

# Fisica in Medicina

n. 2/2008  
Aprile - Giugno

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



www.aifm.it

## Associazione Italiana di Fisica Medica

### Presidente:

G. Pedrolì (Milano)

### Consiglieri:

A. Crespi (Monza)

A. Del Guerra (Pisa)

G. Gialanella (Napoli)

S. Maggi (Ancona)

G. Meleddu (Cagliari)

R. Ropolo (Torino)

A. Traino (Pisa)

A. Valentini (Trento)

### Segretario-Tesoriere:

L. Bianchi (Busto Arsizio)

## Periodico

## Fisica in Medicina

### Direttore Onorario:

P. Tosi (Milano)

### Direttore responsabile:

F. Levrero (Genova)

### Segretario di Redazione:

N. Canevarollo (Genova)

### Componenti del Comitato di Redazione:

G. Borasi (Reggio Emilia)

M.G. Brambilla (Milano)

M.C. Cantone (Milano)

C. Canzi (Milano)

R. Di Liberto (Pavia)

F. Di Martino (Pisa)

P. Isoardi (Torino)

P. Moresco (Pietra L.-SV)

L. Moro (Pavia)

L. Raffaele (Catania)

S. Squarcia (Genova)

C. Traino (Pisa)

F. Turrini (Varese)

## Sommario

Adroterapia dei melanomi oculari di G. Di Franco, G. Privitera, C. Spatola, G.C. Ettore, L. Raffaele, V. Salamone, L.M. Valastro, A. Reibaldi, J. Ott, G.A.P. Cirrone, G. Cuttone, M. Lattuada, D. Rifuggiato, S. Pittera, S. Lo Nigro .....	101
Confronto tra diverse metodologie per la valutazione della dose in ingresso ai pazienti di R. Bona, G. Burrafato, A.M. Gueli, G. Mannino, A. Occhipinti, G. Stella .....	110
Modello per la stima della dose ghiandola media in mammografia di D. Stefanini, D. Rembado, G. Ghiso .....	116
Una "zoomata" sulle tecniche teoriche e sperimentali per la bio-fisica Parte II di V. Tozzini .....	125
Novità ICRP, ICRU, NCRP a cura di N. Canevarollo .....	143
Breve commento all'introduzione del nuovo T.U. sulla sicurezza del lavoro di F. Campanella .....	142
I nuovi obblighi per la protezione dai rischi di esposizione a Campi Elettromagnetici (CEM) ed alle Radiazioni Ottiche Artificiali (ROA) di R. Di Liberto .....	144
Setting up a Radiotherapy Programme - IAEA Publication a cura di M.G. Brambilla .....	150
Cimeli di famiglia a cura di L. Moro, C. Ferrari .....	154
Riassunti Tesi di Specializzazione Università di Bologna (I Parte) .....	156
Utilizzo dei rivelatori mosfet nella pratica radioterapica Giornata di Studio a cura di M. Mapelli .....	177
Esperti responsabili della sicurezza in RM Corso di formazione a cura di R. Matheoud .....	178
Anniversari: Lev Davidovich Landau (1908-1968) a cura di F. Levrero .....	180
Medicina e Matematica: il contributo di A. Chiabrera di F. Bistolfi .....	184
Point/Counterpoint: rubrica di Medical Physics a cura di F. Levrero .....	189

Stampato nel mese di Luglio 2008

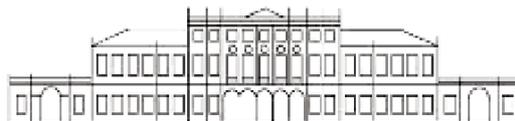
Trimestrale dell'Associazione Italiana di Fisica Medica - autoriz. n. 24 del 18/11/94 Trib. di Genova Omicron Editrice - 16143 Genova, Via Imperiale 43/1 - tel. 010.510251/501341 - fax 010.514330 - e-mail: omicred@tin.it - www.omicred.com - Abbonamento annuo per i non iscritti euro 40,00 (I.V.A. assolta 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: tavolo di comando monofase LUGI GO'RLA & C facente parte di una apparecchiatura apparen- tenuta negli anni '20 al dott. Bernardino Grignaffini, medico internista. Immagine fornita dalla nipote Chiara Ferrari; si vedano le altre fotografie e la nota scritta in collaborazione con Luca Moro pubblicata a pag. 154



## Associazione Italiana di Fisica Medica

Scuola Superiore di Fisica in Medicina  
"P. Caldirola"



(Direttore: A. Torresin)  
Centro di Cultura Scientifica "A. Volta"

### Convegno AIFM 2008

## LE APPLICAZIONI AVANZATE DELLA FISICA MEDICA IN RADIOTERAPIA E NELLA DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

Fondazione MediaTerraneo

Sestri Levante (GE), 2-3 ottobre 2008

Programma inserito nell'ECM (Ministero della Salute)

Richiesto accreditamento per fisici

**Coordinatori Scientifici:** G. Belli, P. Colombo, A. De Agostini, M. Stasi, G. Taccini

**Responsabile Scientifico:** A. Pilot

**Alberto Pilot**

Struttura Complessa di Fisica Sanitaria - A. Ospedale Università "San Martino"

Laigo R. Benzi, 10 - 16132 Genova

Tel.: 010.5553201 - Fax: 010.5556769 - e-mail: alberto.pilot@hsanmartino.it

**Segreteria Organizzativa:**

Centro di Cultura Scientifica "A. Volta" - Villa Olmo - Via Cantoni, 1 22100 Como

Tel.: 031 579812 - Fax: 031 573395 - e-mail: nadia.tansini@centrovolta.it

**Comitato Scientifico della Scuola Superiore di Fisica in Medicina P. Caldirola** [www.aifm.it](http://www.aifm.it)

A. Torresin - Direttore della Scuola

D. Aragno, M. Bucciolini, A. Crespi, P. Feroldi, G. Marchetti, G. Maschini, A. Pilot, M. Stasi

## PROGRAMMA

### Giovedì 2 ottobre 2008

14:45 Introduzione al Convegno

#### 1a Sessione: la fisica medica in radioterapia

15:00 Cyberknife

*P. Francescon (Vicenza)*

15:30 Gammaknife

*A. Del Vecchio (Milano)*

16:00 Tomotherapy

*R. Ruggieri (Meldola-FC)*

16:30 IGRT con tecnica on board imager

*S. Maggi (Ancona)*

17:00 Discussione

*M. Bucciolini (Firenze)*

#### 17:30 Pausa caffè

17:45 Terapia con adioni

*M. Ciocca (Milano)*

18:15 Terapia con ultrasuoni focalizzati

*G. Borasi (Reggio Emilia)*

18:45 Discussione

*L. Raffaele (Catania)*

### Venerdì 3 ottobre 2008

08:30 **ASSEMBLEA DEI SOCI AIFM**

(Relazione del Presidente e CD AIFM)

11:00 Pausa caffè

#### 2a Sessione: la fisica medica nella diagnostica per immagini

11:30 Mappe prechirurgiche dell'epilessia con tecnica fMRI

*G. Hagberg (Roma)*

12:00 Stato attuale e prospettive future della RM ad alto campo

*M. Tosetti (Pisa)*

12:30 Immagini RM di diffusione

*P. Scifo (Milano)*

13:00 Discussione

*F. Leviero (Genova)*

#### 13:30 Pausa pranzo

15:00 Tecniche di ottimizzazione in PET/CT

*M. Brambilla (Novara)*

15:30 Tecniche avanzate in mammografia digitale

*B. Lazzari (Pistoia)*

16:00 Prospettive e sviluppi dell'imaging M&CT

*L. Pierotti (Bologna)*

16:30 Problematiche relative alla dose al paziente nell'uso delle M&CT

*D. Oruggi (Milano)*

17:00 Discussione

*G. Pedrotti (Milano)*

17:30 Test di apprendimento e valutazione

18:00 Chiusura dell'evento

#### Aderiscono all'iniziativa di formazione

##### Scuole di Specializzazione in Fisica Sanitaria

*Università degli Studi di Milano*

*Università degli Studi di Firenze*

*Università degli Studi di Genova*

#### Si ringrazia per il contributo (in ordine alfabetico)

*Elekta*

*General Electric*

*Philips*

*Siemens*

*Tecnologie Avanzate*

*Terna Sinergie*

*Varian*

## INFORMAZIONI GENERALI

**Sede del Corso** - Fondazione MediaTeraneo - Via Portobello, 14 16039-Sestri Levante GE

**Quota di partecipazione al Convegno** (IVA 20% inclusa)

Soci AIFM: 150 €

Non Soci AIFM: 200 €

Specializzandi: 30 €

**Destinatari:** 150 Fisici Medici

**Attestato di partecipazione:** a fine Evento sarà consegnato un attestato di partecipazione.

# NOTIZIARIO DI MEDICINA NUCLEARE ED IMAGING MOLECOLARE

Anno IV, n. 1 - Marzo 2008



---

**PERIODICO ELETTRONICO BIMESTRALE D'INFORMAZIONE IN MEDICINA NUCLEARE  
A CURA DELL'ASSOCIAZIONE ITALIANA DI MEDICINA NUCLEARE ED IMAGING MOLECOLARE**

---

*Iscritto al n. 813/05 del registro stampa del Tribunale di Milano , con ordinanza del 24.10.2005 dello stesso Tribunale*

*Direttore Responsabile: Luigi Mansi, [luigi.mansi@unina2.it](mailto:luigi.mansi@unina2.it)*

*Segretario Editoriale: Vincenzo Cuccurullo, [vincenzo.cuccurullo@unina2.it](mailto:vincenzo.cuccurullo@unina2.it)*

---

**Censimento: un peso inutile o una finestra sulla Medicina Nucleare?** - *Diana Salvo*

**Il futuro che viene a darci fiato** - *Luigi Mansi*

**Corso di aggiornamento AIMN 2008: una proposta innovativa di formazione** - *Diana Salvo, Nicola Mazzuca*

**Dall'Ufficio Stampa dell'AIMN** - *Anna Laudati*

**Tutto il Papa minuto per minuto ovvero cronaca di un'udienza** - *Riccardo Schiavo*

**Nuovo contratto degli specializzandi: quali novità?** - *Demetrio Aricò, Vincenzo De Biasi, Stefano Panareo*

**Book Reviews**

**News TSRM-AIMN** - *Mauro Schiavini*

**Nuclei Familiari** - *La redazione*

**News** - *Vincenzo Cuccurullo*

# ADROTERAPIA DEI MELANOMI OCULARI L'ESPERIENZA CLINICA DEL GRUPPO DI CATANIA

G. Di Franco<sup>1)</sup>, G. Privitera<sup>1)</sup>, C. Spatola<sup>1)</sup>, G.C. Ettore<sup>1)</sup>,  
L. Raffaele<sup>1)</sup>, V. Salamone<sup>1)</sup>, L.M. Valastro<sup>1)</sup>, A. Reibaldi<sup>2)</sup>, J. Ott<sup>2)</sup>  
G.A.P. Cirrone<sup>3)</sup>, G. Cuttone<sup>3)</sup>, M. Lattuada<sup>3)</sup>, D. Rifuggiato<sup>3)</sup>, S. Pittera<sup>4)</sup>, S. Lo Nigro<sup>4)</sup>

<sup>1)</sup>Struttura Complessa di Radiodiagnostica e Radioterapia, Az. Ospedaliero-Universitaria di Catania

<sup>2)</sup>Clinica Oculistica, Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Catania

<sup>3)</sup>Laboratori Nazionali del Sud, Istituto Nazionale di Fisica Nucleare

<sup>4)</sup>CSFNSM, Centro Siciliano di Fisica Nucleare e Struttura della Materia, Catania

## INTRODUZIONE

Il melanoma uveale rappresenta il tumore maligno primitivo intraoculare più frequente nell'adulto, con un'incidenza/anno pari a 6-7 casi per milione di abitanti. In Italia si stimano 350-400 nuovi casi/anno. Tale patologia è caratterizzata da un particolare sito di insorgenza, l'uvea, che è la tonaca vascolare dell'occhio posta in stretta connessione con la retina e le strutture anatomiche deputate alla visione. Il trattamento di tale patologia è notevolmente cambiato negli ultimi decenni passando da un trattamento chirurgico demolitivo obbligato, enucleazione, ad un trattamento modulato con possibilità di terapie conservative, come quelle radioterapiche. L'impiego della radioterapia consente diverse modalità di esecuzione: brachiterapia tramite placche di  $^{125}\text{I}$ ,  $^{106}\text{Ru}$ ,  $^{198}\text{Au}$ ; radioterapia stereotassica e adroterapia.

Indicazioni assolute alla scelta del trattamento adroterapico sono rappresentate dalla presenza di un diametro tumorale maggiore di 5 mm e dalla vicinanza tra la lesione ed il disco ottico. I risultati più recenti riportati in letteratura indicano comunque che la radioterapia con fasci di protoni rappresenta il trattamento *standard* per i melanomi dell'uvea, con un controllo locale a 5 anni superiore al 95% e preservazione dell'occhio nel 90% dei casi trattati.

Il razionale per l'impiego dei fasci di protoni è dato dalle favorevoli caratteristiche della distribuzione di dose in profondità (*picco di Bragg*); il picco si trova ad una profondità di 25 cm di acqua per protoni da 200 AMeV e di 3 cm circa per protoni da 60 AMeV.

Dal punto di vista radioterapico, le pro-

prietà fondamentali dei fasci di protoni sono il ben definito percorso nella materia, la modesta divergenza, una bassa dose superficiale con un buon risparmio cutaneo, una bassa dose integrale. Le caratteristiche di selettività dei fasci di protoni, e la possibilità di allargamento dell'ampiezza del picco di Bragg, consentono di somministrare dosi totali più elevate, con un minimo coinvolgimento degli organi e tessuti sani circostanti.



FIG. 1. Linea di trattamento del centro di Catania

Nel contesto dell'adroterapia, si inserisce l'attività svolta dal gruppo di Catania che rappresenta, ad oggi, l'unico centro in Italia dove è possibile effettuare il trattamento adroterapico del melanoma oculare. Nell'arco di 6 anni di attività sono stati trattati, mediante l'utilizzo di fasci di protoni di 62 AMeV prodotti dal Ciclotrone Superconduttore (CS) installato presso i Laboratori Nazionali del Sud dell'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (LNS-INFN), 164 casi di cui 149 di melanoma uveale. L'esperienza del gruppo ha avuto inizio nel 2002 ed è stata resa pos-

sibile dalla collaborazione tra i LNS-INFN, la Struttura Complessa di Radiodiagnostica e Radioterapia e la Clinica Oculistica dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Catania e il Dipartimento di Fisica e Astronomia dell'Università degli Studi di Catania.

Il melanoma uveale costituisce, ad oggi, una patologia neoplastica a patogenesi multifattoriale, non ancora del tutto chiara, in cui si riscontra l'interazione fra fattori genetici ed ambientali. È stata osservata una maggiore predisposizione nella razza caucasica nella fascia d'età compresa fra i 55 e i 75 anni.

**Tab. 1. FATTORI DI RISCHIO  
 PER L'INSORGENZA DI MELANOMA**

PIGMENTAZIONE CHIARA DELL'IRIDE
SESSO MASCHILE
ETÀ COMPRESA FRA 55 E 75 ANNI
GRAVIDANZA
FAMILIARITA'
PRESENZA DI NEVI COROIDALI

La maggior parte dei melanomi insorgono ex novo. In una piccola percentuale di casi si

sviluppano a partire da una lesione nevica pre-esistente. I pazienti spesso sono completamente asintomatici. Nelle localizzazioni in sede foveale o parafoveale si può manifestare una repentina riduzione dell'acuità visiva. Altri sintomi riscontrabili sono i fosfeni e i deficit del campo visivo, attribuibili alla presenza di un distacco retinico essudativo associato alla neoformazione. All'esame oftalmoscopico il melanoma della coroide appare tipicamente come una formazione sottoretinica ovoidale a margini ben demarcati e con pigmentazione variabile. Le neoformazioni di maggiori dimensioni possono provocare la rottura della membrana di Bruch ed assumere, di conseguenza, un aspetto fungoide. I melanomi con insorgenza a livello del corpo ciliare o dell'iride sono percentualmente più rari, spesso rimangono asintomatici per lungo tempo e, solo nei casi di malattia avanzata, risultano evidenti direttamente come masse epibulbari o come deformazioni della struttura iridea, o, indirettamente, a seguito di ostruzione dell'angolo irido-corneale. La particolare sede di insorgenza, riccamente vascolarizzata, rende le lesioni che insorgono in questa sede ad elevato rischio di metastatizzazione.



FIG. 2. Immagine ecografica B-SCAN di melanoma uveale



FIG. 3. Immagine ecografica B-SCAN di melanoma uveale associata a rottura della membrana di Bruch



FIG. 4. Melanoma dei corpi ciliari



FIG. 5. Melanoma dell'iride

## MATERIALI E METODI

La linea di trattamento, mostrata in Fig. 1, utilizza un sistema di scattering passivo del fascio di protoni, costituito da un primo foglio di tantalio, sotto vuoto, dello spessore di 15  $\mu\text{m}$  ed un secondo foglio di tantalio, in aria, dello spessore di 25  $\mu\text{m}$ . Su quest'ultimo è posizionato uno stopper centrale di ottone del diametro di 4 mm. Il sistema così costituito permette di ottenere una buona omogeneità del profilo trasversale del fascio, minimizzando le perdite di energia dovute all'attraversamento del sistema stesso da parte del fascio di protoni.

Il sistema di posizionamento del paziente prevede, oltre all'utilizzo di una sedia motorizzata con 6 gradi di libertà e precisione submillimetrica di movimento, la presenza di un campo luce che simula la dimensione e forma del campo di radiazione all'isocentro e di due laser ortogonalmente posizionati l'uno rispetto all'altro. I due laser permettono l'identificazione semplice ed univoca dell'isocentro della linea, posizionato a 8.3 cm dal collimatore finale, punto di riferimento per la dosimetria del fascio clinico e per il successivo posizionamento del paziente.

Elemento integrante della linea ed indispensabile ai fini del trattamento protonoterapico, è rappresentato da due tubi a raggi X,

posizionati, rispettivamente, lungo la linea di trattamento e perpendicolarmente ad essa.

Nel periodo compreso da febbraio 2002 a maggio 2008, sono stati effettuati, presso il nostro centro, 166 trattamenti in 164 pazienti. La disparità di questi dati è da correlare al fatto che in due pazienti era presente una localizzazione bilaterale di metastasi coroidali. I melanomi uveali presenti nella nostra statistica sono stati 149, e, fra questi, è da ascrivere un paziente con recidiva coroidale da pregresso trattamento con placche episclerali di  $^{106}\text{Ru}$ .

**Tab. 2. TRATTAMENTI EFFETTUATI IN 6 ANNI (DA 02/2002 A 05/2008)**

MELANOMA DELLA COROIDE	90.3%
MELANOMA DELLA CONGIUNTIVA	2.4%
METASTASI COROIDALI	1.9%
TUMORI PALPEBRALI	1.8%
CARCINOMA DELLA CONGIUNTIVA	1.2%
PAPILLOMA DELLA CONGIUNTIVA	0.6%
RABDOMIOSARCOMA DELLA CONGIUNTIVA	0.6%
LNH CONGIUNTIVALE	0.6%
ADENOCARCINOMA DELLA GHIANDOLA LACRIMALE	0.6%

La sede di afferenza dei pazienti è quella riportata nella tavola sottostante.

**Tab. 3. PROVENIENZA DEI PAZIENTI TRATTATI IN 6 ANNI (DA 02/2002 A 05/2008)**

SICILIA	67 (40,8%)	ABRUZZO	3 (1,8%)
CAMPANIA	19 (11,6%)	SARDEGNA	2 (1,3%)
PUGLIA	18 (11%)	MARCHE	2 (1,3%)
CALABRIA	15 (9,2%)	UMBRIA	1 (0,6%)
TOSCANA	13 (7,9%)	FRIULI VENEZIA GIULIA	1 (0,6%)
LOMBARDIA	10 (6,1%)	POLONIA	1 (0,6%)
LAZIO	6 (3,6%)	BASILICATA	1 (0,6%)
MOLISE	4 (2,4%)	EMILIA ROMAGNA	1 (0,6%)

L'età media dei pazienti è stata di 60 anni con un range compreso fra 14 e 85 anni, senza nessuna differenza statistica apprezzabile fra i due sessi (51% donne; 49% uomini).

**Tab. 4. DISTRIBUZIONE DELL'ETÀ DEI PAZIENTI TRATTATI**

RANGE [anni]	14 ÷ 85
MEDIA [anni]	60
MODA [anni]	58
MEDIANA [anni]	6

Tutti i pazienti seguono un iter diagnostico-terapeutico teso a definire e/o confermare la diagnosi di melanoma, l'estensione locale della malattia (diametro e spessore) e la sua localizzazione rispetto alla macula, al nervo ottico, al corpo ciliare e il loro eventuale coinvolgimento, nonché la riflettività della lesione stessa. L'indagine ecografica è fondamentale nella definizione della neoplasia oculare. Con l'impiego della tecnica in B Scan è infatti possibile definire l'aspetto, le dimensioni della neoplasia e i rapporti di questa con la retina. La tecnica ecografica in A Scan consente invece l'analisi della riflettività della lesione. I valori della riflettività interna dei melanomi uveali sono generalmente medio-bassi (5-60%) in relazione della omogeneità del tessuto neoplastico. L'aumento del valore riflettografico che si può riscontrare durante il follow-up è indice di controllo locale e quindi di risposta al trattamento.

Vengono inoltre registrati i parametri dimensionali del bulbo oculare, quali la lunghezza del bulbo, il diametro corneale, lo spessore del cristallino, le distanze fra cornea-cristallino e quella interpupillare nonché l'acuità visiva residua del paziente. La sede neoplastica maggiormente riscontrata, (68% dei casi), è stata al polo posteriore o equatoriale. Il corpo ciliare è stato interessato nel

29% dei casi. Solo 4 pazienti (3%) presentavano una lesione con estensione all'iride.

**Tab. 5. LOCALIZZAZIONE DELLE LESIONI UVEALI**

COROIDE	68%
COROIDE + CORPI CILIARI	29%
COROIDE + CORPI CILIARI+IRIDE	2%
IRIDE	1%

Lo spessore delle neoplasie trattate è stato compreso in un range fra 2 e 14,5 mm.

**Tab. 6. SPESSORE DELLE LESIONI TRATTATE**

RANGE [mm]	2 ÷ 14,5
MEDIA [mm]	8
MEDIANA [mm]	6,91

Secondo la classificazione TNM, 103 pazienti (69 %) erano ascrivibili allo stadio T3, 42 pazienti (28 %) allo stadio T2 e 4 pazienti (3%) allo T1.

In alcuni casi i pazienti presentavano, già al momento del reclutamento, comorbilità oculari quali distacco retinico di varia entità, cataratta (7%), glaucoma (3%), emovitreo (21%), correlati direttamente alla presenza del melanoma.

**Tab. 7. CARATTERISTICHE OFTALMICHE DEI PAZIENTI TRATTATI**

		Minimo	Massimo	Mediana
<b>Visus iniziale</b>		Motu manu	10/10	3/10
<b>Spessore tumorale [mm]</b>		2	14,5	6,5
<b>Rottura Membrana di Bruch</b>	4% (5 pz)			
<b>Distacco retinico</b>	1 Quadrante 26% (39 pz)	2 Quadranti 22% (33 pz)	3 Quadranti 5,5% (7 pz)	Totale 3% (4 pz)

Tutti i pazienti, al momento del reclutamento, sono sottoposti ad esame TC dei distretti encefalico, toracico ed addominale per definire il bilancio di eventuale estensione a distanza. L'iter terapeutico prosegue con l'apposizione chirurgica, a livello sclerale, di 4 clips radioopache in tantalio, posizionate ai margini della lesione al fine di definirne il perimetro. La posizione di ciascuna clip è individuata nella distanza intercorrente fra clips-clips, clips-tumore, clips-macula. Dopo un intervallo di 7 giorni dal posizionamento

delle clips, il paziente viene avviato alla simulazione radioterapica.

Il protocollo è strutturato mediante due sedute di simulazione. La prima simulazione è necessaria per la preparazione del piano di cura. La seconda per la verifica del piano radioterapico e del set-up definitivo. Nel corso della prima seduta di simulazione viene stabilito il set-up del paziente. Il paziente assume la posizione seduta sulla sedia motorizzata e la testa è immobilizzata mediante la

realizzazione di una maschera termoplastica e di un bite-block. L'occhio sano viene bendato. Il paziente fissa un led luminoso la cui posizione è facilmente riproducibile grazie ad una coppia di coordinate polari e azimutali che ne definiscono la corretta angolazione e la distanza dal centro campo.



FIG. 6. Maschera e Bite-Block

Vengono solitamente definiti sei punti di fissazione, accertandosi che il paziente sia in grado di percepire il led per ciascuno di essi. In caso di scarsa acuità visiva residua il paziente osserva il led con l'occhio sano, in tal caso non bendato, sfruttando il movimento coordinato e solidale degli occhi e registrando la distanza interpupillare. Nella scelta delle coordinate finali di fissazione si prediligono quelle che consentono lo sproietamento della camera anteriore e del cristallino dal fascio, al fine di ridurre la dose assorbita da queste strutture anatomiche. Per ciascun angolo di fissazione vengono eseguite due radiografie di verifica, una per ognuno dei due assi di posizionamento dei tubi a raggi X.

Il piano di cura è elaborato mediante il TPS Eyeplan, che assume una densità fisica dell'occhio pari a  $1.05 \text{ gr} \cdot \text{cm}^{-3}$ . Per ciascun paziente vengono inseriti nel TPS i dati relativi alle misure oftalmiche, ai parametri dimensionali della lesione e la relativa distanza dal nervo ottico, dalla fovea, dal limbus e quella delle singole clips, per ciascuna coppia di verifiche radiografiche. Il PTV viene definito dal GTV con un margine aggiunto di 2,5 mm. Per le lesioni che presentano l'infiltrazione del corpo ciliare e/o dell'iride il margine aggiunto è di 3 mm. Vengono inseriti anche i dati relativi allo spessore palpebrale onde evitare che si crei un sottodosaggio nella regione più distale della lesione, nel caso in cui il trattamento da effettuare preveda che il fascio le

attraversi. Nella maggior parte dei trattamenti effettuati fino ad oggi le palpebre sono state retratte mediante l'utilizzo di cerotto di seta per evitare la madarosi secondaria. Il TPS fornisce il punto di fissazione ottimale, nel range di quelli praticabili dal paziente, che consenta di racchiudere il volume focolaio nell'isodose del 90%, cercando contemporaneamente di ridurre il più possibile l'irradiazione delle strutture sane circostanti, e definendo inoltre la forma finale della lesione dal punto di vista del fascio (*beam's eye view*), in modo da costruire il collimatore finale personalizzato, realizzato in ottone. Per ognuno degli organi circostanti la lesione è fornito l'istogramma dose-volume, con la possibilità di valutare piani rivali.



FIG. 7. Alcuni collimatori utilizzati

La seconda simulazione permette di verificare il set-up del paziente, il punto di fissazione e le coordinate della sedia, mediante l'acquisizione di coppie di radiografie, effettuate sempre ortogonalmente fra di loro.

La coppia di verifiche radiografiche deve corrispondere a quella stabilita nella definizione del piano di cura e deve mantenersi tale per tutte le 4 sedute radioterapiche. La mancata corrispondenza dei dati ottenuti con quelli definiti dal sistema richiede il riposizionamento del paziente.

Durante l'erogazione del fascio il set-up del paziente è controllato mediante un sistema a circuito chiuso di telecamere con monitor, tarato in modo da valutare spostamenti millimetrici.

Tutti i pazienti con melanoma uveale sono sottoposti a frazionamento con dose singola di 15GyE (Cobalto-Gray-Equivalent), erogata in 4 sedute su 4 giorni consecutivi, per una dose totale di 60GyE, assumendo l'efficacia biologica relativa (RBE) del fascio protonico pari a 1.1 Gy. Frazionamenti diversi sono utilizzati per pazienti affetti da altre patologie. Il dose rate clinico ottenibile con il CS al centro del SOBP (*Spread Out Bragg Peak*) è compreso tra 15 e 30 Gy/min.; la durata della singola seduta di trattamento è quindi compresa tra 30 e 60 secondi.

### RISULTATI

I pazienti trattati sono sottoposti di routine a follow-up periodico, trimestrale per il primo anno e successivamente semestrale. Il follow-up viene espletato mediante visita clinica e strumentale oculistica, esami emato-chimici, radiografie del torace ed ecografia epatica. In casi selezionati, a questi esami ne sono aggiunti altri, quali TC, RMN ect. Lo scopo

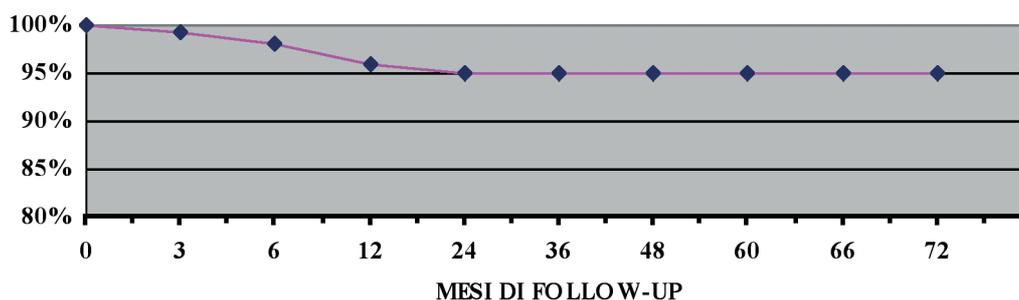
del follow-up è quello di definire la risposta al trattamento, inteso come controllo locale della malattia, e l'eventuale presenza di metastasi a distanza. L'efficacia del trattamento, in termini di controllo locale, è definita dalla riduzione dello spessore e dalle variazioni della riflettività interna della lesione neoplastica correlabili inizialmente a fenomeni necrotici e successivamente a trasformazione fibrotica. Il melanoma uveale è una patologia a lenta risposta quindi sono necessari alcuni mesi prima di poter stabilire la reale efficacia del trattamento. Il 6 % dei pazienti trattati fino ad oggi ha un follow-up inferiore ai 3 mesi e quindi statisticamente poco rilevante. I dati di seguito riportati si riferiscono pertanto a 139 trattamenti effettuati.

La percentuale di controllo locale riscontrata è stata molto alta, raggiungendo valori pari al 96%, mentre la riflettività interna è risultata aumentata-stabile nell'80% dei pazienti.



FIG. 8. Aumento della riflettività interna dopo il trattamento adroterapico(ECOGRAFIA A-MODE)

L'apparente discordanza dei dati riportati è giustificata dal fatto che spesso nei primi mesi dopo il trattamento si può riscontrare una diminuzione della riflettività interna dovuta ad alterazioni strutturali della lesione e non associata a progressione di malattia. La percentuale di ritenzione oculare (*eye retention rate*) nei pazienti trattati è stata del 95% (132/139 pazienti).



Solo 7 pazienti sono andati incontro ad enucleazione, e di questi soltanto uno per progressione locale, uno per perforazione corneale non conseguente alla adroterapia e, i restanti 5, a seguito di danni radioindotti.

**Tab. 8. ENUCLEAZIONI: CAUSE**

GLAUCOMA + RETINOPATIA	1
PERFORAZIONE CORNEALE	2
DISTACCO RETINICO	2
EMOVITREO + DISTACCO RETINICO	1
PROGRESSIONE LOCALE	1

Il tempo medio trascorso dal trattamento all'enucleazione è stato di 13 mesi con una mediana di 12 mesi. I pazienti enucleati presentavano lesioni tumorali allo stadio T3; pertanto il tasso corretto di ritenzione oculare nei pazienti allo stadio T1-2 è stato pari al 100%.

L'insorgenza di metastasi a distanza, nel melanoma uveale, rappresenta un evento relativamente tardivo, se confrontato a quanto si osserva nel melanoma a partenza da altri distretti. Nella nostra casistica la presenza di metastasi a distanza è stata individuata durante il follow-up nell'8.5% dei pazienti trattati. La sede elettiva di metastatizzazione è stata quella epatica, con tempo medio di

comparsa pari a 23 mesi ed una mediana di 18 mesi.

**Tab. 9. SEDI METASTATICHE**

FEGATO	10
FEGATO-POLMONE	1
FEGATO-SURRENE	1

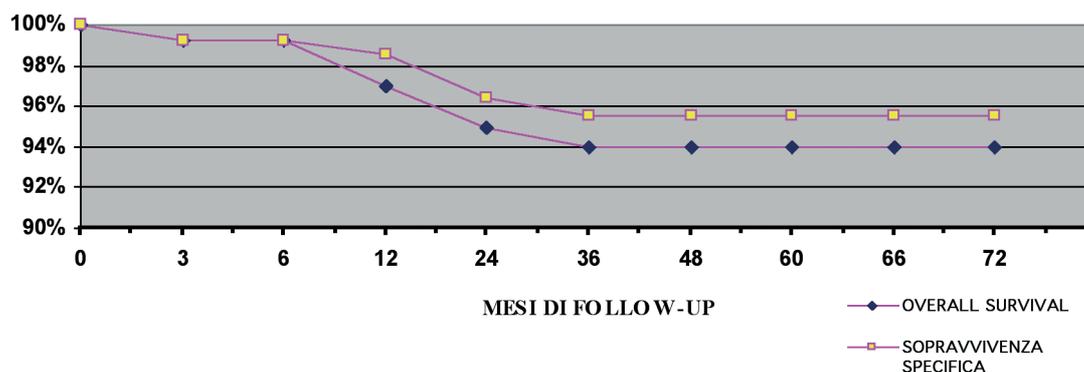
Sei pazienti affetti da metastasi sono deceduti. I dati statistici consentono di valutare, inoltre, il tasso di sopravvivenza totale e specifica.

**Tab. 10. SOPRAVVIVENZA**

OVERALL- SURVIVAL	94%
SPECIFIC-DISEASE SURVIVAL	95,5%

I decessi avvenuti a seguito della diffusione metastatica della malattia sono stati 6 (4,5%), gli altri due sono avvenuti per cause diverse: morte naturale ed insufficienza renale.

L'accurato follow-up dei pazienti ha permesso di evidenziare la presenza di effetti collaterali radio-indotti dovuti ai danni determinati dal trattamento protonico sulle delicate strutture anatomiche dell'occhio. La tossicità radioindotta è stata riscontrata in pazienti con tumore di elevate dimensioni, a grande base di impianto, localizzato in prossimità del



disco. Nell'ambito degli effetti collaterali radio-indotti, è da annoverare l'insorgenza del glaucoma neovascolare, ovvero di una forma secondaria di glaucoma determinata dalla chiusura dell'angolo irido-corneale a seguito della formazione di nuovi vasi sanguigni. La percentuale riscontrata è stata del 16% (22/139), di questi 6 pz presentavano una lesione estesa anche ai corpi ciliari.

### CONCLUSIONI

I dati riscontrati nella nostra esperienza ci consentono di affermare che la precisione del trattamento adroterapico condotto nei pazienti affetti da melanoma uveale ha consentito di migliorare il tasso di controllo locale, di ritenzione oculare e di ridurre quello di metastatizzazione, garantendo un aumento dell'*overall survival* e dello *specific disease survival*.

L'elevata percentuale di sopravvivenza totale e specifica, associata alla non invasività, rendono l'adroterapia metodica di elezione, in questo particolare campo oncologico. Non da ultimo è da evidenziare l'importanza del mantenimento dell'unità anatomica del globo oculare che consente di conservare la funzionalità motoria estrinseca dell'oc-

chio, anche in assenza della funzionalità visiva. I risultati da noi ottenuti, confrontati con quelli degli altri Autori, e con quelli ottenuti dall'utilizzo delle altre tecniche, giustificano ed incoraggiano l'espandersi di questa metodica.

### Reference:

- [1] G.A.P. Cirrone, L. Raffaele et al. "Dosimetry techniques for narrow radiotherapy proton beams at the INFN-LNS CATANA facility" *Fisica in Medicina* N. 3 (2007), pp. 132-140
- [2] L. Raffaele et al. "Dosimetry of clinical proton beams" *Rivista Medica* Vol. 14, N. 1 (2008), pp. 53-59
- [3] G.A.P. Cirrone, G. Cuttone et al. "A 62 MeV proton beam for the treatment of ocular melanoma at Laboratori Nazionali del Sud-INFN" *IEEE Transactions on Nuclear Science*, Vol. 51, No. 3, June 2004, pp. 860 – 865
- [4] G. Cuttone, G.A.P. Cirrone et al. "Proton therapy detector studies under the experience gained at the CATANA facility" *Nuclear Physics B (Proc. Suppl.)* 172 (2007), pp. 79 – 83
- [5] C. Spatola et al. "Clinical application of proton beams in the treatment of uveal melanoma: the first therapies carried out in Italy and preliminary results" *Tumori*. 2003 Sep-Oct; 89(5):502-9



### CORSI SCUOLA SUPERIORE DI FISICA IN MEDICINA "P. CALDIROLA"

#### LA RADIOPROTEZIONE DEI LAVORATORI E DELLA POPOLAZIONE: ASPETTI RILEVANTI CONNESSI ALLE ATTIVITÀ SANITARIE *Bari, 8-10 ottobre 2008*

Sede: Bari

Coordinatori Scientifici: L. Pierotti, S. Maggi

Responsabile Scientifico: A. Del Vecchio

Richiesto accreditamento ECM



#### LA FISICA NELLE TECNICHE AVANZATE IN RM *Como, 5-7 novembre 2008*

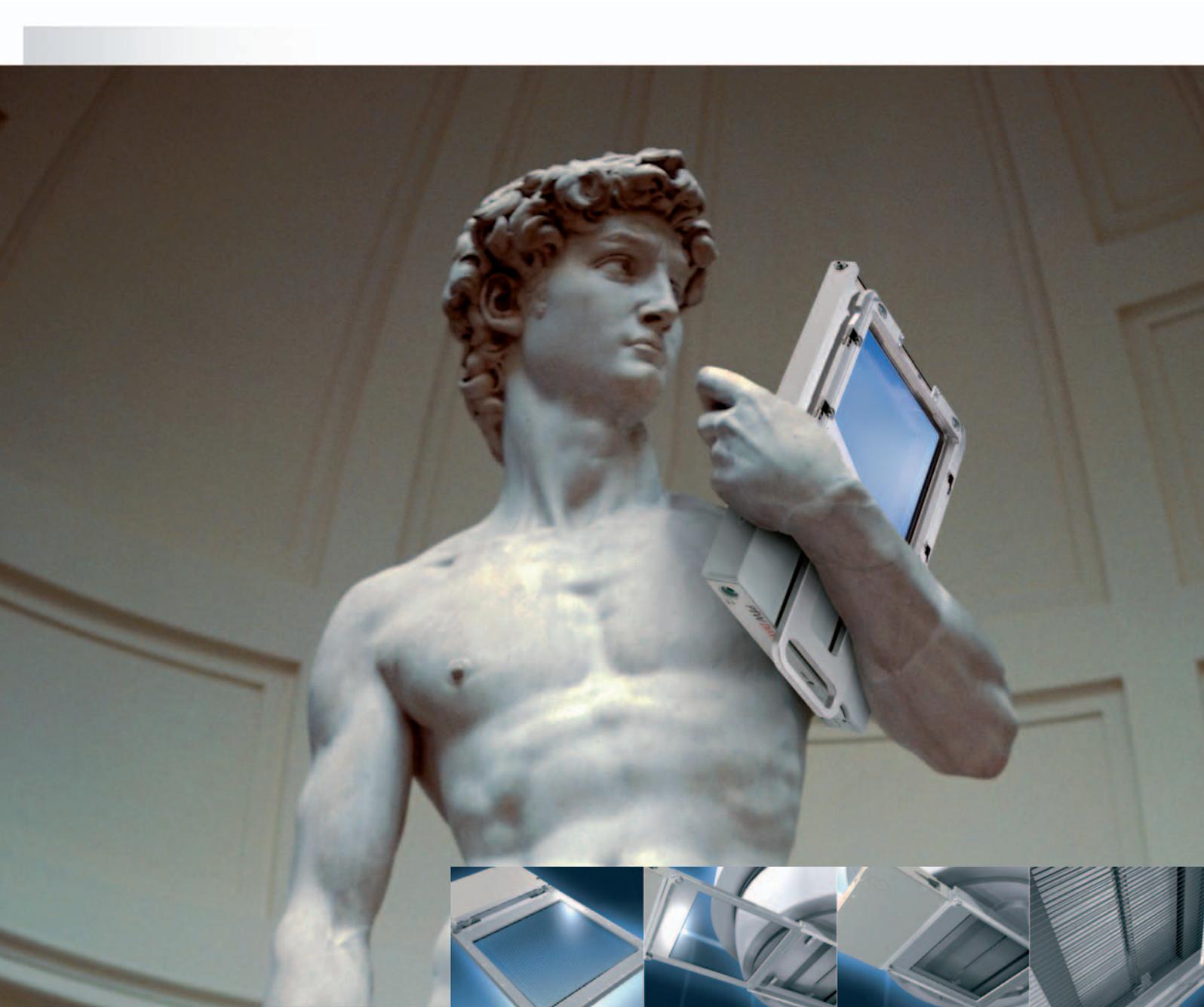
Sede: Como, Villa Olmo

Coordinatori Scientifici: M. Tosetti, L. Mascaro

Responsabile Scientifico: A. Torresin

Richiesto accreditamento ECM

Richiesto accreditamento CPD



**Tema Sinergie e PTW, protagonisti in Radioterapia** presentano

## **PTW DAVID** verifiche dosimetriche IMRT in vivo

- ▶ **Monitoraggio della dose** erogata al paziente (in accordo a EURATOM 97/43) e verifica del MLC durante il trattamento IMRT (step & shoot oppure dinamico);
- ▶ **registrazione, analisi e documentazione** completa di ciascuna seduta di trattamento, senza aumentarne la durata;
- ▶ **tecnologia wireless** (Bluetooth per la trasmissione dati, alimentazione tramite accumulatori Ni-MH ricaricabili);
- ▶ **innovativa tecnologia MIC** (Multiwire Ion Chamber technology) e disponibilità totale del campo luminoso anche quando PTW DAVID è inserito nell'accessory tray (camera otticamente trasparente);
- ▶ **specifico per ciascun modello** MLC ELEKTA, SIEMENS, VARIAN in commercio.

