generali della chimica, da poco messe in luce. Secondo la moderna teoria atomica, che è stata definitivamente confermata con i metodi propri della fisica, esistono in natura tante specie di

particelle elementari indivisibili, o atomi, quanti sono i corpi chimici semplici; dall'unione di due o più atomi di specie uguale o diversa, o talvolta da atomi isolati, risultano, come ben noto, le molecole, le quali sono le ultime particelle capaci di una esistenza indipendente in cui si può suddividere una sostanza chimicamente definita. Le singole molecole (e talvolta anche gli atomi all'interno delle molecole), lungi dall'occupare una posizione fissa, sono animate da un movimento rapidissimo di traslazione e di rotazione su se stesse. La struttura molecolare dei corpi gassosi è particolarmente semplice. Infatti nei gas in condizioni ordinarie le singole molecole si possono considerare come particolarmente indipendenti, e a distanze reciproche considerevoli rispetto alle loro ridottissime dimensioni... [omissis]... Vi è una intera branca della fisica, la termodinamica, i cui principii, benché fondati direttamente sull'esperienza, si possono ricondurre alle nozioni generali della meccanica statistica. Per quanto abbiamo fatto finora, si può così riassumere il significato delle leggi statistiche secondo la fisica classica: 1°) i fenomeni naturali obbediscono ad un determinismo assoluto; 2°) l'osservazione *ordinaria* non permette di riconoscere esattamente lo stato *interno* di un corpo, ma solo il suo stato macroscopico; 3°) stabilite delle ipotesi plausibili... il calcolo delle probabilità permette la previsione più o meno certa dei fenomeni futuri.

Possiamo ormai esaminare il rapporto che passa fra le leggi stabilite dalla meccanica classica e quelle regolarità francamente empiriche che sono note con lo stesso nome in modo particolare nelle scienze sociali. Bisogna anzitutto convincersi che l'analogia formale non potrebbe essere più stretta. Quando si enuncia, ad es., la legge statistica: "In una società moderna di tipo europeo il coefficiente annuo di nuzialità è prossimo a 8 per 1000 abitanti", è abbastanza chiaro che il sistema su cui dobbiamo eseguire le nostre osservazioni è definito solo in base a certi caratteri globali rinunciando deliberatamente a indagare tutti quei dati ulteriori (come per es. la biografia di tutti gli individui che compongono la società in esame) la cui conoscenza sarebbe indubbiamente utile per prevedere il fenomeno con maggiore precisione e sicurezza di quanto non consenta la generica legge statistica; non altrimenti, allorché si

definisce lo stato (macroscopico) di un gas semplicemente dalla pressione e dal volume, si rinuncia deliberatamente a investigare posizione e velocità di tutte le singole molecole. Una differenza sostanziale si potrebbe invece scorgere nel carattere matematicamente definito dalle leggi statistiche della fisica a cui fa riscontro quello chiaramente empirico delle leggi statistiche sociali; ma è plausibile attribuire l'empirismo delle statistiche sociali alla complessità dei fenomeni che esse considerano, per cui non è possibile definire esattamente le condizioni o il contenuto della legge. D'altra parte anche la fisica conosce le leggi empiriche quando studia fenomeni di puro interesse applicativo; tali, ad es., le leggi sull'attrito fra corpi solidi, o sulle proprietà magnetiche dei vari tipi di ferro, e altri simili. Infine si potrebbe dare speciale importanza alla differenza nei metodi di rilevazione, che nella fisica sono globali (così basta lettura di uno strumento di misura per conoscere la pressione di un gas benché essa derivi dalla somma degli impulsi indipendenti che le singole molecole trasmettono alle pareti), mentre nelle statistiche sociali si registrano di solito i fatti individuali; non è però neanche questa un'antitesi assoluta, come prova la possibilità dei metodi più vari di rilevazione indiretta.

Ammesse così le ragioni che fanno credere all'esistenza di una reale analogia fra le leggi statistiche fisiche e sociali, si potrebbe essere indotti a ritenere plausibile che, come le prime presuppongono logicamente un rigido determinismo, così le ultime possano essere ritenute da parte loro la prova che il determinismo governa anche i fatti umani; argomento che ha avuto tanto miglior fortuna in quanto, come abbiamo detto in principio, si era manifestata per ragioni indipendenti la tendenza a vedere nella causalità della fisica classica un modello di valore universale.

Sarebbe qui fuor di luogo riprendere discussioni antiche e mai concluse, ma crediamo di poter ricordare, come fatto generalmente ammesso, che la non avvenuta conciliazione fra le nostre contrastanti intuizioni della natura ha lungamente pesato sul pensiero moderno e sui valori morali. Non va quindi accolto semplicemente come una curiosità scientifica l'annuncio che negli ultimissimi anni la fisica è stata costretta ad abbandonare il suo indirizzo tradizionale

rigettando, in maniera verosimilmente definitiva, il determinismo assoluto della meccanica classica.

3. LE NUOVE CONCEZIONI DELLA FISICA

È impossibile esporre con qualche completezza in poche righe lo schema matematico e il contenuto sperimentale della meccanica quantistica [il lettore che desideri approfondire le sue conoscenze in tale materia aggirando, finché si può, lo scoglio matematico, può consultare alcuni testi semi-divulgativi di W.Heisenberg]. Ci limiteremo pertanto a qualche accenno. Vi sono dei fatti sperimentali noti da gran tempo (fenomeni di interferenza) che depongono irrefutabilmente a favore della teoria *ondulatoria* della luce; altri fatti scoperti da recente (effetto Compton) suggeriscono, *al contrario*, non meno decisamente l'opposta teoria *corpuscolare*. Tutti i tentativi di comporre la contraddizione nel quadro della fisica classica sono rimasti assolutamente infruttuosi. Sennonché di tali fatti inesplicabili, e di altri non meno inesplicabili e della più diversa natura, e infine di quasi tutti i fenomeni noti ai fisici e finora insufficientemente spiegati, si è trovata realmente da pochi anni la spiegazione unica e meravigliosamente semplice: quella contenuta nei principi della *meccanica quantistica*. Questa straordinaria teoria è dunque così solidamente fondata nell'esperienza come forse nessun'altra fu mai; le critiche a cui essa fu ed è assoggettata non possono quindi concernere in alcun modo la legittimità del suo uso per l'effettiva previsione dei fenomeni, ma soltanto l'opinione, condivisa dai più, che il nuovo indirizzo da essa segnato debba conservarsi, e anzi ancora accentuarsi, nei futuri sviluppi della fisica. Gli aspetti caratteristici della meccanica quantistica, in quanto essa si differenzia dalla meccanica classica sono i seguenti:

a) non esistono in natura leggi che esprimano una successione fatale di fenomeni; anche le leggi ultime che riguardano i fenomeni elementari (sistemi atomici) hanno carattere statistico, permettendo di stabilire soltanto la *probabilità* che una misura eseguita su un sistema preparato in un dato modo dia un certo risultato, e ciò qualunque siano i mezzi di cui disponiamo per determinare con la maggior esattezza possibile lo stato iniziale del sistema. Queste leggi statistiche indicano

un reale difetto di determinismo, e non hanno nulla di comune con le leggi statistiche classiche... Un esempio ben noto di questo nuovo tipo di leggi naturali è dato da quelle che regolano i processi radioattivi...; i singoli atomi radioattivi non subiscono alcuna influenza reciproca o esterna per quanto riguarda l'istante del loro decadimento: infatti il numero delle disintegrazioni che hanno luogo in un certo intervallo di tempo è soggetto a fluttuazioni dipendenti esclusivamente dal caso, cioè dal carattere probabilistico della legge individuale di trasformazione;

b) una certa mancanza di *oggettività* nella descrizione dei fenomeni. Qualunque esperienza eseguita in un sistema atomico esercita su di esso una perturbazione finita che non può essere, per ragioni di principio, eliminata o ridotta. Il risultato di qualunque misura sembra perciò riguardare piuttosto lo stato in cui il sistema viene portato nel corso dell'esperimento stesso, che non quello inconfondibile in cui si trovava prima di essere perturbato. Questo aspetto della meccanica quantistica è senza dubbio più inquietante, cioè più lontano dalle nostre intuizioni ordinarie, che non la semplice mancanza di determinismo.

La meccanica quantistica ci ha insegnato, come si diceva, a vedere nella "legge esponenziale" delle trasformazioni radioattive una legge elementare non riducibile ad un più semplice meccanismo causale. Naturalmente anche le leggi statistiche note alla meccanica classica e riguardanti *sistemi complessi*, conservano la loro validità secondo la meccanica quantistica... Ma l'introduzione nella fisica di un nuovo tipo di legge statistica, o meglio semplicemente probabilistica, che si nasconde, in luogo del supposto determinismo, sotto le leggi statistiche ordinarie, obbliga a rivedere le basi dell'analogia che abbiamo stabilita più sopra con le leggi statistiche sociali.

È indiscutibile che il carattere statistico di queste ultime deriva almeno in parte dalla maniera in cui vengono definite le condizioni dei fenomeni: maniera generica, cioè propriamente "statistica". D'altra parte, se ricordiamo quanto si è detto più sopra sulle *tavole di mortalità* degli atomi radioattivi, siamo indotti a chiederci se non esista anche qui un'analogia reale con i fatti sociali, che si descrivono con linguaggio alquanto simile.