Per maggiori informazioni, il personale specializzato TEMA SINERGIE è a Vostra disposizione.

# CONFRONTO TRA DIVERSE METODOLOGIE PER LA VALUTAZIONE DELLA DOSE IN INGRESSO AI PAZIENTI IN RADIOLOGIA CONVENZIONALE E VERIFICA DEI LDR

R. Bona<sup>a,c</sup>, G. Burrafato<sup>b,c</sup>, A.M. Gueli<sup>b</sup>, G. Mannino<sup>a</sup>, A. Occhipinti<sup>a,b,c</sup>, G. Stella<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Azienda Ospedaliera Universitaria Vittorio Emanuele, Ferrarotto e Santo Bambino - Catania

<sup>b</sup> LDL&BBCC, Laboratorio di Datazione tramite Luminescenza e di Metodologie Fisiche applicate ai Beni Culturali del Dipartimento di Fisica e Astronomia Università di Catania & INFN Sezione di Catania

<sup>c</sup> Università degli studi di Catania, Scuola di Specializzazione in Fisica Sanitaria

## INTRODUZIONE E SCOPO

La verifica del rispetto dei livelli diagnostici di riferimento (LDR), così come previsto dal D.Lgs. 187/00<sup>1</sup>, permette di focalizzare l'attenzione sulle procedure per cui è opportuno intraprendere un processo di ottimizzazione.

A tale scopo, presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria Vittorio Emanuele, Ferrarotto e S. Bambino di Catania, è sorta la necessità di realizzare un programma di misura della dose che permetta di verificare periodicamente il rispetto di tali livelli senza ridurre l'affidabilità dei criteri diagnostici dell'imagine radiologica.

La realizzazione di questo programma è stata effettuata in due fasi distinte: la prima mirata ad individuare la tecnica da utilizzare per le misure di dose di ingresso al paziente (ESD), effettuando la scelta in termini di accuratezza e migliore rapporto costo-benefici; la seconda relativa alla verifica sperimentale dei LDR per tutte le apparecchiature presenti in Azienda e per gli esami contemplati dal decreto.

## MATERIALI E METODI

I principali metodi di misura della dose di ingresso al paziente sono:

1. Dosimetria in vivo mediante TLD
2. Misure di DAP (prodotto dose per area) con camere a trasmissione
3. Misure di Output mediante rivelatori a stato solido

Per ognuna delle metodiche viene di seguito descritto il set-up di misura adottato.

### *Dosimetria in vivo*

Sono stati utilizzati dosimetri a termoluminescenza del tipo GR200A, costituiti da cristalli a Fluoruro di Litio drogati (LiF: Mg,Cu,P). Tali cristalli sono stati preferiti ad altri dosimetri termoluminescenti in quanto, la loro elevata sensibilità consente di effettuare misure accurate anche per basse dosi, minimizzando effetti legati alla perdita di informazione<sup>2</sup>. Le misure per la determinazione della dose sono state precedute da una fase di calibrazione dei dosimetri in funzione della dose assorbita. Sono stati a tale scopo irraggiati un certo numero di dosimetri con dosi crescenti utilizzando un fascio X con valori di energia corrispondenti a quelli tipicamente utilizzati in radiodiagnostica. La lettura dei segnali di emissione luminescente è stata realizzata presso il Laboratorio L.D.L.&BB.CC. del Dipartimento di Fisica dell'Università di Catania, con un sistema Ris TL/OSL. Mediante una procedura di fit dei dati sperimentali, è stata ottenuta la curva di calibrazione necessaria per convertire i segnali di TL dei dosimetri in valori di dose.

È stato considerato un gruppo di 10 pazienti di riferimento di corporatura standard<sup>3</sup> (peso di circa 70 Kg e spessore toracico di circa 20 cm), su cui sono stati posizionati i TLD (3 per punto di misura), scegliendo come posizione il centro del campo della proiezione radiografica adottata in corrispon-

denza dell'asse del fascio. Tale scelta è determinata dal fatto che tale set-up permette di ottenere una misura della dose in ingresso al paziente che non necessita della valutazione della componente della radiazione diffusa (backscattering) e non richiede di introdurre nessun fattore correttivo per la dipendenza dalla distanza.

#### Misure di DAP

Per le misure di DAP è stata utilizzata la camera a trasmissione VacuDAP 2004, posizionata in prossimità della finestra di uscita del tubo.

La dose in ingresso (ESD) viene calcolata a partire dal dato misurato di DAP, utilizzando la seguente relazione:

$$ESD = \frac{DAP}{A} \left( \frac{d_{FF}}{d_{FP}} \right)^2 \cdot BSF$$

dove A è la superficie del campo,  $d_{FF}$  la distanza fuoco-film,  $d_{FP}$  la distanza fuoco paziente e BSF è il fattore di *backscattering*. Questo ultimo parametro deve essere tenuto in considerazione in ragione della notevole distanza della camera dal paziente.

#### Misure di output

Le misure di *output* sono state realizzate con il rivelatore MPD *Barracuda*, posto al

centro del campo radiante, ad una distanza dal fuoco corrispondente all'ingresso della cute del paziente. Tale rivelatore, essendo schermato nella parte posteriore, minimizza le componenti retrodiffuse (BSF).

In questo studio le misure con i TLD e con la camera a trasmissione sono state realizzate contestualmente. I parametri radiologici impostati per queste procedure sono stati dunque utilizzati nelle misure di output con l'MPD.

Il fattore di retrodiffusione teorico, necessario per l'applicazione dei metodi di DAP e di output, è stato stimato a partire dai dati presenti in letteratura<sup>4</sup> che suggeriscono valori compresi tra 1.3 e 1.4. Nel nostro caso, tenuto conto dei valori di tensione del tubo tipicamente utilizzati in diagnostica, è stato scelto, cautelativamente, un fattore di backscattering pari a 1.40, introducendo un errore trascurabile rispetto a quello dovuto alla variabilità dei dati impostati individualmente per i vari esami.

Gli esami scelti per effettuare il confronto, sono quelli del *torace* (proiezioni PA e LL) e del *cranio* (proiezioni AP e LL).

### RISULTATI

La tabella seguente riporta i valori medi di dose ottenuti con le tre metodologie:

Esame	ESD (mGy)		
	TLD (in vivo)	Camera (DAP)	Barracuda (output)
TORACE (PA)	0,30 ± 0,03	0,27 ± 0,06	0,29 ± 0,05
TORACE (LL)	0,49 ± 0,04	0,47 ± 0,07	0,47 ± 0,05
CRANIO (AP-PA)	4,38 ± 0,35	4,23 ± 0,75	4,40 ± 0,50
CRANIO (LL)	2,42 ± 0,2	02,20 ± 0,63	2,36 ± 0,32

Tab. I: Valori di ESD ottenuti con i tre metodi

Visto l'ottimo accordo tra i dati ottenuti con i tre metodi di misura indipendenti, essi possono considerarsi equivalenti ai fini dell'attendibilità e della precisione dei risultati; sono stati dunque analizzati vantaggi e svantaggi delle tre metodiche.

La dosimetria in vivo rappresenta sicuramente la tecnica che meglio rende conto del-

l'esame nel suo insieme, in quanto non necessita di ulteriori fattori correttivi e tiene conto anche di eventuali "cattive abitudini" dei tecnici che eseguono gli esami (centratu-  
ra in scopia), ma è anche quello che richiede un impegno notevole in termini di costi, tempo e personale, interferendo in parte con gli esami effettuati.

La misura della DAP pur senza disturbare l'esame diagnostico, introduce degli errori dovuti alle correzioni da apportare per la dipendenza della misura dalla distanza.

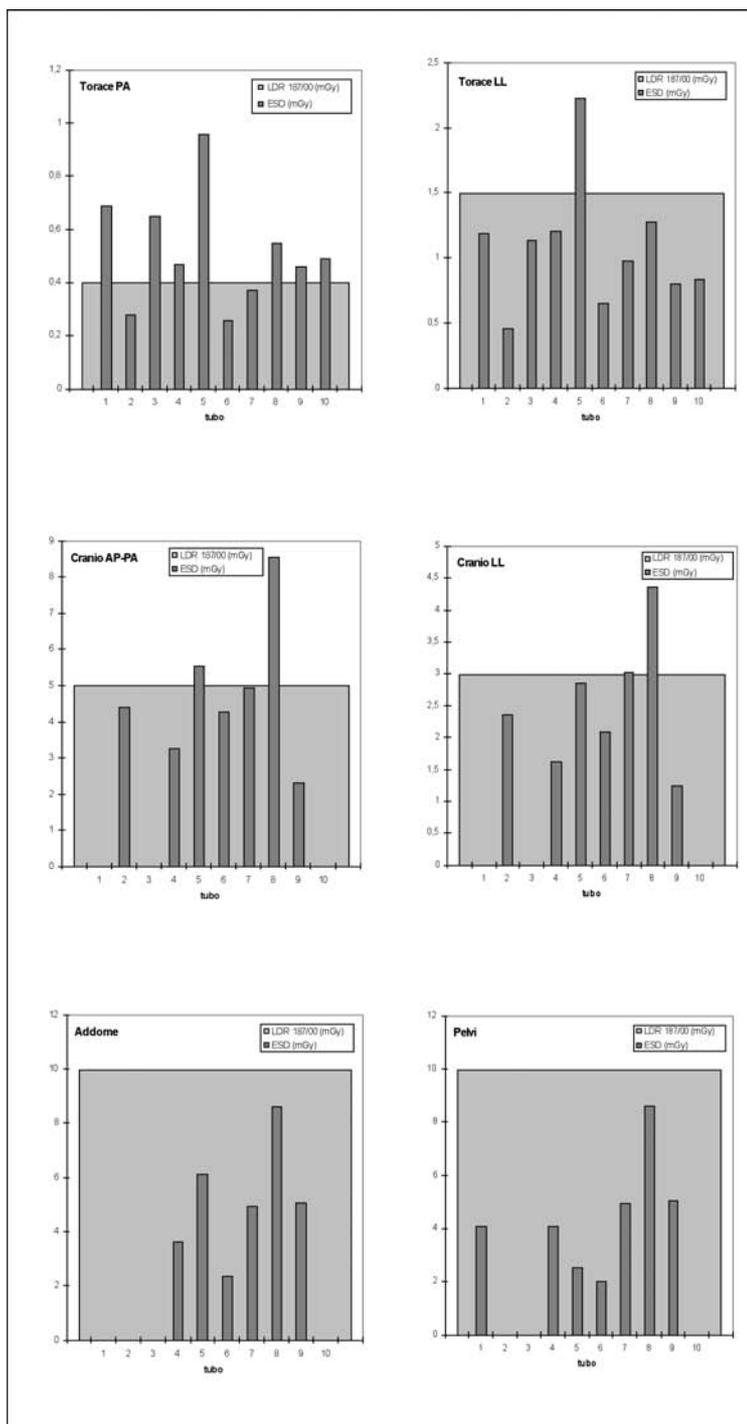
La misura di output nonostante non renda conto di possibili centraggi in scopia, e debba essere corretta per il fattore di backscattering, risulta essere in assoluto il metodo più semplice ed economico. Inoltre, la possibilità di utilizzare per la determinazione della dose, i dati dei controlli di qualità opportunamente interpolati, evita di effettuare ulteriori misure.

In base a quanto esposto, la nostra scelta è ricaduta sulla verifica dei LDR tramite la misura dei valori di output.

#### Verifica dei LDR in Azienda

La stima dei LDR è stata effettuata su un totale di 10 tubi, misurando la dose in ingresso al paziente per gli esami eseguiti sulle varie apparecchiature e contemplati dal D. Lgs. 187/00.

Nei grafici seguenti sono stati riportati, per ciascun esame, i risultati ottenuti nelle diverse apparecchiature, indicate con un numero progressivo da 1 a 10 sull'asse delle x. In ogni grafico viene riportato il confronto tra il valore legislativo di riferimento (rettangolo ombreggiato) e i relativi risultati ottenuti (barra) per le apparecchiature in cui l'esame viene effettivamente eseguito.



segue fig. 1 →

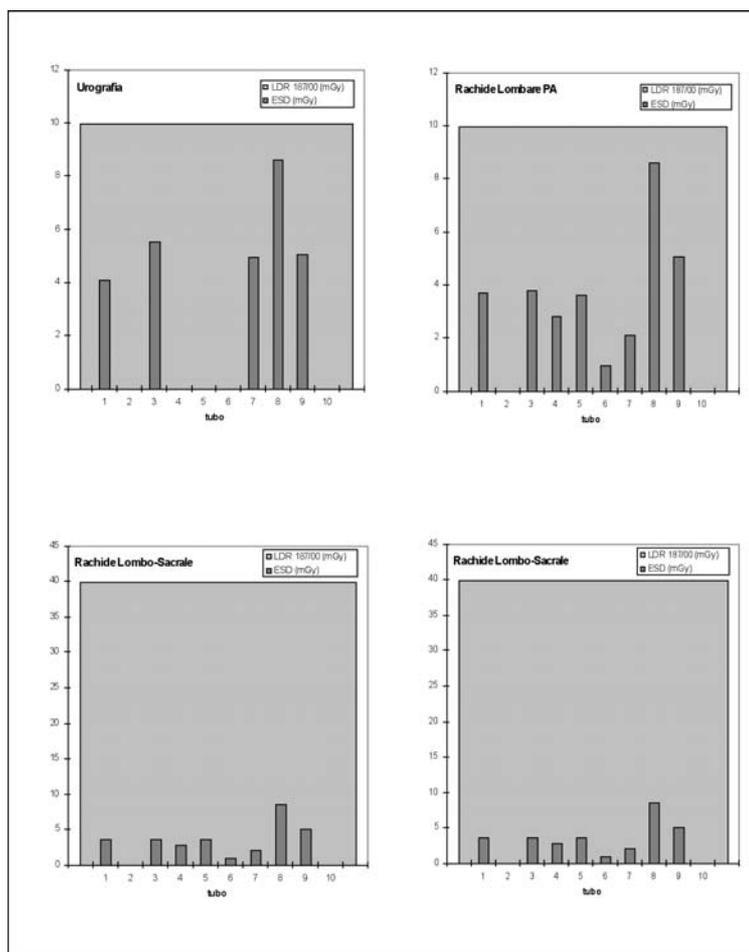


Fig. I: Confronto fra gli LDR e i valori di ESD per i dieci tubi studiati.

## CONCLUSIONE

Il confronto realizzato tra le metodologie a disposizione, ha permesso l'individuazione della tecnica basata sulle misure di output come scelta migliore per ottimizzare le procedure di valutazione dei LDR in Azienda, requisito fondamentale all'interno di un più ampio programma di garanzia della qualità.

I risultati dosimetrici ottenuti sulle dieci apparecchiature di radiodiagnostica presenti in Azienda, mostrano il rispetto dei Livelli Diagnostici di Riferimento, ad eccezione di qualche caso, visibile nei grafici precedenti. Per tali casi, i suggerimenti sono quelli di analizzare più in dettaglio le fasi delle procedure adottate nell'ottica di una loro ottimizzazione, con la finalità ultima di ridurre il contributo di dose alla popolazione nel suo insieme.

## BIBLIOGRAFIA

- [1] Decreto Legislativo 26 Maggio 2000, n°187. Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale" n. 157 (2000).
- [2] Burrafato G., Cosentino A., Gueli A.M., Lahaye C., Manera A., Occhipinti A., Stella G., Troja S.O., Zuccarello A. TL/EPR cross-study on GR-200A crystals. *Radiation Measurement in press*
- [3] European Commission: European guidelines on quality criteria for diagnostic radiographic images. Office for Official Publications of the European Communities. (EUR 16260) EN Bruxelles (1996)
- [4] S.C. Klevenhagen: Experimentally determined backscatter factors for x-rays generated at voltages between 16 and 140 kV. *Phys. Med. Biol.*, Vol. 34, No 12, 1871-1882 (1989).

# ALTHEA FRAZIONATORE AUTOMATICO PER SIRINGHE



## ALTHEA

Althea è una macchina automatica per la preparazione di siringhe di soluzioni radiofarmaceutiche.

La macchina può essere connessa ai moduli di sintesi o ricevere contenitori schermati contenenti flaconi preparati all'esterno.

L'uso di Althea riduce in modo considerevole la dose all'operatore e nello stesso tempo offre alcuni importanti vantaggi nell'organizzazione del lavoro.

Per ogni ricetta preparata sono archiviati in uno storico oltre ai dati relativi al paziente anche quelli riguardanti attività e volume presenti in siringa.

E' possibile inoltre la preparazione di siringhe con l'attività prevista ad una certa ora.

Se necessario Althea è in grado di aggiungere al preparato in siringa soluzione fisiologica in modo da raggiungere il volume richiesto.

Il risultato è una siringa da 5 ml, calibrata, contenente un volume adeguato e dotata di un tappino perforabile e di schermo in tungsteno.

### Range di utilizzo

La minima attività che può essere dosata in siringa con l'accuratezza

del 10% dipende dalla concentrazione presente nel vial principale, secondo la formula:  
valore dell'attività richiesta in siringa (MBq) > 1/8 del valore della concentrazione presente nel vial principale (MBq/cc)

Ad esempio, per la preparazione di una siringa con attività di 400 MBq il valore della concentrazione nel vial deve essere < 3200 MBq/cc.

Nello stesso tempo l'attività in un flacone da 15 ml non deve essere superiore a 48 GBq.

# ALTHEA FRAZIONATORE AUTOMATICO PER SIRINGHE

## CARATTERISTICHE TECNICHE

Rivestimento esterno: AISI 304  
Rivestimento interno: AISI 316L  
Tipo di finitura: esterno Scotch - Brite interno Mirror-Brite

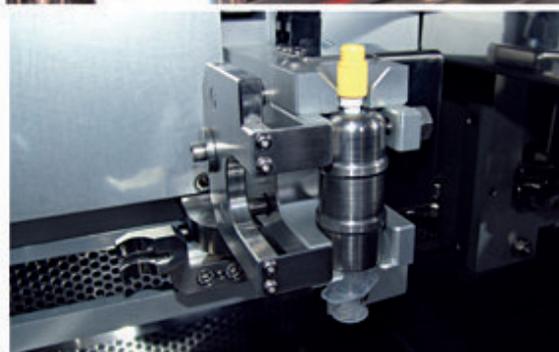
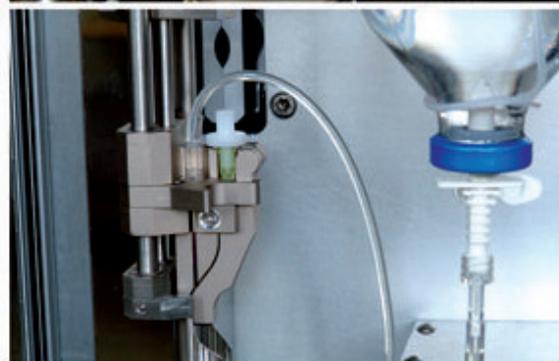
Peso totale: Kg 5000  
Alimentazione elettrica: V 230 A16  
Alimentazione pneumatica: 6 bar

## SCHEMATURE

Zona interna: Pb) mm 50  
Portello anteriore: Pb) mm 60  
Vetro anteriore: (Pb) mm 60  
Schermatura camere di ionizzazione: (Pb) mm 50  
Classe interna: "classe A"

≡

≡



COMECER s.p.a. - Via Emilia Ponente, 390  
48014 Castel Bolognese - (RA) - Italy  
Tel. +39-0546656375 - Fax +39-0546656353  
E-mail: [comecer@comecer.com](mailto:comecer@comecer.com)

<http://www.comecer.com>

# Proposta di un modello per la stima della dose ghiandola media in mammografia Confronto con altri metodi di calcolo

D. Stefanini – D. Rembado – G. Ghiso

UO fisica sanitaria ASL2 Savonese

## Abstract

In questo lavoro è proposta una stima della AGD (Average Glandular Dose) in mammografia a partire da misure dirette di DO sulle pellicole d'esame. Il metodo prende a prestito dalla radioterapia il concetto di calcolo della dose rilasciata a metà spessore, impiegato nella dosimetria in vivo e si basa su calibrazioni di dose in termini di DO per il sistema schermo-pellicola in uso.

Il modello è stato applicato ad una serie di casi reali ed i valori di AGD sono stati confrontati sia con quelli ottenuti applicando le Linee Guida Europee 4° Edizione che con i valori indicati dalle apparecchiature della ditta Instrumentarium Imaging impiegate per questo studio.

Dal confronto il modello, pur nella sua semplicità, si dimostra un buon strumento per la stima di AGD.

## 1. Introduzione

La quantità di radiazione rilasciata ad un seno durante un esame mammografico può essere valutata utilizzando differenti approcci. In generale la dose dipende dallo spettro del fascio incidente (kV, HVL), dai mAs erogati nonché dallo spessore e dalla composizione del seno.

Il prodotto finale è costituito da un'immagine su pellicola caratterizzata da zone a differenti DO secondo la distribuzione di tessuto ghiandola, fibroso e adiposo.

Le apparecchiature mammografiche con controllo automatico dell'esposizione sono tarate in modo da fornire un'immagine con densità ottica il più possibile costante nella zona d'interesse, che coincide solitamente con la ghiandola e ove viene posto il sensore dell'esposimetro.

In tale zona quindi la DO è circa sempre la stessa fissato il punto di lavoro della macchina, tuttavia al variare delle caratteristiche anatomiche della paziente varia la dose in ingresso erogata e sono soggette a grosse variazioni le DO delle immagini dei tessuti circostanti. La lettura mediante uno scanner di tali densità ottiche può fornire importanti informazioni.

Le DO sulla pellicola sono correlabili con

la dose in uscita dal seno mentre i parametri di emissione del tubo determinano la dose in ingresso; le dosi in ingresso e uscita sono correlabili alla dose a metà spessore che costituisce una possibile stima per la dose ghiandola media.

Anche se l'approccio ha limiti ed imprecisioni, già evidenziati in letteratura (2), la valutazione della AGD a partire dalle singole esposizioni mammografiche è di indubbia utilità e può essere utilizzata in modo routinario in mammografia digitale se si dispone di una opportuna funzione che correli il segnale letto sul rivelatore con la dose in uscita dalla mammella.

### 1. Descrizione del modello

Il modello applicato si basa sulla seguente relazione semplice tra kerma in uscita ( $K_e$ ) e kerma in ingresso ( $K_i$ ) ad uno spessore  $T$  di materiale uniforme

$$K_e = K_i * \exp(-\mu T) * ((F-T)/F)^2 \quad (1)$$

con  $\mu$  = coefficiente di attenuazione lineare medio

$F$  = distanza fuoco- rivelatore

Il contributo del fascio diretto a metà spessore ( $K_m$ ) è valutabile come:

$$K_m = K_i * \exp(-\mu T/2) * ((F-T)/(F-T/2))^2 \quad (2)$$

Considerando anche le componenti di dose diffusa e retrodiffusa una migliore stima della dose a metà spessore e di AGD può essere la seguente:

$$AGD = f * Km * BSF * SCF \quad (3)$$

Dove  $f$  è il fattore correttivo da kerma in aria alla dose in tessuto,  $BSF$  è il fattore di backscattering,  $SCF$  rappresenta il contributo allo scattering dovuto alla metà superiore del seno

$$SCF = (P+S) / P$$

$P$  ed  $S$  radiazione primaria e diffusa a metà spessore

$$SCF = 1 + S/P$$

espresso in letteratura anche come

$$SCF = 1 / (1-SF)$$

$$SF = S / (S+P)$$

Dalle relazioni (2) e (3) si ottiene

$$AGD = f * Ki * \exp(-\mu T/2) * ((F-T) / (F-T/2))^2 * BSF * SCF \quad (4)$$

Mentre dalla (1) e dalla (4) si ottiene

$$AGD = f * Ke * \exp(\mu T/2) * (F/(F-T/2))^2 * BSF * SCF \quad (5)$$

Per cui il modello è facilmente testabile misurando direttamente  $Ki$  e/o  $Ke$ , utilizzando valori di  $BSF$  e  $SCF$  riportati in letteratura, (1), (4), (5) e applicando le relazioni (4)/(5).

Non solo, è possibile confrontare i valori ottenuti applicando gli algoritmi proposti con misure dirette a metà spessore e utilizzando come rivelatore una porzione di pellicola radiografica con geometria e dimensioni opportune.

Questa equazione può essere applicata sia ad un seno reale sia ad un fantoccio, con approcci un po' differenti. I suoi limiti sono ovvi: il seno non è costituito di materiale uniforme e lo spettro del fascio di radiazione non è monocromatico ma varia lungo lo spessore attraversato.

In questo lavoro il modello è stato testato dapprima su un fantoccio a lamine di PMMA e poi applicato a casi reali impiegando immagini di pazienti.

Per le misure si sono impiegati un mammografo Instrumentarium Imaging Modello Performa, un dosimetro allo stato solido PTW Freiburg Solid State Dosimeter tarato alle energie di interesse in termini di kerma in aria, pellicole Kodak MINR EV, uno scanner Epson 10000 a 16 bit e utilizzato a 150 dpi di risoluzione. La lettura dei mammogrammi è effettuata con l'ausilio del software OmniPro-ImRT V.1.4b della Scanditronix - Wellhofer.

Dai dati ICRU 44 per il tessuto del seno, per tensioni tra 23 e 32 kV ed energie tra 15 e 20 keV si attribuisce a  $F$  il valore medio di 0.87 (6).

Per i fattori di backscattering, in funzione di HVL, si sono utilizzati i dati pubblicati da Jansen et al. nel 1994 e impiegati anche nel Protocollo Europeo (1).

Sono state considerate solo esposizioni con anodo-filtro Mo-Mo, non si sono distinte proiezioni con geometria cranio-caudale da quelle oblique.

## 2. Misura della dose in uscita da misure di D.O.

Come anticipato il modello si basa sulla misura della dose in uscita,  $Ke$ , da dosimetria a film. Ciò ha richiesto una opportuna calibrazione iniziale. La curva di calibrazione tra Densità Ottica e dose in uscita è stata determinata con e senza schermo di rinforzo (MINR EV - 190) e riportata in Figura 1. La curva con

schermo di rinforzo ha andamento classico sigmoide, la densità ottica di lavoro (1.5 D.O) nella parte centrale della curva, si ottiene con dosi incidenti sul complesso cassetta+pellicola di circa 160 mGy.

La curva analoga ottenuta senza schermo di rinforzo, con pellicole in busta, presenta una ridotta dipendenza dalla dose nel range di misura ed è stata utilizzata solo come ulteriore test del modello.

La calibrazione del film è stata realizzata mediante il set up di figura 2. Le pellicole vengono analizzate con lo scanner e i toni di grigio (DO) nella zona di lettura sono associati alla dose ( $Ke$ ) letta dal rivelatore.

Figura 1

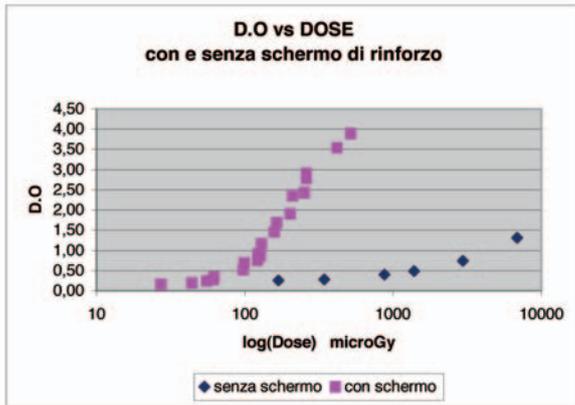
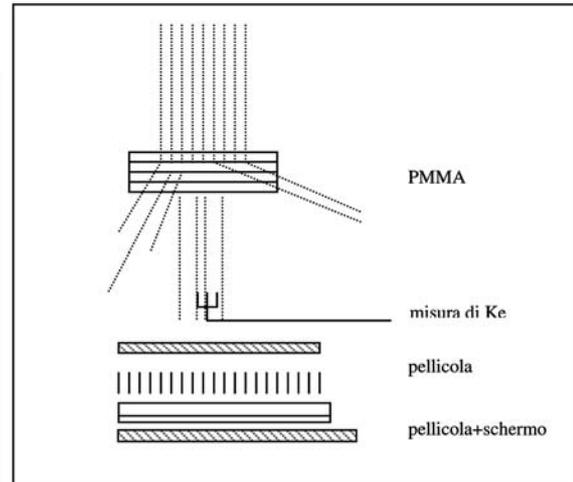


Figura 2



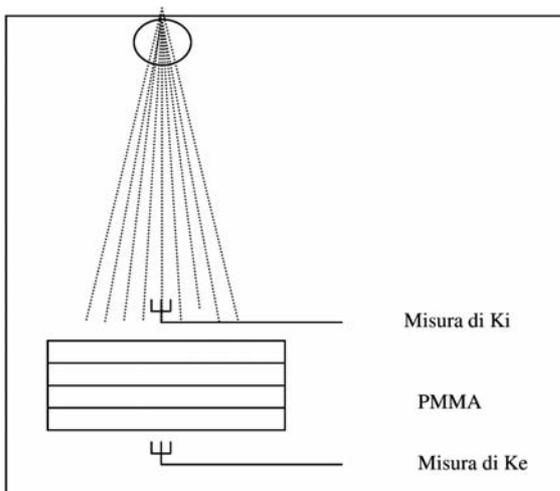
### 3. Valutazione della AGD per un fantoccio di PMMA – Test del modello

Le formule (4) e (5) sono state testate entrambe, con misure su fantoccio con il set up sperimentale di figura 3. Per diverse combinazioni di tensioni (23-26 kV) e spessori di plexiglass (3-5cm) si sono misurati  $K_i$  e  $K_e$ .

Conducendo l'esperimento in condizioni di "buona geometria" con il sensore posto a distanza sufficiente dal PMMA per evitare componenti diffuse, è possibile valutare il fattore  $\mu$  dalla relazione (1):

$$\mu = 1/T * \ln ( K_i * ((F-T)/F)^2 / K_e ) \quad (6)$$

Figura 3



Per il PMMA il coefficiente di attenuazione varia da 0.86 a 1 seguendo con buona approssimazione la relazione :

$$\mu_{PMMA} = -0.022 \text{ kV} - 0.036 T + 1.62 \quad (7)$$

Il fattore SF, da cui si ricava SCF, si trova tabulato in (4) e (5) per tre diverse composizioni della mammella (0% ghiandola, 43% ghiandola e 100% ghiandola). Al variare di kV e spessori i valori proposti sono interpolabili in una relazione semplice utilizzata nei calcoli:

$$SF_{100\%GHIANDOLA} = -0.0042 \text{ kV} + 0.056 T + 0.199 \quad (8)$$

Nel nostro modello utilizziamo sempre i dati per una composizione 100% ghiandola.

I risultati delle misure sono riassunti nella tabella 1. AGD (mGy) è stato calcolato utilizzando il modello e applicando separatamente le relazioni (4) e (5).

I due valori sono confrontati in prima battuta con il valore di Average Glandular Dose calcolato secondo "European guidelines for QA in breast cancer, 4th edition" applicato a spessori di PMMA e risultano con questo consistenti, differiscono maggiormente all'aumentare dello spessore.

**TABELLA 1**

<i>kV</i>	<i>T</i>	$\mu_{plexi}$	<i>Ki</i>	<i>Ke</i>	<i>BSF</i>	<i>SF(T/2)</i>	$(F-T/F)^2$	<i>AGD<sub>PMMA</sub></i> <i>rel (4)</i>	<i>AGD<sub>PMMA</sub></i> <i>rel(5)</i>	<i>AGD<sub>PMMA</sub></i> <i>modello EU</i>
23	3	1,00	3088	133	1,07	0,19	1,05	764	731	772
23	4	0,96	7954	150	1,07	0,22	1,07	1306	1332	1511
23	5	0,93	13170	109	1,07	0,24	1,09	1488	1510	2107
26	3	0,93	1993	109	1,076	0,17	1,05	537	533	558
26	4	0,90	5227	130	1,076	0,20	1,07	965	994	1150
26	5	0,86	10690	123	1,076	0,23	1,09	1404	1418	1924

Come ulteriore conferma del metodo sono state effettuate una serie di esposizioni in cui si è misurata *Km* ponendo un film senza schermo di rinforzo a metà spessore del fantoccio di PMMA. Dalla misura di *DO*, utilizzando la curva di calibrazione senza schermo di rinforzo si ottengono valori consistenti con i valori calcolati secondo il protocollo Europeo.

I risultati di questa seconda serie di misure sono riportati in tabella 2.

**TABELLA 2**

<i>KV</i>	<i>T</i>	<i>D.O.</i>	<i>Km</i>	<i>AGD<sub>PMMA</sub></i> <i>modello EU</i>	$\Delta\%$
23	4	0,36	727	715	2
23	4	0,44	1233	1146	8
28	6	0,5	1613	1880	14
28	6	0,62	2372	2350	1

#### 4. Valutazione della AGD per un seno compresso

Nella pratica clinica, quando è esposto un seno di spessore *T* le equazioni da (2) a (5) possono essere applicate a patto di tener conto della sua diversa composizione al variare della paziente.

Per l'applicazione del modello alle immagini cliniche si è scelto di calcolare il fattore  $\mu$  per ogni mammografia a partire dalla conoscenza della dose in uscita e della dose in ingresso - relazione (6) - utilizzando per la determinazione di *Ki* i dati di rendimento del tubo radiogeno e per la determinazione di *Ke* la *DO* dell'immagine, calcolata come valore medio in una zona significativa (ROI).

Quindi si valuta *AGD<sub>mamm</sub>* dalla relazione (5).

La scelta della ROI è critica. Il tessuto ghiandolare è solitamente distribuito in modo non regolare entro l'immagine. Entro una ROI che contenga la ghiandola o una parte di ghiandola vi possono essere differenti livelli di grigio che forniscono diverse stime di *Ke* e quindi di  $\mu$ .

La presenza di diverse tipologie di tessuto entro la ROI influenza anche la stima della radiazione diffusa entro l'organo e introduce variazioni nel calcolo di SCF.

Si è cercato di quantificare tali variazioni analizzando a campione diverse immagini e variando la ROI.

Nella tabella 3 che segue sono riportati come esempio tre casi giudicati rappresentativi. A livello preliminare si è scelta una ROI che simuli l'area di lettura dell'esposimetro automatico del mammografo in fase di pre-esposizione, ovvero una piccola area (circa 1x1

**FIGURA 4**

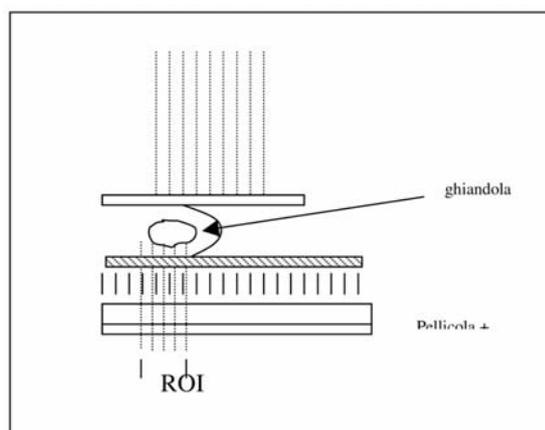


TABELLA 3

		<i>Ke (vs DO)</i>	<i>Ki</i>	$\mu$	<i>AGD<sub>mammo</sub></i>	$\Delta\%$ <i>tra ROI</i>
<b>Caso 1</b>	esp ROI	119	6668	0,86	1071	-
	OP 1	132	6668	0,84	1128	+5
	OP 2	130	6668	0,84	1119	+4.5
	full ROI	137	6668	0,83	1149	+7
<b>Caso 2</b>	esp ROI	132	8108	0,88	1235	-
	OP 1	145	8108	0,86	1294	+4.8
	OP 2	143	8108	0,86	1285	+4
	full ROI	171	8108	0,82	1405	+14
<b>Caso 3</b>	esp ROI	126	10780	0,77	1441	-
	OP 1	145	10780	0,75	1546	+7
	OP 2	146	10780	0,75	1551	+7.6
	full ROI	164	10780	0,73	1644	+14

cm<sup>2</sup>) posizionata in corrispondenza della zona ghiandolare (indicata con “esp ROI” sulla tabella). Successivamente si è chiesto ad un radiologo (OP1) e ad un radioterapista (OP2), di definire delle aree di interesse sulla ghiandola. Infine si è considerata per il calcolo l’intera area dell’immagine (full ROI).

Le variazioni percentuali nel calcolo di AGD rispetto a “esp ROI”, trascurando variazioni in SCF, sono evidenziate in tabella 3 nell’ultima colonna.

Notiamo subito che le variazioni dovute all’operatore non sono significative entro il modello.

Variazioni di *Ke* non sono particolarmente rilevanti nella stima di *m*, e nel calcolo di AGD. Lo scarto max nel calcolo della dose passando da una ROI piccola sulla ghiandola ad una che comprenda tutto l’organo, è inferiore al 14%, quindi entro gli errori sperimentali del modello e comunque confrontabile con le differenze di calcolo tra diversi modelli.

La scelta di associare *Ke* al livello medio della distribuzione di dose all’interno di una piccola ROI centrata sul tessuto ghiandolare e coincidente circa con la posizione dell’esposimetro ci è comunque sembrata la migliore. Ciò consente anche di stimare con minore incertezza i fattori di diffusione a partire dai dati di letteratura calcolati per solo tessuto ghiandolare.

## 5. Confronto tra metodi di calcolo della AGD

### a) *Modello Instrumentarium*

Per ogni esposizione le apparecchiature mammografiche Instrumentarium, modelli Performa o Diamond, forniscono un valore di dose in mGy, indicato come dose ghiandolare nelle specifiche tecniche, tale valore è riportato sulla pellicola con i dati di esposizione e i dati anagrafici della paziente.

L’Instrumentarium Imaging per il calcolo della AGD ad ogni esposizione si basa sul modello di calcolo suggerito dallo STUK (Finnish Centre for Radiation and Nuclear Society).

La dose, che indichiamo con  $AGD_{Instrum}$ , è calcolata come:

$$AGD_{Instrum} = mAs \cdot r \cdot [a \cdot T^2 + b \cdot T + c] \cdot [d \cdot U^2 + e \cdot U + f] \quad (8)$$

dove *r* è l’efficienza del tubo; *a*, *b*, e *c* sono coefficienti che correlano la dose con lo spessore; mentre *d*, *e*, *f* sono in relazione con il potenziale del tubo radiogeno; tutti i coefficienti sono calcolati sulla base del documento “HHS Publication FDA 85-8239”.

Alcuni dei coefficienti del modello dipendono dalla macchina e dalle sue caratteristiche di emissione.

Dall’elaborazione dei parametri di una serie di radiogrammi si sono ricavati i coefficienti dell’equazione (8) mediante fit. I valori sono stati confrontati con il valore di AGD

indicato dall'apparecchiatura per verificarne la corrispondenza. Risulta:

$$AGD_{Instrum} = mAs * 10,47 \text{ (mR/mAs)} * (0.0000088 * T^2 - 0.00026 * T + 0.00234) * (-0.00213 * kV^2 + 0.0017 * kV - 0.208) \quad (9)$$

L'accordo tra AGD indicata sul radiogramma e quella calcolata utilizzando la relazione (9), verificata su un campione di 25 radiogrammi è rispettato entro l'1% quindi la relazione (9) può essere utilizzata per simulare il calcolo effettuato da Instrumentarium.

*b) Modello linee Guida Europee*

Altri approcci al calcolo della AGD sono basati su simulazioni tipo Montecarlo. L'European Guidelines for QA in Breast Cancer Screening 4th Edition (1), propone :

$$AGD_{EU} = K * g * c * s$$

dove K è il kerma in entrata , mentre g e c sono fattori dipendenti dallo spessore del seno, dal potenziale in kV, e dall'età della paziente. Questi fattori sono tabulati per un'ampia gamma di valori di spessori e kV. Il fattore s corregge per lo spettro del fascio uti-

lizzato.

*C) Il confronto tra modelli*

Per un campione di 72 immagini mammografiche su pazienti (dati medi del campione: età 61 anni, spessore seno compresso 5 cm, 25 kV, 89mAs, coeff.att.ne  $\mu=0.858$ ) il confronto tra i modelli ha fornito:

Esiste un buon accordo tra i tre modelli, soprattutto per basse dosi corrispondenti a spessori compressi sotto la media (es: 2-3 cm). Per alte dosi corrispondenti a spessori superiori alla media (es: 6-7 cm) il modello proposto ha un discreto accordo con il Protocollo Europeo mentre il modello Instrumentarium Imaging sottostima la dose.

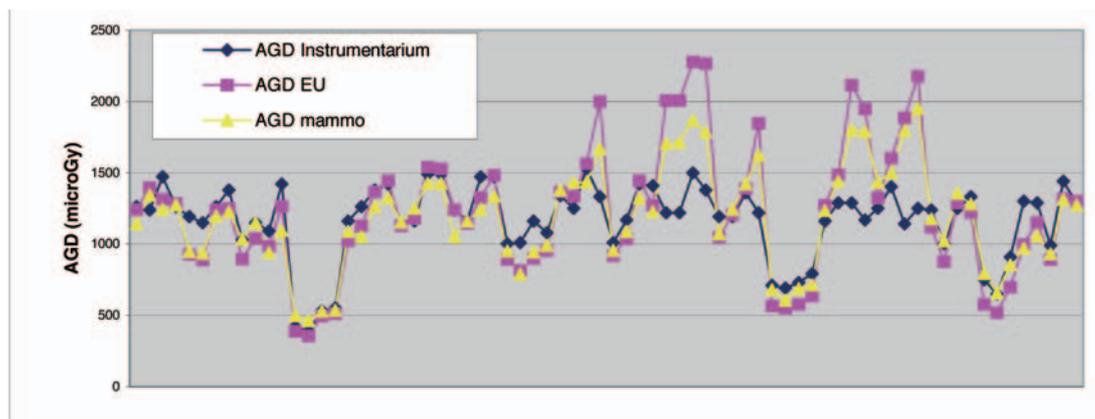
*d) Analisi della distribuzione dei dati*

I coefficienti di attenuazione trovati applicando il modello sono stati confrontati con quanto riportato in letteratura per il solo tessuto grasso ed il solo tessuto ghiandolare alle energie di interesse. I valori del modello risultano intermedi alle due curve di interpolazione, come ci si aspetta per un parametro rappresentativo di un seno reale costituito da

	<i>AGD<sub>mammo</sub></i>	<i>AGD<sub>Instrum</sub></i>	<i>AGD<sub>EU</sub></i>
<b>AGD media (mGy)</b>	1184	1166	1218
Scarto medio dal modello	/	13	9
Scarto max da modello	/	57	37

Un riepilogo dei dati è riportato nel grafico che segue (Figura 5).

**FIGURA 5**



una combinazione tra questi due tessuti (Figura 6).

All'aumentare dello spessore del seno compresso i valori del coefficiente di attenuazione fornito dal modello si uniformano ed hanno andamento quasi lineare. Per spessori inferiori a 4 cm i dati sono distribuiti con variazioni entro 10% e sono indice di composizioni variabili di seni. Variazioni che sono ben documentate in letteratura e per le quali anche i modelli basati su calcoli Monte Carlo necessitano di fattori correttivi (9). Il modello proposto è applicato ad una porzione di seno ridotta alla sola ghiandola, questo giustifica il buon accordo con il protocollo Europeo per piccoli spessori ad alta composizione ghiandolare.

Per spessori maggiori il protocollo Europeo considera una ridotta presenza di tessuto ghiandolare e un incremento di dose attraverso il fattore "c" a parità di HVL dal 10 al 30%. (9). Tale aumento di dose potrebbe essere sovrastimato ed il nostro modello potrebbe fornire informazioni sulla specifica composizione del seno esaminato e una migliore aderenza al caso specifico. L'ipotesi del protocollo europeo potrebbe non essere corretta e la presenza della ghiandola o di tessuto fibroso potrebbe essere più importante di quanto ipotizzato.

### 5. Conclusioni

I tre modelli confrontati per la valutazione della dose ghiandolare media concordano bene alle dosi intermedie (tra 1000 e 1500

FIGURA 6

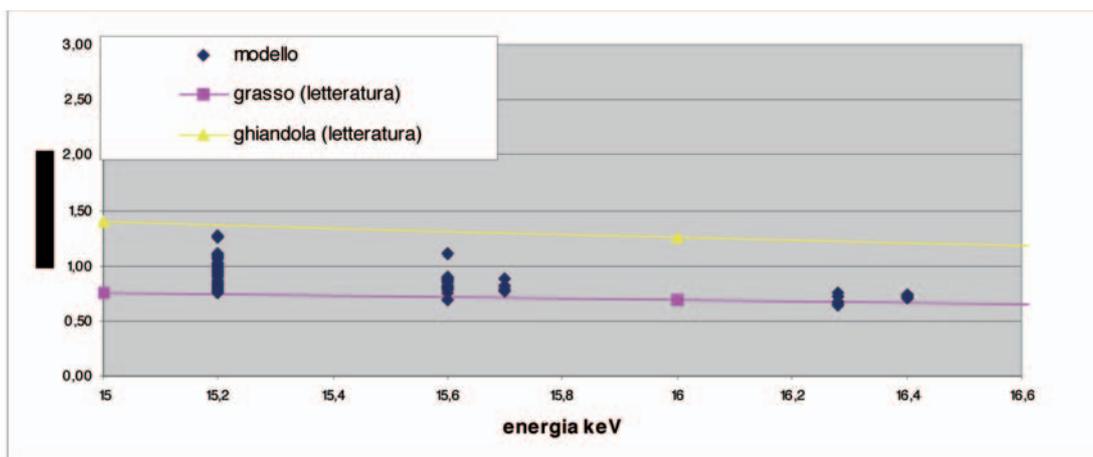
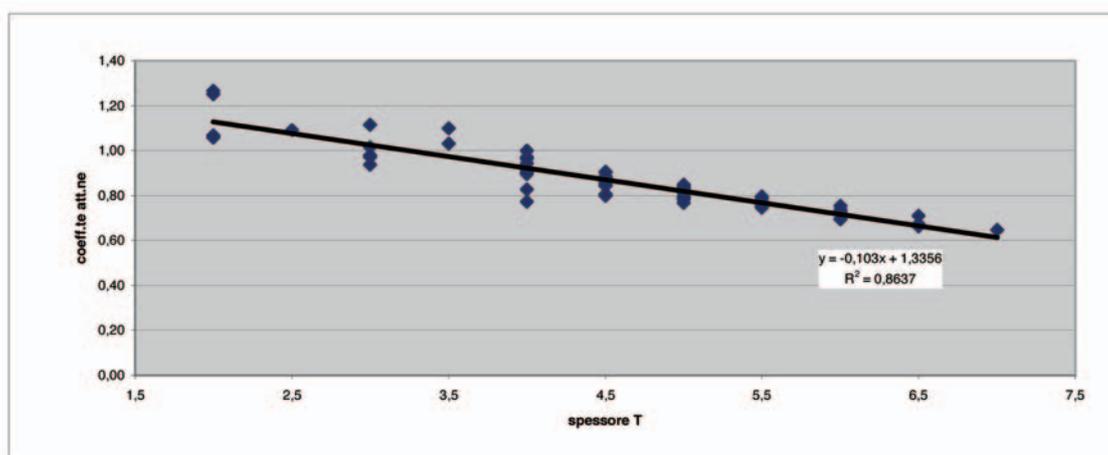


FIGURA 7



$\mu\text{Gy}$ ) e alle dosi basse (tra 500 e 1000  $\mu\text{Gy}$ ). Alle dosi più alte c'è un tendenziale accordo tra il modello da noi proposto ed il calcolo del Protocollo Europeo, mentre il modello adottato da Instrumentarium Imaging sottostima le esposizioni superiori ai 1500  $\mu\text{Gy}$ .

È in corso di studio un perfezionamento del modello che tenga conto della diversa composizione del seno, analizzabile a partire dalla quantificazione dei toni di grigio della pellicola.

Un'analisi quantitativa dei grigi permette la conoscenza della percentuale di tessuto ghiandolare rispetto al tessuto grasso e quindi l'ottimizzazione dei parametri di scattering, una migliore applicazione dei fattori Monte-Carlo (9) oltre ad una stima dei fattori di rischio proposti dall'American Cancer Society (8).

## 6. Bibliografia

- (1) European Guidelines for QA in breast cancer screening and diagnosis – 4th Edition
- (2) P.N. Shrivastava, "Radiation dose in mammography: an energy balance approach" - Radiology vol 140, pag 483-490, 1981
- (3) Boone JM, Fewell TR, et al. "Molybdenum, rhodium, and tungsten anode spectral models using interpolating polynomials with application to mammography" - Medical Physics vol 24, pag 1863-1874. 1997
- (4) Nyakanen K, Siltanen S. "Xray scattering in full field digital mammography." - Medical Physics vol 30(7), pp. 1864-1873; 2003
- (5) V.N. Cooper III, J. Boone, J.A. Seibert, C.J. Pellet-Barakat "An edge spread technique for measurement of the scatter-to-primary ratio in mammography" Medical Physics vol 27 (5), pag. 845-853, 2000
- (6) Hubbell J.H, Selzer S.H. "Tables of Xray Mass attenuation Coefficients from 1 KeV to 20 MeV for elements Z= 1 to 92 and 48 additional Substances of dosimetric interest." NISTR DOC No 5632. National Institute of Standards and Technologies. April 1996.
- (7) HHS Publication FDA 85-8239 – "Handbook of glandular tissue doses in mammography" – 1985
- (8) C. K. Glide-Hurst, N. Duric, P. Littrup – "A new method for quantitative analysis of mammographic density" Medical Physics vol 34 (11) pag 4491-4498, 2007
- (9) DR Dance, CL Skinner, KC Young, JR Beckett, CJ Kotre – " Additional factors for the estimation of mean glandular breast dose using the UK mammography dosimetry protocol" – Physics in Medicine and Biology vol 45 – pag. 3225-3240 - 2000

### SCUOLA PREPARATORIA PER L'ABILITAZIONE DEGLI ESPERTI QUALIFICATI NELLA SORVEGLIANZA FISICA DELLA RADIOPROTEZIONE - 21° CORSO

06/08 ottobre 2008 per il 1° e 2° grado

09/10 ottobre 2008 per il 3° grado

Sede: Area della ricerca C.N.R. - Via P. Gobetti n. 101 - Bologna

con il patrocinio dell'ANPEQ

TE.SI.A. Srl – Tecnologie e Sinergie Applicate

00137 ROMA - Via A. De Stefani n. 60

Tel. 06.82.00.45.15/82.00.06.29 - Fax 06.82.00.61.13

E-mail: [tesiasrl@tesiasrl.it](mailto:tesiasrl@tesiasrl.it) – [www.tesiasrl.it](http://www.tesiasrl.it)



### WORKSHOP NAZIONALE DELLA RETE DI COLLABORAZIONE MARS METODI NUMERICI PER APPLICAZIONI IN RADIOPROTEZIONE E SANITÀ

*Bologna, 3-4 dicembre 2008*

Sede: Cappella Farnese - Palazzo d'Accursio - Piazza Maggiore 6 - Bologna

Comitato organizzatore: G. Gualdrini [guald@bologna.enea.it](mailto:guald@bologna.enea.it)

Tel: ++39 051 6098350 - Fax: ++39 051 6098348

Segreteria tecnica: Sig.ra Lucia Sabbi [irp@bologna.enea.it](mailto:irp@bologna.enea.it)

Tel: ++39 051 6098595 - Website: [www.iss.it/mars](http://www.iss.it/mars)



# Sistema di frazionamento automatico

## Mod. NMC-μ

Il sistema di frazionamento automatico Mod. NMC-μ è un sistema schermato a flusso laminare verticale progettato appositamente per la preparazione automatica di dosi per la diagnostica PET e per il frazionamento di dosi di radioisotopi della medicina nucleare convenzionale, in accordo con le procedure cGMP.

Il sistema di frazionamento automatico Mod. NMC-μ risulta una soluzione economica, versatile e tecnologicamente avanzata, per qualsiasi necessità nella dispensazione di prodotti radiofarmaceutici in PET e in medicina nucleare. Questo sistema è composto da:

► **Cella di manipolazione Med. Nucleare e PET Mod. NMC 30/DDS-VF** (foto 1)

**Schermatura**

Versione "Light"	Versione "Heavy"
- Schermatura Pb su tutti i lati: 30 mm Pb	- Schermatura Pb su tutti i lati: 50 mm Pb
- Finestra: 30 mm Pb Eq	- Finestra: 50 mm Pb Eq
- Area calibratore: 50 mm Pb	- Area calibratore: 50 mm Pb
- Peso totale: 3000 Kg	- Peso totale: 4000 Kg

**Certificazioni**

- U.S. Federal Standard 209E Classe 100 (M 3.5) (contaminazione particellare dell'aria)
- EEC GMP III ED. Classe "A" (contaminazione particellare dell'aria)
- ISO 14644-3 e NSF 49 (flusso laminare)

**Dimensioni**

Esterne: Larghezza: 1000 mm / Profondità: 850 mm / Altezza: 2480 mm  
 Interne (utili): Larghezza: 740 mm / Profondità: 585 mm / Altezza: 730 mm

► **Nuova unità di frazionamento automatico delle dosi microDDS-A** (patent pending) (foto 2)

- Accuratezza in volume:  $\sigma < 8 \mu\text{l}$
- Tempo medio di preparazione (per siringa): < 60 sec.

Esempi di accuratezza sull'attività in condizioni operative tipiche di una Radiofarmacia (Fine della sintesi: 120 mCi/mL - Siringa da 10 mCi e 30 mCi/mL - Siringa da 10 mCi):

Concentrazione EOS	120	mCi/mL
Attività richiesta in siringa	10	mCi (i.e. 0,083 mL)
Accuratezza	9,6	%
Concentrazione EOS	30	mCi/mL
Attività richiesta in siringa	10	mCi (i.e. 0,33 mL)
Accuratezza	2,4	%

- Conformità all'FDA 21 CFR part.11
- Moduli: database pazienti, gestione calibratore di dose, misura residuo, statistiche, veloce e facile inserimento dati del paziente, archivio database delle dosi facilmente scaricabile on-line.



# Una “zoomata” sulle tecniche teoriche e sperimentali per la bio-fisica

## PARTE II

Valentina Tozzini

NEST-CNR-INFN - Scuola Normale Superiore, Pisa

### 1. Introduzione

In questa parte sono trattate tecniche sperimentali e teoriche di grande interesse in bio-medicina. La specificità è una sfida della medicina moderna: da una parte si tende ad intervenire in maniera sempre più microscopica su parti di tessuto, cellule o addirittura singole proteine responsabili della patologia per preservare il più possibile i tessuti sani, dall'altra si tende a sviluppare quanto più possibile strategie terapeutiche personalizzate, in modo da avere la maggior efficacia con il minore intervento. È quindi necessario lo sviluppo di riconoscitori per selezionare cellule o molecole patologiche, di segnalatori per evidenziarne l'esistenza e la localizzazione, e di attuatori dell'azione curativa, che agiscano sulla scala nanometrica-submicrometrica, fino al livello di singole macromolecole biologiche (proteine, DNA) e loro agglomerati.

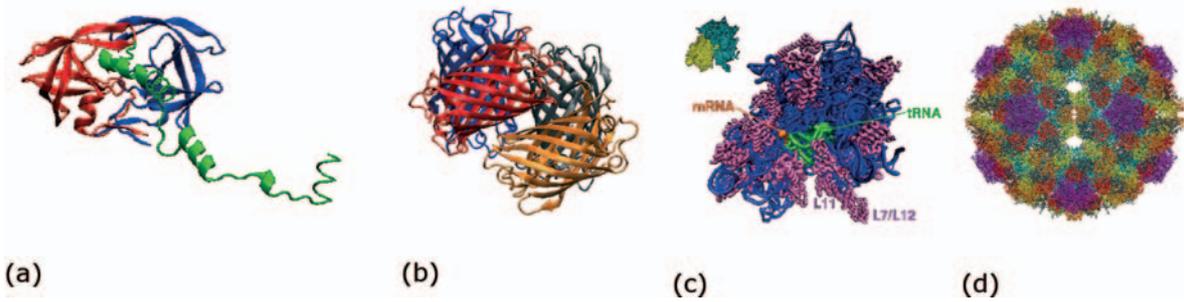
L'insieme di tecniche sperimentali e teoriche coinvolte nello studio, manipolazione ed eventuale utilizzo curativo di macro-biomolecole viene detto nano-biotecnologia. L'apertura della porta sul nano-mondo è stata una delle grandi rivoluzioni scientifiche del secolo scorso: la dimensione nanometrica è intermedia tra quella atomica e quella mesoscopica: a questo livello la descrizione come mezzo continuo è insufficiente e la descrizione al livello atomico è troppo complessa, per cui sono necessarie tecniche *ad hoc* e generalmente non standardizzate. Ma proprio per queste sue caratteristiche, il nano-mondo possiede possibilità del tutto nuove. Ancora più innovativa è stata l'applicazione delle nano-tecnologie originariamente sviluppate per lo stato solido al campo della biologia, che ha dato vita alla nano-bio-tecnologia<sup>1</sup>. Tra queste tecnologie, quella che ha avuto maggior impatto in biologia è senz'altro la marcatura fluorescente, che ha trovato nelle Proteine Verdi Fluorescenti (GFP) gli strumenti naturali. I dettagli tecnici della marca-

tura genetica di proteine con GFP e della loro visualizzazione in cellule viventi con microscopio a fluorescenza sono riportati nella Parte I. Qui sono riportate invece una serie di tecniche avanzate basate sulle GFP che vanno oltre la semplice marcatura e consentono una caratterizzazione molto accurata della dinamica e dell'interazione delle biomolecole all'interno delle cellule.

Una seconda rivoluzione ha avuto nel campo delle tecniche di manipolazione, progettazione e sintesi di nano-molecole e nano-materiali. Il metodo tradizionale per la produzione di sistemi nanostrutturati nel campo dei semiconduttori era il cosiddetto approccio “top-down”, consistente nella riduzione a dimensioni nanoscopiche di oggetti di dimensioni maggiori, con limitazioni intrinseche sulla miniaturizzazione. Un approccio di tipo “bottom-up”, ovvero costruzione a partire da elementi costituenti più piccoli, non presenta questo limite. È evidente che l'approccio bottom-up si adatta perfettamente alla materia biologica, essendo per loro natura proteine, acidi nucleici oggetti funzionali autoassemblanti su scala nanometrica, un esempio di procedimento “bottom-up” ottimizzato dalla selezione naturale<sup>2</sup>. Partendo da questa idea, un notevole sforzo della ricerca degli ultimi decenni è rivolto alla costruzione di bio-sistemi con specifiche funzioni, artificiali ma perfettamente integrati nell'ambiente naturale, preferibilmente auto-assemblanti, di cui sono qui presentati alcuni esempi.

### 2. Il livello delle macrobiomolecole

Il livello delle macro-biomolecole comprende complessi di proteine e/o acidi nucleici. Le dimensioni tipiche sono da ~10 nm a frazioni di mm (Fig 2.1). I processi di associazione/dissociazione e più in generale i meccanismi di funzionamento di questi oggetti si attestano su tempi dell'ordine del msec-msec. Tra le tecniche sperimentali per



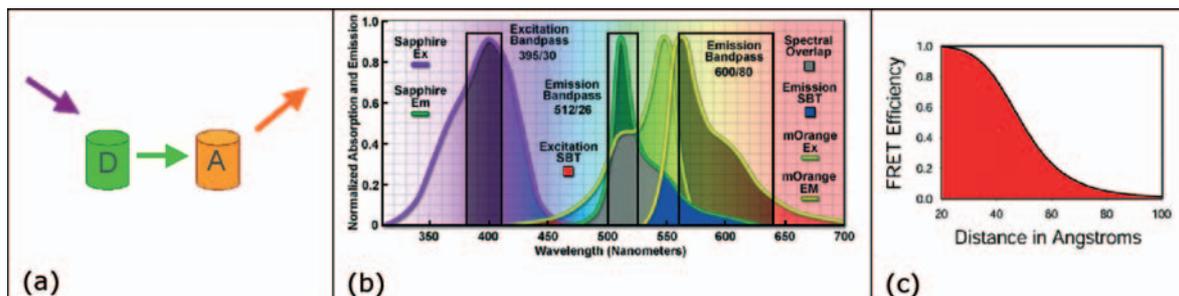
**Fig 2.1** (a) Proteasi dell'HIV-1 con il substrato (b) Il tetramero di DsRed (c) Il ribosoma batterico S70 (~50 tra catene proteiche e di RNA) (d) Il capside del virus a mosaico del cetriolo (~200 proteine).

la determinazione della struttura usate su questa scala ritroviamo la diffrazione a raggi X, già illustrata nella Parte I. Date le dimensioni, ci possono essere difficoltà aggiuntive nella cristallizzazione, e l'interpretazione dei dati è più complessa, perciò la tecnica è applicabile solo in condizioni particolari, ad esempio in presenza di particolari simmetrie come per i capsidi dei virus (Fig 2.1 (d)). Di seguito sono invece descritte le tecniche esclusivamente tipiche per molecole di questa scala di grandezza.

### 2.1 FRET

Il Trasferimento Risonante di Energia per Fluorescenza (FRET) avviene tra due molecole fluorescenti quando sono soddisfatte le seguenti condizioni: (1) Lo spettro di emissione di una delle due (il Donore, D) si

sovrappone allo spettro di eccitazione dell'altra (Accettore, A) e (2) D ed A rimangono a distanza (e orientazione) fissata per un tempo maggiore del tempo tipico di fluorescenza. Se questo succede, quando il sistema D+A viene eccitato alla lunghezza d'onda di eccitazione di D il fotone emesso viene assorbito da A il quale a sua volta lo emette alla propria lunghezza d'onda di emissione. Il processo, rappresentato schematicamente in Fig 2.2 (a), avviene tramite un'interazione di dipolo<sup>3</sup> e la sua efficienza decade rapidamente oltre una distanza  $R_0$  (Fig 2.2 (c)) tipica della coppia D-A che vale mediamente 40-50 Å per le proteine FP. Questo implica che il FRET è un fenomeno altamente selettivo: avviene quando D e A restano a distanze minori di  $R_0$  per un tempo relativamente lungo.



**Fig 2.2** Rappresentazione schematica del FRET. (b) Un esempio di spettri coppie FRET di proteine della famiglia delle GFP (c) efficienza di FRET in funzione della distanza tra D e A:  $Eff = R_0^6 / (R_0^6 + r^6)$ .

Marcando con una coppia D-A due proteine A e B, il FRET può essere usato come una misura dell'interazione tra A e B (Fig 2.3 (a)). D ed A possono essere proteine della famiglia GFP scelte in modo che gli spettri si sovrappongano come richiesto. Il FRET può

anche essere usato per monitorare cambiamenti strutturali di grandi proteine, marcando con una coppia D-A due lati che si avvicinano o allontanano: l'intensità del FRET varierà per effetto del cambiamento strutturale (Fig 2.3 (b)).

Il FRET quindi è una metodologia che dà indicazioni strutturali, anche se indirette e a bassa risoluzione.

## 2.2 Microscopia crio-elettronica

La microscopia crio-elettronica (crio-EM)<sup>3</sup> usa gli elettroni come sonda. Essi interagiscono principalmente con la struttura elettronica della molecole in esame, e si può estrarre informazione strutturale dalla radiazione trasmessa o diffusa. Il limite inferiore di risoluzione è dato dalla lunghezza d'onda di De Broglie  $\lambda = h/p$ . Per energie non distruttive per la materia vivente (KeV)  $\lambda$  è sulla scala degli Å. In modalità di diffusione, il principio della EM è simile a quello dei raggi X: il raggio di elettroni incidente interagisce con gli elettroni della bio-molecola. Gli elettroni creano una figura di diffrazione da cui si costruisce la mappa di densità elettronica. Gli aggregati macromolecolari difficilmente possono essere cristallizzati, e la eventuale cristallizzazione può alterare la struttura naturale. Però possono essere congelati a tempe-

ratura criogenica insieme al loro solvente ed eventualmente allineati in matrici di biomolecole idratate<sup>3</sup>. Nella modalità in trasmissione, si raccolgono gli elettroni trasmessi e in questo modo si può ottenere anche informazione tomografica. La ricostruzione tridimensionale si può fare prendendo proiezioni da varie angolature. In entrambi i casi si ottiene la ricostruzione della mappa di densità elettronica, ma a causa di varie fonti di errore la risoluzione è intorno a 5-10Å. Come nel caso della diffrazione a raggi X, la ricostruzione della struttura consiste nel fittare un modello nella mappa, ma in questo caso si usano modelli molecolari a bassa risoluzione: di solito vengono risolte solo le posizioni degli atomi di Carbonio alfa per le proteine e di fosforo dei gruppi fosfato per gli acidi nucleici. Se da una parte la risoluzione di questa metodologia è più bassa rispetto alla diffrazione di raggi X, dall'altra il campione non ha bisogno di essere cristallizzato, fatto che permette di studiarlo in ambiente fisiologico e monitorarne i cambiamenti conformazionali.

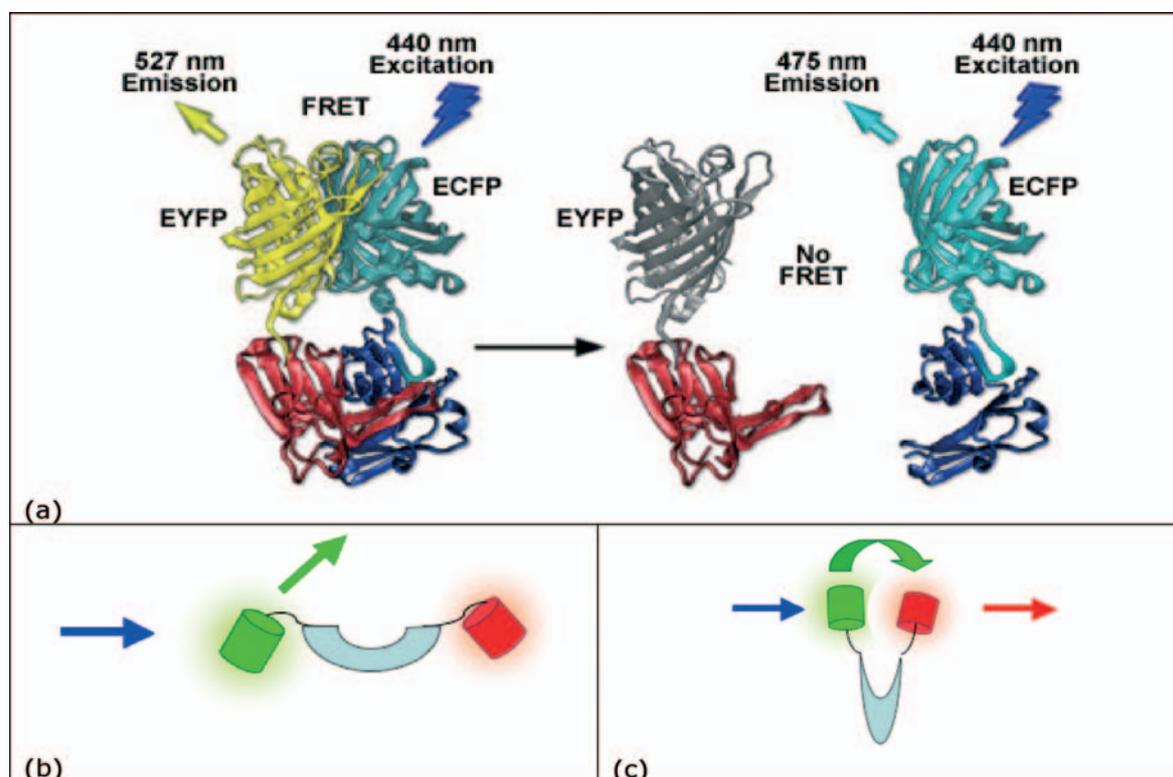


Fig 2.3 (a) Rappresentazione schematica dell'uso del FRET per monitorare l'interazione tra proteine. D e A (in questo caso EYFP e ECFP) sono usate per etichettare due proteine che si presume interagiscano. Se interagiscono, D e A faranno FRET e sarà visibile una fluorescenza gialla. Altrimenti il FRET non avverrà e si vedrà fluorescenza azzurra. (b) e (c): schema dell'uso del FRET per monitorare cambiamenti conformazionali di una proteina.

### 2.3 Metodi modellistici “Coarse Grained”

Il numero tipico di atomi nelle macromolecole biologiche è  $10^5$ - $10^6$ , e può crescere di un ordine di grandezza includendo le molecole di solvente. Con metodi di simulazione standard (ovvero basati su campi di forze (FF) empirici e con una rappresentazione esplicita di tutti gli atomi) sistemi di queste dimensioni si possono simulare per tempi dell'ordine del nsec ( $\mu$ sec per piccole proteine) anche ricorrendo a sistemi di calcolo paralleli. Siamo quindi fuori dall'ordine di grandezza dei tempi biologicamente interessanti. Una soluzione possibile consiste nel ridurre il numero di gradi di libertà rappresentando il sistema a bassa risoluzione (*coarse grain*).

Questo si ottiene includendo gruppi di atomi in singoli centri interattivi (*beads*) e congelando i gradi di libertà interni al gruppo. Il guadagno sul costo di calcolo viene sia direttamente dalla riduzione dei gradi di libertà, sia dal fatto che il congelamento dei gradi di libertà veloci taglia le frequenze alte dal sistema e rende l'integrazione delle equazioni del moto più efficiente. Il guadagno totale può essere di 3-4 ordini di grandezza può permettere di raggiungere le scale dei msec o  $\mu$ sec.

I modelli CG tipicamente usati per le proteine sono rappresentati in Fig 2.5<sup>4</sup>, da una a sei *bead* per ammino acido, che possono aumentare se le catene laterali sono rappre-

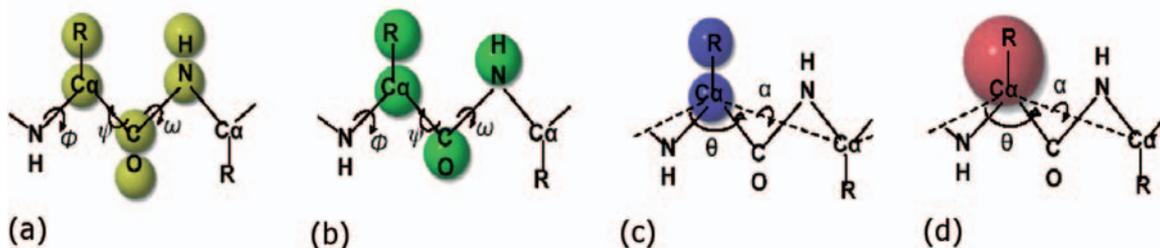


Fig 2.4 Tipici modelli CG per proteina ordinati secondo livelli crescenti di “Coarse Graining”

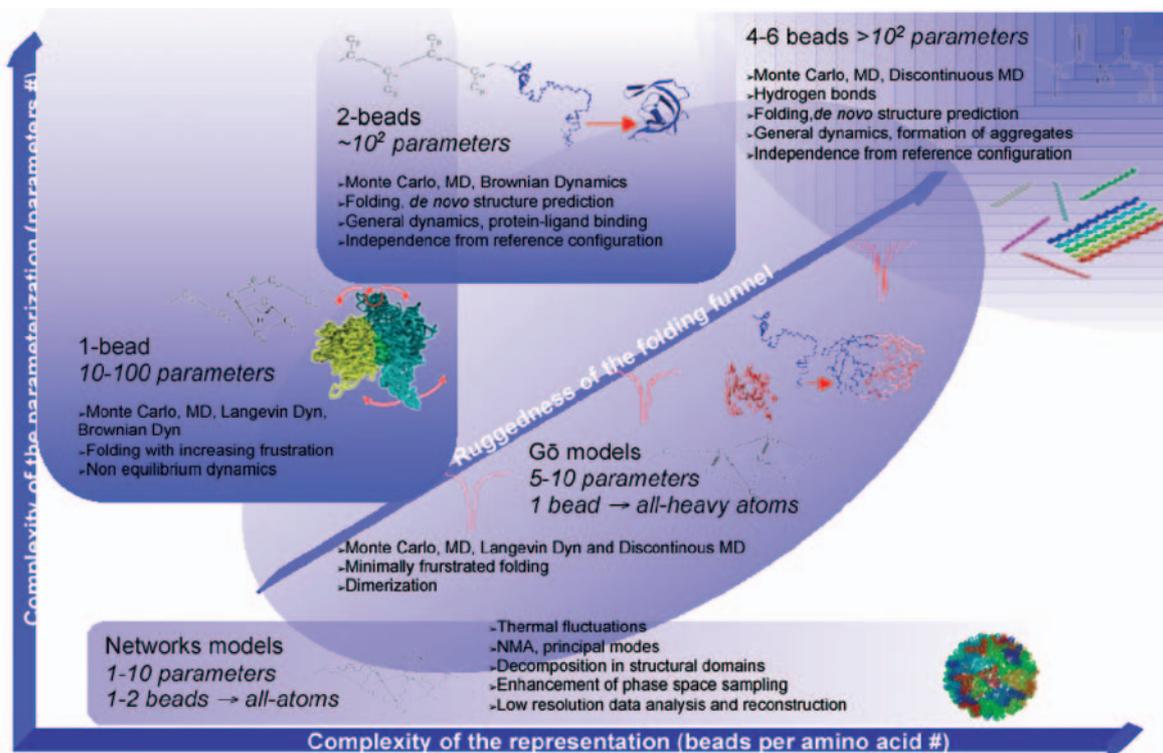


Fig 2.5 Classificazione dei modelli CG per proteine.

Sono indicate le caratteristiche principali e le applicazioni tipiche di ciascun modello.

sentate da piú di una bead. Per gli acidi nucleici, i modelli *one bead* hanno di solito il centro interattivo sull'atomo P del fosfato, quelli a due bead hanno un centro interattivo addizionale sulla base. Esistono anche modelli a tre bead e a molte bead situate tra le basi per riprodurre piú accuratamente l'interazione di accoppiamento di base.

Ovviamente, maggiore il livello di *Coarse Graining*, piú grande il sistema simulabile. Tuttavia, man mano che il livello di CG aumenta, si perde la possibilità di rappresentare esplicitamente alcune interazioni, che devono pertanto essere rappresentate implicitamente, con conseguenti difficoltà nella parametrizzazione. Ad esempio, nel passaggio dalle rappresentazioni (a)/(b) in Fig 2.4 e le (c)/(d) si perde la possibilità di rappresentare esplicitamente il legame a idrogeno e cambiano le coordinate interne per la rappresentazione della conformazione della catena. Il secondo problema è stato di recente risolto<sup>5</sup>, mentre il problema della corretta rappresentazione delle interazioni locali nei modelli di tipo (c) o (d) è ancora aperto.

In generale, i modelli CG per proteine possono essere classificati sulla base del livello

di coarse graining (numero di bead per amminoacido), della complessità della parametrizzazione (numero di termini del campo di forze) e della filosofia della parametrizzazione. La figura 2.5 dà una visuale schematica delle loro potenzialità. La parametrizzazione si può basare sulle seguenti metodologie:

1. Metodo *Force Matching*: i parametri sono fissati fittando le forze CG su quelle calcolate su traiettorie ottenute da simulazioni a risoluzione atomica. Il modello CG cosí ottenuto è meccanicamente consistente con i modelli standard a risoluzione atomica<sup>6</sup>.

2. Metodi "Statistic": I parametri del campo CG sono fittati, attraverso procedure iterative, sulle distribuzioni di probabilità delle variabili interne ottenute da insiemi di strutture sperimentali. Questo metodo porta alla consistenza termodinamica tra il modello e l'insieme di strutture sperimentali.

3. Metodi *knowledge-based*, che includono conoscenza a priori delle proprietà chimico-fisiche del sistema (struttura secondaria, cariche effettive, idrofobicità, struttura nativa del sistema, etc).

Di solito i tre approcci vengono usati in combinazione.

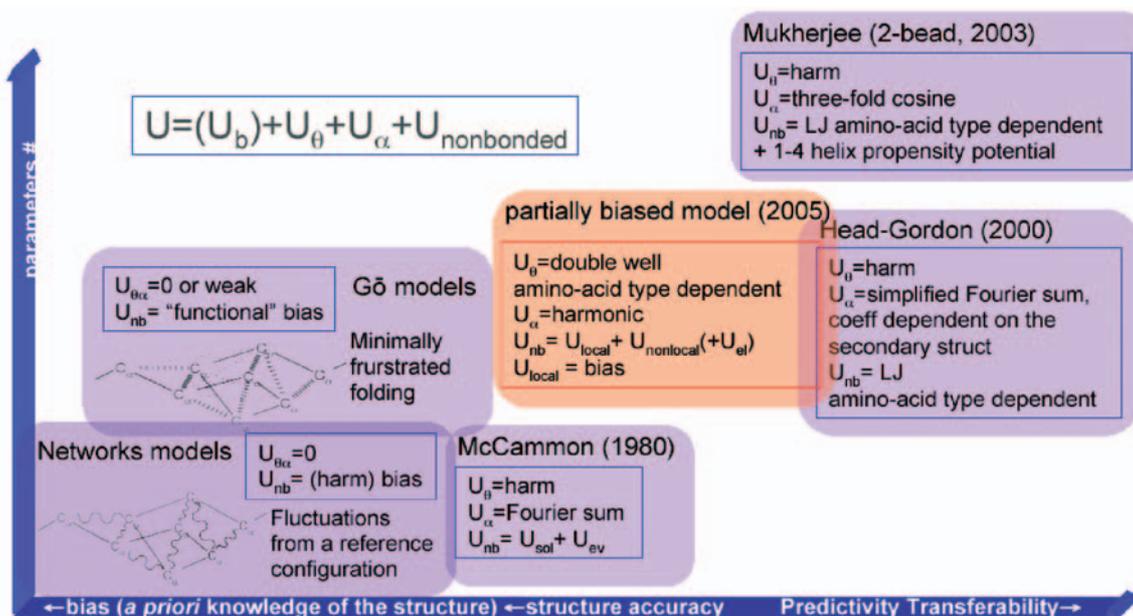


Fig 2.5 Rappresentazione schematica dei modelli "one bead" per proteine

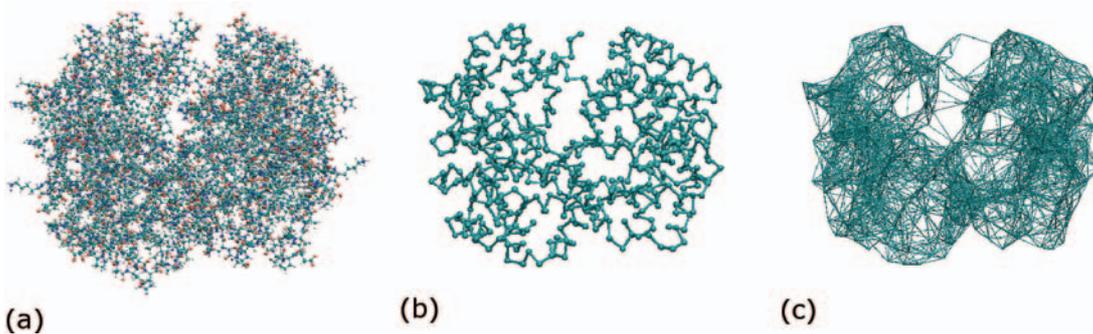


Fig 2.6 Costruzione del modello a rete per l'emoglobina (a) selezione dei Ca (b) costruzione della rete di legami (c).