Qualche cosa a prima vista sembra escluderlo; la disintegrazione di un atomo è un fatto semplice, imprevedibile, che avviene improvvisamente e isolatamente dopo un'attesa talvolta di migliaia e perfino di miliardi di anni; mentre niente di simile accade per i fatti registrati dalle statistiche sociali. Questa non è però un'obiezione insormontabile. La disintegrazione di un atomo radioattivo può obbligare un contatore automatico a registrarlo con effetto meccanico, reso possibile da adatta amplificazione. Bastano quindi comuni artifici di laboratorio per preparare una catena comunque complessa e vistosa di fenomeni che sia *comandata* dalla disintegrazione accidentale di un solo atomo radioattivo. *Non vi è*

nulla dal punto di vista strettamente scientifico che impedisca di considerare come plausibile che all'origine di avvenimenti umani possa trovarsi un fatto vitale egualmente semplice, invisibile e imprevedibile. Se è così, come noi riteniamo, le leggi statistiche delle scienze sociali vedono accresciuto il loro ufficio, che non è soltanto quello di stabilire empiricamente la risultante di un gran numero di cause sconosciute, ma soprattutto di dare della realtà una testimonianza immediata e concreta. La cui interpretazione richiede un'arte speciale, non ultimo sussidio dell'arte di governo.

Ettore Majorana

(riduzione di Erasmo Recami)

L'angolo della lettura

Amir D. Aczel

IL TACCUINO SEGRETO DI CARTESIO

Mondadori, 2006 - 250 pagine - €17.50

Recensione curata da Giampiero Tosi

Storia di un genio del seicento e della misteriosa formula matematica che non volle rivelare

Pochi pensatori hanno influito sull'evoluzione del pensiero umano e sulla stessa vita quotidiana delle generazioni future come René Descartes (La Haye-en-Touraine, 1596 - Stoccolma, 1650). La sua fama di filosofo è legata soprattutto alla sua fede nella ragione, che si riassume ma non si esaurisce nella celeberrima "sentenza": *cogito, ergo sum*, che segna un punto di svolta nel pensiero filosofico occidentale; il suo concetto di "verità" proprio delle idee *chiare e distinte* costituisce un ambizioso tentativo di fondare la conoscenza umana su principi solidi e non confutabili, simili a quelli della geometria costruita dai grandi matematici greci: Pitagora, Euclide, Archime-

de, per citarne soltanto i più noti. L'unificazione dell'algebra e della geometria, realizza-

ta con l'invenzione della geometria analitica, costituisce un processo matematico di straordinaria potenza e di eccezionale eleganza formale; non solo ma, anche se non se ne ha la percezione immediata, essa permea e condiziona l'analisi di qualsiasi fenomeno fisico, economico, demografico, e addirittura molti aspetti della vita quotidiana. Chi, per esempio, ha la fortuna di aver installato sulla propria auto un navigatore satellitare, è guidato dalla determinazione e dalla visualizzazione delle coordinate cartesiane di ogni punto



del suo percorso.

Il lavoro di Amir D. Aczel, autore anche dell' *Enigma di Fermat*, si presenta con un titolo che fa riferimento a un qualche cosa di misterioso e di sconosciuto ai più: un "taccuino segreto", mai pubblicato, sul quale Cartesio avrebbe annotato una mirabile scoperta matematica: "*XI novembris 1620, coepi intelligere fundamentum inventi mirabilis* [cominciai a comprendere il fondamento di una scoperta mirabile]. Il contenuto di tale taccuino è parzialmente riportato in una memoria scritta nientemeno che da Gottfried Wilhelm Leibniz (1646 – 1716), uno dei massimi matematici di tutti i tempi. L'inventore, insieme con Newton, del calcolo infinitesimale, avendo sentito dire che quando Cartesio era morto a Stoccolma (dove svolgeva il ruolo di "precettore" della regina Cristina) nel 1650, aveva lasciato una cassa chiusa a chiave contenente scritti che non aveva mai voluto pubblicare, trascorse oltre tre anni a Parigi (dove la cassa era stata trasportata insieme agli altri beni di Cartesio) alla ricerca della cassa e di un misterioso taccuino in essa custodito. Nella realtà, il taccuino era scritto in forma simbolica e criptica: Cartesio infatti, non disdegnava di frequentare personaggi aderenti a sette che praticavano l'esoterismo; sembra addirittura che fosse entrato nella confraternita dei Rosacroce. Da spirito cauto e prudente qual era, non aveva però mai reso pubblici i suoi incontri con alcuni personaggi che aderivano alla confraternita, anche perché era un cattolico convinto e temeva di incorrere, come Galileo, nell'ostracismo se non nella scomunica o nella persecuzione da parte della Chiesa. Alla fine Leibniz riuscì comunque a trascrivere e a decrittare una parte del taccuino, che rivela come Cartesio avesse approfondito le conoscenze sulle proprietà dei "solidi platonici" (tetraedri, ottaedri, dodecaedri), cercando di applicarle alla cosmologia e di descrivere da un punto di vista geometrico la struttura dell'universo. Queste teorie, pur se in un certo senso ingenua e primitive, hanno sorprendenti analogie con i nuovi modelli della geometria globale dell'universo. Particolarmente interessante è la scoperta della relazione, valida per tutti i poliedri regolari, fra il numero di facce f , il numero di spigoli s e il numero dei vertici v :