#### 2.4 Modelli *One Bead*

Per i modelli CG in generale e per quelli a risoluzione più bassa in particolare, l'accuratezza, la predittività e la semplicità del modello sono spesso difficili da conciliare. In Fig 2.5 sono riportate le caratteristiche dei principali modelli CG *one bead*, posizionati nel diagramma a seconda della loro predittività/trasferibilità (asse orizzontale) e complessità (asse verticale). I più semplici sono i modelli a rete<sup>7</sup>. La procedura per costruire questi modelli è illustrata in Fig 2.6: partendo dalle posizioni degli atomi di carbonio di una struttura di riferimento (di solito sperimentale) si costruisce una rete di legami tra tutti gli atomi che in tale struttura si trovano a distanza inferiore ad una distanza di taglio (parametro del modello). Le interazioni sono trattate con potenziali armonici oppure anarmonici (di solito Morse, che simulano un

legame che si può rompere) e in entrambi i casi, il valore di equilibrio delle distanze dell'interazione è estratto dalla struttura di riferimento, che quindi risulta quella di equilibrio. La predittività e trasferibilità dei modelli a rete è molto bassa a causa dell'alto livello di conoscenza a priori inserita nel sistema (il *bias* totale verso la struttura di riferimento). Tuttavia, sono utili per scopi particolari, come l'analisi dei modi vibrazionali più lenti e di maggiore ampiezza. È stato dimostrato che i primi dieci modi più lenti di solito corrispondono ai movimenti funzionali della proteina, e quindi esauriscono la "dinamica essenziale" del sistema. Un esempio è riportato in Fig 2.7: l'analisi dei modi principali del ribosoma batterico S70 rivela alcuni modi correlati alla funzione di traslocazione dell'mRNA durante il processo della sintesi proteica<sup>7</sup>.

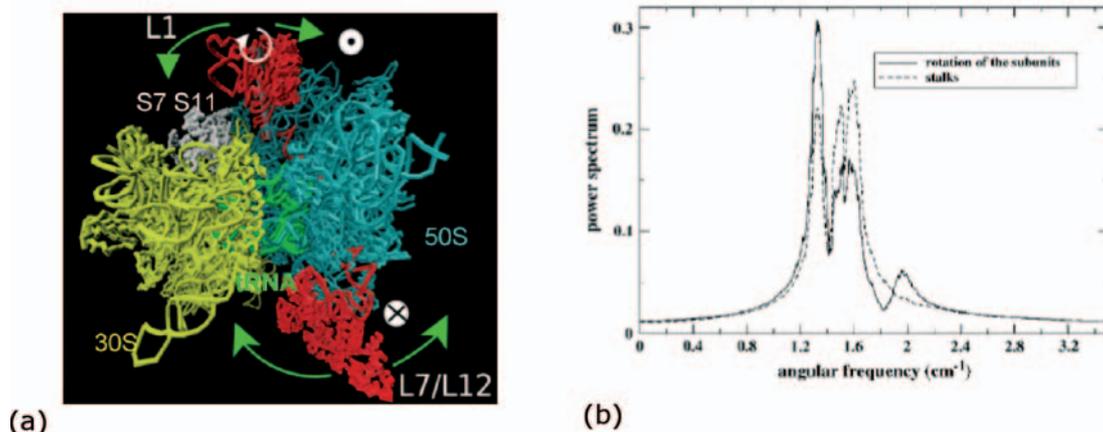
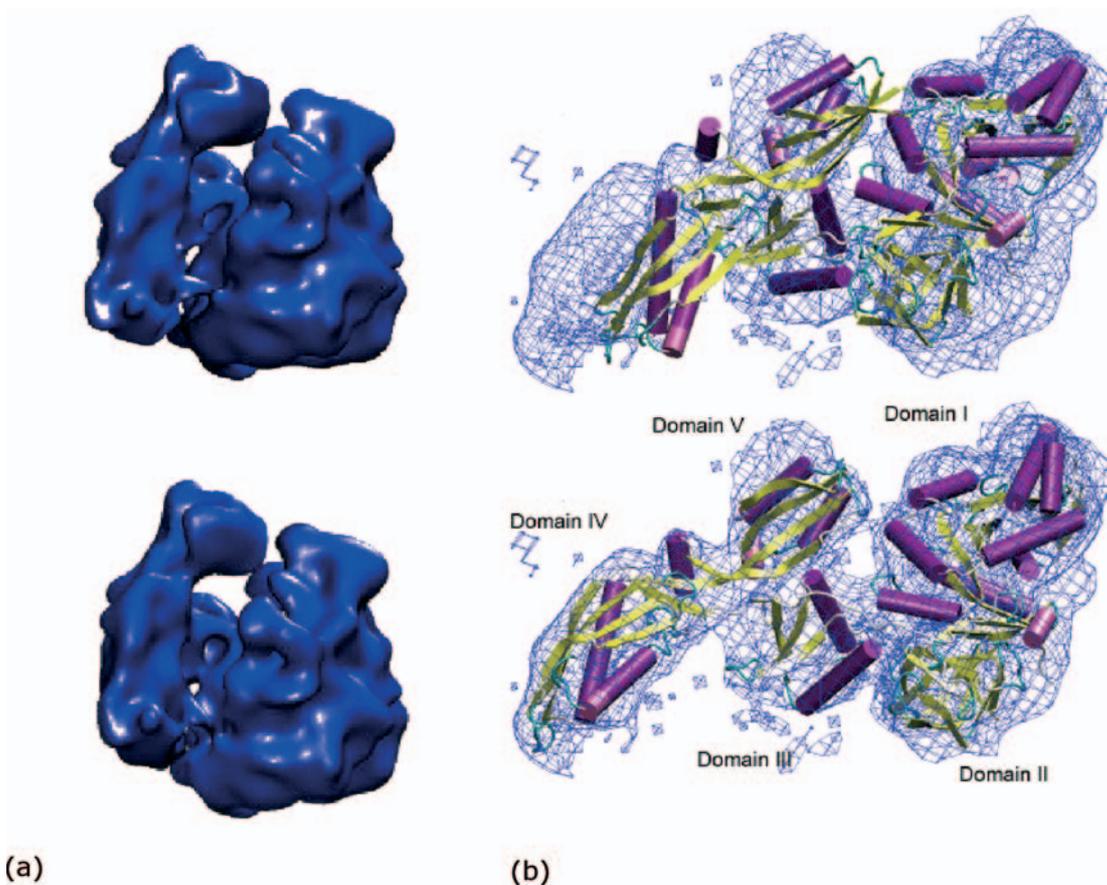


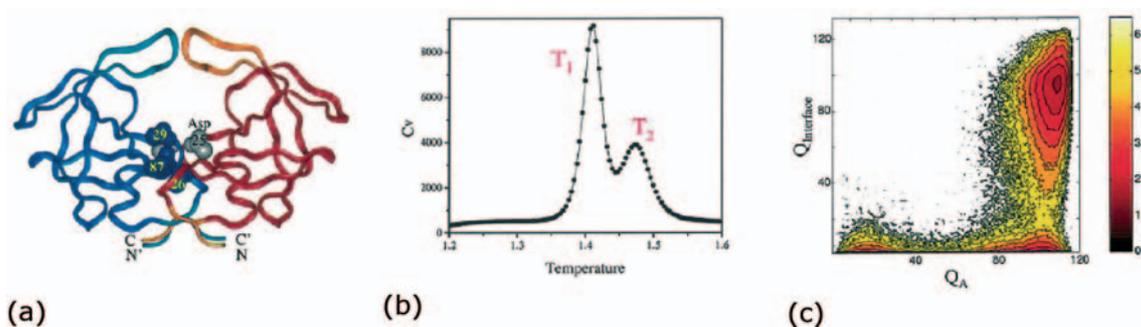
Fig 2.7 Esempio di PCA. (a) Rappresentazione dei primi due modi principali del ribosoma batterico S70 e (b) il loro spettro in frequenza.



**Fig 2.8** (a) La mappa crio-EM di due conformazioni di una parte del ribosoma batterico ottenuta con l'aiuto dei modelli a rete (b) Fit flessibile di modelli ad alta risoluzione in mappe elettroniche a bassa risoluzione con l'aiuto di modelli a rete.

I modelli a rete possono essere usati anche per aumentare la risoluzione dei modelli sperimentali a bassa risoluzione (ad esempio dalla crio-EM): è possibile fittare modelli molecolari a risoluzione atomica

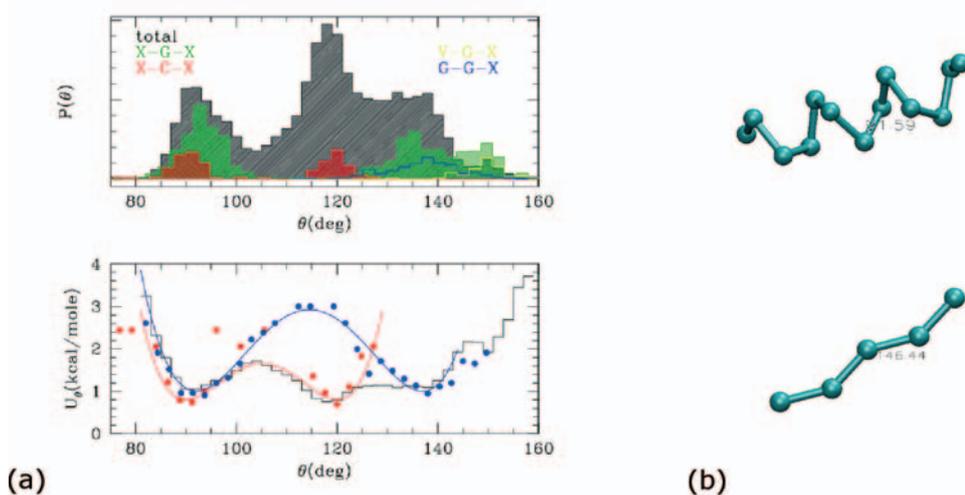
nelle mappe elettroniche in maniera flessibile con l'aiuto dei modelli CG e ottenere le strutture a risoluzione atomica, anche eventualmente di diverse conformazioni (Fig 2.8).



**Fig 2.9** Modello Go per il ripiegamento della proteasi di HIV-1. (a) Struttura nativa, (b) il calore specifico in funzione della temperatura indica la presenza di due transizioni (c) la correlazione tra il numero di contatti nativi formati nel monomero ( $Q_A$ ) e tra i monomeri ( $Q_{interface}$ ).

Un altro gruppo di modelli one-bead sono i modelli di Go, originariamente ideati per studiare il ripiegamento delle proteine nella loro struttura nativa. Anche in questo caso il potenziale contiene un *bias* totale verso la struttura nativa. Le coppie di amino-acidi che si trovano a distanza ravvicinata nella struttura nativa interagiscono attrattivamente, gli altri repulsivamente. I modelli Go sono anche detti modelli minimamente frustrati: la superficie di energia libera di una proteina in vicinanza della struttura nativa può essere vista come un imbuto (il buco rappresenta la struttura nativa) corrugato dalla presenza di minimi locali (vedere la diagonale di Fig 2.4). I modelli Go semplificano il sistema “liscian-

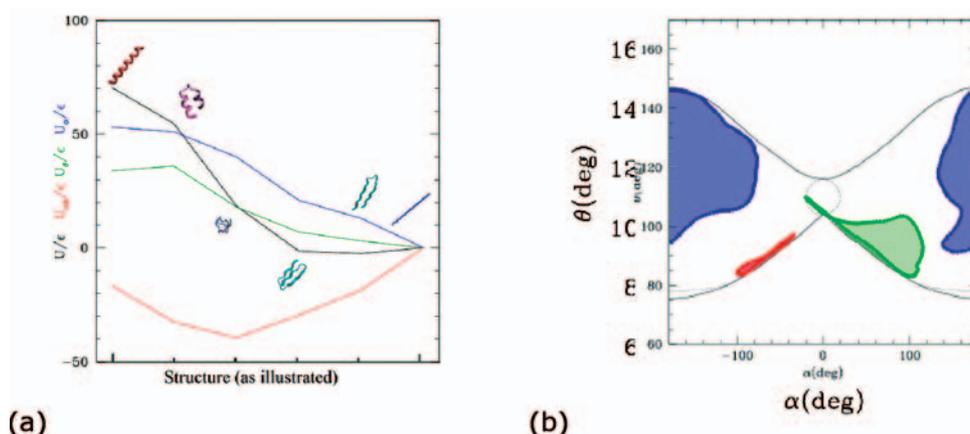
do” l’imbuto di folding. I modelli Go sono usati nello studio della cinetica del ripiegamento delle proteine, ma non possono predire la struttura nativa, che è usata come input. Tuttavia è possibile studiare gli stati di transizione. La Fig 2.9 riporta il grafico del calore specifico in funzione della temperatura nel ripiegamento della proteasi di HIV, in cui le transizioni compaiono come due picchi, che corrispondono rispettivamente alla formazione del monomero ( $T_2$ ) e alla formazione del dimero ( $T_1$ ). Altre caratteristiche del ripiegamento che possono essere studiate sono l’ordine di formazione dei contatti della struttura nativa, la correlazione tra i tempi di formazione, l’energia relativa degli stati.



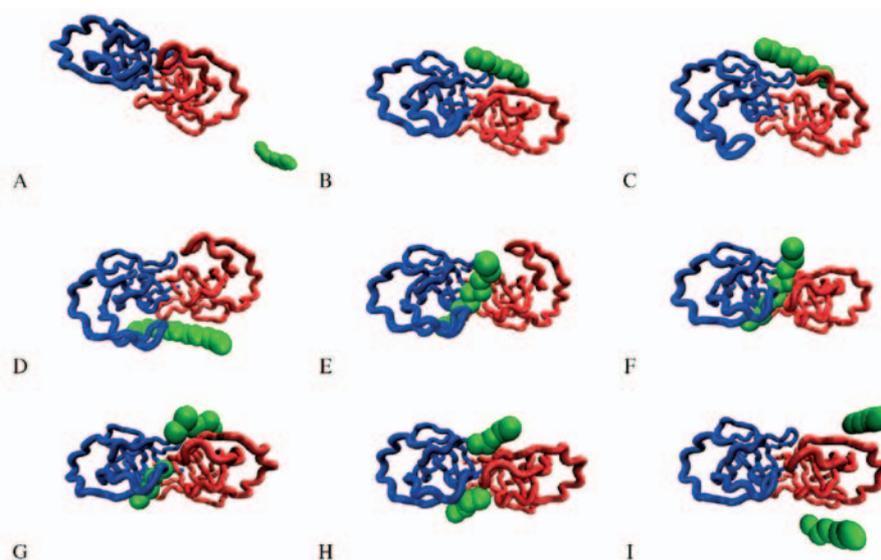
**Fig 2.10** Un esempio di parametrizzazione basata sul metodo statistico (a) La distribuzione per l’angolo di legame  $\theta$  viene costruita per diversi tipi di ammino acidi, e le singole distribuzioni mostrano due picchi corrispondenti alle strutture elicoidali ed estese (b). Ciascuna distribuzione viene poi invertita secondo la regola  $V(\theta) = -kT \ln(P(\theta))$ , dove  $V$  è una prima approssimazione per il potenziale interno che viene poi raffinata con una procedura iterativa che coinvolge simulazioni e correzioni successive fino a che le distribuzioni ottenute dalla simulazione e quella sperimentale coincidono.

È interessante osservare che, a dispetto dell’estrema semplicità i modelli Go e a rete possono già dare molta informazione interessante: i moti funzionali, i percorsi del ripiegamento. Poiché l’input principale di questi modelli è la struttura nativa, questo significa che le proprietà fondamentali di un sistema proteico sono già contenute nella topologia e

struttura della proteina correttamente ripiegata. Questo è in parte sorprendente, perché è vero che la sequenza primaria della proteina determina il ripiegamento, ma è anche vero che sequenze con identità relativamente bassa (anche il 20%) possono ripiegarsi nella stessa struttura terziaria. Tuttavia, la predittività di questi modelli resta limitata.



**Fig 2.11** La transizione elica-forcina con il modello one-bead generico per i polipeptidi. (a) Il profilo dei vari termini di energia per le varie configurazioni ottenute durante la transizione. (b) la mappa conformazionale nello spazio degli angoli ( $\alpha, \theta$ ) durante la simulazione (puntini) sovrapposta a quella sperimentale (aree colorate).



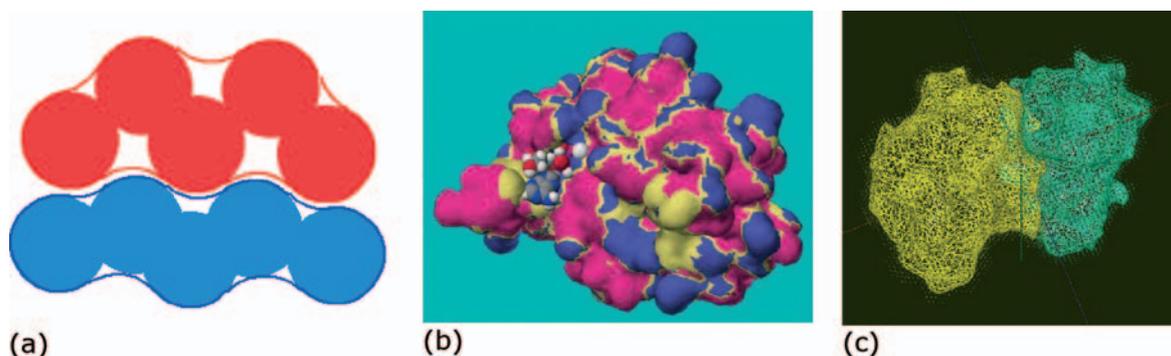
**Fig 2.12** Simulazione della cattura del substrato (B-F), taglio (G) e rilascio dei prodotti nella proteasi dell'HIV (H-I) in una simulazione con il modello CG one-bead.

Per costruire un modello piú predittivo, il *bias* verso la struttura di riferimento deve essere eliminato. Un modo è basare la parametrizzazione di ciascun termine sulla distribuzione statistica della rispettiva variabile interna. Il procedimento è illustrato in Fig 2.10 per il potenziale di angolo di legame  $U_{\theta}^8$ . Procedendo allo stesso modo per tutti gli altri termini si ottiene un potenziale che con la possibilità di esplorare liberamente lo spazio conformazionale. Questo metodo dà un campo di forze in grado di simulare la transizione da elica a forcina<sup>5</sup> (Fig 2.11). Tuttavia,

quando si studiano fenomeni in il legame a idrogeno è determinante, come l'aggregazione di oligopeptidi un semplice termine isotropo locale come quello di questo modello non è piú sufficiente. Al momento non si ha una soluzione generale e semplice nei modelli *one-bead*. Però è possibile aggirare l'ostacolo separando il potenziale in una parte locale e una non locale, e conservare il *bias* verso una struttura di riferimento nella parte locale. La parte locale contiene tutte le interazioni non isotrope che sono accuratamente rappresentate, mentre la parte non locale, non

legata ad una specifica struttura, consente una adeguata esplorazione dello spazio delle configurazioni. Questo tipo di parametrizzazione è stato usato per simulare la proteasi dell'HIV, la proteina che taglia il polipeptide prodotto dal virus in frammenti che si trasformano in proteine virali. L'inibizione di questo meccanismo risulta in un blocco della replicazione del virus. Per studiare il meccanismo di azione di questo enzima è necessario un modello CG perché l'apertura del sito attivo per catturare il substrato è un processo lento, che avviene sulla scala del micro-millisecondo. La simulazione con il modello CG one-bead è in grado di coprire la lunghezza dell'intero processo. In Fig 2.12 si vede l'avvicinamento del substrato (in verde) e la cattura, conseguente all'apertura del sito attivo. Il movimento dei "flap" (le due strutture che coprono il sito) serve a catturare il substrato e posizionarlo correttamente<sup>9</sup>. Attraverso l'analisi della simulazione, è stato possibile scoprire un sito allosterico situato lontano dal sito attivo per bloccare il movimento di apertura, che suggerisce nuove strategie per progettare farmaci inibitori anti-AIDS.

## 2.5 Riconoscimento molecolare



**Fig 2.16** (a) Rappresentazione schematica della complementarità delle superfici molecolari (b) Una superficie molecolare colorata secondo l'idrofobicità con un ligando inserito nel sito attivo (c) due proteine in interazione.

sviluppare e ottimizzare.

## 2.6 Il futuro della modellizzazione di biosistemi e della della nano-medicina

In conclusione modelli CG, nonostante i problemi aperti, sembrano essere la soluzione per raggiungere nei sistemi biologici le scale temporali biologicamente interessanti.

I metodi per il riconoscimento molecolare tra due proteine (o tra proteina e ligando) possono essere considerati un esempio di coarse graining estremo. L'intera proteina è generalmente rappresentata come un corpo rigido delimitato dalla superficie esposta al solvente, che viene ottenuta rotolando una sonda sferica (che rappresenta la molecola di solvente) su sfere rappresentanti gli atomi superficiali della proteina (Fig 2.15 (a)). Il primo requisito da soddisfare per l'interazione tra due proteine è la complementarità delle superfici. L'energia di interazione viene poi calcolata tramite "funzioni di punteggio" (scoring functions): sulle superfici vengono mappate alcune proprietà (potenziale o carica elettrostatica, idrofobicità) e il punteggio viene assegnato in base alla compatibilità di queste proprietà sulla superficie di contatto tra le due molecole. Lo spazio delle conformazioni relative delle due molecole viene esplorato (in maniera sistematica o con metodi stocastici tipo Monte Carlo) e vengono così rilevate le configurazioni di minima energia<sup>10,11</sup>. Sviluppi recenti del metodo riguardano l'introduzione della flessibilità (di solito tramite modelli CG) per permettere alle molecole di adattarsi le une alle altre durante l'interazione, ma questo aspetto è ancora da

Più in generale, la chiave per ottenere risultati utili dalle simulazioni sembra essere la simulazione multi-scala: data la natura della materia biologica organizzata su diversi livelli gerarchici risulta sempre più chiaro che è necessario integrare in maniera coerente rappresentazioni e modelli a diversa risoluzione<sup>12</sup>. Questa è una delle grandi sfide

attuali della modellizzazioni di sistemi biologici, ed è anche il messaggio principale che questo lavoro si propone di trasmettere.

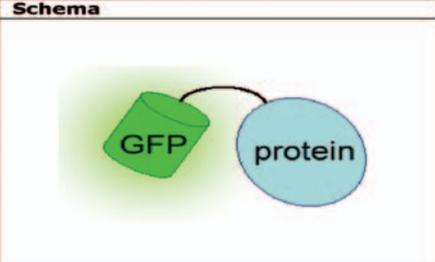
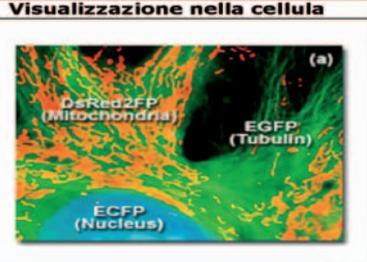
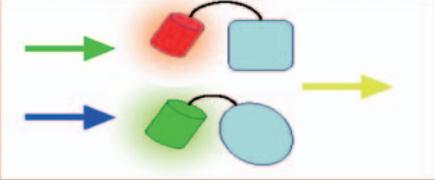
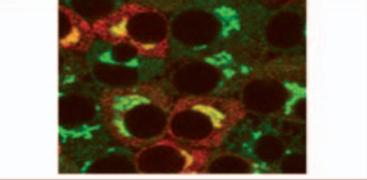
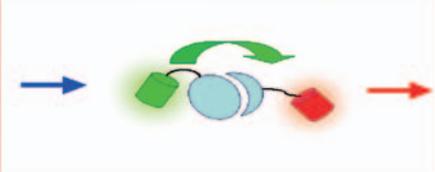
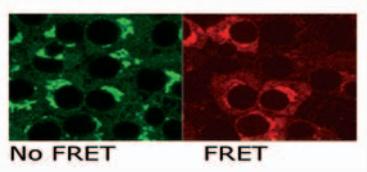
D'altro canto, la modellizzazione al calcolatore è ormai uno strumento imprescindibile in biologia molecolare, ed essenziale per progettare o modificare in maniera razionale molecole biologiche atte a specifiche funzioni. Una di queste è appunto la progettazione di biomolecole per il riconoscimento molecolare, di cui si è parlato nella sezione precedente. Un altro esempio è la funzione di segnalazione: la progettazione di proteine della famiglia delle GFP, di cui si è già parlato e di cui si parlerà nelle prossime sezioni, con colori, brillanzze e altre caratteristiche specifiche, come ad esempio la possibilità di segnalare cambiamenti di pH o di concentrazione di ioni in soluzione è un caso in cui la modellizzazione al calcolatore ha dato un contributo molto importante. Ma l'azione di importanza primaria in biomedicina, cioè l'attuazione della terapia, è forse quella in cui la modellizzazione al calcolatore ha le potenzialità maggiori. Un esempio è la progettazione di biopolimeri surfattanti che sono in grado di autoassemblarsi in vescicole che

contengono un farmaco e portarlo direttamente dentro la cellula, oppure vettori peptidici in grado di attraversare la membrana, che possono essere funzionalizzati con un farmaco, ottenuti modificando il peptide Tat (transattivatore della trascrizione genica)<sup>13</sup>. Attuatori molecolari capaci di movimento e di specifiche azioni sono stati progettati sulla base dell'omologia con strutture naturali<sup>14</sup>.

Comporre le funzioni di riconoscimento, segnalazione e attuazione in un unico nanoggetto che da solo sia in grado di espletare l'azione diagnostica e curativa è la grande sfida della medicina del futuro.

### 3. Il livello della cellula

In questo livello troviamo fenomeni che avvengono su scale fino a (decine o centinaia di)  $\mu\text{m}$  sulla scala del msec-sec. Questa scala di tempo è solo indicativa: la fisiologia della cellula infatti può estendersi anche su tempi fino a ore, giorni o anni. Tuttavia sono riportati principalmente i fenomeni che vengono trattati nel campo della biologia molecolare, ovvero le interazioni tra macromolecole e la loro diffusione attraverso i compartimenti della cellula e loro conseguente

Descrizione della tecnica	Schema	Visualizzazione nella cellula
<b>Marcatura Fluorescente (Fluorescent Labeling)</b> La proteina da visualizzare viene fusa geneticamente ad una (G)FP e il costrutto espresso nella cellula. Essa può così essere visualizzata con il microscopio a fluorescenza. Marcando proteine con FP di colori diversi si può avere una visualizzazione simultanea (Multi-color labeling).		
<b>Co-localizzazione</b> La co-localizzazione (senza interazione) di due proteine marcate con FP di colori diversi si visualizza con la comparsa di zone in cui lo spettro di emissione è la somma degli spettri dei due marcatori (es. rosso+verde=giallo).		
<b>FRET (Fluorescence Resonant Energy Transfer)</b> In condizioni simili a quelle della co-localizzazione, ma se c'è vera interazione tra le proteine, avverrà il trasferimento risonante del fotone e solo lo spettro dell'accettore verrà visualizzato.		

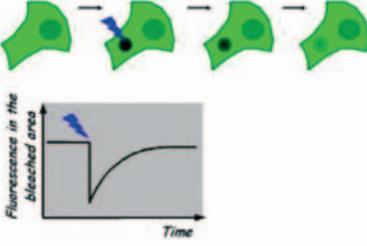
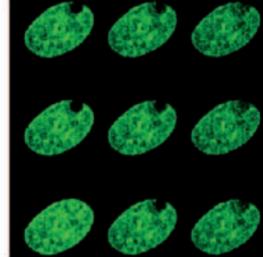
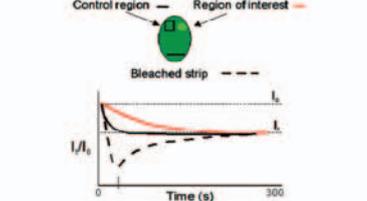
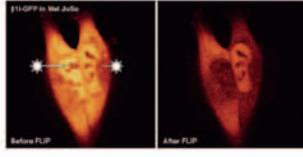
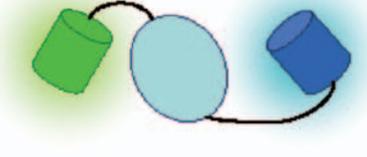
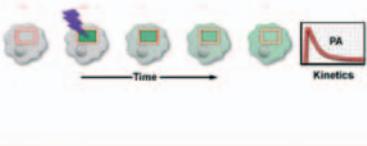
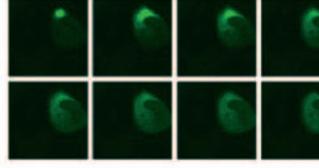
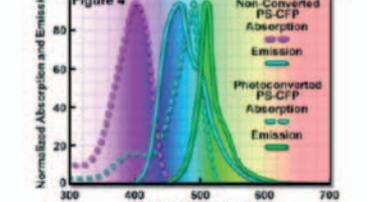
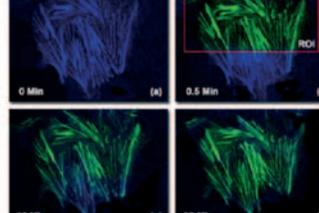
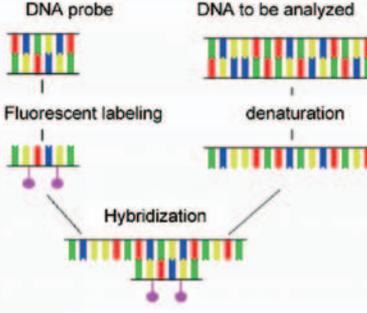
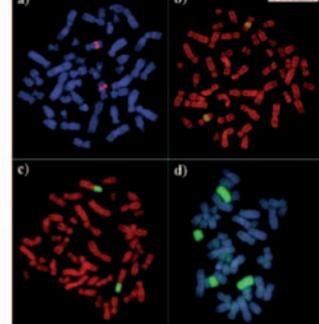
<p><b>FRAP (Fluorescence Recovery After Photobleaching)</b>            Un'area in cui sono presenti proteine marcate viene oscurata tramite fotospagnimento (Photobleaching) e si misura il recupero della fluorescenza per diffusione, dal quale si ricavano informazioni sulla mobilità delle proteine.</p>		
<p><b>FLIP (Fluorescence loss in Photobleaching)</b>            Simile al FRAP, ma il bleaching viene iterato con radiazione pulsata e viene misurata la perdita di fluorescenza nelle regioni circostanti per diffusione delle molecole non fluorescenti</p>		
<p><b>FLAP (Fluorescence Localization After Photobleaching)</b>            La proteina viene marcata con due FP, una viene spenta tramite photobleaching e il segnale della seconda viene rivelato per seguire direttamente la diffusione della proteina</p>		
<p><b>PA (Photo Activation)</b>            La proteina viene marcata con proteine inizialmente non fluorescenti. Queste vengono fotoattivate e la loro diffusione viene seguita. Si ottiene un'informazione simile a quella del FLAP</p>		
<p><b>PC (Photo Conversion)</b>            La proteina viene marcata con FP fotoconvertibili. Un'area ristretta viene fotoconvertita e la diffusione viene seguita tramite il cambiamento di colore</p>		
<p><b>FISH (Fluorescence in situ hybridization)</b>            Questa è una tecnica specifica per il DNA            Un corto frammento di DNA complementare alla sequenza da analizzare viene marcato. Dopo la denaturazione, esso si ibridizzerà con la parte di DNA di interesse e indicherà la sua posizione</p>		

Tabella 3.1 Le principali tecniche di visualizzazione basate sulle (G)FP

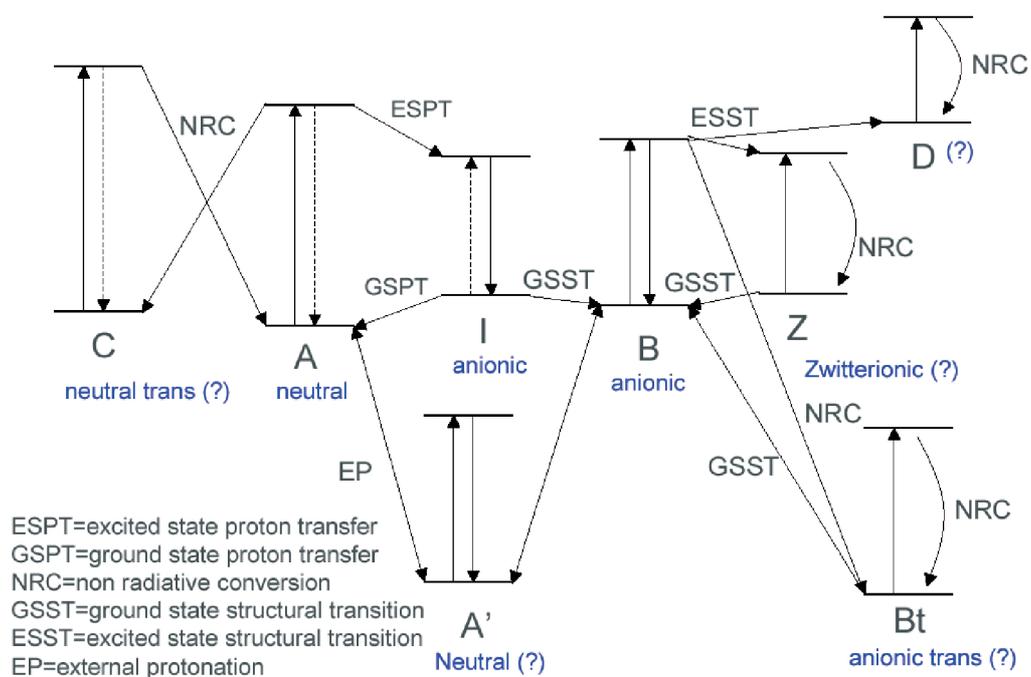
modifica.

### 3.1 Tecniche di visualizzazione in cellula basate sulle (G)FP

La marcatura fluorescente con GFP è la tecnica principe per la visualizzazione delle strutture al livello cellulare. Ricordiamo qui che la marcatura avviene al livello genetico: il gene delle (G)FP viene integrato nel genoma della cellula in specifiche locazioni in modo che la cellula esprima le proteine marcate anziché quelle normali, ed esse possono venire visualizzate con il microscopio a fluorescenza. Negli ultimi decenni le tecnologie di visualizzazione basate sulle (G)FP hanno visto un enorme sviluppo. Le principali tecniche riportate in Tabella 3.1<sup>3,15,16,17</sup>, sfruttano alcune proprietà fotodinamiche delle FP. Apparte il FRET, già illustrato, le tecniche FRAP, FLIP e FLAP sfruttano il Photobleaching, cioè lo spegnimento delle FP prodotto da illuminazione ad alta intensità; la riattivazione attraverso illuminazione a specifiche lunghezze d'onda (di solito UV) che avviene in specifici mutanti è utilizzata nella tecnica PA, mentre la PC sfrutta la capacità di altri mutanti di cambiare colore per illuminazione

ad altre lunghezze d'onda. Le proprietà che si misurano sono solitamente le costanti di diffusione attraverso i vari compartimenti cellulari. Inoltre le varie tecniche permettono di visualizzare in maniera accurata le varie strutture cellulari e la loro modifica oppure lo spostamento di proteine in seguito a determinati stimoli.

Il linea principio, il limite di risoluzione spaziale di queste tecniche è la singola proteina (~nm). Tuttavia ci sono molti problemi pratici che impediscono di raggiungerlo. La fluorescenza delle GFP è debole e sono necessari gruppi di 10-100 proteine per rivelarla. Il livello di fluorescenza è limitato anche dai fenomeni di spegnimento intermittente (blinking e flickering) che peggiorano il rapporto segnale/rumore. Questi fenomeni sono dovuti a temporanee transizioni a stati metastabili la cui natura non è del tutto chiarita, anche se si ritiene possano essere stati zwitterionici o ottenuti per protonazione esterna. Uno schema della conoscenza attuale del panorama degli stati delle GFP e dei fenomeni che li collegano è riportato in Fig 3.1, anche se solo la struttura dei tre stati coinvolti nel fotociclo normale (A, I, B) è comu-



**Fig 3.1** Schema degli stati coinvolti nella fotodinamica delle FP. A, I e B sono gli stati del fotociclo normale di eccitazione-fluorescenza e la loro struttura è nota sperimentalmente. Lo stato C è coinvolto nel fotospegnimento-riaccensione otticamente controllato. A' e Z sono coinvolti nel flickering e blinking e D nel fotospegnimento definitivo senza possibilità di recupero. Infine è stata di recente ipotizzata la presenza anche di uno stato anionico trans popolato tramite eccitazione di B.

nemente accettata<sup>18</sup>.

### 3.2 Teoria: la cinetica di primo ordine degli stati delle GFP

In prima approssimazione, il sistema di stati descritto nella sezione precedente può essere trattato con una dinamica del primo ordine nelle popolazioni degli stati. Confrontando i dati teorici con i dati sperimentali è possibile estrarre le costanti cinetiche e quindi le probabilità di transizione tra gli stati. Ad esempio il fotociclo normale coinvolge gli stati A e B e due sole costanti cinetiche. All'equilibrio si ha che il rapporto tra le popolazioni degli stati è  $n_A/n_B = k_{BA}/k_{AB}$ . La costante di tempo per raggiungere l'equilibrio

è  $1/(k_{AB}+k_{BA})$ . La situazione è più complessa nel fenomeno del fotospegnimento-riattivazione, il cui schema è rappresentato in Fig 3.2. Quando il sistema è eccitato su A sono aperti i canali relativi alle costanti cinetiche  $k_A$  e  $k_{A^*B^*}$ , gli stati A e B si spopolano e lo stato At si popola (fase di fotospegnimento). Quando l'eccitazione viene fermata gli stati A e B si riequilibrano, e il livello di fluorescenza, dato principalmente da B, diminuisce ulteriormente. In fase di riattivazione si eccita At e si apre il canale  $k_{At}$ , così lo stato At si spopola e A e B si ripopolano. Questo comportamento, previsto dalla modellizzazione, è stato verificato sperimentamente.

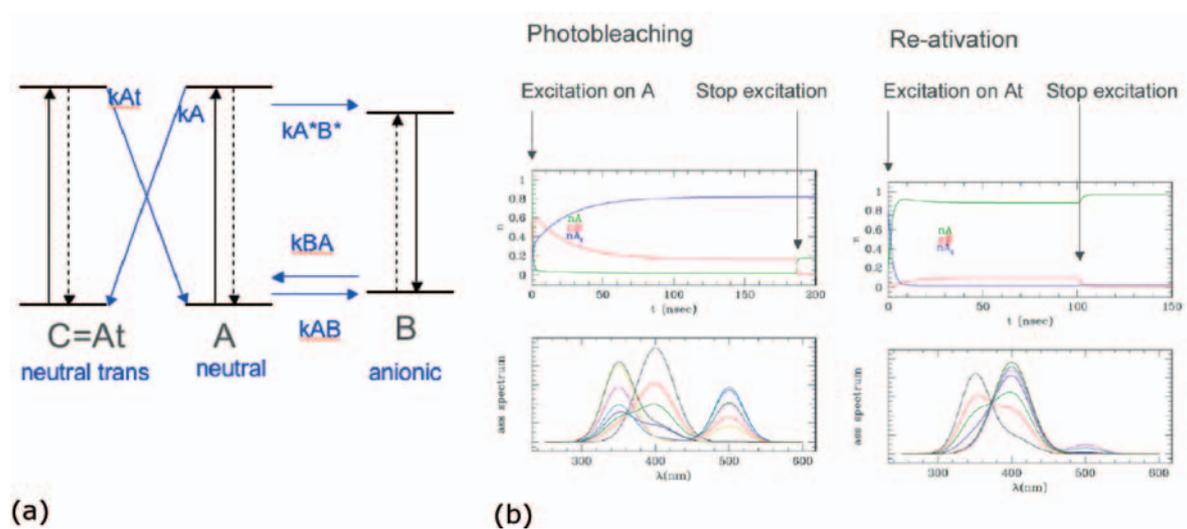


Fig 3.2 (a) Schema degli stati coinvolti nel fotospegnimento-riattivazione (b) evoluzione temporale degli stati e dello spettro di assorbimento

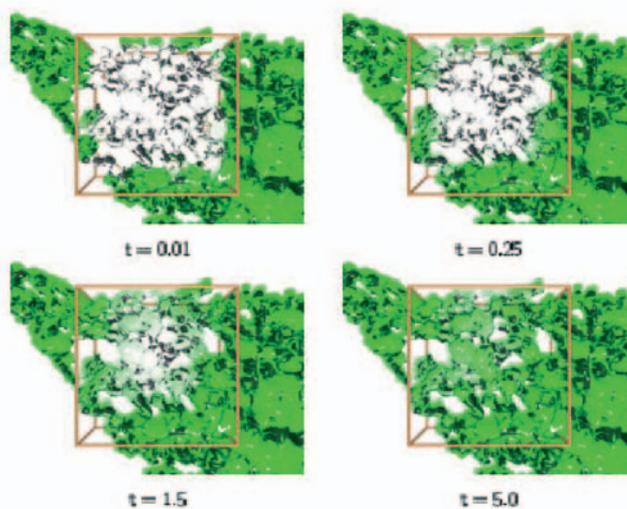


Fig 3.4 Simulazione di un esperimento di FRET in un reticolo endoplasmatico<sup>19</sup>

talmente nel mutante E2GFP<sup>18</sup>.

### 3.3 Teoria: simulazione della diffusione tra i compartimenti cellulari

Al livello di cellula si hanno poche metodologie teoriche. In generale, a questo livello le sostanze (proteine e altre molecole incluse nel solvente) vengono trattate al livello statistico e come un continuo, descritto da una funzione di densità eventualmente dipendente dalle coordinate spaziali. La dinamica diffusoria delle varie sostanze attraverso i compartimenti cellulari viene descritta al primo ordine similmente alla dinamica delle popolazioni degli stati delle GFP, con i compartimenti cellulari che sostituiscono gli stati. Una complicazione aggiuntiva in questo caso è la necessità di descrivere la geometria del compartimento e le condizioni al contorno, e la costante cinetica diventa un tensore dipendente dalla posizione. Il metodo è stato testato simulando un esperimento di FRET nel reticolo endoplasmatico (Fig. 3.4).

### 3.4 La cellula al calcolatore

Nell'ultimo decennio è partita una specie di gara per la simulazione di interi sistemi viventi, come cellule, virus o batteri. Il problema di come costruire un modello che sia contemporaneamente predittivo e accurato per un sistema così complesso, già presente per i modelli Coarse Grained di proteine, si ripropone rafforzato in questo caso. Di conseguenza, esistono alcuni modelli di interesse cellulare semplici ma scarsamente predittivi, e altri modelli di parti di cellule, più predittivi ma molto limitati. I più semplici modelli globali di cellula studiano la reologia<sup>20</sup>, altri tentano di predire il comportamento di una cellula a partire dal genoma, regolando artificialmente l'espressione o meno di alcuni geni e osservando lo sviluppo della cellula. Tuttavia, è risultato chiaro dagli studi in modelli animali degli ultimi decenni che il cosiddetto dogma della biologia, cioè il principio in base al quale il DNA attraverso l'espressione genica, la successiva copiatura in RNA e traduzione in proteine, regola da solo il comportamento degli esseri viventi, da solo non è sufficiente. Esistono meccanismi di interazione tra DNA e proteine (o tra genoma e proteoma) che sono ancora in gran parte oscuri. Quindi i moderni modelli cellulari inseriscono queste interazioni inizialmente in maniera casuale, e lasciano

evolvere il modello di cellula utilizzando reti neurali in modo da selezionare le interazioni efficaci o meno per la sopravvivenza della cellula o per un certo comportamento.

In conclusione, c'è ancora molta strada da fare per riprodurre al calcolatore in maniera predittiva il comportamento di una singola cellula. Nel 1994 è cominciato un tentativo di simulazione al calcolatore dell'infezione del batterio *Escherichia Coli* da parte del virus batteriofago T7, che è attualmente ancora in corso.

### Riferimenti Bibliografici

- 1 A. Curtis and C. Wilkinson "Nanotechniques and approaches in biotechnology" TRENDS in Biotechnology 19, 97-101 (2001)
- 2 G.A. Petsko, D. Ringe, "Protein Structure and Function" New Science Press Ltd (2003)
- 3 *Biophysical chemistry* Cantor, Schimmel (2001) Freeman Ed
- 4 *Coarse Grained Models for Proteins* V Tozzini, in Curr Opin Struct Biol (2005)
- 5 *Mapping all-atom models onto one-bead Coarse Grained Models: general properties and applications to a minimal polypeptide model* V Tozzini, W Rocchia, J A McCammon J Chem Theory Comput, 2 667-673 (2006)
- 6 *A multiscale coarse-graining method for biomolecular systems* A Izvekov, GA Voth J Phys Chem B 109 2469-73 (2005)
- 7 *Exploring Global Motions and Correlations in the Ribosome* J Trylska, V Tozzini, J A McCammon Biophys J 89 1455-1463 (2005)
- 8 *Flap opening dynamics in HIV-1 protease explored with a coarse-grained model* V Tozzini, J Trylska, C-E Chang, J A McCammon J Struct Biol, 157 606-615 (2007)
- 9 *HIV-1 protease substrate binding and product release pathways explored with coarse-grained molecular dynamics* J Trylska, V Tozzini, C-E Chang, J A McCammon Biophys J, 92 4179-4187 (2007)
- 10 *Protein-ligand interactions* Bohm, Schneider, vol 19 (2003)
- 11 *Protein-protein recognition* Kleanthous, Oxford Ed (2000)
- 12 *Multi-scale computational modelling in biology and physiology* J Southern et al. Progress Biophys Mol Biol 96 60-89 (2008)
- 13 S. Molecular self-assembly of surfactant-like peptides to form nanotubes and nanovesicles Vauthey et al. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 99, 5355-5360 (2002); Fabrication of molecular materials using peptide construction motifs X. Zhao, S. Shang Trends in Biotech. 22, 470-

- 476 (2004)
- 14 *Nanobiotechnology: the fabrication and applications of chemical and biological nanostructures* C R Lowe Curr Opin Struct Biol. 2000 Aug;10(4):428-34.
- 15 *Green Fluorescent Protein* Chalfie, Kain (1998) Wiley-Liss
- 16 *Green Fluorescent Proteins and their applications to cell biology and bioelectronics* V Tozzini, V Pellegrini, F Beltram in Handbook of organic photochemistry and photobiology, W. M. Horsphool and F. Lenci, Eds., CRC, Washington DC, chapter 139 (2004)
- 17 Nano-Sized Optical "Devices" for Applications in Proteomics and Biomolecular Electronics: Engineered Green Fluorescent Proteins R Bizzarri, R Nifosi, P Pingue, V Tozzini, F Beltram in Functional Nanomaterials KE Geckeler and E Rosenberg Eds, Chapter 2 (2006)
- 18 *Photoreversible dark state in a tristable Green Fluorescent Protein variant* R Nifosi, A Ferrari, C Arcangeli, V Tozzini, V Pellegrini and F Beltram J Phys Chem B 107, 1679-1684 (2003)
- 19 *Simulations of (An)Isotropic Diffusion on Curved Biological Surfaces* I F Sbalzarini, A Hayer, A Helenius, P Koumoutsakos Biophys J 90 878-885 (2006)
- 20 *Modeling cell rheology with the Subcellular Element* S A Sandersius and T J Newman,

## Novità ICRP, ICRU, NCRP *a cura di Nuccia Canevarollo*



**International Commission on  
Radiation Units & Measurements**

La International Commission on Radiation Units and Measurements ha pubblicato nel dicembre 2006 il **Report 76** "*Measurement Quality Assurance for Ionizing Radiation Dosimetry*".

Il Report descrive i metodi necessari nelle misure di assicurazione della qualità e nelle calibrizioni di radiazioni ionizzanti. I metodi trattati sono applicabili a tutti i tipi di radiazioni usate in fisica medica, radioprotezione, applicazioni industriali e misure ambientali. I tipi di radiazioni sono fotoni, elettroni, neutroni e particelle cariche. Le grandezze trattate sono la dose assorbita, il kerma in aria, la fluenza e la dose equivalente. Il Report è rivolto a soggetti e organizzazioni responsabili di misure e calibrizioni di radiazioni ionizzanti, ma anche ad organismi di controllo e regolamentazione.



Sul fronte NCRP si segnala il **Report No.154** del 2006 "*Cesium-137 in the Environment: Radiocology and Approaches to Assessment and Management*". L'obiettivo fondamentale del Report è quello di riassumere lo stato di conoscenze attuali sul radiocesio nell'ambiente per identificare future strategie di gestione degli ecosistemi contaminati. Sono descritte le sorgenti, i livelli di cesio presenti nell'ambiente in generale ed in luoghi selezionati dal Dipartimento dell'Energia degli Stati Uniti, processi di trasporto ambientale, modelli e parametri, gestione e mitigazione della contaminazione ambientale.

# New Radiant Technology S.p.A.



## UN IMPEGNO PER LA VITA

Ricerca e Sviluppo al Servizio della Vita



## Novac<sup>7</sup>

Acceleratore lineare mobile  
per sala operatoria

**La nuova prospettiva  
nella Tecnologia IORT**

Italy 04011 Aprilia (LT) - Via dell'Industria 1/A  
Tel: +39 06 92 06 24 46 - +39 06 92 86 08 09/16 Fax: +39 06 925 79 70  
www.newrt.com email: info@newrt.com

## Breve commento all'introduzione del nuovo Testo Unico sulla Sicurezza del Lavoro

Francesco Campanella

*ISPESL, Dipartimento Igiene del Lavoro – Laboratorio Radiazioni Ionizzanti*

Il Testo Unico (T.U.) 2008 in materia di salute e sicurezza sul lavoro è stato varato con il D. Lgs. n. 81 del 9/4/2008 pubblicato sul Supplemento Ordinario n. 108/L della Gazzetta Ufficiale n. 101 del 30/4/2008, ovvero in modo simbolicamente casuale – ma non troppo - alla vigilia della 1° maggio, giorno della Festa del Lavoro. Il T.U. è costituito da 306 articoli e 51 allegati, e comporta l'abrogazione di una serie di disposti di legge, che dal medesimo sono stati quindi aggiornati, ovvero sostituiti, sommando i quali si raggiunge più di un migliaio di singoli articoli: D. Lgs. n. 626/1994 e s.m.i., D.P.R. n. 547/1955, D.P.R. n. 303/1956, D.P.R. n. 164/1956, D. Lgs. n. 494/1996, D. Lgs. n. 493/1996, ecc.). L'entrata in vigore è avvenuta il 15 maggio 2008, ovvero quindici giorni dopo la sua pubblicazione sulla Gazzetta Ufficiale, ad eccezione dei nuovi adempimenti e delle nuove sanzioni relative alla valutazione dei rischi, che diventeranno efficaci decorsi novanta giorni dalla pubblicazione stessa sulla G. U. (fino ad allora continueranno a trovare applicazione le disposizioni previgenti), e ad eccezione delle disposizioni relative alla protezione dei lavoratori dai rischi legati alla esposizione a campi elettromagnetici ed a radiazioni ottiche artificiali le quali entreranno in vigore secondo le indicazioni contenute nelle direttive europee di riferimento, e delle quali il T.u. rappresenta, di fatto, il recepimento. Genericamente, è possibile individuare le principali innovazioni introdotte dal nuovo decreto: ampliamento del campo d'applicazione in materia di salute e sicurezza, rafforzamento delle prerogative delle rappresentanze in azienda, rivisitazione e il coordinamento delle attività di vigilanza, la revisione del sistema delle sanzioni, eliminazione o semplificazione degli obblighi formali.

Il nuovo decreto, certamente prodotto di un'azione normativa purtroppo condizionata dallo stato di emergenza nel quale è al riguardo immerso il nostro paese, nonché dall'an-

sia di far fronte a tale emergenza, contiene una serie di elementi nuovi, non tanto a livello delle singole azioni che i datori di lavoro devono intraprendere, quanto relativamente alla strategia prevenzionistica da attuare nei luoghi di lavoro, e che tende sempre più verso una standardizzazione dei metodi e verso un approccio che deve essere fortemente integrato, ovvero ricomprendere in una strategia unica e razionale tutti gli aspetti correlati alla gestione della sicurezza dai vari fattori di rischio. In particolare, uno dei concetti chiave che ha portato all'introduzione del Testo Unico è quello relativo al "risk management", ovvero alla necessità di introdurre, nella gestione del rischio, un approccio che consenta di attuare una strategia di gestione fortemente standardizzata e nella quale trovino la giusta allocazione tutti i diversi aspetti inerenti la prevenzione e la protezione, come ad esempio, nel caso delle strutture sanitarie, quelli relativi ai pazienti, agli operatori, alla popolazione.

Va inoltre evidenziato che, ai sensi dell'art.9, l'Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro (ISPESL) vede potenziato il suo ruolo ispettivo, in particolare divenendo organo di vigilanza, congiuntamente alle Aziende Sanitarie Locali, sulle strutture sanitarie ( sebbene i suoi funzionari non vengano equiparati, a livello di funzioni, a ufficiali di polizia giudiziaria), di fatto quindi potendo estendere, anche ad altri ambiti, quelle attribuzioni che storicamente, per il tramite del Laboratorio Radiazioni Ionizzanti del Dipartimento Igiene del Lavoro, esercita, ai sensi della normativa specifica di settore, nel campo della diagnostica per immagini (sia con radiazioni ionizzanti e sia con radiazioni non ionizzanti)-

Tra le novità "amministrative" rilevanti introdotte dal T.U., vi sono:

- comunicazione all'INAIL degli infortuni che comportano l'assenza di almeno 1 giorno escluso quello dell'evento, ai soli

fini statistici. Tale adempimento è sanzionato amministrativamente con importo 1000-3000 €.

- formazione “specificata” dei preposti
- custodia delle cartelle sanitarie da parte del medico competente al posto del datore di lavoro
- non più obbligatorietà della comunicazione del nominativo del Responsabile del Servizio di Prevenzione e Protezione (RSPP) alla direzione provinciale del lavoro e alla Azienda Sanitaria Locale competente per territorio.
- obbligo di comunicare annualmente all'INAIL i nominativi dei Rappresentanti dei Lavoratori per la Sicurezza (RLS)
- obbligo, all'interno delle procedure di sorveglianza sanitaria, della visita e degli accertamenti atti a verificare l'assenza di condizioni di alcool dipendenza e tossicodipendenza.
- l'obbligo dell'aggiornamento della formazione per gli RLS

Nell'ambito della “valutazione dei rischi”, si evidenzia che:

- il documento deve avere indicata in calce una data certa ed ufficiale alla quale fare riferimento
- il documento va aggiornato tenendo conto delle indicazioni contenute nel T.U., che comunque non abroga legislazioni specifiche come il D.lgs 151/01 (lavoratrici madri), o quelle relative ai minorenni. -vanno individuate le procedure per l'attuazione delle misure, dei ruoli dell'organizzazione, competenze e poteri
- vanno individuate le mansioni che eventualmente espongono i lavoratori a rischi specifici che richiedono una adeguata capacità professionale, esperienza formazione e addestramento.

Va evidenziato infine che, per quanto attiene ai rischi fisici specifici (rumore, vibrazioni, atmosfere esplosive, campi elettromagnetici), il nuovo decreto non introduce

novità o cambiamenti, se non l'aggiornamento di alcuni riferimenti normativi specifici. In particolare, per quanto attiene le radiazioni ionizzanti, rimanda integralmente all'applicazione del D.Lgs. 230/95 e s.m.i., mentre, per quanto attiene i campi elettromagnetici, utilizza un tecnicismo di non immediata comprensione finalizzato al rinvio dell'applicazione delle relative disposizioni. Infatti, se da un lato l'articolo 212 contenuto nel capo VIII del Titolo IV stabilisce che, in particolare il settore della risonanza magnetica usufruisce di una proroga di due anni durante i quali il Ministero della Salute dovrà elaborare Linee Guida per l'applicazione - a tale scenario - dei limiti di esposizione introdotti, dall'altro l'articolo 306 sancisce che le disposizioni di tutto il capo VIII entreranno in vigore solo alla data limite di recepimento per gli stati membri della direttiva euratom di riferimento - la 2004/40 - che, proprio la settimana precedente a quella della pubblicazione del Testo Unico in G.U., è stata procrastinata al 30 aprile 2012.

Certamente, il nuovo decreto si contraddistingue anche per un inasprimento del capo sanzionatorio, soprattutto per quanto attiene la figura del datore di lavoro: tale considerazione è stata più volte ed in diversi modi strumentalmente utilizzata al fine di svilire l'intero impianto contenuto nei 306 articoli in esso inseriti. In realtà, l'aumento delle pene è solo uno degli aspetti della legge, ed è stato evidentemente ritenuto funzionale allo scopo che l'applicazione della medesima potesse essere accompagnata da attenzione e scrupolo a tutti i livelli. Nonostante ciò, credo si possa concludere che la modernità concettuale di questo Testo, e lo sforzo culturale in esso contenuto, testimonino la positiva evoluzione che il nostro Paese sta attuando all'interno di un contesto che, purtroppo, tradizionalmente lo vede, rispetto agli altri paesi europei, in posizioni, di consolidata e poco entusiasmante retroguardia.

# I nuovi obblighi per la protezione dai rischi di esposizione a Campi Elettromagnetici (CEM) ed alle Radiazioni Ottiche Artificiali (ROA): D.Lgs. 9 aprile 2008 n. 81

Riccardo Di Liberto

Struttura Complessa di Fisica Sanitaria – Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo – Pavia

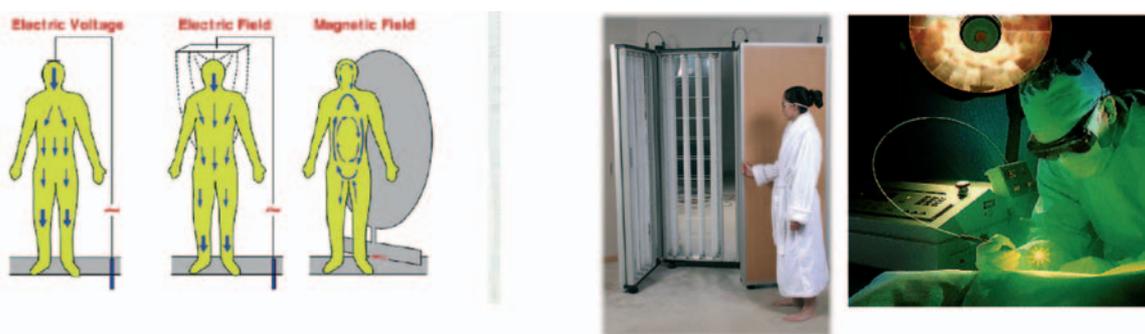
I principali agenti di rischio fisico che interagiscono in vari modi con l'organismo umano possono essere così schematizzati:

- **RUMORE** (presenza di apparecchiature rumorose durante il ciclo operativo e di funzionamento) con propagazione dell'energia sonora nell'ambiente di lavoro;
- **VIBRAZIONI** (presenza di apparecchiature e strumenti vibranti) con propagazione delle vibrazioni a trasmissione diretta o indiretta;
- **ULTRASUONI** (frequenza > 10 KHz, Potenza > 300 watt);
- **MICROCLIMA** (carenze nella climatizzazione dell'ambiente di lavoro in relazione a temperatura, umidità relativa, ventilazione, calore radiante, condizionamento);
- **ILLUMINAZIONE** (carenze nei livelli di illuminamento ambientale e dei posti di lavoro in relazione alla tipologia della lavorazione;
- **VIDEOTERMINALI** (posizionamento, illuminazione-tecnica, postura, microclima).
- **RADIAZIONI IONIZZANTI** (raggi X, alfa beta, gamma, neutroni)
- **RADIAZIONI NON IONIZZANTI** (radiofrequenze, microonde, radiazioni infrarosse, radiazioni visibili, radiazioni ultraviolette, radiazioni LASER, campi magnetici statici e variabili, campi elettrici, campi elettromagnetici)

Il nuovo testo unico in materia di tutela della salute e della sicurezza nei luoghi di lavoro entra in vigore il 15 maggio 2008 e, in relazione alla valutazione dei rischi, il 29 luglio 2008. Il Titolo VIII del decreto tratta gli agenti fisici ed in particolare il Capo IV è relativo ai campi elettromagnetici (CEM) da 0 a 300 GHz ed il Capo V alle radiazioni ottiche artificiali (ROA) coerenti (LASER) e non coerenti da 100 nm a 1mm.

## Campo di applicazione: TITOLO VIII – CAPO I – AGENTI FISICI





### Campi Elettromagnetici (CEM)

Il Capo IV non riguarda la protezione da eventuali effetti a lungo termine e i rischi risultanti dal contatto con i conduttori di tensione.

La norma, quindi, considera soltanto gli effetti a breve termine derivanti da esposizione a CEM ed esclude eventuali effetti cancerogeni per i quali non vi sono dati scientifici conclusivi che dimostrano un nesso di causalità.

Definisce “*valori di azione*” e “*valori limite di esposizione*”.

Alcuni esempi di sorgenti comuni di CEM:

- Forni a microonde (a 30 cm 4-8 mT)
- Sistemi antitaccheggio e antifurto
- Personal computers (0,8-13 V/m)
- Cabine elettriche
- Motori elettrici
- Ponti radio per telecomunicazioni (1-10 V/m)
- Sistemi di telecontrollo
- Linee ad alta tensione (380 KV; 5-20 mT)

Esempi di sorgenti CEM in sanità:

- Tomografi a risonanza magnetica
- Apparecchiature per Marconi e Radar terapie
- Apparecchiature per ipertermia
- Apparecchiature per magnetoterapia
- Elettrobisturi
- Apparecchiature per chirurgia ablativa
- Ponti radio per telecomunicazioni
- Telefoni cellulari aziendali
- Linee ad alta tensione



I valori limite di esposizione sono basati direttamente sugli effetti sulla salute accertati e su considerazioni biologiche. Il rispetto di questi limiti garantisce che i lavoratori esposti ai campi elettromagnetici sono protetti contro tutti gli effetti nocivi a breve termine per la salute conosciuti (art. 207, comma 1, lettera b)).

I valori limite di esposizione sono definiti con specifiche grandezze fisiche *dosimetriche*:

**Densità di corrente ( $mA/m^2$ )**

- fino a 1 Hz per prevenire effetti sul sistema cardiovascolare e sul sistema nervoso centrale
- da 1 Hz a 10 MHz per prevenire effetti sulle funzioni del sistema nervoso

### Specific Absorption Rate (S.A.R.): W/Kg

- da 100 KHz a 10 GHz per prevenire lo stress termico sul corpo intero e un eccessivo riscaldamento localizzato nei tessuti (capo, tronco e arti)

#### Densità di potenza: W/m<sup>2</sup>

- da 10 GHz a 300 GHz per prevenire l'eccessivo riscaldamento dei tessuti della superficie del corpo o in prossimità della stessa

Le grandezze fisiche (dosimetriche) che rappresentano i valori limite di esposizione non sono direttamente e/o facilmente misurabili.

I valori di azione sono ottenuti a partire dai valori limite di esposizione secondo quanto riportato dalla Commissione internazionale per la protezione dalle radiazioni non ionizzanti (ICNIRP).

I valori di azione sono espressi con grandezze fisiche *radiometriche* direttamente misurabili e costituiscono dei valori soglia operativi.

Il superamento dei valori di azione determina l'obbligo di adottare specifiche misure di prevenzione e protezione. Il rispetto di questi valori assicura il rispetto dei pertinenti valori limite di esposizione.

I valori di azione sono espressi con grandezze fisiche (radiometriche) direttamente misurabili:

- Intensità di campo elettrico (V/m)
- Intensità di campo magnetico (A/m)
- Induzione magnetica (mT)
- Densità di potenza (W/m<sup>2</sup>)
- Corrente di contatto (mA)
- Corrente indotta attraverso gli arti (mA)



I luoghi di lavoro dove i lavoratori possono essere esposti a campi elettromagnetici che superano i valori di azione devono essere indicati da apposita segnaletica se si dimostra che i limiti di esposizione sono superati e se non possono essere esclusi rischi relativi alla sicurezza.



La norma definisce l'obbligo per il datore di lavoro di valutare e, quando necessario, misurare o calcolare i livelli dei CEM a cui sono esposti i lavoratori.

Tali valutazioni devono essere effettuate secondo le raccomandazioni del CENELEC.

In mancanza di queste vanno utilizzate linee guida individuate o emanate dalla Commissione consultiva permanente per la prevenzione degli infortuni e per l'igiene del lavoro e, in alternativa, le norme del CEI tenendo conto, se necessario dei livelli di emissione indicati dai fabbricanti delle attrezzature.

Per la valutazione del rischio bisogna tenere conto di:

- livello, spettro di frequenza, durata e tipo di esposizione
  - valori limite di esposizione e valori di azione
  - tutti gli effetti sulla salute e sulla sicurezza dei lavoratori particolarmente sensibili ai rischi (donne in gravidanza, portatori di protesi metalliche, pacemaker, etc.)
- qualsiasi rischio indiretto quale:
- 1) interferenza con attrezzature e dispositivi medici elettronici (anche impiantati)
  - 2) rischio propulsivo di oggetti ferromagnetici in campi magnetici statici con induzione magnetica superiore a 3 mT
  - 3) innesco di dispositivi elettro-esplosivi (detonatori)

- 4) incendi ed esplosioni dovuti all'accensione di materiali infiammabili provocata da scintille prodotti da campi indotti, correnti di contatto o scariche elettriche
- l'esistenza di attrezzature di lavoro alternative progettate per ridurre i livelli di esposizione ai CEM
  - la disponibilità di azioni di risanamento volte a minimizzare i livelli di esposizione ai CEM
  - per quanto possibile, informazioni adeguate raccolte nel corso della sorveglianza sanitaria, comprese le informazioni reperibili in pubblicazioni scientifiche
  - sorgenti multiple di esposizione
  - esposizione simultanea a campi di frequenze diverse

La valutazione, misura o calcolo dei livelli di esposizione a CEM non deve necessariamente essere effettuata in luoghi di lavoro accessibili al pubblico, purché si sia già proceduto ad una valutazione conforme alle limitazioni della esposizione della popolazione previste dalla raccomandazione 1999/519/CE e siano esclusi rischi relativi alla sicurezza.

Nota	
<u>1999/519/CE</u>	<u>D. Lgs. 81/2008</u>
livelli di riferimento	= 1/2 valori di azione
limiti di base	= 1/5 valori limite di esposizione

Se dalle valutazioni, misure o calcoli effettuate risulta il superamento dei valori di azione, il Datore di lavoro (DDL) deve verificare il superamento o meno dei pertinenti valori limite di esposizione e l'esistenza di possibili rischi per la sicurezza dei lavoratori.

In tal caso, il DDL deve mettere in atto un programma di azioni che comprenda misure tecniche e organizzative intese a prevenire esposizioni superiori ai limiti consentiti.

In nessun caso i lavoratori devono essere esposti a valori superiori ai valori limite di esposizione!

Il programma di azioni deve prevenire esposizioni superiori ai limiti consentiti tenendo conto di:

- altri metodi di lavoro che implicano una minore esposizione ai CEM
- attrezzature che emettono CEM di intensità inferiore, tenuto conto del lavoro da svolgere

- misure tecniche per ridurre l'emissione dei CEM, incluso l'uso di dispositivi di sicurezza, schermature o di analoghi meccanismi di protezione della salute
- appropriati programmi di manutenzione delle attrezzature di lavoro, dei luoghi e delle postazioni di lavoro
- progettazione e struttura dei luoghi e delle postazioni di lavoro
- limitazione della durata dell'esposizione
- disponibilità di adeguati DPI

La sorveglianza sanitaria verrà effettuata periodicamente, di norma una volta l'anno o con minore periodicità decisa dal Medico Competente (MC), con particolare riguardo ai lavoratori *sensibili al rischio* (art.183) tenendo conto della valutazione dei rischi trasmessa dal DDL.

L'organo di vigilanza può disporre contenuti e periodicità diversi da quelli forniti dal MC.

Sono tempestivamente sottoposti a controllo medico i lavoratori per i quali è stata rilevata una esposizione superiore ai valori di azione.

### **Radiazioni Ottiche Artificiali (ROA)**

Il Capo V all'art. 213 stabilisce le prescrizioni minime per la protezione dei lavoratori contro i rischi per la salute e la sicurezza che possono derivare dalla esposizione alle ROA durante il lavoro, con particolare riguardo ai rischi dovuti agli effetti nocivi sugli occhi e sulla cute. Per le radiazioni ottiche sono definiti soltanto i valori limite di esposizione per gli occhi e la cute.

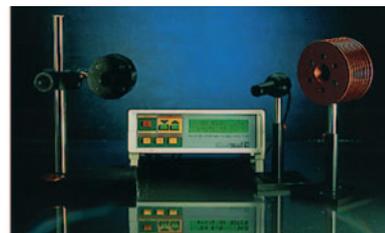
I limiti di esposizione sono riportati nell'allegato XXXVII:

- parte I per le radiazioni incoerenti
- parte II per le radiazioni coerenti (LASER)

Il rispetto dei limiti di esposizione garantisce i lavoratori esposti a ROA dagli effetti nocivi sugli occhi e sulla cute.

I limiti sono definiti per:

- Irradianza ( $W/m^2$ )
- Esposizione radiante ( $J/m^2$ )
- Radianza ( $W/m^2 sr$ )



Alcune di queste grandezze sono facili da misurare.

Altre richiedono una complessa e articolata elaborazione partendo dai dati sperimentali.

Le aree in cui è possibile il superamento dei limiti di esposizione vanno segnalate e, ove possibile, delimitate. Mentre per le sorgenti LASER esiste una segnaletica specifica, per quelle non coerenti esiste soltanto in caso di radiazioni ultraviolette generate nei processi di saldatura.



Il DDL valuta i rischi tenendo conto di:

- a) livello, gamma di lunghezze d'onda, durata dell'esposizione
- b) valori limite di esposizione
- c) qualsiasi effetto sulla salute e sulla sicurezza dei lavoratori risultante dalle interazioni sul posto di lavoro tra le radiazioni ottiche e le sostanze chimiche fotosensibilizzanti
- d) qualsiasi effetto indiretto come l'accecamento temporaneo, le esplosioni o il fuoco
- e) esistenza di attrezzature di lavoro alternative progettate per ridurre i livelli di esposizione
- f) disponibilità di azioni di risanamento volte a minimizzare i livelli di esposizione
- g) informazioni adeguate raccolte nel corso della sorveglianza sanitaria, comprese le informazioni pubblicate
- h) sorgenti multiple di esposizione
- i) una classificazione dei laser secondo la norma IEC pertinente e, in relazione a tutte le sorgenti artificiali che possono arrecare danni simili a quelli di un laser della classe 3B o 4, tutte le classificazioni analoghe.
- j) le informazioni fornite dai fabbricanti delle sorgenti di radiazioni ottiche e delle relative attrezzature di lavoro in conformità delle pertinenti direttive comunitarie.

Se la valutazione dei rischi evidenzia il possibile superamento dei valori limite di esposizione, il DDL deve mettere in atto un programma di azioni che comprenda misure tecniche e organizzative destinate ad evitare esposizioni superiori ai limiti.

A tal fine il DDL deve tenere conto di:

- altri metodi di lavoro che comportano una minore esposizione alle radiazioni ottiche (RO)
- attrezzature che emettano meno RO, tenuto conto del lavoro da svolgere
- misure tecniche per ridurre l'emissione delle RO, incluso, quando necessario, l'uso di dispositivi di sicurezza, schermatura o analoghi meccanismi di protezione della salute
- opportuni programmi di manutenzione delle attrezzature di lavoro, dei luoghi e delle postazioni di lavoro
- progettazione e struttura dei luoghi e delle postazioni di lavoro
- limitazione della durata e del livello di esposizione
- disponibilità di adeguati DPI
- istruzioni del fabbricante delle attrezzature

La sorveglianza sanitaria è effettuata con l'obiettivo di prevenire e scoprire tempestivamente effetti negativi per la salute, nonché prevenire effetti a lungo termine negativi per la salute e rischi di malattie croniche derivanti dall'esposizione a radiazioni ottiche.

Viene eseguita periodicamente sui lavoratori particolarmente sensibili al rischio, tenuto conto dei risultati della valutazione dei rischi trasmessa dal DDL.

Viene eseguito un controllo medico tempestivo nel caso di lavoratori per i quali è stata rilevata una esposizione superiore ai limiti consentiti.

Nel caso di superamento dei limiti o della identificazione di effetti nocivi sulla salute:

- il medico comunica al lavoratore i risultati che lo riguardano e le informazioni e i pareri relativi al controllo sanitario a cui dovrebbe sottoporsi dopo la fine dell'esposizione

- il DDL è informato di tutti i dati significativi emersi dalla sorveglianza sanitaria tenendo conto del segreto professionale

Nell'ambito della valutazione dei rischi da agenti fisici (art. 181), il DDL valuta e quando necessario, misura e/o calcola i livelli delle radiazioni ottiche a cui possono essere esposti i lavoratori.

La metodologia da seguire deve rispettare le norme IEC per i laser e le norme CEN e le raccomandazioni della CIE per le radiazioni incoerenti. In situazioni non contemplate da tali norme si possono utilizzare specifiche linee guida individuate dalla Commissione consultiva permanente per la prevenzione degli infortuni e per l'igiene del lavoro o, in subordine, linee guida nazionali o internazionali scientificamente fondate. In tutti i casi di esposizione, la valutazione tiene conto dei dati indicati dai fabbricanti delle attrezzature, se contemplate da pertinenti direttive comunitarie di prodotto.

Possiamo così riassumere gli aspetti operativi per una corretta applicazione della norma:

- Eseguire un censimento delle sorgenti e delle attività che comportano esposizione
- Effettuare una valutazione delle esposizioni tramite l'acquisizione dei dati dai fabbricanti, dalla letteratura e/o con idonea strumentazione e adeguate metodiche di misura
- Porre in atto eventuali azioni correttive intervenendo sulle sorgenti e/o sui comportamenti dei lavoratori
- Effettuare una sorveglianza medica idonea
- Garantire un livello di informazione e formazione degli operatori adeguati alla tipologia di sorgenti e di attività.

Per i LASER di classe 3B e 4 si deve in particolare nominare:

- Il Tecnico Sicurezza LASER (industria e ricerca)
- L'Addetto Sicurezza Laser (sanità)
- Utilizzo di apposite schermature nelle aree di lavoro in cui si utilizzano le sorgenti
- Utilizzo di D.P.I. idonei e verifica periodica della loro integrità
- Monitoraggio periodico della emissione delle sorgenti e della efficacia delle

schermature

- Monitoraggio periodico delle condizioni di esposizione dei lavoratori (sorveglianza fisica e medica)

Il nuovo D. Lgs. 81/2008 introduce in modo chiaro quali sono le metodologie ed i criteri per valutare i rischi derivanti dalla esposizione a CEM e ROA e le misure di prevenzione e protezione da adottare, richiamando in modo specifico le normative tecniche dello IEC, del CENELEC e le raccomandazioni della CIE. In realtà i rapporti tecnici del CENELEC in relazione ad alcune apparecchiature emittenti CEM non sono ancora disponibili e l'ICNIRP sta rivedendo tutte le considerazioni e gli studi che hanno portato alla definizione dei limiti di esposizione e di azione riportati nella normativa. Inoltre, la Commissione europea che ha preparato la Direttiva 2004/40/CE ha recentemente riveduto tutto l'impianto normativo rimandandone il recepimento al 2012 con un'apposita Direttiva (2008/46/CE del 23.04.2008), data entro cui dovrà essere emanata una nuova direttiva che riaggiorna tutto il campo dei CEM alla luce dei più recenti studi e risultati dell'ICNIRP e del CENELEC. Per le ROA le disposizioni di cui al Capo V entreranno in vigore il 26 aprile 2010.

Quanto detto, e contenuto nel TITOLO XIII - Norme transitorie e finali del D. Lgs. 81/2008 e in particolare:

ART. 306:

*comma 2): Le disposizioni di cui agli articoli 17, comma 1, lettera a) e 28, nonché le altre disposizioni in tema di valutazione dei rischi che ad esse rinviano, ...diventano efficaci decorsi novanta giorni dalla data di pubblicazione del presente decreto nella Gazzetta Ufficiale;*

*comma 3): Le disposizioni di cui al titolo VIII, capo IV(CEM) entrano in vigore alla data fissata dal primo comma dell'art. 13, paragrafo 1 della direttiva 2004/40/CE; le disposizioni di cui al capo V (ROA) del medesimo titolo VIII entrano in vigore il 26 aprile 2010*

Tuttavia, una attenta lettura del complesso articolato del D. Lgs. 81/2008 fa sì che per effetto degli artt. 28 e 181 la valutazione dei rischi per CEM e ROA vada comunque effettuata entro il 29 luglio 2008.

Il criteri ed i riferimenti sulle modalità saranno quelli esistenti fino all'entrata in

vigore delle due direttive citate.

Si riporta testualmente l'articolo 181 del Titolo VIII - Capo I.

comma 1: "Nell'ambito della valutazione di cui all'articolo 28, il datore di lavoro valuta tutti i rischi derivanti da esposizioni ad agenti fisici in modo da identificare ed adottare le opportune misure di prevenzione e protezione con particolare riferimento alle norme di buona tecnica e alle buone prassi".

comma 2: "La valutazione dei rischi derivanti da esposizione ad agenti fisici è programmata ed effettuata, con cadenza almeno quadriennale, da personale qualificato nell'ambito del servizio prevenzione e protezione in possesso di specifiche conoscenze in materia".

Si ritiene che i Fisici Medici siano i naturali interlocutori di questo processo all'interno delle Strutture del SSN, e anche se ciò può non essere scontato, è necessario intraprendere delle opportune azioni presso i Servizi di Prevenzione e Protezione e le Direzioni Sanitarie. Ciò al fine di mantenere o acquisire gli ambiti professionali di nostra esclusiva competenza.

## Setting up a Radiotherapy Programme: Clinical, Medical Physics, Radiation Protection and Safety Aspects

IAEA Publication - Vienna - Febbraio 2008

a cura di Maria Grazia Brambilla

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

Si tratta di un documento molto recente redatto a cura dell'International Atomic Energy Agency (IAEA), nella cui introduzione è chiaramente indicata la sua finalità: esso intende essere un efficace riferimento per gli esperti della stessa IAEA, in missione di consulenza presso centri di radioterapia in paesi membri dell'associazione. IAEA negli ultimi anni ha visto aumentare la richiesta di assistenza da parte di centri di diversi paesi suoi membri e ha sentito l'esigenza di omogeneizzare la qualità dei suoi interventi, in termini di un approccio clinico, dosimetrico e radioprotezionistico. Questo requisito dei suoi interventi sarebbe, infatti, in grado di garantire uniformità in termini di risultato dei trattamenti radioterapici.

Nonostante l'onerosità dell'argomento trattato, di per sé il documento - che sostituisce un'analogica pubblicazione (IAEA-TEDOC-1040) del 1998 - non è particolarmente voluminoso, consistendo di poco più di un'ottantina di pagine articolate in sette capitoli, ma è corredato di numerose appen-

dici, ciascuna delle quali sviluppa nel dettaglio le caratteristiche di ogni aspetto, amministrativo, clinico, tecnologico, dosimetrico e radioprotezionistico, individuabile nelle procedure di radioterapia convenzionali o meno.

Oltre la dichiarazione d'intenti della pubblicazione, l'introduzione contiene alcune considerazioni generali riguardanti la distribuzione mondiale dei casi di tumore, con la classificazione per organo interessato, sesso dei pazienti e loro provenienza. A tali osservazioni, si affiancano delle brevi note riguardanti la distribuzione dei centri per radioterapia e il tipo di apparecchiature in loro dotazione.

Il secondo capitolo riguarda le linee generali per l'implementazione del progetto di un nuovo centro di radioterapia o per lo sviluppo e l'evoluzione delle attività presso un centro già avviato. Viene dapprima affrontato l'argomento del progetto di avvio delle attività di un centro per radioterapia, partendo dalla distribuzione delle richieste di tratta-

mento a livello nazionale e dalla distribuzione dei centri e dalle necessità cliniche specifiche del centro in questione. Su tale base, vengono indicati i requisiti minimi indispensabili per l'avvio del programma, sottolineando la necessità dell'analisi delle risorse infrastrutturali nell'istituto che ospita il centro e indicando le modalità per la stesura delle varie fasi di lavoro. La parte successiva è dedicata all'implementazione del programma stesso e contiene indicazioni riguardanti gli operatori e la loro formazione, le specifiche tecniche delle apparecchiature e delle opere edilizie che saranno necessarie per il loro efficace e sicuro funzionamento, l'accettazione e il collaudo e la predisposizione di un programma per il controllo della qualità delle prestazioni e infine la pianificazione e la partenza dei trattamenti sulla base di protocolli consolidati o comunque valutati come applicabili.

Il terzo capitolo riguarda un aspetto dell'avvio del programma spesso misconosciuto o passato in secondo piano rispetto ad altri più prettamente clinici o tecnologici e cioè i requisiti del personale in attività presso il centro, sottolineando il ruolo fondamentale giocato dal personale amministrativo, che deve essere consapevole dei possibili mutamenti nel fabbisogno del personale e del suo addestramento alle nuove tecnologie e metodiche di lavoro, in considerazione anche del numero di trattamenti e pazienti che s'intendono gestire. Dal flusso di lavoro nel centro di radioterapia, dalle sue dotazioni tecnologiche e dal carico di pazienti previsto, vengono individuate tutte le figure professionali coinvolte nelle attività di ciascuna tappa seguita dal paziente nella realizzazione del trattamento e, per ogni figura, viene stilato l'elenco dei requisiti fondamentali, delle competenze e responsabilità. Particolarmente interessanti sono le affermazioni fatte riguardo alla figura di coloro che nel nostro paese sono i cosiddetti esperti in fisica medica: secondo il documento, si deve trattare di personale laureato in fisica, ingegneria o discipline scientifiche equivalenti, che abbia seguito almeno un anno di studi post-laurea. Tali studi devono comportare il conseguimento di un diploma in fisica medica e prevedere la formazione in diverse aree di branche della medicina in cui la fisica possa rivestire un ruolo fondamentale. Ciò non è comunque dichiarato sufficiente, se non affiancato da almeno due anni d'addestramento a tempo pieno sul

campo, in fisica applicata alla radioterapia presso un ospedale; l'addestramento deve essere seguito da personale fisico esperto.