$$f + v - s = 2$$

che esprime una proprietà intrinseca dello spazio e costituisce il primo *invariante topologico* che sia stato scoperto.

L'opera di Aczel non si limita comunque a raccontare, in forma anche un po' romanzata, la ricerca del taccuino e la decrittazione dei suoi segreti, completata in anni recenti da un matematico francese, ma segue sempre con rigore il percorso umano e scientifico del grande matematico e filosofo: la nascita e la fanciullezza in un'agiata famiglia di proprietari terrieri e una vita dedicata allo studio e alla ricerca. Cartesio, peraltro, non disdegnava anche altri aspetti della vita: amante delle belle donne, spadaccino, curioso delle vicende belliche e dell'arte militare, tanto da aggregarsi in qualità di "osservatore" (di cronista di guerra, diremmo oggi) alle truppe di Massimiliano di Baviera, cattolico, nell'assedio di Praga del 1620 e a quelle del cardinale Richelieu, nell'assedio di La Rochelle (per "liberarla" dagli ugonotti) nel 1627. In questa occasione, Cartesio era interessato soprattutto alle fortificazioni, alle comunicazioni, alla costruzione di una grande diga, alle traiettorie delle palle di cannone. Nel corso delle sue osservazioni Cartesio, che era entrato in amicizia con il matematico Desargues, scoprì le leggi del moto e il principio di conservazione della quantità di moto; non divulgò però i suoi risultati, nel timore di turbare la Chiesa fornendo sostegno teorico alla concezione copernicana sulla rotazione della terra e sul moto dei pianeti.

Questo bel libro, rigoroso (anche per la ricchezza dei riferimenti bibliografici: oltre 200!) e ben documentato come un vero e proprio saggio, e al tempo stesso avvincente e coinvolgente come un romanzo, da un lato consente di rivisitare conoscenze liceali, dall'altro stimola costantemente la riflessione sul significato della scienza e sull'importanza di affrontarla sempre con un "metodo"; a questo proposito, così si esprime lo stesso Cartesio all'inizio del *Discours de la méthode*: "*pertanto, lo scopo mio non è già d'insegnare qui qual metodo si debba da ciascuno seguire per ben condurre la propria ragione; bensì soltanto in che maniera ho tentato io di condurre la mia*"

GESTIONE INFORMATIZZATA DELLA RADIOTERAPIA. L'IMAGING NELLE TECNICHE SPECIALI

Giornata di Studio - 30 Giugno 2006

Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna - Policlinico S. Orsola Malpighi

A cura di M.G. Brambilla

S.C. Fisica Sanitaria - A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda - Milano

Lo scorso 30 giugno, presso l'Aula Magna del Policlinico Sant'Orsola di Bologna, si è tenuta la giornata di studio dal titolo "Gestione informatizzata della Radioterapia. L'imaging nelle tecniche speciali", con il patrocinio dell'Azienda Ospedaliera Universitaria di Bologna, dell'Università degli Studi di Bologna e dell'Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica. L'argomento, attuale e accattivante, ha raccolto un considerevole numero di partecipanti, che la capienza della sala è comunque riuscita a contenere, offrendo un supporto audio e video adeguato anche per i più lontani dal palco degli oratori.

La prima relazione di Jean Pouliot (*University of California, San Francisco*) ha trattato il dettaglio tecnico delle immagini tomografiche ottenute con fasci estesi di fotoni di alta energia, inserendo la metodica nel flusso di lavoro dei trattamenti radioterapici guidati dalle immagini e mostrandone vantaggi e svantaggi rispetto al convenzionale metodo di controllo e correzione del posizionamento attraverso le immagini elettroniche portali bidimensionali. Sono state illustrate le applicazioni cliniche della metodica, indicandone la validità in casi particolari, quali la presenza di protesi metalliche o di applicatori brachiterapici e nella modifica delle finalità di alcuni tipi di trattamento. E' stata inoltre effettuata una digressione sulla dose correlata alla metodica e sulla sua valutazione.