Il capitolo successivo passa poi all'analisi del progetto del centro per radioterapia, facendo distinzione tra servizi che prevedano solo radioterapia a fasci esterni o brachiterapia a basso rateo di dose o brachiterapia ad alto rateo di dose. Per ognuno, vengono indicati la necessità di dedicare spazi dedicati a ogni attività e i requisiti indispensabili di ciascuno di essi, dall'acquisizione dell'*imaging*, alla pianificazione, alla simulazione ed erogazione del trattamento, senza trascurare le sale visita, i luoghi di attesa, l'officina e la camera oscura e i locali adibiti all'accettazione del paziente o comunque ai servizi di tipo amministrativo.

Le caratteristiche delle apparecchiature per radioterapia, sia a fasci esterni sia per brachiterapia, sono l'oggetto del capitolo quinto, che si apre con l'affermazione che la scelta delle apparecchiature deve essere basata su un obiettivo clinico chiaramente definito e operata dal responsabile del centro di radioterapia in stretta collaborazione con il fisico medico, senza trascurare fattori di tipo economico, per il corretto trattamento dei quali è necessario coinvolgere anche i vertici amministrativi dell'istituto che ospita il centro. I requisiti di base dell'apparecchiatura naturalmente devono riguardare la sua conformità agli standard internazionali applicabili (tipicamente quelli dell'International Electrotechnical Commission (IEC) e dell'International Organization for Standardization (ISO)) e alle specifiche operative e tecniche richieste. Particolare rilevanza è poi data alla documentazione allegata, possibilmente richiesta nella lingua del paese in cui l'apparecchiatura andrà collocata. Le caratteristiche dei vari dispositivi vengono ampiamente descritte, facendo riferimento alle appendici (dalla I alla VI e la XI) molto dettagliate del documento; non vengono trascurati neppure i sistemi dosimetrici necessari all'accettazione delle varie apparecchiature (appendici IX, XIII e XIV).

Il sesto capitolo è dedicato all'assicurazione della qualità in radioterapia, intesa come un insieme di procedure che assicurino la soddisfazione dell'obiettivo di base della pratica clinica in questa branca della Medicina, cioè la completa e sicura erogazione della dose prescritta al bersaglio con la riduzione

della dose ai tessuti sani circostanti e il contenimento della dose per il personale e il pubblico. Viene sottolineato che esistono aspetti non esclusivamente fisici, come una visione riduttiva del problema potrebbe erroneamente far supporre, ma anche e soprattutto clinici e che la questione coinvolge non solo le prestazioni delle apparecchiature utilizzate nelle varie fasi della messa a punto e dell'erogazione del trattamento, ma anche l'impostazione del problema dal punto di vista squisitamente clinico, piuttosto che il programma di manutenzioni preventive e correttive delle apparecchiature o le procedure investigative in caso di incidente. Ognuno dei sopra nominati aspetti deve essere documentato mediante la redazione scritta delle affermazioni di base riguardanti gli intenti del programma che si intende impostare, le procedure di gestione pratica, le istruzioni di lavoro, i dati di riferimento, le prescrizioni, la modulistica, etc.. L'assetto generale deve comunque essere improntato a una gestione dinamica del lavoro, considerando l'evoluzione progressiva delle procedure improntate al miglioramento continuo della qualità. Non viene neppure trascurato, come parte integrante del controllo della qualità delle apparecchiature, l'aggiornamento sul campo degli operatori, attraverso riunioni dipartimentali periodiche per la revisione dei casi trattati, partecipazioni a riunioni tecniche specialistiche.

L'ultimo capitolo tratta l'argomento della radioprotezione, indicando le misure operative e gestionali da applicare, le precauzioni da prendere nel maneggiare e gestire sorgenti radioattive, le caratteristiche che devono avere i bunker o le sale destinati ad accogliere le apparecchiature generatrici di radiazioni, le loro schermature e le modalità di segnalazione della presenza di radiazioni e gli interblocchi. Particolare rilievo è dato alla protezione degli operatori, con indicazioni specifiche sui livelli di esposizioni per le varie categorie, le precauzioni da adottare per le operatrici in gravidanza, il monitoraggio ambientale e personale. Un intero paragrafo è infine dedicato alla protezione nelle esposizioni di tipo medico, partendo da richiami ai

principi di giustificazione e ottimizzazione, per scendere nel dettaglio della dosimetria clinica, della prevenzione degli incidenti e delle indagini da effettuare in caso di incidente. Anche la protezione del pubblico viene esaminata, con particolare riguardo ai piani di emergenza in caso di incidente (e. g. smarrimento di sorgenti, contaminazione, ...) e al trasporto di sorgenti in condizioni di normale esercizio.

La parte finale del documento, come precedentemente accennato, è dedicata a numerose dettagliate appendici, nelle quali vengono elencate le responsabilità della figure professionali coinvolte nella predisposizione ed erogazione di trattamenti, le specifiche tecniche delle varie apparecchiature, inclusi i sistemi per pianificazione computer-assistita e simulatori, alcune considerazioni preliminari utili nella scelta delle apparecchiature per radioterapia adeguata ai fini che si intendono perseguire, le tecniche speciali in radioterapia, inclusi i trattamenti con particelle pesanti, e le principali differenze tra sorgenti ad alto e basso rateo di dose in brachiterapia. Appendici specifiche sono dedicate alla radioprotezione, alla progettazione delle schermature, all'accettazione di apparecchiature per radioterapia o ausiliarie e all'impostazione di un programma per il controllo della qualità in radioterapia.

Il lavoro è infine corredato da una bibliografia estesa e piuttosto aggiornata.

Si tratta di un documento corposo in termini dei contenuti, di non semplicissimo approccio, principalmente a causa della sua analiticità: ogni singolo dettaglio viene infatti studiato sotto molteplici punti di vista o almeno proposto come spunto di riflessione personale dell'operatore e collettiva interdisciplinare. Nonostante venga inizialmente proposto come una raccolta di linee guida dedicata principalmente agli operatori IAEA, sicuramente è da prendere in considerazione, se non addirittura come riferimento, sia da parte degli operatori più squisitamente tecnici del settore sia da parte delle amministrazioni, nel caso di avvio di una nuova attività o di revisione di procedure in attività esistenti.

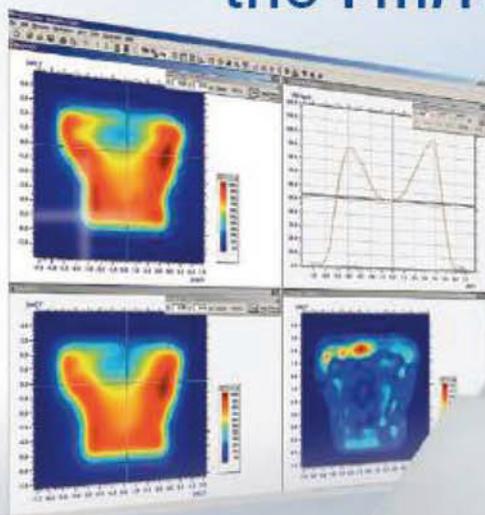


Distributore per l'Italia

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](mailto:elsales@tin.it)  
Web: [www.el-se.it](http://www.el-se.it)



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



The three most important are: It is the

**FAST**est + most **ACCURATE** + most **RELIABLE**

two dimensional array  
for digital IMRT verification



## CIMELI DI FAMIGLIA

a cura di Luca Moro<sup>1</sup> e Chiara Ferrari<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servizio di Fisica Sanitaria, Fondazione Salvatore Maugeri, Pavia

<sup>2</sup> Servizio di Fisica Sanitaria, Ospedale Carlo Poma, Mantova

Può capitare di trovare in soffitta una foto ingiallita, una vecchia moneta o altri oggetti personali o d'uso domestico lasciateci da coloro che ci hanno preceduti. Ma accade anche di recuperare una apparecchiatura a raggi X. È il caso di Chiara, la quale ha (letteralmente) rispolverato una apparecchiatura per radioscopia in ottimo stato di conservazione, ancorché acquistata usata da suo nonno, il Dott. Bernardino Grignaffini. Di professione medico internista, egli scomparve alla ragguardevole età di 96 anni, con le dita purtroppo rovinare da una radiodermite cronica da raggi.

L'apparecchiatura è antecedente il 1928, quando la "Luigi Gorla & C" di Milano si fuse con SIAMA (Società Italiana Apparecchi Medicali ed Affini) ed assunse la denominazione di Gorla-Siama.

Si compone di un generatore di alta tensione RADIAGNA GORLA (foto n. 1), di un tubo RX da 6 kW con guaina schermante in piombo (foto n. 2),



Fig. 2



Fig. 1

di un tavolo di comando monofase (foto n. 3) LUIGI GORLA & C. [1], di un supporto verticale con carrucola che rende solidale il complesso del tubo con lo schermo fluoroscopico della società anonima KALICON di Bologna (foto n. 4) e di un pedale di comando delle officine elettromeccaniche "RANGONI & PURICELLI" di Bologna. Completano la dotazione un grembiule e guanti schermanti.



Fig. 3



Fig. 4

Il tubo a raggi X è un tubo di Coolidge ad anodo fisso raffreddato e singolo fuoco (foto n. 5). La testa del catodo contiene il filamento, alloggiato all'interno della coppa di concentrazione per meglio focalizzare il fascio di elettroni sull'anodo. L'anodo è in rame massiccio e contiene un bersaglio in tungsteno; la parte in rame dell'anodo si prolunga all'esterno dell'ampolla di vetro in un codolo dotato di radiatore (foto n. 6) per meglio dissipare il calore.

Il paziente stava in piedi appoggiato al supporto verticale, tra il tubo RX e lo schermo fluorescente; il radiologo si sedeva di fronte a lui e osservava l'immagine sullo schermo, riparandosi dalla luce ambientale per mezzo di una tendina [2]. Un ripiano regolabile in altezza consentiva il corretto posizionamento anche dei bambini.

La visione dell'apparecchiatura nel suo complesso suscita molto fascino e riporta alla mente il gabinetto radiologico di Davos descritto nel romanzo "La montagna incantata", opera dello scrittore tedesco Thomas Mann pubblicata nel 1924. Ammirare l'apparecchiatura da vicino è l'occasione di ritrovarsi all'interno della narrazione e di respirare un'atmosfera oramai lontana, ma ci offre anche l'opportunità - chiudendo gli occhi - di osservare il radiologo impegnato a scrutare le immagini, di seguire i suoi sguardi, i suoi movimenti, le sue mani rovinare dai raggi.

[1] Fisica in Medicina n. 4-2007, pag. 319.

[2] Figura 35, Fisica in Medicina n. 3-2007, pag. 212.



Fig. 5



Fig. 6

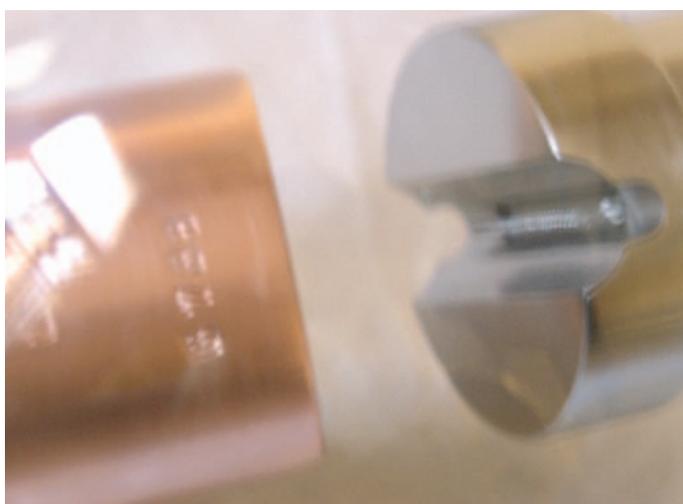


Fig. 7

## Riassunto Tesi di Specializzazione discusse presso l'Università degli Studi di Bologna Anno Accademico 2006-2007 (I Parte)

### PROCEDURE DI "COMMISSIONING" E PROGRAMMA DI GARANZIA DI QUALITÀ ("QUALITY ASSURANCE") DI UNA UNITÀ DI TOMOTERAPIA

PAOLA CACCIAFESTA

**Relatore: Prof. Romano Zannoli**

**Correlatore: Dott. Mauro Cattaneo,  
Dott. Ruggiero Ruggeri**

#### Introduzione e scopo

La tecnica radioterapica di tomoterapia elicoidale permette con un'unica apparecchiatura di: acquisire immagini volumetriche per la verifica del trattamento; preparare il trattamento mediante algoritmi di pianificazione inversa; erogare la radiazione in maniera elicoidale mediante tecnica IMRT (Intensity Modulated RadioTherapy); applicare la tecnica IGRT (Image Guided Radiotherapy) attraverso un sistema di imaging integrato nell'apparecchiatura.

A causa delle differenze costruttive e concettuali della tomoterapia rispetto alle tecniche convenzionali, i protocolli di riferimento internazionali per la caratterizzazione meccanica, fisico-dosimetrica e per il corretto utilizzo e mantenimento in qualità di un'unità radiante convenzionale non sono sempre direttamente applicabili alla tomoterapia. Inoltre, essendo il sistema relativamente nuovo, non sono disponibili protocolli di riferimento, internazionalmente riconosciuti, specifici per la tomoterapia.

Uno scopo del lavoro di tesi è stata la creazione di un documento unico che trattasse in dettaglio: le procedure di accettazione e *commissioning*, i protocolli per le verifiche fisico-dosimetriche e la tipologia e la modalità dei controlli di un programma per la garanzia del funzionamento in qualità di un'apparecchiatura di tomoterapia elicoidale. Inoltre, nel lavoro di tesi, è stato affrontato il problema della corrispondenza tra dose calcolata e dose effettivamente erogata in presenza di regioni non omogenee. Il problema è stato affrontato dal punto di vista metodologico ed è stato proposto un progetto di

fantoccio disomogeneo per la verifica sperimentale della corrispondenza tra dose misurata e dose calcolata nella regione toracica, in corrispondenza del tessuto polmonare.

#### Materiali e metodi

Le modalità ed il rationale delle procedure per installazione, *commissioning* e mantenimento in qualità di un'unità di tomoterapia sono state acquisite presso il servizio di Fisica Sanitaria dell'IRCCS San Raffaele di Milano, integrate con le procedure della ditta fornitrice (TomoTherapy Inc.) e con i dati presenti in letteratura. Le procedure sono state quindi applicate per la messa a regime dell'unità di tomoterapia all'Istituto Romagnolo Scientifico per lo Studio e la cura dei Tumori (IRST) di Meldola (Forlì). È stata utilizzata la seguente strumentazione: camere a ionizzazione del tipo microcamere (Exradin A1SL, Standard Imaging, USA) e del tipo "a matita" (Exradin A17, Standard Imaging, USA); elettrometro (TomoElectrometer, TomoTherapy Inc.); fantocci di vario tipo forniti dalla ditta TomoTherapy Inc. (fantoccio di acqua solida a simmetria cilindrica, fantoccio di acqua solida a geometria di parallelepipedo rettangolo, fantoccio di metallo cavo), tutti dotati di opportuni alloggi per camere a ionizzazione e film; fantoccio ad acqua (fornito da TomoTherapy Inc.) dotato di alloggi per le camere a ionizzazione, di motore e software per la movimentazione delle camere, l'acquisizione e l'analisi delle misure (software TEMS, TomoTherapy Electrometer System); pellicole radiografiche (Kodak EDR2); sistema di sviluppo delle pellicole (Agfa); sistema di acquisizione e analisi delle immagini ottenute con le pellicole (scanner VIDAR, software fornito da TomoTherapy).

Il progetto del fantoccio non omogeneo è stato interamente sviluppato presso il servizio di Fisica Sanitaria dell'IRCCS San Raffaele di Milano, prendendo in esame le problematiche metodologiche ed operative emerse utilizzando un fantoccio disomogeneo commerciale (IMRT Dose Verification Phantom REF 91230, Standard Imaging, USA), per le

misure di dose e il confronto con le dosi calcolate.

### Risultati

L'intero processo di prove, controlli e procedure, necessari per la messa a regime di una unità di tomoterapia, non può essere adeguatamente trattato per esteso in questa sede. Qui verranno presentati alcuni aspetti che rendono la fase di commissioning di una tomoterapia concettualmente ed operativamente diversa, rispetto alle apparecchiature convenzionali, non verranno descritte le fasi che trovano un analogo nelle procedure di commissioning delle apparecchiature convenzionali (ad esempio le prove meccaniche e geometriche di allineamento).

Una differenza fondamentale tra la tomoterapia e le tecniche convenzionali consiste nel fatto che nella tomoterapia è integrato un sistema per la pianificazione del trattamento (TPS, Treatment Planning System). Diversamente dalle apparecchiature convenzionali, la modellizzazione del fascio di radiazione erogato dalla tomoterapia viene inserita nel TPS a priori, invece che essere ricavata dalle misure fisico-dosimetriche effettuate dopo l'installazione della macchina. In fase di commissioning si verifica la corrispondenza tra dose calcolata dal TPS e dose erogata dalla macchina e, in caso di discrepanze tra le due, sono i parametri della macchina ad essere corretti in maniera da conformarsi al modello inserito nel TPS e non viceversa. In questa sede viene descritto il controllo della corrispondenza tra dose misurata e calcolata, come esempio rappresentativo delle differenze tra il commissioning di una tomoterapia e quello delle apparecchiature convenzionali.

Le differenze tra tomoterapia e tecniche convenzionali comportano anche differenze nei controlli da eseguire periodicamente per il mantenimento in qualità dell'apparecchiatura. In aggiunta ai controlli previsti per le apparecchiature convenzionali (ad esempio quelli legati agli elementi statici e geometrici), il manuale di qualità di una tomoterapia deve contenere controlli relativi agli elementi dinamici e alla sincronizzazione dei vari componenti. Per ragioni di spazio, l'elenco dei controlli messi a punto per la garanzia di qualità di una tomoterapia, viene qui presentato in forma schematica di tabella 1.

Infine, viene qui descritto il progetto di fantoccio messo a punto per la verifica dose

calcolata/misurata nella regione polmonare.

### Verifica della corrispondenza tra dose calcolata e misurata

Nella la fase di commissioning occorre verificare che la dose erogata durante un trattamento IMRT corrisponda, in intensità e posizione spaziale, con quanto pianificato dal TPS, ovvero con la modellizzazione del fascio.

Alla stazione di calcolo del TPS vengono disegnate tre regioni di interesse (ROI) sull'immagine del fantoccio di acqua solida a simmetria cilindrica (TomoPhantom) e vengono preparati due piani IMRT: il piano "on-axis" ed il piano "off-axis" (Figura 1). Per ciascun piano viene erogato il trattamento sul TomoPhantom e la dose viene misurata mediante camere a ionizzazione inserite in punti prestabiliti lungo il piano orizzontale a metà fantoccio. La verifica dose calcolata/erogata viene ripetuta per le varie dimensioni disponibili del fascio.

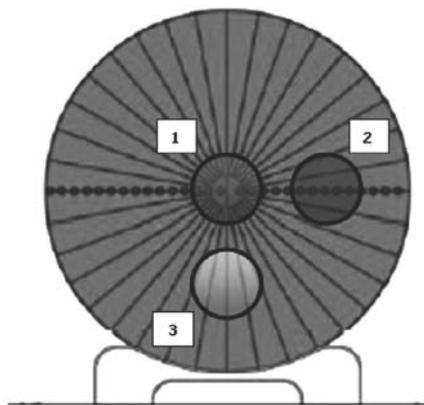


Figura 1. Le tre ROI disegnate sul fantoccio cilindrico TomoPhantom utilizzate per la verifica di dose erogata in un piano IMRT. Vengono preparati due piani di trattamento: (1) piano "on-axis", in cui la ROI 1 è la regione bersaglio e le ROI 2 e 3 regioni a rischio; (2) piano "off-axis", in cui la ROI 2 è la regione bersaglio e le ROI 1 e 3 regioni a rischio. (figura modificata da ref 1).

I valori di dose misurata vengono riportati in un grafico in funzione della posizione spaziale di misura (la posizione è la coordinata X in cui si trovano le camere lungo il diametro che contiene i fori). Sullo stesso grafico viene riportato anche il profilo di dose calcolato dal sistema di pianificazione nel piano del fantoccio in cui sono state effettuate le misure. I limiti di tolleranza sono stabiliti in  $\pm 3,0\%$

(per le misure di dose) e  $\pm 3$  mm (per le misure di posizione). I risultati delle verifiche dose erogata/pianificata eseguite per la tomoterapia dell'IRST, sono mostrati in Figura 2.

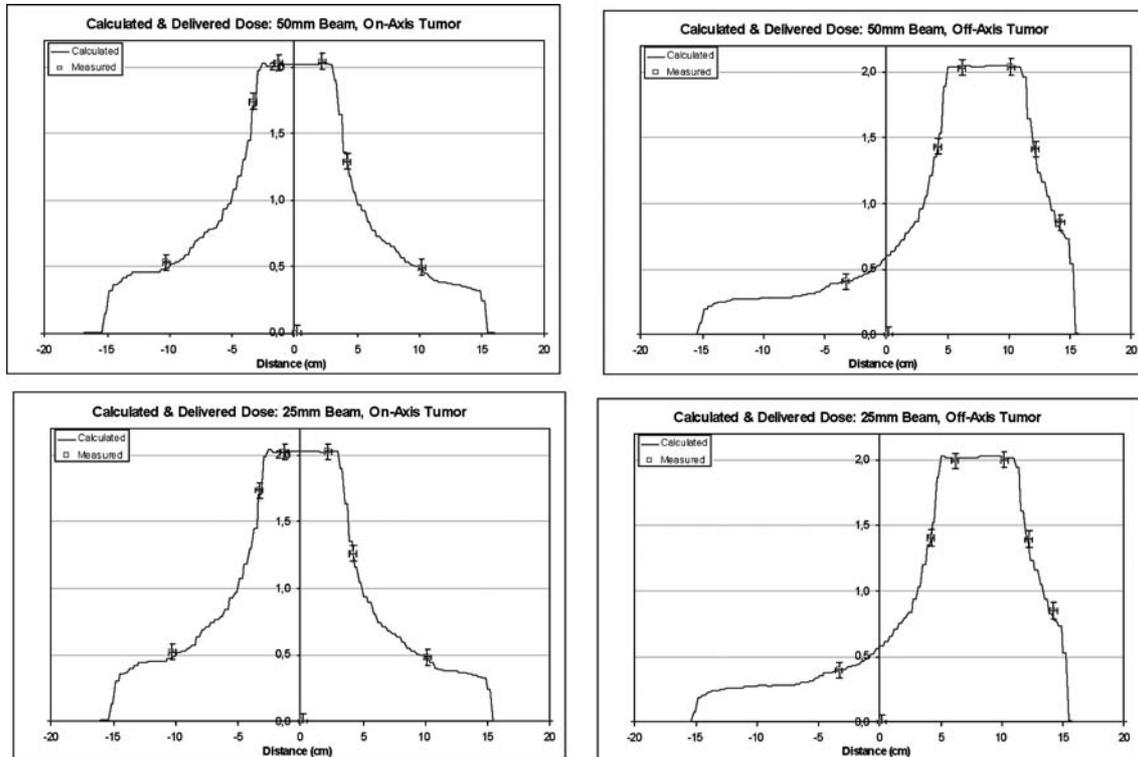


Figura 2. Verifica dose erogata/calcolata, per i quattro piani IMRT preparati al TPS della tomoterapia: i piani “on-axis” e “off-axis” con fascio di larghezza 5,0 cm e i piani “on-axis” e “off-axis” con fascio di larghezza 2,5 cm. Durante il commissioning dell’apparecchiatura installata presso l’IRST di Meldola (Forlì), le misure della verifica dose erogata/pianificata sono inizialmente risultate fuori tolleranza per uno dei quattro piani IMRT da controllare (dati non mostrati). È stato necessario pertanto agire sui parametri della macchina per modificarne l’output ed ottenere che la dose erogata fosse consistente con la dose pianificata dal TPS. Le misure dei quattro piani sono state quindi ripetute e sono risultate tutte entro le tolleranze richieste, come mostrato in questi grafici.

### Proposta di manuale di garanzia di qualità di una unità di tomoterapia

In tomoterapia l’erogazione di radiazione avviene in maniera dinamica (il fascio ruota su un piano ed il paziente viene movimentato a velocità costante, in direzione perpendicolare al piano del fascio) e modulata (la fluena del fascio può essere variata ad ogni angolo di rotazione del gantry, per tutta la lunghezza della traslazione del paziente). La distribuzione di dose risultante è, quindi, formata dai contributi di radiazione provenienti da diversi angoli e aventi diversa fluena, per tutta la lunghezza del volume di trattamento. Questo approccio, unico rispetto alle tecniche radioterapiche convenzionali, comporta una serie di requisiti sulle prestazioni dell’ap-

parecchiatura di tomoterapia, in particolare la sincronia tra vari elementi (rotazione del gantry, movimento del lettino, impulsi dell’acceleratore, apertura/chiusura delle lamelle del MLC) e la caratterizzazione degli elementi dinamici (velocità e uniformità di movimentazione del lettino, ampiezza del campo durante la rotazione, movimentazione e periodo di latenza delle lamelle). Oltre ai fattori di sincronizzazione e dinamismo, la distribuzione di dose è influenzata anche da fattori legati agli elementi statici (output, dimensioni del campo, profili longitudinali di dose, profili in profondità) e geometrici (allineamento delle varie componenti che definiscono il fascio, simmetria di movimentazione dei jaws, accuratezza delle posizioni angolari del gantry e delle posizioni di isocentro vir-

tuale, reale e radiante). In risposta alla necessità di disporre di un programma di controlli di qualità studiato specificatamente per la tomoterapia elicoidale, in questa tesi si è pro-

posto un manuale per la garanzia di funzionamento in qualità di una tomoterapia. Il manuale è presentato in forma sintetica in Tabella 1.

Tabella 1. Il programma di garanzia di qualità, presentato in forma di tabella, è stato messo a punto utilizzando: i protocolli sviluppati presso l'ospedale San Raffaele di Milano specificamente per la garanzia di qualità di un sistema di tomoterapia, i risultati disponibili in letteratura, <sup>2,3,4,5,6,7,8,9,10,11, 12,13,14</sup>, le indicazioni della ditta costruttrice, i controlli più tradizionali, presenti nei protocolli di riferimento, <sup>15,16</sup> e alcune procedure di verifica progettate all'IRST di Meldola (Forlì). I limiti di tolleranza e le periodicità sono stati stabiliti in relazione al livello di accuratezza richiesto, all'accuratezza ottenibile, in base ai dati della letteratura, e alle incertezze intrinseche di alcune misure. In futuro, quando l'esecuzione dei controlli avrà fornito risultati sufficienti per un'analisi statistica significativa, i limiti di tolleranza e le periodicità potranno essere modificati in funzione delle effettive necessità dimostrate dai risultati.

Test	Parametri controllati	Strumentazione	Tolleranza
<b>CONTROLLI GIORNALIERI</b>			
Accensione e riscaldamento	Componenti elettriche Temperatura circuito termostatico Autocalibrazione rivelatori MVCT	----	Funzionale
Interblocchi, indicatori acustici e visivi	Interruttori di interblocco Dispositivi di intercomunicazione Luci di segnalazione Indicatori acustici	----	Funzionale
Parametri di imaging	Posizione e movimenti laser mobili Traslazione lettino Isocentro virtuale-reale Processo di fusione immagini Qualità immagine MVCT	Riga graduata TomoPhantom (con inserti-densità e risoluzione) Camera a ionizzazione	Spostamenti laser $\pm 1\text{mm}$ ; Immagine MVCT: - assenza di artefatti - contrasto tra gli inserti - almeno 3 linee di fori nell'inserto risoluzione
Output statico	Output	TomoPhantom Camera a ionizzazione	Output $\pm 3\%$ Camere monitor: - consistenti tra loro $\pm 2\%$ - ciascuna $\pm 2\%$ del rif
<b>CONTROLLI SETTIMANALI</b>			
Energia e output rotazionali	Energia in condizioni rotazionali Output in condizioni rotazionali	Rivelatori MVCT	Per entrambi: $\pm 2\%$ del valore di riferimento (golden standard)
Parametri di trattamento	Output Energia Profilo a cono Dose integrale Periodo rotazione del gantry Accuratezza posizione isocentro Movimento lettino isocentro virtuale-reale	TomoPhantom 2 camere ionizzazione Elettrometro Software acquisizione dei profili di dose	Output: $\pm 2\%$ Energia: $\pm 3\%$ Profilo a cono: $\pm 2\%$ Dose integrale: $\pm 3\%$ Periodo di rotazione: $\pm 1\%$ Posizione isocentro: $\pm 1\text{mm}$ Movimento lettino: $\pm 1\text{mm}$
<b>CONTROLLI MENSILI</b>			
Dispositivi sicurezza alla console	Tasti di interruzione e di emergenza alla console	----	Funzionale
Dispositivi sicurezza del sito	Tasti di interruzione nel sito	----	Funzionale

Test	Parametri controllati	Strumentazione	Tolleranza
Isocentro virtuale	Posizione dell'isocentro virtuale	Pellicola Fantoccio rettangolare di acqua solida	$\pm 1$ mm
Output statico ed energia statica	Output in condizioni statiche Energia in condizioni statiche	Fantoccio rettangolare di acqua solida 3 camere a ionizzazione	Output $\pm 2$ % Camere monitor: - consistenti tra loro $\pm 2$ % - consistenti tra loro $\pm 2$ % - ciascuna $\pm 2$ % del rif. PDD: $\pm 3$ %
Profilo longitudinale	Dimensioni del fascio (in Y) per tutte le dimensioni nominali disponibili	Fantoccio rettangolare di acqua solida Camera a ionizzazione Camera a matita Elettrometro Software acquisizione profili	$\pm 1$ mm di riferimento
Piano IMRT	Consistenza dose pianificata-erogata in intensità e posizione spaziale	TomoPhantom Camera	Intensità di dose $\pm 3$ % posizione spaziale $\pm 3$ mm
Costanza energia rotazionale	Energia e output in condizioni statiche a diversi angoli del gantry	Fantoccio rettangolare di acqua solida 3 camere a ionizzazione	$\pm 2$ %
<b>CONTROLLI SEMESTRALI</b>			
Allineamento, accuratezza e uniformità di movimento del lettino	Allineamento lettino Accuratezza movimenti lettino Uniformità di velocità del lettino	Pellicola oppure cronometro	Allineamento: $\pm 1$ mm $\pm 0,2$ Movimenti: $\pm 1$ mm Velocità $< 2$ %
Sincronizzazione tra rotazione del gantry e MLC, LINAC, lettino	Sincronia MLC-rotazione gantry Sincronia lettino-rotazione gantry Variazioni impulsi LINAC	TomoPhantom Pellicole	$\pm 1^\circ$ (inclinazione strisce sull'immagine) $\pm 1$ mm (distanza strisce sull'immagine)
Accuratezza posizione gantry (angolo 0)	Accuratezza della posizione del gantry ad angolo zero	Fantoccio rettangolare di acqua solida Pellicola	$\pm 1^\circ$ $\infty$
Allineamento jaws-piano rotazione gantry	Parallelismo tra centro del fascio e piano di rotazione del gantry	Fantoccio rettangolare di acqua solida Pellicola	Deviazione angolare $< 0,5^\circ$ Divergenza fascio $< 0,5$ mm
Allineamenti: asse MLC-isocentro radiante e asse MLC piano rotazione gantry	Allineamento dell'asse del MLC con l'isocentro radiante e con il piano di rotazione del gantry	Fantoccio rettangolare di acqua solida Pellicola	Offset MLC-isocentro $< 1,5$ mm Angolo MLC pianorotazione $< 0,5^\circ$
Simetria jaws e centro campo di radiazione	Costanza del centro del campo per tutte le ampiezze del campo	Fantoccio rettangolare di acqua solida Pellicola	$< 0,5$
Allineamento jaws -rivelatori MVCT	Allineamento tra l'asse dei jaws e la linea dei rivelatori MVCT lungo X	Rivelatori MVCT	Offset $< 2$ mm Twist $< 2$ mm
Allineamento MLC -rivelatori MVCT piano rotazione gantry	Allineamento tra MLC e rivelatori MVCT per diversi angoli del gantry	Rivelatori MVCT	$< 2$ rivelatori

Test	Parametri controllati	Strumentazione	Tolleranza
Accuratezza dimensioni campo impostato e campo irradiato	Corrispondenza tra dimensioni e forma di un campo pianificato e del campo effettivamente erogato	Rivelatori MVCT	$\pm 2$ mm
<b>CONTROLLI ANNUALI</b>			
Allineamento sorgente-MLC	Allineamento tra sorgente e MLC lungo l'asse X	Rivelatori MVCT oppure pellicola	Effetto TG $\pm 2$ % Profilo cono $< 2$ rivelatori
Allineamento sorgente-jaws	Allineamento tra sorgente e asse dei jaws lungo Y	Camera a matita	$\pm 0,3$ mm opp. $\pm 0,2$ mm (a seconda del valore dell'accettazione)
Isocentro radiante	Costanza della posizione dell'isocentro durante la rotazione del gantry	Fantoccio rettangolare di acqua solida Pellicola	$\pm 1$ mm
Profili trasversali e longitudinali	Misura dei profili di dose trasversale (Y) e longitudinale (X) a varie profondità	Fantoccio ad acqua Camera ionizzazione Software acquisizione profili di dose	$\pm 1$ %
Energia: curve PDD	Misure di energia attraverso l'acquisizione delle curve PDD per tutte le ampiezze del fascio disponibili sul sistema	Fantoccio ad acqua Camera ionizzazione Software acquisizione profili di dose	$\pm 1$ %
Riproducibilità output rotazionale - a diversi tempi con periodo costante  - a diversi periodi con tempo costante	Verifica della riproducibilità dell'output in condizione rotazionale a lettino fermo: - per diversi tempi di irradiazione a periodo di rotazione costante - per diversi periodi di rotazione a tempo di irradiazione costante	TomoPhantom Camera ionizzazione	$\pm 1$ %
Linearità output in condizione rotazionale	Andamento lineare dell'output in funzione del tempo di irradiazione	TomoPhantom Camera a ionizzazione	$\pm 1$ %
Riproducibilità output in condizione dinamica	Verifica della riproducibilità dell'output in condizione dinamica: gantry in rotazione e lettino in movimento	TomoPhantom Camera a ionizzazione	$\pm 1$ %
Riproducibilità output per un piano IMRT	Riproducibilità dell'output in condizionedynamica e con fascio modulato	TomoPhantom Camera a ionizzazione	$\pm 1$ %
Trasmissione delle lamelle	Misura della radiazione trasmessa attraverso le lamelle chiuse	Fantoccio rettangolare di acqua solida 2 pellicole	$\pm 1$ %
Latenza delle lamelle	Misura dei tempi di latenza delle lamelle	Rivelatori MVCT	$< 2$ %
Fattori di output delle lamelle	Misura dei fattori di output delle lamelle	Rivelatori MVCT	$\pm 1$ %
Qualità immagine MVCT	Verifica della qualità dell'immagine MVCT: contrasto e risoluzione	TomoPhantom con inserti di densità e di risoluzione	Immagine MVCT: - assenza di artefatti - contrasto tra gli inserti - almeno 3 linee di fori nell'inserto risoluzione

Test	Parametri controllati	Strumentazione	Tolleranza
Linearità della dose nell'immagine MVCT	Verifica della linearità della dose con lo spessore dello strato nell'immagine MVCT	TomoPhantom Camera a ionizzazione	Spessore "fine" < 4 cGy Spessore "normal" < 2 cGy Spessore "corse" < 1 cGy
Procedura di completamento	Verifica della corrispondenza di dose tra procedura (interrotta+completata) e procedura non interrotta	TomoPhantom 2 pellicole	Immagini consistenti Assenza di gradiente di dose alla giunzione $\pm 3\%$ tra le dosi delle due immagini

### Progetto di fantoccio dedicato alle misure di dose in presenza di disomogeneità nella regione polmonare

Il sistema di calcolo della dose deve tener conto della presenza di regioni non omogenee, nei tessuti attraversati dal fascio di radiazione. Sono particolarmente importanti le regioni con caratteristiche fisico-dosimetriche diverse dall'acqua (come polmoni, cavo orale, denti, cavità nasali, ossa e anche i materiali metallici delle protesi), soprattutto per un fascio di piccole dimensioni e nelle regioni di interfaccia tra tessuti di diversa densità. Sono stati sviluppati vari algoritmi per calcolare correttamente la distribuzione di dose in presenza di disomogeneità. I dati in letteratura dimostrano che, rispetto ad altri algoritmi, il metodo "superposition/convolution" (utilizzato anche dal TPS della tomoterapia) meglio determina la dose in presenza di disomogeneità<sup>17,18,19</sup>. In particolare, questo algoritmo è consigliato per la pianificazione dei trattamenti nella regione polmonare poiché fornisce una buona corrispondenza tra dose calcolata e dose erogata nelle regioni di interfaccia tumore-polmone e tiene in considerazione sia i fenomeni di diffusione che quelli di (dis)equilibrio elettronico<sup>20</sup>.

Una prova, per verificare l'accuratezza dell'algoritmo, consiste nel calcolo e nella successiva misura della dose, nella regione periferica di un tumore completamente incluso nel tessuto polmonare, erogata con un fascio di piccole dimensioni e alta energia. Sulla scia dei risultati presenti in letteratura, in questo lavoro, è stato analizzato il problema della corrispondenza tra dose calcolata e dose erogata nel sistema di tomoterapia, considerando, appunto, la regione polmonare. Le prime misure sono state effettuate utilizzando un fantoccio commerciale contenente disomogeneità di tessuto polmone-equivalente. I risultati di queste misure hanno evi-

denziato la necessità di disporre di un fantoccio più versatile di quello utilizzato. Pertanto, è stato sviluppato un modello di fantoccio progettato specificamente per misure di verifica di dose calcolata-misurata in presenza di disomogeneità nel tessuto polmonare. Per ragioni di spazio, non vengono riportate le misure di dose effettuate con il fantoccio commerciale e viene brevemente descritto il progetto di fantoccio sviluppato presso il IRCCS San Raffaele di Milano.

Il fantoccio ideale consisterebbe in un fantoccio totalmente antropomorfo, sia in dimensioni e forma, sia nella presenza di organi e tessuti clinicamente interessanti, realizzati in materiale equivalente (da un punto di vista dosimetrico) alla composizione dei corrispondenti organi/tessuti anatomici. Un fantoccio di questo genere è di complessa realizzazione e difficile maneggevolezza. Pertanto, nel progetto del fantoccio si è adottato un compromesso tra l'esigenza di praticità e la richiesta di simulare le condizioni che si verificano all'interno del corpo umano durante l'interazione del fascio di radiazione.

Il fantoccio progettato è formato da 6 strati di dimensioni 30 cm x 40 cm x 3 cm, ciascuno composto di una matrice di plexiglass, nella quale sono presenti inserti di vario genere. Gli strati sono costruiti per poter essere impilati l'uno sull'altro in modo intercambiabile, per realizzare configurazioni diverse. I 6 strati sono così organizzati:

- 2 strati con inserti polmonari, inserti tumorali e fori per camere a ionizzazione (strati polmonari: Figura 3 e Figura 4). La zona che rappresenta la regione polmonare è realizzata mediante la sovrapposizione di due strati identici, in modo che nel piano coronale, tra i due strati, si possa inserire una pellicola per misure film-dosimetriche. In ciascuno strato sono presenti due cavità per gli inserti polmonari (un

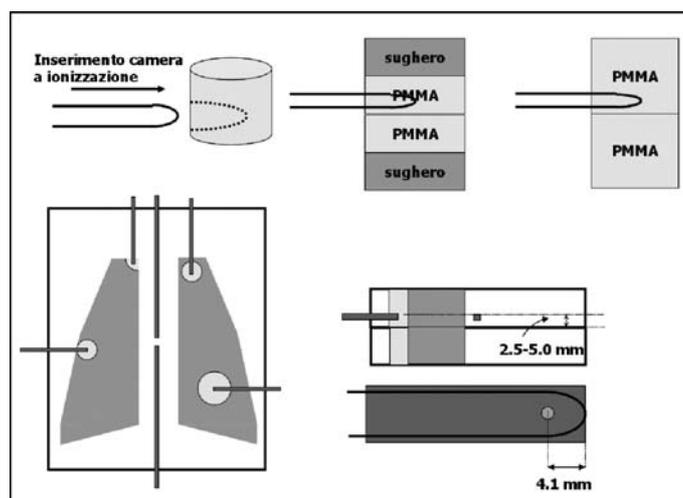


Figura 3. Vista assiale di uno degli strati polmonari. Esso contiene due inserti polmonari (di forma simile ai polmoni), inserti tumorali (con geometria cilindrica) e fori cilindrici per le camere a ionizzazione. Gli inserti per le camere permettono misure di dose all'interno delle zone tumorali e lungo l'asse centrale del fantoccio, tra i due polmoni. La regione di raccolta della camera a ionizzazione viene a trovarsi lungo l'asse dell'inserto tumorale cilindrico, non esattamente nel centro geometrico, ma spostato verso il piano coronale di separazione tra i due strati polmonari, nel quale può essere inserito un film. La breve distanza tra camera e piano del film, permette di utilizzare, senza particolari correzioni, la misura della camera, per rendere assoluta la misura di dose impressionata sul film.