La seconda relazione di Uwe Oelfke (*German Cancer Research Center, Heidelberg*) ha riguardato la finalità della radioterapia guidata dalle immagini, fino ad arrivare al concetto di radioterapia adattativa, soffermandosi sul dettaglio dell'imaging intrafrazione e illustrando le caratteristiche di un prodotto commercialmente disponibile utilizzato nel Centro di provenienza dell'oratore.

Silvia Formenti (New York University) ha discusso il ruolo dell'imaging e della pianificazione della radioterapia a modulazione della fluenza dei fasci nei trattamenti della mammella. È stata sottolineata la necessità di trattamenti ipofrazionati della mammella per agevolare l'arruolamento di pazienti con poca disponibilità a muoversi e a fermarsi nei Centri di erogazione dei trattamenti radioterapici. Per conseguenza, è stata evidenziata la necessità di evitare morbidità cardiaca e/o polmonare, ponendo attenzione a modalità di trattamento e di posizionamento della paziente innovativi. In particolare, è stata individuata la posizione prona come particolarmente utile per ottenere distribuzioni di dose adeguatamente uniformi, sia con trattamenti convenzionali che a modulazione dell'intensità del fascio, e una notevole diminuzione della dose agli organi a rischio, correlata a una riduzione del movimento dovuto agli atti respiratori.

L'intervento di Giovanni Frezza (Ospedale Bellaria, Bologna) ha messo in luce le caratteristiche richieste all'imaging dedicato alla pianificazione e al controllo dei trattamenti stereotassici, sottolineando la necessità di sistemi di immobilizzazione e localizzazione adeguati, soprattutto per i trattamenti di tipo non endocranico, nei quali il movimento d'organo fisiologico è particolarmente evidente. Per la radioterapia stereotassica non endocranica, osservazioni interessanti sono state fatte sull'utilità della tomografia a emissione di positroni (PET), sulla velocità di acquisizione delle immagini di tomografia computerizzata (TC) e sulle verifiche dei trattamenti mediante immagini portali. Parimenti, note interessanti sono state presentate riguardo le immagini acquisite per valutare la risposta al trattamento e le sue sequele e le tendenze future per la radioterapia guidata dalle informazioni biologico-fun-

zionali fornite da modalità adeguate di acquisizione delle informazioni sul paziente.

Paolo Castellucci e Alessandra Guido (Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna) hanno presentato una relazione sul ruolo della TC/PET integrata nella diagnosi e nella pianificazione dei trattamenti del capo-collo. Il primo relatore ha dapprima efficacemente illustrato i principi di base della PET mediante fluorodesossiglucosio (FDG), passando in seguito a illustrarne la validità e le carenze nella ricerca e nella stadiazione della malattia, nella sospetta ripresa della stessa e nella valutazione della risposta alle terapie. La relatrice Guido ha poi sottolineato l'efficacia della PET con FDG nella individuazione dei volumi da irradiare, evidenziandone la capacità di migliorare la definizione dei bersagli e di ridurre il coinvolgimento di tessuti sani circostanti; caratteristiche, queste, che si affiancano a quelle ben note della TC, immagine di riferimento per la pianificazione radioterapica. Una breve illustrazione del flusso di lavoro e dei risultati sino a oggi conseguiti ha soddisfacentemente concluso la relazione.

Nel suo intervento, Anna Lisa Angelini (Azienda Ospedaliero Universitaria di Bologna) ha presentato l'esperienza sulla gestione delle immagini di radioterapia sviluppatesi negli ultimi anni presso il suo Centro, evidenziando le caratteristiche dei dati trattati e motivando la scelta effettuata di manipolazione autonoma delle immagini suddette, procedendo in seguito al tentativo della loro integrazione nell'archivio centrale dell'azienda. La necessità dell'uniformità del formato delle immagini trattate, della sicurezza e rapidità di accesso dei dati in esse contenuti e dell'istituzione di procedure chiare adatte alla loro generazione e manipolazione sono state sottolineate con forza.

La relazione di Sara Broggi (Ospedale San Raffaele, Milano) ha dapprima guardato le

caratteristiche costruttive della tomoterapia e le potenzialità dosimetriche e di *imaging* derivante da tale dispositivo. Parametri di base e prestazioni della tomoterapia come sistema di generazioni di immagini sono state di seguito riportate; parimenti è stato illustrato il modulo per la coregistrazione delle immagini da tomoterapia con quelle di riferimento. E' stata effettuata una efficace esposizione sull'utilizzo delle immagini da tomoterapia per la correzione del posizionamento del paziente, facendo riferimento a casi clinici particolari e a risultati in essi ottenuti. Le conclusioni hanno ben riportato vantaggi e svantaggi dell'*imaging* così ottenuto.

L'intervento programmato per Gino Panizzoni (Ospedale di Vicenza) prevedeva una rapida presentazione delle immagini ottenute mediante *Cyber-knife* preceduta dall'esposizione delle caratteristiche costruttive dell'apparecchiatura e delle sue maggiori applicazioni cliniche.

La sede del Corso è risultata facilmente raggiungibile e adeguata alla portata dell'evento, nonostante si sia creata un po' di congestione negli spazi immediatamente adiacenti all'aula nei momenti di pausa.

Un certo ritardo nell'inizio dei lavori ha consentito l'arrivo anche di chi non ha avuto la possibilità della perfetta puntualità, ma ha anche determinata l'allontanamento di chi faceva conto sui servizi pubblici di trasporto per il ritorno, con conseguente parziale disordine nella sede dei lavori.

In complesso, l'evento è risultato valido e interessante per la scelta degli argomenti trattati, per l'indubbia competenza degli oratori e per la qualità degli interventi, anche se, probabilmente, la disponibilità di un tempo meno limitato avrebbe consentito una trattazione a ritmi meno serrati e una conseguente migliore assimilazione dei concetti esposti.

GE HEALTHCARE PRESENTA IL NUOVO DENSITOMETRO AD ALTA RISOLUZIONE PER LA DIAGNOSI DELL'OSTEOPOROSI E LA VALUTAZIONE DELLA COMPOSIZIONE CORPOREA ANCHE SUI GRANDI OBESI

Lunar iDXA™ di GE consente di ottenere con un unico sistema numerosi dati utili per un'analisi completa dello stato di salute del paziente, nonché di rilevare e diagnosticare l'osteoporosi in fase assai precoce

CONGRESSO SIRM - Milano 23 giugno 2006 - GE Healthcare, divisione della General Electric Company (NYSE: GE), presenta Lunar iDXA™, un nuovo sistema per la densitometria minerale ossea, concepito per contribuire a rilevare, diagnosticare e monitorare con maggiore efficacia e precocità il trattamento dell'osteoporosi, una patologia caratterizzata dalla presenza di una riduzione della massa ossea e da un aumento del rischio di fratture. Il sistema può essere inoltre impiegato per la valutazione della composizione corporea e della distribuzione della massa grassa in soggetti di peso corporeo oltre i 180 kg.



Con questa rivoluzionaria apparecchiatura anche i grandi obesi quindi o gli atleti professionisti, che tradizionalmente non sono mai stati sottoposti a una valutazione completa della propria salute fisica, a causa delle loro dimensioni, possono effettuare l'esame.

L'obesità, è bene ricordare, non colpisce solo gli adulti: secondo i dati ISTAT, infatti, in Europa circa il 4% di tutti i bambini è affetto da questa patologia.



GE Healthcare

Press Information

“Le immagini *Lunar iDXA* offrono un miglioramento sostanziale a livello di risoluzione e di qualità. Sono assai fiducioso che tale miglioramento della qualità dell'immagine possa aumentare la nostra possibilità di identificare le fratture vertebrali utilizzando la DXA,” ha dichiarato il dottor Neil Binkley del Centro per la Cura dell'Osteoporosi dell'Università del Wisconsin di Madison, WI.

“Il sistema può anche determinare la composizione della massa grassa a livello di regioni specifiche del corpo, che rappresenta un importante indicatore del rischio di diabete e di patologie cardiovascolari.”

Mario Poli, *Region General Manager* di *GE Healthcare IITG*, dichiara: “*Lunar iDXA™* consentirà di rilevare più rapidamente le variazioni della densità ossea dei pazienti, offrendo una misurazione estremamente precisa dell'osso e quindi una migliore valutazione della sua densità minerale, della sua struttura e della sua resistenza”.

Attualmente è stato stabilito che l'osteoporosi, che un tempo veniva considerata un fenomeno normale dell'invecchiamento, può essere rallentata e che le fratture possono essere evitate, anticipando i tempi della diagnosi e della terapia.

Secondo lo studio ESOPPO, condotto in Italia ed eseguito su 16.000 soggetti, l'osteoporosi è una patologia sotto-diagnosticata e sotto-trattata. Circa il 23% delle donne dopo i 40 anni ed il 14% degli uomini sopra i 60 è affetto da questa malattia. L'Italia è al primo posto nella top ten dei paesi più vecchi del mondo, con oltre il 18% di ultrasessantacinquenni e quasi il 4% di over 85.

Il Dr. Michael G Molloy, Medico reumatologo presso il *Cork University Hospital* ha dichiarato “In qualità di primo utilizzatore del sistema *Lunar iDXA* nel mondo, posso affermare che l'ottimismo mostrato inizialmente è stato confermato. La risoluzione e la qualità delle immagini sono migliorate. Essere in grado di identificare le fratture vertebrali utilizzando con fiducia questa apparecchiatura è un grande vantaggio, così come stabilire la gravità della malattia ed individuare le migliori terapie”

Il sistema *Lunar iDXA™* ha ricevuto l'*FDA approval* lo scorso ottobre. In Italia sono in fase di installazione i primi due densitometri *Lunar iDXA™*.