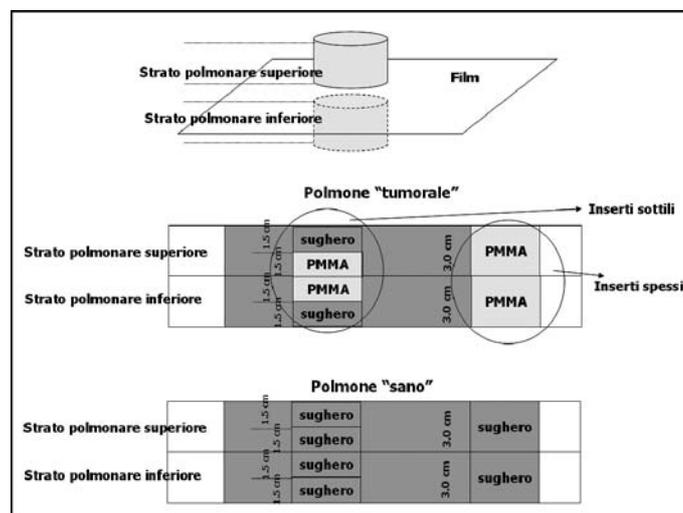


Figura 4. Vista sagittale dei due strati polmonari impilati uno sull'altro. La realizzazione della regione polmonare, mediante due strati identici uno sopra l'altro, permette di inserire una pellicola nel piano coronale tra i due strati. Gli inserti tumorali hanno forma cilindrica, con l'asse orientato perpendicolarmente al piano di separazione degli strati, e raggio di 1 cm oppure 2 oppure 3 cm. Gli inserti tumorali sono posizionati in diverse parti del polmone, in modo da realizzare regioni neoplastiche completamente incluse nel polmone, oppure tangenti al polmone, oppure incluse nel polmone solo in parte. In questo modo possono essere studiate le distribuzioni di dose per diversi tipi di interfacce. Gli inserti tumorali sono realizzati di due diversi tipi: inserti "sottili", di altezza pari a metà dello spessore dello strato e inserti "spessi", di altezza uguale allo spessore dello strato. Gli inserti sottili vengono disposti insieme ad inserti di uguale forma e dimensioni, ma di materiale polmone-equivalente, in modo da formare una regione tumorale, circondata da tessuto polmonare, anche in direzione perpendicolare al piano coronale. Gli inserti spessi, invece, formano regioni tumorali che escono dal polmone in direzione perpendicolare al piano coronale. Inoltre, vengono realizzati anche inserti di uguale forma e dimensioni e rispetto agli inserti sottili e spessi, ma di materiale polmone-equivalente, che possono essere sostituiti agli inserti tumorali per ottenere un "polmone sano".

polmone destro ed un polmone sinistro), quattro cavità per gli inserti tumorali e sei fori cilindrici in cui inserire le camere a ionizzazione. I materiali per gli inserti sono scelti in modo da simulare i corrispondenti tessuti:  $0,20-0,30 \text{ g} \times \text{cm}^{-3}$  per gli inserti polmonari (ad esempio sughero) e  $1,03-1,06 \text{ g} \times \text{cm}^{-3}$  per gli inserti tumorali (ad esempio plexiglass (PMMA) oppure polistirene).

- 1 strato con inserto osseo e fori per camere a ionizzazione (strato osseo, Figura 5), dalla matrice di plexiglass, lungo il cui asse centrale è praticato un foro cilindrico di diametro 2,0 cm, il cui asse passa per la metà dello spessore dello strato e che attraversa lo strato per tutta la sua lunghezza. Tale foro viene riempito da un inserto, di ugual diametro, realizzato con materiale osso-equivalente (densità  $1,60 \text{ g} \times \text{cm}^{-3}$ ). Nello strato sono presenti anche fori cilindrici, per l'inserimento delle camere a ionizzazione, di diametro tale da alloggiare le camere, e disposti lungo due assi equidistanti dall'asse centrale dell'inserto osseo. I fori per le camere non si tro-

vano a metà spessore dello strato, ma spostati di circa 2,5-5,0 mm verso una delle due superfici.

- 3 strati con fori per camere a ionizzazione (strati di build up, Figura 5). Essi presentano nella matrice di plexiglass solo i fori cilindrici per l'inserimento delle camere a ionizzazione. I fori sono disposti lungo tre assi: l'asse centrale del fantoccio e due assi laterali equidistanti dall'asse centrale. I fori terminano a distanze diverse lungo gli assi. I fori non si trovano a metà spessore dello strato, ma spostati di circa 2,5-5,0 mm verso una delle due superfici.

Sono previsti anche cilindri in plexiglass dello stesso diametro dei fori per le camere a ionizzazione, in modo che in assenza delle camere, i fori siano omogenei alla matrice.

Per facilitare le operazioni di spostamento e posizionamento, ciascuno dei 6 strati è dotato di scanalature e perni, disposti in maniera simmetrica, in modo che gli strati possano essere rovesciati e quindi posizionare i punti di misura delle camere vicino alla superficie inferiore oppure superiore.

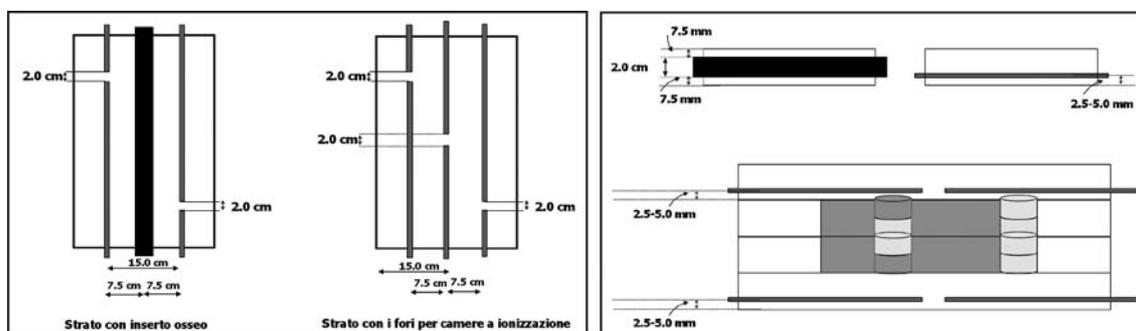


Figura 5. Rappresentazione schematica dello strato osseo e dello strato di "build up" (a destra la vista assiale, a sinistra la vista sagittale e la posizione di due strati di build up sopra e sotto gli strati polmonari). L'inserto osso-equivalente è rappresentato con un inserto cilindrico nero, gli inserti per le camere a ionizzazione con fori cilindrici più sottili.

### Discussione e sviluppi futuri

In questo lavoro le fasi dell'intero processo di messa a regime di una tomoterapia (procedure di accettazione e commissioning, protocolli per le verifiche fisico-dosimetriche, tipologia e modalità dei controlli di un programma di garanzia di qualità), integrate da una parte introduttiva sul principio di funzio-

namento e le caratteristiche costruttive della tomoterapia, sono state raccolte in un unico documento al fine di fornire un testo di riferimento per i centri che intendono installare un'unità di tomoterapia.

Nel lavoro di tesi è stato, inoltre, affrontato il problema della corrispondenza tra dose calcolata dal programma di calcolo, integra-

to nella tomoterapia, con la dose effettivamente erogata. Il problema, particolarmente importante in presenza di tessuti con diverse caratteristiche fisiche e radiologiche, è stato affrontato dal punto di vista metodologico, al fine di trovare una buona tecnica per una misura affidabile ed accurata di dose in presenza di disomogeneità. Lo studio ha portato alla progettazione di un fantoccio dedicato alla misura di dose all'interno di regioni di interesse clinico, con densità differente rispetto ai tessuti circostanti, e in regioni di interfaccia, tra tessuti di diversa densità. Due difficoltà potranno presentarsi durante le misure. La prima consiste nel disturbo dovuto alla presenza della camera a ionizzazione, che, per quanto piccola ed inserita lateralmente, in modo da attraversare una minima porzione di fantoccio, altera la distribuzione uniforme (o disuniforme) che si vuole ottenere nel fantoccio. La seconda difficoltà è legata alla possibile mancanza di equilibrio elettronico nelle regioni in cui si troverà la regione di raccolta della camera a ionizzazione. Infatti, le dimensioni delle regioni tumorali potrebbero risultare non sufficientemente grandi per garantire le condizioni di equilibrio elettronico nella misura. Lo stesso problema potrebbe verificarsi nelle zone di interfaccia tra regioni di diversa densità.

Una volta realizzato il fantoccio, la corrispondenza tra dose calcolata e dose misurata verrà investigata, inizialmente per piani di trattamento relativamente semplici, considerando una sola zona tumorale come regione bersaglio, e successivamente per piani di trattamento che includono più zone tumorali da trattare. Verranno utilizzati anche i piani di trattamento clinici di pazienti realmente trattati. Le misure verranno effettuate con le camere a ionizzazione in una varietà di punti spaziali, come reso possibile dalla costruzione del fantoccio, e verranno complementate da misure mediante pellicole. Dai risultati ottenuti si avrà una migliore comprensione delle potenzialità e degli eventuali limiti delle capacità dell'algoritmo usato dal TPS della tomoterapia per il calcolo della dose in presenza di disomogeneità.

### Bibliografia

- (1) "TomoTherapy Installation Dosimetric Verification Guide", *TomoTherapy Inc. Madison (WI, USA)* 2006
- (2) Webb S "Intensity-modulated radiation therapy:

dynamic MLC (DMLC) therapy, multisegment therapy and tomotherapy. An example of QA in DMLC therapy" *Strahlenther Onkol.* **174-Suppl.2** (1998) 8-12

- (3) Kapatoes JM, Olivera GH, Reckwerdt PJ, Fitchard EE, Schloesser EA, Mackie TR "Delivery verification in sequential and helical tomotherapy" *Phys Med Biol* **44** (1999) 1815-1841
- (4) Balog J, Mackie TR, Pearson D, Hui S, Paliwal B, Jeraj R "Benchmarking beam alignment for a clinical tomotherapy device" *Med Phys* **30** (2003) 1118-1127
- (5) Fenwick JD, Tomé WA, Jaradat HA, Hui SK, James JA, Balog JP, DeSouza CN, Lucas DB, Olivera GH, Mackie TR, Paliwal BR "Quality assurance of a helical tomotherapy machine" *Phys Med Biol* **49** (2004) 2933-2953
- (6) Sarkar V, Lin L, Shi C, Papanikolaou N "Quality assurance of the multileaf collimator with helical tomotherapy: design and implementation" *Med Phys* **34** (2007) 2949-56
- (7) Yan Y, Papanikolaou N, Weng X, Penagaricano J, Ratanatharathorn V "Fast radiographic film calibration procedure for helical tomotherapy intensity modulated radiation therapy dose verification" *Med Phys* **32** (2005) 1566-1570
- (8) Langen KM, Meeks SL, Poole DO, Wagner TH, Willoughby TR, Zeidan OA, Kupelian PA, Ruchala KJ, Olivera GH "Evaluation of a diode array for QA measurements on a helical tomotherapy unit" *Med Phys* **32** (2005) 3424-3430
- (9) Archambault L, Beddar AS, Gingras L, Roy R, Beaulieu L "Measurement accuracy and Cerenkov removal for high performance, high spatial resolution scintillation dosimetry" *Med Phys* **33** (2006) 128-135
- (10) Alaei P, Hui SK, Higgins PD, Gerbi BJ "The use of a commercial QA device for daily output check of a helical tomotherapy unit" *Med Phys* **33** (2006) 3680-3682
- (11) Balog J, Holmes T, Vaden R "Helical tomotherapy dynamic quality assurance" *Med Phys* **33** (2006) 3939-3950
- (12) Jaradat HA "Dynamic comprehensive tomotherapy daily quality assurance" *Rivista Medica* **13** (2007) 29-31 (fascicolo monografico su Tomoterapia)
- (13) Mahan SL, Chase DJ, Ramsey CR "Technical note: output and energy fluctuations of the tomotherapy Hi-Art helical tomotherapy system" *Med Phys* **31** (2004) 2119-2120
- (14) Broggi S, Cattaneo GM, Molinelli S, Maggiulli E, Del Vecchio A, Longobardi B, Perna L, Fazio F, Calandrino R "Results of a two year

- quality assurance program for a helical tomotherapy unit”, submitted
- (15) Almond PR, Biggs PJ, Coursey BM, Hanson WF, Huq MS, Nath R, Rogers DW “AAPM’s TG 51 protocol for clinical reference dosimetry of high energy photon and electron beams” *Med Phys* **26** (1999) 1847-1870
- (16) “Absorbed dose determination in external beam radiotherapy – An international code of practice for dosimetry based on standards of absorbed dose to water”, Technical Reports Series No 398, International Atomic Energy Agency (IAEA), Vienna 2000
- (17) Paelinck L, Reynaert N, Thierens H, De Neve W, De Wagter C “Experimental verification of lung dose with radiochromic film: comparison with Monte Carlo simulations and commercially available treatment planning systems” *Phys Med Biol* **50** (2005) 2055-2069
- (18) Vanderstraeten B, Reynaert N, Paelinck L, Madani I, De Wagter C, De Gersem W, De Neve W, Thierens H “Accuracy of patient dose calculation for lung IMRT: a comparison of Monte Carlo, convolution/superposition, and pencil beam computations” *Med Phys* **33** (2006) 3149-3158
- (19) Knöös T, Wieslander E, Cozzi L, Brink C, Fogliata A, Albers D, Nyström H, Lassen S “Comparison of dose calculation algorithms for treatment planning in external photon beam therapy for clinical situations” *Phys Med Biol* **51** (2006) 5785-5807
- (20) Papanikolaou N et al. “Tissue inhomogeneity corrections for Megavoltage photon beams”, AAPM Report No. 85, Radiation Therapy Committee Task Group No. 65, 2004

**VERIFICA DOSIMETRICA DI  
TRATTAMENTI ROTAZIONALI  
AD INTENSITÀ MODULATA (IMAT)  
CON UN DISPOSITIVO ELETTRONICO  
PER IMMAGINI PORTALI (EPID)**

ELISABETTA CAGNI

**Relatore: Prof. Ferdinando Bersani**

**Correlatore: Dott. Mauro Iori**

**1. Introduzione**

La Terapia ad Intensità Modulata ad Arco (IMAT) è una speciale forma di modulazione che può essere classificata, insieme con la tomoterapia seriale (ST) ed elicoidale (HT), come una modalità di IMRT rotazionale. Nell’IMAT il fascio radiante di un acceleratore viene modulato sovrapponendo una sequenza di archi multipli, per ciascuno dei quali le lamelle del collimatore multilamellare (MLC) cambiano posizione con continuità durante la rotazione della stativo [1,2,3,4].

Al fine di verificare l’accordo tra la distribuzione di dose calcolata dal Sistema di Piani di Trattamento (TPS) e quella effettivamente erogata, l’implementazione clinica delle tecniche a modulazione d’intensità richiede l’applicazione di precisi protocolli di assicurazione di qualità pre-trattamento sul singolo paziente. Oltre alle specificità dosimetriche tipiche della tecnica (alti gradienti spaziali interni al campo in prossimità agli organi critici), occorre considerare che ciascun trattamento ad intensità modulata è “specifico per il singolo paziente”, nel senso che la genera-

zione della modulazione avviene tramite combinazioni di segmenti o di velocità di collimatori multilamellari che sono differenti per ciascun trattamento.

A differenza della modalità ad intensità modulata a gantry statico (IMRT), dove i sistemi commerciali dei piani di trattamento o software di analisi dosimetriche forniscono tools automatici che permettono di usare, come sistemi di misura, rivelatori bidimensionali (dispositivi a matrici di rivelatori o dispositivi a immagini portali-EPID), nei trattamenti in modalità IMAT questi tools non sono, in generale, disponibili.

Scopo di questo lavoro di tesi, svolto presso il Servizio di Fisica Sanitaria e l’Unità di Radioterapia Oncologica dell’Arcispedale S.Maria Nuova di Reggio Emilia, è stato lo sviluppo, la validazione e le possibili applicazioni di un nuovo metodo dosimetrico che consente la verifica dell’intero trattamento rotazionale IMAT, utilizzando, come sistema di rivelazione, un dispositivo elettronico per immagini portali a silicio amorfo (aSi-EPID).

Il nuovo metodo dosimetrico, denominato metodo IMAT-SIM [5,6], si basa sull’ipotesi che un rivelatore, solidale con lo stativo di un acceleratore, non è in grado di discriminare un’erogazione IMAT da una IMRT, se entrambe sono state prescritte allo stesso valore di dose e se le traiettorie delle lamelle del collimatore multilamellare MLC sono le stesse. Dal punto di vista del sistema di riferimento dell’acceleratore lineare, infatti, la differenza principale tra un’erogazione IMRT e una IMAT

è il metodo con il quale le lamelle dell'MLC sono controllate durante la terapia: cioè tramite gli indici di dose nel primo caso (IMRT) e gli indici del gantry nel secondo (IMAT) [17]. Infatti, contrariamente alla modalità IMRT, durante l'erogazione IMAT la variazione del rateo di dose non può essere usata per correggere errori di posizione delle lamelle: nell'erogazione ad arco ritardi o anticipi nel moto delle lamelle sono corrette variando la velocità di rotazione del gantry (gantry-speed control).

Questi due metodi di controllo sulla movimentazione del MLC, che sono distinti per l'acceleratore, sono esattamente gli stessi nel sistema di calcolo dei piani di trattamento dove l'unità di trattamento è simulata con un comportamento sempre perfetto, indipendente, cioè, da ogni instabilità di tipo meccanico e dosimetrico. Di conseguenza, ogni campo IMAT può essere simulato nel TPS con un campo in modalità IMRT convertendo opportunamente, nel file di movimentazione MLC, gli indici delle lamelle da indici di gantry a indici di dose. Infine, usando questi campi IMAT convertiti, la cui modalità è stata convertita in IMAT-SIM, i piani IMAT possono essere misurati con qualsiasi tipo di rivelatore (Film, Matrici di rivelatori, EPID), solidali e al gantry, e simulati nel TPS come piani IMAT-SIM. Qualora il TPS usi lo stesso algoritmo per il calcolo della dose nelle due modalità IMAT e IMRT a gantry fisso, i piani IMAT-SIM possono essere usati come confronto dosimetrico per le misure dei trattamenti IMAT.

## 2. Materiali e Metodi

### 2.1 Validazione del metodo IMAT-SIM

Il metodo è stato validato tramite confronti di misure eseguite su un acceleratore lineare della ditta Varian modello Clinac 600CD, operante ad una energia di 6 MV ed equipaggiato con un MLC dinamico (Mark II), composto da 80 lamelle, ognuna di larghezza 1 cm all'isocentro.

Per studiare i possibili effetti, dovuti al diverso controllo sull'erogazione nelle differenti tecniche IMAT ed IMRT (IMAT-SIM), sono stati eseguiti confronti tra distribuzioni di dose erogata nelle due modalità. Sono stati quindi considerati cinque campi ed un piano totale clinico pianificati con tecnica IMAT.

Sono stati usati due sistemi di misura per acquisire simultaneamente il fascio radiante in modalità IMAT: i film dosimetrici Kodak EDR, caratterizzati da un'alta risoluzione spaziale e una matrice di rivelatori, e il sistema 2Darray seven29.

Per il set-up di misura, durante l'erogazione ad arco, si è costruito un supporto in legno che potesse essere agganciato al sistema porta-accessori dell'acceleratore. La funzione del supporto è stata quella di immobilizzare il sistema formato da rivelatori e fantoccio durante la rotazione dello stativo (gantry), in modo tale da essere solidale con quest'ultimo.

Si è costruito, in codice Matlab (The Mathworks, Inc.), un programma per la conversione automatica dei files di movimentazione MLC da gantry fisso a gantry ad arco. I files di movimentazione del MLC pianificati vengono esportati dal TPS Eclipse (Varian) in files formato ASCII. Il programma di conversione legge questi files e li riscrive modificando, per ogni segmento, gli indici di gantry a indici di dose, mantenendo invariata la movimentazione del MLC, ossia la posizione delle lamelle per ogni segmento. Il file così modificato, che esce come output dal programma di conversione, può essere reimportato nel TPS, per ottenere una distribuzione di dose attesa dal piano IMAT-SIM su fantoccio di verifica, oppure può essere utilizzato direttamente alla consolle dell'acceleratore in fase di erogazione, per misurare la dose attesa.

La documentazione tecnica e la letteratura riguardante il TPS Eclipse [9,10] indicano che le simulazioni dei trattamenti ad arco e dei trattamenti statici sono eseguite con lo stesso algoritmo di calcolo per fotoni. I campi ad arco sono simulati come una sommatoria di campi statici equispaziati, ognuno con un certo angolo di inclinazione del gantry. I campi IMRT sono simulati anch'essi come una sommatoria di campi statici, ognuno corrispondente ad ogni segmento del piano totale, al quale viene aggiunto il contributo di segmenti addizionali ottenuti tramite una interpolazione lineare tra un segmento ed il successivo. Sono stati quindi studiati gli effetti sulla distribuzione di dose calcolata per i due diversi metodi di simulazioni, IMAT e IMAT-SIM, confrontando le distribuzioni di dose calcolata su un fantoccio cilindrico di densità omogenea pari a quella dell'acqua

(Hounsfield Unit=1) e di dimensioni pari a 25 cm di diametro e 30 cm di lunghezza.

## 2.2 Applicazione del metodo IMAT-SIM ad un dispositivo EPID

Il dispositivo EPID usato nel lavoro di questa tesi è il PortalVision TM aS500 (Varian), il quale è installato su un acceleratore Clinac 2100CD della Varian, dotato di due energie di fotoni (6 e 18 MV), e di un collimatore multilamellare Millennium 120 (120 lamelle). Ogni lamella presenta uno spessore di 6 cm e una larghezza proiettata all'isocentro di 0.5 cm per le 40 lamelle centrali, e di 1 cm per le 20 lamelle laterali.

Il sistema EPID è composto da: (i) un detettore di segnale (per l'acquisizione dell'immagine) (image detection unit (IDU)), (ii) una unità di acquisizione dell'immagine (IAS2), comprendente l'elettronica di acquisizione del segnale e l'hardware di interfaccia con l'esterno, e (iii) una workstation dedicata (Portal Vision PC).

La IDU è costituita da una matrice di 512 × 384 pixel con risoluzione di 0.784 × 0.784 cm<sup>2</sup> ed un'area totale sensibile di 40 × 30 cm<sup>2</sup>. Ogni pixel è formato da un fotodiode e da un thin-film transistor (TFT), entrambi composti da aSi:H, che permettono il read-out. La carica elettrica generata dai fotoni incidenti è accumulata nel fotodiode fino a quando il segnale non viene letto e digitalizzato da un convertitore analogico-digitale (ADC). Sulla superficie della matrice è posto uno strato di materiale scintillatore (gadolinium oxysulphide) ed una lastra di rame (di circa 1 mm di spessore). Lo spessore acqua-equivalente che risulta essere presente sulla matrice di fotodiode, è pari a circa 8 mm [8].

L'acquisizione dell'immagine è un processo di rivelazione indiretta, le cui fasi possono essere così schematizzate: i fotoni di alta energia vengono prima convertiti in elettroni (e positroni) dal plate di metallo, i quali successivamente depositano la loro energia nello spessore di fosforo. A conseguenza di questo trasferimento energetico, il fosforo, in qualità di materiale scintillatore, emette un numero di fotoni ottici, in numero proporzionale all'energia rilasciata, che verranno rivelati dai fotodiode.

Diversi lavori, presenti in letteratura, hanno validato l'uso dell'EPID a silicio amorfo, come strumento di verifica per trattamenti ad intensità modulata a gantry fisso

[8,11,13,14].

L'immagine dosimetrica acquisita dall'EPID (immagine di dose portale) può essere usata per la verifica delle fluenze calcolate dal TPS [8], oppure, tramite un'opportuna calibrazione del rivelatore, per confrontare in dose assoluta le mappe bidimensionali calcolate con quelle misurate [14]. In letteratura, al fine di verificare l'idoneità del detector come strumento delle verifiche precliniche dei trattamenti IMRT, il dispositivo è stato caratterizzato mediante misure di uniformità, di ripetibilità, di linearità, di dipendenza dal rateo di dose e di dipendenza dalla dimensione del campo. In particolare, sono state effettuate misure di risposta al variare della velocità delle lamelle ed all'effetto del tempo morto, durante l'acquisizione dei frames per la formazione dell'immagine [12].

Scopo del lavoro è stato quello di estendere l'uso del dispositivo EPID a silicio amorfo anche alle verifiche dosimetriche di trattamenti di tipo rotazionale, utilizzando il metodo IMAT-SIM [7]. La metodica di lavoro è stata quella di ripetere gli stessi test di caratterizzazione dosimetrica del detector, usati per lo statico nella modalità di acquisizione ad arco, e verificarne l'accordo della risposta nella modalità rotazionale rispetto a quella di tipo statico, considerata il riferimento.

Abilitata l'acquisizione dell'EPID nella modalità ad arco, normalmente non consentita nella condizione di funzionamento clinica dell'acceleratore, il braccio robotizzato del Portal Vision, durante la rotazione, presenta degli spostamenti non trascurabili, rispetto alla sua posizione di fermo nelle tre direzioni spaziale. Tali spostamenti producono degli artefatti sulle immagini acquisite in fase di pendolazione. A causa di questa instabilità meccanica del sistema, si è dovuto utilizzare un dispositivo esterno che avesse la funzione di immobilizzare l'EPID durante la rotazione, rendendolo solidale con il gantry, per ogni posizione angolare. Lo spostamento del detector durante la rotazione, in presenza del dispositivo di immobilizzazione, è stato stimato essere inferiore a 1 mm nelle tre direzioni e quindi accettabile.

Nel sistema di riferimento dell'EPID, che ruota in modo solidale con lo stativo durante l'acquisizione ad arco, la sorgente di radiazioni è immobile, rispetto al proprio sistema di coordinate ed il fascio radiante è sempre

perpendicolare al rivelatore, indipendentemente dall'angolo occupato dal gantry. Ne consegue pertanto una indistinguibilità fra un'acquisizione di tipo statico ed una di tipo rotazionale, qualora ci si ponga nel sistema di coordinate dell'EPID. Tuttavia, l'erogazione ad arco presenta caratteristiche differenti rispetto all'erogazione di tipo statico. In particolare, si osserva una variazione del rateo di dose, legata strettamente al valore delle unità monitor e all'angolo di pendolazione del gantry, con una conseguente variazione del tempo di erogazione [5].

Al fine di verificare e caratterizzare il dispositivo per l'acquisizione ad arco, sono stati effettuati una serie di test che possono essere schematizzati in: riproducibilità della risposta del sistema, variazione della risposta in funzione della dose e del rateo di dose, risposta in funzione delle dimensioni del campo e della diversa profondità della misura (materiale aggiuntivo posto sopra il detector). Non si è inoltre ritenuto necessario eseguire alcuni test, come la presenza di effetto "ghosting" (presenza sull'immagine di un segnale dovuto ad acquisizioni precedenti) o studiare la risposta del dispositivo in funzione della velocità di spostamento delle lamelle del MLC, in quanto, per questi tipi di test, l'erogazione dell'arco ha le stesse problematiche di quella a gantry statico.

Per verificare l'indipendenza dell'EPID dal rateo di dose, nei test dosimetrici effettuati, la risposta dell'EPID è stata confrontata con quella ottenuta da misure con una camera a ionizzazione, rivelatore caratterizzato da una buona indipendenza di risposta da variazione del rateo di dose e dell'energia.

### 2.3 Dosimetria di campi IMAT con l'EPID

Utilizzando il sistema EPID è possibile acquisire un'immagine di dose realizzata da un campo radiante, sia esso modulato o no, alla profondità di 8 mm, profondità corrispondente allo spessore acqua equivalente del materiale intrinseco posto sopra il rivelatore. L'immagine di dose attesa può essere calcolata attraverso un opportuno algoritmo di calcolo integrato nel TPS (algoritmo PDIP). Il fine delle verifiche precliniche di trattamenti ad intensità modulata tramite l'EPID, attraverso l'uso di un algoritmo di calcolo della dose portale, è quello di verificare l'accordo tra la fluenza pianificata, dalla quale l'algoritmo del TPS calcolerà la distribuzione della dose sul paziente e la fluenza erogata dall'acceleratore.

La procedura di verifica dei campi IMAT con l'EPID è schematizzata in Figura 1. Il campo clinico IMAT, pianificato nel TPS, viene convertito in un piano IMAT-SIM (con angolo di gantry pari a 0°); quest'ultimo viene utilizzato come input per il modulo di calcolo PDIP, il quale genera la distribuzione di dose portale calcolata relativa alla fluenza del campo pianificato. L'algoritmo PDIP necessita infatti di campi a gantry statico per potere essere utilizzato. L'immagine di dose portale calcolata viene quindi comparata con l'immagine acquisita dall'EPID, durante l'erogazione del campo IMAT (modalità rotazionale).

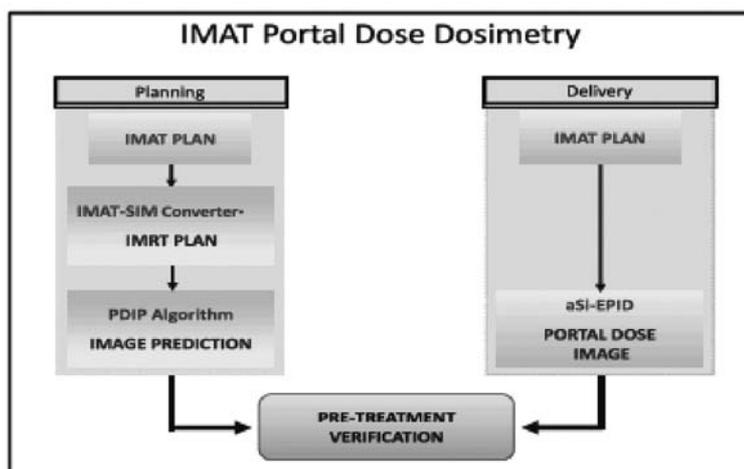


Figura 1- Procedura di dosimetria di campi IMAT con l'EPID

Il metodo seguito per la validazione della tecnica dosimetrica PDIP-EPID per la verifica preclinica dei trattamenti IMAT, è stato quello di verificare l'accordo dosimetrico delle stesse fluenze erogate, tra l'acquisizione ad arco e l'acquisizione in modalità statica. Le fluenze vengono convertite da una modalità (IMAT) all'altra (IMAT-SIM), attraverso l'utilizzo del metodo IMAT-SIM.

Sono stati considerati cinque campi clinici di tipo IMAT. Per ognuno di essi è stata calcolata la matrice di dose portale, convertendo il campo IMAT in campo IMAT-SIM a gantry fisso.

La dose portale così ottenuta è stata confrontata, rispettivamente, con l'acquisizione EPID in modalità IMAT ed in modalità IMAT-SIM (con angolo di gantry posto a 0°). Sono state quindi confrontate le due acquisizioni, ovvero l'immagine IMAT e l'immagine IMAT-SIM (IMRT), valutando per entrambe l'accordo fra il calcolato (PDIP) ed il misurato.

### 3. Risultati

La correttezza dell'ipotesi su cui si basa il metodo IMAT-SIM è confermata dal buon accordo dosimetrico ottenuto, verificando campi IMAT e campi IMAT-SIM con la stessa movimentazione delle lamelle. I confronti fatti tra queste due metodiche di erogazione hanno, infatti, mostrato differenze minime, stimabili entro un -2.9 % in differenza dose percentuale locale (DD) e 1.5 mm in distanza tra livelli di isodosi (distance to agreement DTA) [16].

I confronti, effettuati tra piani IMAT erogati e piani dosimetrici IMAT-SIM simulati con il TPS, hanno confermato la potenzialità del metodo proposto. Calcoli e misure sono generalmente in buon accordo, con valori massimi di DD e DTA che, non superano il 5 % ed i 3 mm di tolleranza, limiti che sono generalmente considerati di riferimento accettati per le verifiche dosimetriche dei trattamenti IMRT. In Figura 2 è riportato un confronto di profili

misurati di un campo IMAT e la sua relativa mappa di dose IMAT-SIM calcolata.

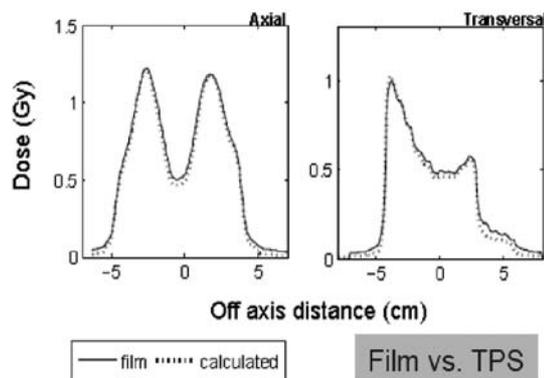


Figura 2 - Confronto tra profili di dose misurati con film-dosimetria, eseguiti nella modalità IMAT (linea continua) e profili calcolati con il TPS dei corrispondenti campi IMAT-SIM (linea spezzata).

Per quanto riguarda i test dosimetrici eseguiti sull'EPID nella modalità di acquisizione ad arco, la ripetibilità della misura l'EPID nella modalità rotazionale è in accordo con la modalità statica, fornendo una dispersione inferiore al 1.5% per misure effettuate in giorni diversi (non corrette per l'output dell'acceleratore sulle diverse giornate di misura). I dati presentati in letteratura stimano un'incertezza sulla ripetibilità dell'EPID (in modalità statica) inferiore al 2% [8,12], in buon accordo con le misure effettuate.

La linearità della risposta del detector all'aumentare della dose erogata, mantenendo fisso il rateo di dose, è mostrata, per entrambe le modalità di acquisizione, in Figura 3. Come si può osservare, la risposta fornita dall'EPID è in accordo, per entrambi i casi, con la risposta della camera a ionizzazione entro un 2%. I valori di ogni punto della curva, sono stati ricavati considerando sull'immagine una ROI di  $9 \times 9$  pixels, posta nel centro del campo radiante. La misura della camera è stata normalizzata alla misura dell'EPID.

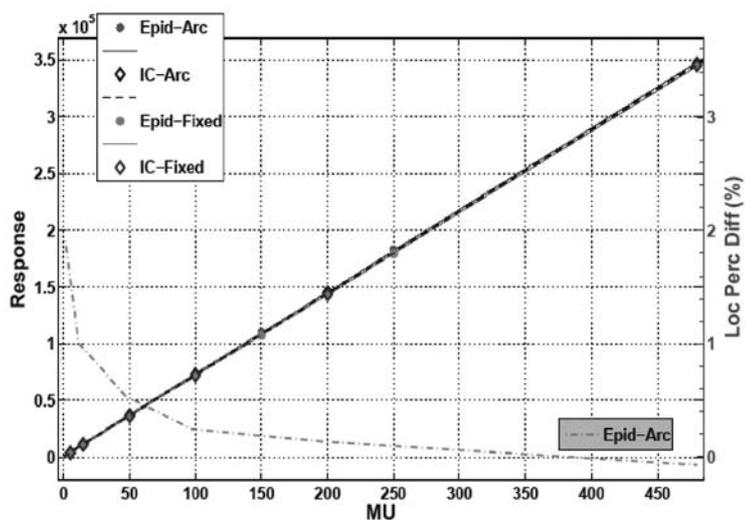


Figura 3 - Linearità della risposta dell'EPID con la dose erogata. La linea verde rappresenta la differenza percentuale locale (i cui valori sono indicati sul corrispondente asse di colore verde) tra la risposta normalizzata della camera a ionizzazione e la risposta dell'EPID.

La linearità dell'EPID, alle variazioni di rateo di dose per la modalità ad arco, è stata ottenuta erogando un campo aperto a diversi valori di MUI, ma lasciando invariato l'arco di pendolazione ( $358^\circ$ ). La risposta del detector è stata valutata tramite confronti con misure ottenute dalla camera a ionizzazione nelle stesse condizioni. I risultati, mostrati in Figura 4, indicano un accordo tra le misure registrate con i due rivelatori entro un 2%.

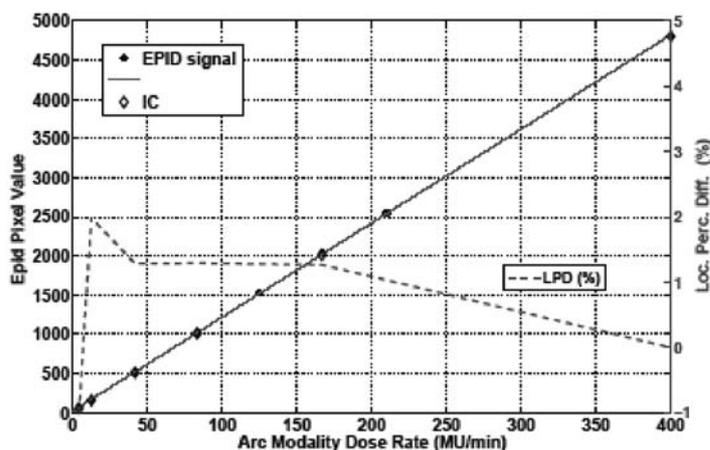


Figura 4 Dipendenza della risposta dell'EPID al variare del rateo di dose. La linea verde rappresenta la differenza percentuale locale (i cui valori sono indicati sul corrispondente asse di colore verde) tra la risposta normalizzata della camera a ionizzazione e la risposta dell'EPID.

Si è quindi testata la dipendenza del detector dalla dimensione del campo radiante (dipendenza dall'energia) nella modalità di acquisizione ad arco. Per questo motivo sono stati erogati, per entrambe le modalità, tre tipologie di campi aperti a diverse dimensioni di campo, con valori crescenti di unità monitor. Nella modalità rotazionale, l'arco di pendolazione è stato posto per tutte le combinazioni pari a  $358^\circ$ .

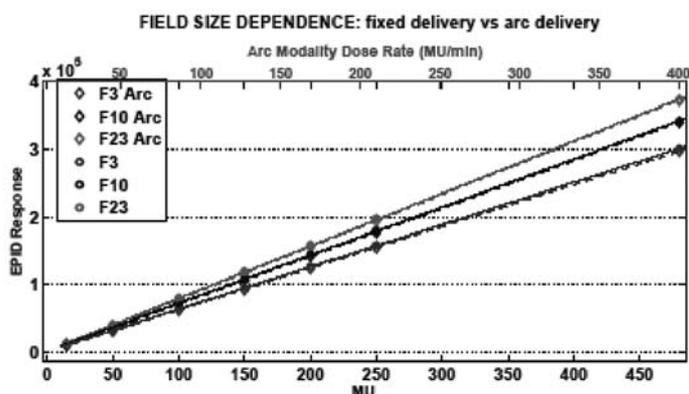


Figura 5 Lettura dell'EPID in funzione della dose, al variare della dimensione del campo erogato, per le due differenti modalità di acquisizione.

I risultati sono mostrati in Figura 5. Analizzando il grafico è possibile notare un buon accordo tra le due modalità di acquisizione, al variare della dimensione del campo erogato. Lo stesso buon accordo si ottiene, come mostrato in Figura 6, eseguendo lo stesso irraggiamento in presenza di 3.2 cm di PMMA posti sopra il detector (misura in profondità).

In Figura 7 è mostrato un riassunto dei risultati ottenuti confrontando le due metodiche di acquisizione, per tutti i campi clinici IMAT considerati, in termini di indice gamma ( $\gamma$ ) [15]. I dati sono riportati in un grafico di correlazione nel quale, sull'asse x è rappresentata la percentuale dell'area del campo nella quale l'indice  $\gamma$  è maggiore di 1 (%FA), nel confronto tra calcolato (PDIP) e immagine portale acquisita in modalità IMAT, mentre sull'asse y è rappresentata la stessa grandezza derivata, però, dal confronto tra calcolato (PDIP) e immagine portale acquisita in modalità IMRT (IMAT-SIM). Si possono osservare le congruità nel confronto delle immagini di dose calcolate (mappe PDIP) e le immagini acquisite nelle due modalità di erogazione (IMRT e IMAT) con le stesse fluenze.