GE è l'azienda leader nel campo delle tecnologie per la valutazione ossea ed ha costantemente ampliato la gamma Lunar, che ha registrato una crescita costante negli ultimi anni, continuando a fornire tecnologie e servizi all'avanguardia nel settore. Il fatturato totale dell'azienda per la linea Lunar è aumentato del 40% nel 2001.

Point/Counterpoint: rubrica di Medical Physics

Rassegna a cura di Fabrizio Levrero

Servizio di Fisica Sanitaria

Azienda Ospedale Università S. Martino - Genova

Entro la prossima decade i ciclotroni convenzionali utilizzati per la protonterapia diventeranno obsoleti e saranno rimpiazzati da macchine meno costose che impiegano sistemi laser compatti per l'accelerazione dei protoni

Med. Phys 33 (3), March 2006

L'interesse verso l'impiego dei protoni in radioterapia risale a più di cinquanta anni fa; indubbiamente il limite principale alla diffusione di questo tipo di trattamento, risiede nel costo esorbitante dei ciclotroni e sincrotroni attualmente utilizzati per accelerare i protoni. Sono di recente comparse diverse pubblicazioni che sostengono la possibilità di utilizzare sistemi laser compatti per accelerare protoni. La congettura che questo avvenga e avvenga entro i prossimi dieci anni è l'argomento della discussione di questa edizione.

A favore dell'affermazione del titolo si dichiara CC Ma, Professore e Direttore di Fisica delle Radiazioni al *Fox Chase Cancer Center*, nel quale riveste anche il ruolo di capo del progetto per l'accelerazione laser dei protoni. Egli premette che il costo di un acceleratore di protoni per applicazioni terapeutiche si aggira attorno ai 50 milioni di dollari; a questi occorre aggiungere tutti i costi delle installazioni radioprotezionistiche, che richiedono quantità di cemento e acciaio superiori di un ordine di grandezza rispetto ai *linac* convenzionali. Inoltre, per ottimizzare lo sfruttamento della produzione, conviene suddividere il fascio in diverse sale di trattamento, raggiungendo così costi complessivi di circa 100 milioni di dollari, che raddoppiano o triplicano nel caso di acceleratori di ioni. Il metodo di accelerazione alternativo è reso possibile dal recente sviluppo di laser allo stato solido che permettono di produrre impulsi molto brevi (10^{-15} s) e particolarmente intensi che, focalizzati su un bersaglio sottile, provocano una rapida e cospicua ionizzazione, ovvero l'espulsione di un gran numero di elettroni relativistici. L'improvvisa perdita di elettroni lascia il bersaglio in uno stato di elevata carica positiva, ovvero in un

transiente di campo elettrico particolarmente intenso (circa 10^{12} V cm⁻¹) che causa l'accelerazione dei protoni, i quali possono raggiungere energie fino a 58 MeV. La compattezza del sistema di produzione e la sua intrinseca semplicità comportano un enorme abbattimento dei costi.

Di parere discorde è invece RL Maughan, Professore, *Vice Chair* e Direttore di Fisica Medica al Dipartimento di *Radiation Oncology* all'Università della Pennsylvania. Egli articola il suo intervento in un elenco dettagliato di tutte le attuali difficoltà, raffreddando alquanto l'entusiasmo suscitato dal suo contraddittore. La prima obiezione è che i protoni prodotti hanno uno spettro energetico piuttosto largo, il che costituisce di per sé un limite; rendere monocromatico un fascio del genere, selezionando con uno spettrometro magnetico i protoni, comporta comunque una notevole riduzione dell'intensità del fascio. L'energia di 58 MeV è il massimo mai raggiunto, la sorgente più promettente per scopi terapeutici usa un laser avente un picco d'intensità tale da permettere energie fino a 10 MeV. Dal punto di vista economico bisogna considerare che molti elementi dell'impianto rimangono e che l'ingombro del selettore magnetico di energia e delle relative schermature per i neutroni prodotti rende il costo e le dimensioni del *gantry* del tutto simili a quelli esistenti. L'autore avverte anche che i costi degli allestimenti radioprotezionistici, a parità di energie protoniche, restano ovviamente gli stessi.

La rilevazione assistita computerizzata delle lesioni non è un aiuto efficace per lo screening mammografico

Med. Phys 33 (4), April 2006

I sistemi di rilevazione assistita computerizzata (*computer-aided detection*, CAD) delle lesioni mammografiche sono stati da subito considerati utili ai fini dell'analisi delle immagini di *screening*, con l'intento di evidenziare lesioni che possono sfuggire alla prima lettura; molti studi sono stati pubblicati sui vantaggi che derivano dall'impiego di

sistemi CAD, tuttavia una recente pubblicazione britannica afferma che non c'è un significativo aumento del tasso di rilevazione di lesioni mediante l'impiego del sistema computerizzato. Questo è l'argomento di discussione del presente dibattito.

Concorda con il titolo RM Nishikawa, Professore Associato del Dipartimento di Radiologia e del *Committee* in Fisica Medica dell'Università di Chicago. Egli afferma che la rivelazione delle microcalcificazioni da parte del CAD è molto efficace (fino al 98% di sensibilità), e poiché difficilmente un tessuto sano può mimetizzarsi da microcalcificazione, il radiologo può facilmente smascherare i falsi positivi. Tuttavia la difficoltà maggiore riguarda le masse: solo il 30% dei tumori non riconosciuti mostrano calcificazioni, il restante 70% mostra masse. In pratica i radiologi non riescono a sfruttare adeguatamente la rilevazione di masse da parte del CAD, a causa dell'enorme numero di falsi positivi.

Contro l'affermazione del titolo interviene invece M Kallergi, Professore Associato di Radiologia all'Università della Florida del Sud, la quale sostiene che, anche se i radiologi sono tuttora divisi sul giudizio, la componente degli entusiasti sta crescendo continuamente. I radiologi considerano il CAD un sistema che aumenta il livello di sicurezza e che svolge un importante ruolo di rifocalizzazione dell'attenzione in una attività che, nello *screening* mammografico, può essere monotona e ripetitiva. Non bisogna dimenticare poi che i CAD hanno avuto un impatto positivo sulle pazienti che si sentono maggiormente tutelate e sugli amministratori sanitari, soprattutto a causa dell'aumento di rimborso per l'esame che include la procedura di rilevazione assistita.

È giunto il momento di accantonare l'Indice di Dose in Tomografia Computerizzata (CTDI) nelle procedure di controlli di qualità e ottimizzazione della dose

Med. Phys 33 (5), May 2006

Il CTDI è stato introdotto circa 25 anni or sono per ottimizzare la radioprotezione del paziente in TC e ha reso possibile, con buona approssimazione, la stima della dose da una singola misura; questo aveva un'importanza enorme giacché la lentezza e i limiti in capacità termica dei tomografi dell'epoca rende-

vano molto difficili le misure multiple. I recenti sviluppi della tecnologia CT e della dosimetria, permettono tuttavia di determinare le dosi rappresentando meglio il rischio per il paziente, e quindi c'è chi afferma che sia giunto il momento di smettere di usare il CTDI. Altri sostengono al contrario che il CTDI, o eventuali sue varianti migliorative, sia sempre adeguato agli scopi per i quali è stato introdotto.

Per la cessazione all'impiego del CTDI interviene DJ Brenner, Professore di *Radiation Oncology* e *Public Health* al *Columbia University Medical Center*, che ricorda l'importanza di ridurre il rischio da tumore radioindotto, rischio che in TC non è trascurabile. Partendo da questa premessa e dalla disponibilità di dosimetri MOSFET (o al limite TLD) posizionabili in fantocci antropomorfi tipo ATOM o Alderson, egli afferma che sia giunto il momento di terminare l'utilizzo del CTDI, per cominciare a fare misure di dose agli organi con questo tipo di metodologia, che necessita di un tempo macchina confrontabile con quello richiesto per la misura dell'indice di dose. Il CTDI continuerà a essere un valido strumento di confronto tra tomografi diversi, o tra differenti modelli dello stesso tomografo.

A favore dell'opinione opposta scrive invece CH McCollough, Professore di *Radiological Physics* al *Mayo Clinic College of Medicine*. Il $CTDI_{vol}$ normalizzato al *pitch* costituisce lo *standard* internazionale per individuare la dosimetria di un esame TC e viene visualizzato in una finestra dell'interfaccia utente prima dell'inizializzazione della scansione. La comunità dei radiologi, dopo considerevoli sforzi, comincia a familiarizzare con i valori tipici di questo indice e a individuare rapidamente quei protocolli che comportano un rilascio di dose al di fuori della norma, allo scopo di modificarne i parametri di scansione. La diffusione mondiale di questo metodo, dovuta alla relativa facilità con cui si possono fare le misure, costituisce una ulteriore ragione per non abbandonarlo. L'ottimizzazione non si fa conoscendo l'esatta dose rilasciata a un organo specifico, ma avendo ben chiaro l'intervallo di valori di CTDI che possono corrispondere alla scansione di un determinato distretto: questa sorta di unità di misura faticosamente conquistata e così ben riproducibile è la migliore garanzia di riduzione della dose in TC.