#### 4. Conclusioni

Nel corso del lavoro di questa tesi, eseguito presso l'ospedale "S. Maria Nuova" di Reggio Emilia, è stato validato un nuovo metodo per verificare i trattamenti ad intensità modulata ad arco (IMAT). Sono stati presentati i vantaggi del metodo: semplicità nella valutazione dosimetrica di singoli campi o del piano totale ad arco e la possibilità di utilizzare i tools dosimetrici presenti in commercio e i detector 2D planari (dispositivi a matrice o EPID), per valutare l'accordo dosimetrico di tutti i trattamenti ad arco

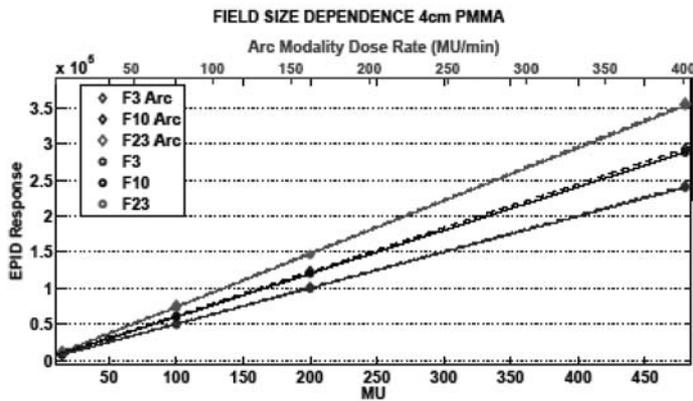


Figura 6 - Lettura dell'EPID in funzione della dose, al variare della dimensione del campo erogato, per le due modalità di acquisizione, ad una profondità di circa 4 cm di PMMA.

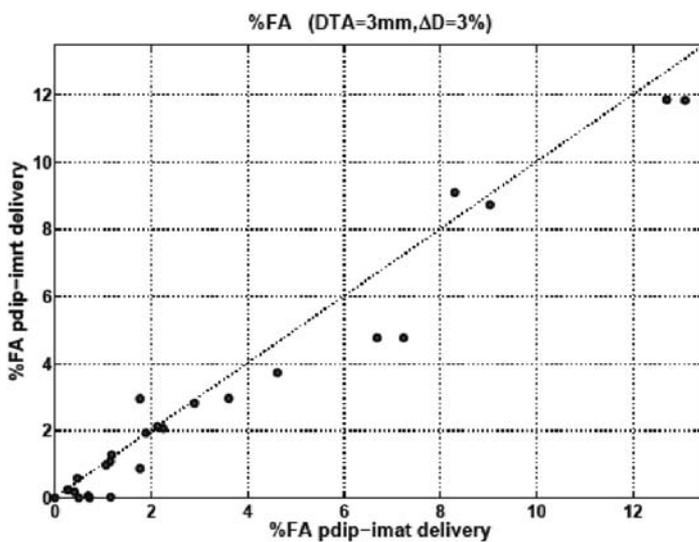


Figura 7 - Overview dei risultati ottenuti in termini di indice  $\gamma$  sui cinque campi IMAT considerati. I dati sono mostrati in un grafico di correlazione tra la percentuale dell'area del campo %FA con  $\gamma > 1$  per la modalità IMAT (pdip-misurato IMAT), verso la stessa quantità calcolata per la modalità IMRT (pdip-misurato IMAT-SIM). Per aumentare la statistica dei punti del grafico, sono state considerate quattro ROI per ogni campo clinico analizzato.

basati sulla movimentazione del MLC. Questo nuovo metodo si è rivelato efficace ed equiparabile, in termini di praticità ed accuratezza, alle più diffuse tecniche di verifica oggi utilizzate per i trattamenti IMRT a gantry statico.

È stata inoltre validata l'applicazione del metodo ad un dispositivo EPID a silicio amorfo. Per la caratterizzazione dell'EPID in modalità di acquisizione ad arco, sono state eseguite misure di ripetibilità, di linearità, di dipendenza dal rateo di dose, di dipendenza dell'area del campo e misure in profondità. Per una completa validazione dosimetrica dello strumento, la misura dell'EPID nell'acquisizione ad arco è stata comparata, sia per i test di caratterizzazione dosimetrica che per l'acquisizione di campi ad intensità modulata, con la misura dell'EPID a gantry statico. I test effettuati sul sistema aSi-EPID mostrano una risposta in termini di ripetibilità, di linearità con la dose, di indipendenza dal rateo di dose e di dipendenza energetica, in accordo

con l'acquisizione in modalità a gantry statico, all'interno del range di utilizzo clinico della IMAT.

Nella dosimetria dei campi ad intensità modulata, quando sono erogate le stesse fluenze sia, con tecnica IMRT che con tecnica IMAT, si è osservato un buon accordo nelle distribuzioni di dose acquisite dall'EPID. Le due modalità di acquisizione, ad EPID statico, per la IMRT a gantry fisso, e a EPID rotazionale, per la IMAT, hanno evidenziato, infatti, accuratezze con i rispettivi piani simulati del tutto comparabili. Rimangono tuttavia ancora alcuni problemi: alcune fluenze complesse hanno mostrato delle differenze tra le due modalità di acquisizione. Queste differenze sono dovute, a nostro avviso, al diverso controllo sulla movimentazione del MLC nella modalità IMAT, rispetto alla modalità IMRT e alla non stabilità posizionale, seppur minima, del detector nella direzione di movimentazione delle lamelle durante l'arco.

Il dispositivo (aS500) aSi-EPID, con l'applicazione del metodo IMAT-SIM, ha dimostrato, pertanto, di essere un rivelatore conveniente e accurato nella dosimetria preclinica di trattamenti ad intensità modulata di tipo rotazionale (IMAT).

## Bibliografia

- [1] Intensity Modulated Radiation Therapy Collaborative Working Group. Intensity-Modulated Radiotherapy: current status and issues of interest. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 51: 880-914; 2001.
- [2] Gruppo di Lavoro sulla IMRT: Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT): dosimetric and computational aspects. Report AIFM, 3, 2006.
- [3] Mackie T., Holmes R., Swerdloff S., Reckwerdt P.J., Deasy J.O., Yang J., Paliwal B., Kinsella. T.: Tomotherapy: A new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy. *Med Phys*, 20:1709-19, 1993.
- [4] Yu C.X.: Intensity-modulated arc therapy with dynamic multileaf collimation: an alternative to tomotherapy. *Phys Med Biol*, 40:1435-49, 1995.
- [5] Iori M., Cagni E., Nahum A.E., Borasi G.: IMAT-SIM: A new method for the clinical dosimetry of intensity modulated arc therapy (IMAT), *Med Phys*, 2007; 34:2759-2773.
- [6] Iori M., Cagni E.: Dosimetry metrology for IMAT, *ESTRO*, 34:2759-2773, 2007.
- [7] Cagni E., Iori M., Paiusco M., Nahum A.: Preliminary experience of IMAT dosimetry with an aSi-EPID device. *Radiotherapy Oncology*, 84:S31, 2007.
- [8] Van Esch A., Depuydt T., Huyskenset P.D.: The use of an aSi-based EPID for routine absolute dosimetric pre-treatment verification of dynamic IMRT fields, *Radiotherapy Oncol.*, 71: 223-234. 2004.
- [9] Varian Medical Systems: Planning Reference Guide for Algorithms - Eclipse. Palo Alto, CA, 2004.
- [10] Varian Medical Systems: Planning Reference Guide for External Beam Planning - Eclipse. Palo Alto, CA, 2002.
- [11] McCurdy B.M.C., Luchka K., Pistorius S.: Dosimetric investigation and portal dose image prediction using an amorphous silicon electronic portal imaging device. *Med Phys*, 28: 911-924, 2001.
- [12] Greer B., Popescu C.C.: Dosimetric properties of an amorphous silicon electronic portal imaging device for verification of dynamic intensity modulated radiation therapy. *Med Phys*, 30:1618-1627, 2003.
- [13] Chang J., Ling C.C.: Using the frame average of aS500 EPID for IMRT verification. *J. Appl. Clin. Med Phys*, 4: 287-299, 2003.
- [14] Nicolini G., Fogliata A., Vanetti E., Clivio A., Cozzi L.: GLAaS: An absolute dose calibration algorithm for an amorphous silicon portal imager. Applications to IMRT verifications. *Med Phys*, 33(8): 2839-2851, 2006.
- [15] Low D.A., Harms W.B., Mutic S., Purdy J.A.: A technique for the quantitative evaluation of dose distribution. *Med Phys*, 25: 656-661, 1998.
- [16] Jiang S.B., Sharp G.C., Neicu T., Berbeco R.I., Flampouri S., Bortfeld T.: On dose distribution comparison. *Phys Med Biol*, 51:759-776, 2006.
- [17] Varian Medical Systems: MLC File Format Description. Palo Alto, CA, 2002.

**5th INTERNATIONAL CONFERENCE ON RADIOTHERAPY GEL DOSIMETRY**  
**Hersonissos, Crete, Greece, 29th Sept. 2008 - 3rd Oct. 2008**

Conference Registration  
 Ms. Margaret Balothari

DOSGEL 2008 conference secretary  
 MITOS S.A. Conference Organizers Science and Technology Park of Crete  
 Vassilika Vouton, P.O. Box 1447  
 71110 Heraklion, Crete, GREECE

Tel: +30-2810-391910 Fax: +30-2810-391915

E-mail: [info@mitos.com.gr](mailto:info@mitos.com.gr) - URL address: <http://www.mitos.com.gr/>

## CARATTERIZZAZIONE FISICO DOSIMETRICA DI UN MICRO- MULTILEAF COLLIMATOR PER IMPIEGO IN TECNICHE STEREOTASSICHE

SILVIA MAGI

**Relatore:** Prof. Giovanni Testoni

**Correlatori:** Dott.ssa Anna Lisa Angelini  
Dott. Andrea Ferri

### Introduzione

Il micromultileaf collimator (mMLC) è attualmente lo strumento più efficace per la conformazione dei campi di radiazione fotografica. La ridotta larghezza delle lamelle permette di ottimizzare la distribuzione di dose per piccoli volumi neoplastici trattabili con tecniche stereotassiche e di ridurre la dose agli organi a rischio.

In questo lavoro sono state determinate e valutate le caratteristiche geometriche e dosimetriche del micromultileaf MODULEAF (Siemens), un dispositivo accessorio del LINAC Oncor (Siemens), dotato di lamelle di dimensione  $2.5\text{ mm}$  all'isocentro, impiegato con fasci di fotoni da  $6\text{ MV}$ . I dati sperimentali raccolti sono stati utilizzati per la modellizzazione dell'acceleratore Oncor con mMLC sul TPS Pinnacle<sup>3</sup> v8.0d allo scopo di impiegare il mMLC MODULEAF in tecniche "stereotassi body".

### Materiali e metodi

Per la caratterizzazione geometrica del mMLC sono stati valutati:

- **Coincidenza campo luminoso - campo radiante**

La prova è stata eseguita con pellicola radiografica X OMAT V (Kodak) a profondità di build - up ( $1.5\text{ cm}$ ) e ripetuta per tre dimensioni di campo significative:  $2 \times 2\text{ cm}^2$ ,  $5 \times 5\text{ cm}^2$  e  $10 \times 10\text{ cm}^2$ . Sulla pellicola sono stati effettuati quattro fori in corrispondenza degli angoli del quadrato definito dalla luce di campo ed erogando  $40\text{ cGy}$ . Sulla pellicola sviluppata è stata individuata, per mezzo di un fotodensitometro, la curva di isoannerimento del 50% e sono stati tracciati i lati del campo luminoso congiungendo i fori dei vertici. La corrispondenza campo luminoso - campo radiante è stata valutata mediante la misura della distanza tra i suddetti lati e le corrispondenti curve di isoannerimento.

- **Precisione e riproducibilità del posizionamento delle lamelle**

Una prova, di facile e rapida esecuzione, per verificare il corretto posizionamento delle lamelle, consiste nel confrontare un campo predefinito a scaletta impostato tramite software di gestione del mMLC, Cosmic, con la stessa forma riprodotta su carta millimetrata. Il test permette di valutare la bontà del posizionamento delle lamelle in diverse posizioni del campo di radiazione.

- **Penombra frontale e laterale**

Con il campo a scaletta è stata misurata la penombra frontale e la penombra laterale, in diverse posizioni del campo radiante. La prova è stata eseguita ponendo una pellicola radiocromica in Solid Water Phantom all'isocentro, a profondità  $15\text{ mm}$ , ed erogando  $100\text{ cGy}$ . La risposta della pellicola è stata digitalizzata mediante scanner EPSON 1680 Pro. Mediante software Picodose TA X Pro, sono stati rilevati i profili delle lamelle in direzione x e y (Fig. 1). Le penombre sono state valutate come la distanza tra i valori di dose 80% e 20% di detti profili. I valori delle penombre sono stati mediati ottenendo le penombre, frontale e laterale, medie.

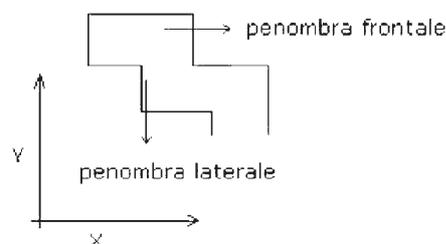


Fig. 1 Posizione dei profili per la valutazione delle penombre frontali e laterali.

- **Field matching (FM)**

Il FM è stato implementato ponendo una pellicola X Omat V a profondità di build - up ( $1.5\text{ cm}$ ) e distanza  $100\text{ cm}$  dalla sorgente, ed erogando  $40\text{ cGy}$  per campo.

La risposta delle pellicole è stata digitalizzata tramite scanner LUMISCAN 50. Mediante software di elaborazione FIPS (Mephysto PTW) si sono rilevati i profili in direzione parallela e perpendicolare agli assi di riferimento x e y per valutare quantitativamente eventuali sovra o sottodosaggi in corrispondenza delle giunzioni dei campi.

Per le determinazioni dosimetriche, sono stati misurati:

- **Output Factor (OF)**

Nella misura degli OF sono stati confrontati due rivelatori al fine di valutarne eventuali criticità: la camera a ionizzazione cilindrica Pin Point (volume 0.015 cc) e i film radiocromici Gafchromic EBT.

- **PDD** dei campi 0.5x0.5 cm<sup>2</sup>, 1x1 cm<sup>2</sup>, 2x2 cm<sup>2</sup>, 3x3 cm<sup>2</sup>, 4x4 cm<sup>2</sup>, 5x5 cm<sup>2</sup>, 6x6 cm<sup>2</sup>, 7x7 cm<sup>2</sup>, 8x8 cm<sup>2</sup>, 9x9 cm<sup>2</sup>, 10x10 cm<sup>2</sup>;
- **Profili x e y** degli stessi campi a profondità 1.5 cm, 5 cm, 10 cm, 20 cm;

Le PDD e i profili dei campi sono stati misurati in Water Phantom con camera a ionizzazione Pin Point in geometria SSD 100 cm e passo di campionamento di 1.5 mm.

- **Fattore di trasmissione intra e infra – lamella;**

Per valutare la trasmissione intra e infra - lamella sono state elaborate quantitativamente immagini ottenute su film X OMAT V con mMLC completamente schermato dalle lamelle e aperto a 10x10 cm<sup>2</sup> erogando rispettivamente 1700 e 40 UM; sono stati ottenuti “profili di trasmissione” (Fig. 2) mediante i quali, dal rapporto punto a punto dei valori di dose scalati per le diverse UM erogate, si sono determinati i valori puntuali di trasmessa ed il suo valore medio che è stato misurato anche mediante camera a ionizzazione cilindrica da 0.6 cc (PTW W30002).

### Risultati e discussione

La coincidenza campo luminoso – campo radiante è inferiore al millimetro.

L'accuratezza del posizionamento delle lamelle risulta inferiore al millimetro.

La penombra laterale media e la frontale media risultano rispettivamente di 2.0 ± 0.2 mm e 2.1 ± 0.2 mm, entrambe indipendenti

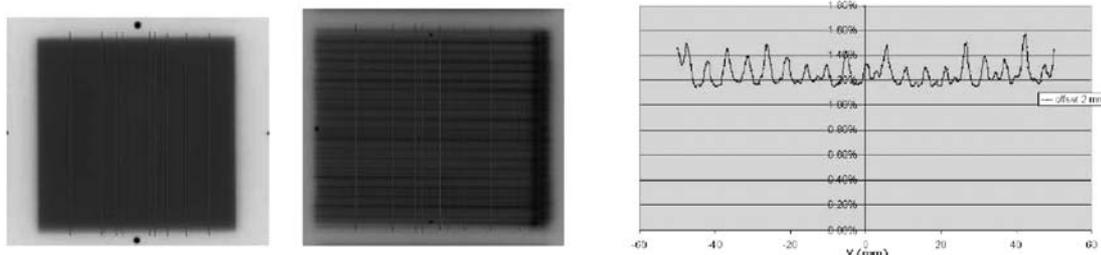


Fig. 2 Valutazione del fattore di trasmissione intra e infra – lamella puntuale

dalla posizione della lamella nel campo. Il FM ha confermato il differente comportamento delle penombre frontali e laterali. Si osserva un sovradosaggio dell' 8% in direzione y e un sottodosaggio del 12% in direzione x.

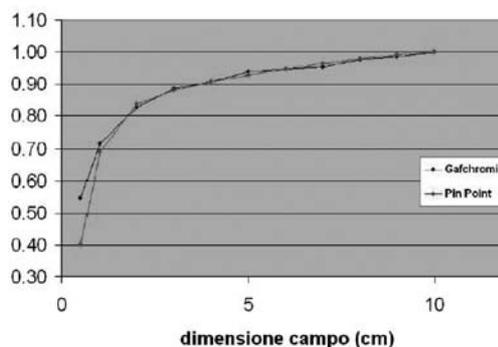


Fig. 3 Confronto Output Factor misurati con camera a ionizzazione cilindrica Pin Point e pellicole radiocromiche Gafchromic EBT

Le misure degli OF, effettuate con Pin Point e con Gafchromic, mostrano risultati sovrapponibili per dimensioni di campo fino a 3x3 cm<sup>2</sup>; per dimensioni inferiori si è riscontrata un'evidente sottostima dei risultati ottenuti con Pin Point (differenza del 36% per il campo 0.5x0.5 cm<sup>2</sup>, Fig. 3).

Si è riscontrato un accordo, misurato – calcolato, tra i profili di dose alle diverse profondità e tra le PDD dei campi quadrati, entro i limiti di riferimento (Fig. 4).

Si è ritenuto necessario valutare il comportamento del TPS anche in presenza di campi tipici della clinica. Le mappe di fluena fotonica calcolate da Pinnacle<sup>3</sup> sono state confrontate con le mappe ottenute su film radiocromici.

Il confronto della distribuzione di dose misurata - calcolata è stato effettuato in termini di gamma - index test imponendo i criteri di accettabilità suggeriti nel booklet ESTRO #7 (4%/3mm).

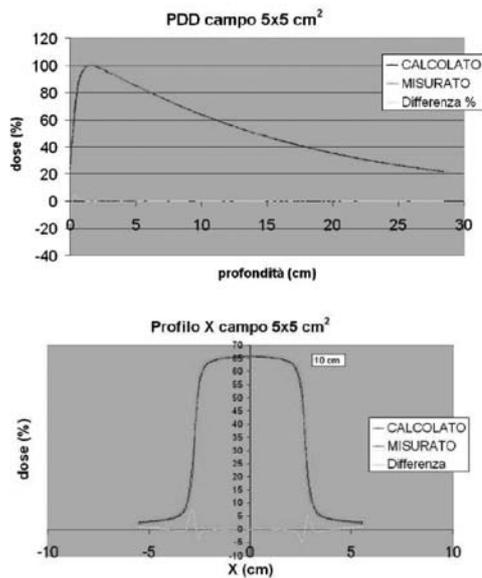


Fig. 4 Differenza in percentuale di dose della PDD e dei profili X, misurati e calcolati dal TPS, del campo 5x5 cm<sup>2</sup>.

In fig. 5 sono riportate le mappe di fluensa ed è mostrato il risultato del test per un determinato campo.

Il valore puntuale medio del fattore di trasmissione risulta di 1.3% (valore confermato dalla misura con camera a ionizzazione). La trasmissione massima vale 1.65% ed il valore minimo vale 1.09%.

### Conclusioni

Il dispositivo mMLC MODULEAF ha dimostrato di integrarsi efficacemente con il LINAC Onconor permettendo una gestione semplice e rapida della preparazione del trattamento.

Lo studio delle caratteristiche geometriche ha evidenziato la riproducibilità e l'ottima accuratezza del posizionamento delle lamelle inferiore al mm e una penombra frontale e laterale delle lamelle indipendente dalla loro posizione nel campo.

Il fattore di trasmissione intra e infra - lamella, valutato puntualmente, è sempre inferiore al 2% in accordo con quanto dichiarato dal costruttore.

È stato riscontrato che l'impiego della camera a ionizzazione Pin Point diventa critico per dimensioni di campo inferiori al 3x3 cm<sup>2</sup> a causa dell'effetto volume e della mancanza di equilibrio elettronico laterale. L'impiego di film radiocromici Gafchromic EBT

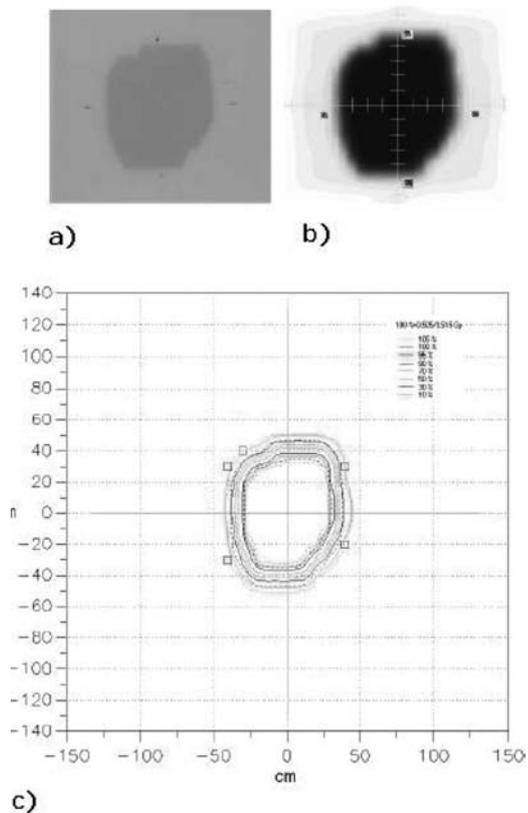


Fig. 5 Confronto distribuzione di dose misurata - calcolata per un campo conformato. a) Mappa di fluensa misurata con film radiocromico. b) Mappa di fluensa calcolata dal TPS. c) Confronto misurato - calcolato tramite gamma - index test.

per tali campi risulta adeguata, data la loro tessuto-equivalenza e linearità di risposta in un ampio range di dose.

La modellizzazione della macchina Onconor, dotata di MODULEAF, su Pinnacle<sup>3</sup> ci permette di validare il mMLC all'uso clinico. Questo risultato permetterà, in un prossimo futuro, di utilizzare efficacemente il mMLC MODULEAF nelle tecniche stereotassiche presso il centro.

### Bibliografia

- [1] G. H. Hartmann and F. Folisch *Dosimetric characterization of a new miniature multileaf collimator* Phys. Med. Biol., Vol. 47, N171-N177, 2002.
- [2] M. Bucciolini e altri *Dosimetric characterisation of a bi - directional micromultileaf collimator for stereotactic applications* Med. Phys. Vol. 29, 1456 -1463, 2002.
- [3] M. Heydarian, P. W. Hoban and A. H. Beddoe *A comparison of dosimetry techniques in stereotactic radiosurgery* Phys. Med. Biol. Vol. 41, 93 - 110, 1996.

GIORNATA DI STUDIO

# Utilizzo dei rivelatori mosfet nella pratica radioterapica: stato dell'arte, prospettive future

Azienda Ospedaliera "Ospedali Riuniti di Bergamo"  
Bergamo, 23 maggio 2008

Resoconto a cura di Marco Mapelli

*Dipartimento di Radioterapia e Fisica Sanitaria  
Policlinico di Monza, Monza*

Il tema della giornata di studio organizzata dalla Fisica Sanitaria degli Ospedali Riuniti di Bergamo ha richiamato una larga partecipazione di fisici interessati alla conoscenza delle possibilità di impiego dei rivelatori mosfet (metal oxide semiconductor field effect transistor) nell'ambito della radioterapia.

Nel primo intervento, tenuto dal dott. Scalchi, sono stati illustrati i campi di applicazione dei rivelatori mosfet (radioterapia, radiologia, radioprotezione) la cui disponibilità commerciale è ormai decennale. In modo chiaro ed efficace sono state spiegate le basi fisiche di funzionamento sottolineando gli aspetti che rendono questo rivelatore idoneo per la dosimetria e in particolare per la dosimetria in vivo: piccole dimensioni, lettura immediata, riutilizzo immediato. Per contro, è stata sottolineata come aspetto debole la limitata durata della vita intrinseca del rivelatore. È stata fornita una panoramica dei sistemi presenti in commercio e le relative applicazioni. Sono state presentate le principali caratteristiche dei dosimetri quali la sensibilità, la dipendenza della risposta dalla temperatura, dall'energia e dal tipo di radiazione, dall'angolo di incidenza, dalla dose accumulata. Sono stati forniti alcuni esempi di applicazione di questo tipo di rivelatore derivanti dall'esperienza del gruppo di Vicenza: dosimetria in vivo nell'irradiazione corporea totale, determinazione degli *output factor* dei campi piccoli del Cyberknife. L'intervento si è concluso illustrando le poten-

zialità di questo tipo di rivelatore nella dosimetria in vivo nelle tecniche speciali di radioterapia (radioterapia a intensità modulata, radioterapia guidata da immagini, brachiterapia).

Nel secondo intervento, tenuto dal dott. Andreoli, è stato descritto l'impiego dei dosimetri mosfet nella dosimetria in vivo in radioterapia intraoperatoria (IORT) con fasci di elettroni generati da un acceleratore mobile dedicato. È stata presentata un'originale procedura messa a punto dal gruppo di Bergamo volta ad ottimizzare l'assetto di irraggiamento del bersaglio tumorale e il posizionamento del rivelatore per garantire una maggiore attendibilità della misura durante i trattamenti. È stata descritta la caratterizzazione fisica del sistema di dosimetria in vivo. Infine sono stati analizzati in modo critico i risultati ottenuti arrivando così alla definizione di livelli di intervento da utilizzare come elemento di garanzia di qualità dei trattamenti.

Nel terzo intervento, tenuto dalla dott.ssa Petrucci, è stata presa in considerazione la dosimetria in vivo nei trattamenti IORT mediante misure in uscita con rivelatori a mosfet. È stata descritta la procedura di caratterizzazione del sistema e la definizione dell'incertezza globale della misura di dose.

Nel quarto intervento, tenuto dal dott. Pittera, è stata descritta con completezza la caratterizzazione dei rivelatori mosfet in fasci clinici di protoni prodotti dal ciclotro-

ne del Centro di Adroterapia ed Applicazioni Nucleari Avanzate di Catania impiegati nei trattamenti di alcuni tumori dell'occhio. In particolare sono stati discussi gli aspetti per i quali l'impiego dei rivelatori mosfet nei fasci di protoni risulta maggiormente critico: riproducibilità, sensibilità a seconda della faccia esposta al fascio, variazione della sensibilità con la dose accumulata, dipendenza della risposta dall'energia, perturbazione indotta sul fascio terapeutico. Quest'ultimo aspetto è risultato limitante rispetto all'impiego dei dosimetri mosfet nella dosimetria in vivo nei trattamenti con protoni. È stata discussa la possibilità di utilizzare questo tipo di rivelatore nella misura degli *output factors* dei piccoli campi utilizzati in protonterapia arrivando alla conclusione che soltanto i micro-mosfet risultano adeguati allo scopo.

Un aspetto che è emerso nell'ambito della discussione è la necessità di indagare più a fondo sull'entità della variazione della sensibilità in funzione della dose accumulata. In particolare, lo spunto è nato dal raffronto tra i dati di letteratura e i risultati ottenuti dai centri che hanno studiato que-

sto tipo di rivelatore in diversi tipi di fascio clinico (fotoni, elettroni, protoni).

L'ultima parte della giornata è stata dedicata ad una dimostrazione pratica curata dal dott. Fortunato nella quale sono state percorse virtualmente tutte le tappe del processo, dalla calibrazione alla misura in vivo. Ai partecipanti è stata anche proposta una prova pratica sul campo dell'utilizzo del sistema di dosimetria mosfet in dotazione alla Fisica Sanitaria dell'Ospedale di Bergamo.

In conclusione, l'organizzazione della giornata di studio è risultata efficiente e i contenuti delle relazioni esaurienti oltre che di grande attualità scientifica. La logistica dell'evento è stata confortevole e il luogo di svolgimento facilmente raggiungibile. Particolarmente apprezzabile è stata la distribuzione a tutti i partecipanti di un supporto informatico contenente le presentazioni dei relatori della giornata a cui, su richiesta, sono stati aggiunti alcuni selezionati riferimenti bibliografici. Gli altri aspetti positivi sono stati la gratuità e l'accREDITAMENTO dell'evento nell'ambito del sistema di Educazione Continua in Medicina.

## CORSO DI FORMAZIONE

# Esperti responsabili della sicurezza in Risonanza Magnetica

3a Edizione, 10 - 12 Aprile 2008 - ROMA

a cura di Roberta MATHEOUD

*Servizio di Fisica Sanitaria-AO Maggiore della Carità, Novara*

Nei giorni 10-12 aprile 2008 si è svolta a Roma la 3° edizione del "Corso di formazione per Esperti Responsabili della Sicurezza in Risonanza Magnetica", nella splendida cornice della Pontificia Università Lateranense.

Questo corso si propone come obiettivo di fornire gli strumenti teorico-pratici per interpretare con elevata professionalità il ruolo di Esperto Responsabile, completando ed eventualmente integrando le informazioni acquisite nei corsi seguiti durante la Scuola di Specializzazione in Fisica Medica.

Il corso si è aperto con una bella lezione introduttiva tenuta dal Dr. Torresin (Niguarda, MI) sui principi fisici, la formazione dell'immagine e le sequenze in risonanza magnetica ed una carrellata sui tipi di magneti utilizzati nella costruzione degli attuali tomografi, che ha consentito anche a chi non si occupa quotidianamente di Risonanza Magnetica di orientarsi bene durante il prosieguo del corso.

È seguita quindi la lezione, chiara ed esaustiva, del Dr. Vecchia (ISS) sui rischi

sanitari e la protezione degli operatori e dei pazienti, propedeutica per l'intervento successivo del Dr. Campanella (ISPESL) che è riuscito a presentare in modo brillante e per nulla noioso il quadro normativo relativo alla sicurezza in Risonanza Magnetica.

A queste tre lezioni di carattere teorico-introdotivo, sono seguiti interventi di tipo più pratico che hanno illustrato la progettazione e la validazione di un sito RM (Candini, FE), le prove di funzionamento relative all'installazione (Landoni, MI), la garanzia ed i controlli di qualità (Aragno e Pacilio, Roma) e gli incidenti, questi ultimi presentati sottoforma di video che hanno reso molto chiaramente l'idea di ciò che può accadere in un sito di RM.

Le esercitazioni pratiche del primo giorno si sono svolte in aula ed hanno riguardato la progettazione di un sito di Risonanza Magnetica, mentre quelle del secondo giorno si sono svolte nella bellissima sala computer dell'Università, dove ogni discente aveva a disposizione un PC sul quale poteva elaborare le immagini relative ai controlli, con l'ausilio di routine del software open source ImageJ e sotto la guida di colleghi esperti del settore quali la Dr.ssa Mascaro (BS), il Dr. Levrero (GE) ed il Dr. Pacilio (Roma).

L'ultimo giorno è stato interamente dedicato alle procedure ed ai controlli dei dispositivi di sicurezza, illustrati direttamente presso il servizio di Radiologia dell'Azienda Ospedaliera San Giovanni-Addolorata dall'Ing. Morviducci e dall'Ing. Bevacqua (Roma). In particolare, sono state effettuate misure per verificare la tenuta della gabbia di Faraday ed è stata simulata la situazione di concentrazione di ossigeno inferiore alla prima soglia per verificare il sistema di allarme.

Nella stessa sede è stata infine simulata un'ispezione da parte degli Ispettori ISPESL che aveva lo scopo di porre in evidenza i punti più delicati e cruciali di un impianto di RM per consentire all'Esperto Responsabile ed al Medico Responsabile di impostare una corretta gestione del sito.

Il corso è ben impostato, ricco di contenuti e rappresenta un punto di riferimento per chi abbia la necessità di diventare Esperto Responsabile di Risonanza Magnetica o semplicemente voglia interessarsi dell'argomento. Caratteristiche di rilievo sono state l'alta professionalità e la disponibilità dei docenti che hanno interagito con i partecipanti durante l'intero svolgimento del corso e, ultimo e non ultimo, l'impegno richiesto ai partecipanti.

## **RADIATION PHYSICS FOR NUCLEAR MEDICINE**

*Milano, 18 - 21 novembre 2008*

Corso internazionale organizzato nell'ambito del progetto europeo MADEIRA (Minimizing Activity and Dose with Enhanced Image quality for Radiopharmaceutical Applications) del 7 PQ

per il programma EURATOM, Fissione Nucleare e Protezione dalle Radiazioni.

Informazioni sono disponibili al sito web:

[www.madeira-training.org](http://www.madeira-training.org)

oppure a partire dal sito sul 7 PQ:

[http://cordis.europa.eu/fp7/euratom-fission/events\\_en.html](http://cordis.europa.eu/fp7/euratom-fission/events_en.html)



## LEV DAVIDOVICH LANDAU (1908-1968)

di Fabrizio Levrero

*Servizio di Fisica Sanitaria  
 Azienda Ospedale Università S. Martino – Genova*

Quarant'anni or sono, il primo giorno d'aprile del 1968, morì Lev Davidovich Landau, fisico teorico sovietico, uno dei fondatori della teoria quantistica della materia condensata, le cui ricerche pionieristiche hanno condotto al Premio Nobel per la Fisica del 1962.

Ma quest'anno ricorre un doppio anniversario, in quanto Landau nacque cent'anni fa, precisamente il 9 gennaio 1908 a Baku, Impero Sovietico allora zarista, attuale Azerbaijan; la madre studiò medicina e lavorò come fisiologa, il padre era ingegnere minerario e lavorò nei campi di estrazione petrolifera proprio a Baku sul Mar Caspio. Landau fu un bambino difficile e un prodigio in matematica. I suoi successi scolastici lo condussero a concludere all'età di tredici anni la formazione che gli avrebbe permesso di entrare all'Università. Poiché i genitori disapprovavano l'idea di fargli cominciare così precocemente gli studi universitari, lo mandarono per un anno all'Istituto Tecnico Economico di Baku.

Finalmente, a soli quattordici anni Landau si iscrisse all'Università di Baku (attuale Università di Stato dell'Azerbaijan) nel 1922, dove studiò Matematica, Fisica e Chimica. Dopo due

anni si trasferì all'Università di Stato di Leningrado, dove si laureò nel 1927.

Bisogna osservare, per esattezza, che il percorso scolastico di Landau riflette il periodo storico della Rivoluzione Russa del 1917. Molti altri scienziati della prima generazione Sovietica non ebbero una formazione regolare. Landau stesso non scrisse mai una vera e propria tesi di laurea, giacché i titoli accademici furono aboliti e reintrodotti soltanto nel 1934.

La sua prima pubblicazione, un lavoro sulla Teoria dei Quanti, comparve nel 1927; all'epoca la meccanica quantistica era essenzialmente definita e i fisici cominciarono a lavorare sulle generalizzazioni relativistiche e sulle applicazioni alla fisica nucleare e dello stato solido. Egli continuò le sue ricerche presso l'Istituto Fisico-Tecnico di Leningrado, con Yakov Il'ich Frenkel. Nel 1929 Landau, grazie allo stipendio sovietico e alla fondazione Rockefeller, fece un anno di viaggi di studio che lo portarono in Germania, Svizzera, Olanda, Inghilterra, Belgio e Danimarca, dove all'Istituto di Fisica Teorica di Copenhagen incontrò Niels Bohr e Wolfgang Pauli.

Questo incontro influenzò moltissimo il futuro lavoro

di Landau, che da allora si considerò a pieno titolo allievo di Bohr. La visita a Copenhagen influenzò anche il carattere di Landau, che divenne estremamente provocatorio ed eccentrico: divenne famoso il cappotto rosso con cui partecipò qualche anno dopo a una conferenza organizzata da Bohr!

Fu nel 1930 che Landau descrisse un nuovo effetto risultante dalla quantizzazione degli elettroni liberi nei cristalli, il diamagnetismo di Landau, opposto al paramagnetismo di spin trattato precedentemente da Pauli. Sempre nello stesso periodo, scrisse un lavoro in collaborazione con Rudolf Peierls, in cui si sostiene la necessità di un'ulteriore rivoluzione concettuale che risolva le difficoltà della teoria quantistica relativistica.

Nel 1932, al suo ritorno a Leningrado, Landau divenne capo della Divisione Teorica dell'Istituto Tecnico Ucraino e direttore di Fisica Teorica dell'Istituto di Ingegneria Meccanica a Kharkov (attuale Kharkiv). Nelle stesse organizzazioni accademiche ricevette il dottorato in Fisica e Matematica nel 1934. Il primo progetto che intraprese, fu l'organizzazione di una conferenza di Fisica Teorica, cui partecipò lo stesso Bohr; sempre in quel periodo Lan-

dau diede inizio a una sorprendente produzione scientifica pubblicando lavori al ritmo di uno ogni sei settimane e su argomenti i più disparati.

Insieme ai suoi primi studenti (Evgeny Lifshits, Isaak Pomeranchuk e Aleksandr Akhiezer) Landau lavorò su diversi effetti dell'elettrodinamica quantistica, sulla teoria dei metalli, sul ferromagnetismo e sulla superconduttività in stretta collaborazione con i laboratori di criogenia dell'istituto diretti da Lev Shubnikov.

Questa eccezionale fecondità scientifica gli valse il titolo di Professore e il posto di Direttore di Fisica all'Università di Stato "Gorky" a Kharkov. La scuola di Landau a Kharkov divenne rapidamente il principale centro di Fisica Teorica dell'URSS.

Nel 1937 Landau pubblicò la sua teoria delle transizioni di fase del secondo ordine, processi in cui i parametri termodinamici di un sistema cambiano con continuità in presenza di rotture improvvise della simmetria.

Nello stesso anno, questioni politiche causarono il suo brusco trasferimento all'Istituto di Problemi Fisici di Mosca dove lavorava Pyotr Kapitsa. Diversi conflitti istituzionali nelle sedi accademiche di Kharkov congiuntamente al comportamento iconoclasta di Landau furono causa di repressione durante il periodo delle purghe staliniane. Alla fine del 1937, diversi scienziati furono arrestati dalla polizia politica e alcuni, tra cui Shubnikov, furono condannati a morte. Landau a

Mosca fu sorvegliato in modo particolare e alla fine arrestato nell'aprile del 1938 per aver firmato un volantino anti-stalinista con due colleghi. Il volantino riportava parole di fuoco contro Stalin e doveva essere distribuito in occasione della parata del 1° maggio. L'anno successivo Kapitsa riuscì a ottenere il rilascio di Landau dal carcere scrivendo all'allora primo ministro, di aver bisogno della collaborazione dello scienziato per capire i nuovi fenomeni osservati nell'elio liquido. La lettera comincia con queste parole:

*“Compagno Stalin, questa mattina è stato arrestato Lev Landau. Nonostante abbia soltanto ventinove anni egli è insieme a (Vladimir) Fock il più eminente fisico teorico del nostro paese. Certamente preparazione e talento, per quanto straordinari, non autorizzano nessun uomo a contravvenire alle leggi del proprio paese, quindi se Landau è colpevole deve pagare per il suo errore. Tuttavia, considerando il suo straordinario talento le chiedo che il suo caso venga esaminato con la massima attenzione. A mio avviso, inoltre, si dovrebbe tener in conto anche il carattere di Landau, che, a dirla schiettamente è pessimo: egli è suscettibile e attacca-brighe, adora andare alla ricerca degli errori altrui e in tal modo si è fatto molti nemici. Malgrado i suoi difetti caratteriali, mi riesce tuttavia difficile credere che Landau sia capace di commettere qualunque azione disonesta”.*

Una spiegazione quantistica della scoperta della

superfluidità nell'elio liquido fatta da Kapitsa verrà pubblicata da Landau nel 1941. La teoria di Landau si basa sul concetto di eccitazione collettiva che era già stato introdotto da Frenkel e da Igor Tamm: il moto collettivo di molti atomi può essere descritto matematicamente come una singola particella di nuovo tipo, spesso chiamata quasi-particella. Per spiegare la superfluidità Landau postula che oltre al fonone (il quanto di onda acustica) esista anche il quanto di movimento vorticoso, il rotone. La teoria ottenne diverse conferme sperimentali e verrà definitamente accettata negli anni '50.

Nel 1946 Landau divenne a pieno titolo membro dell'Accademia delle Scienze dell'URSS e organizzò un gruppo di teorici dell'Istituto di Problemi Fisici insieme a Isaak Khalatnikov e Alexey Alexeyevich Abrikosov, che diventerà premio Nobel nel 2003 insieme a Vitaly Lazarevich Ginzburg per le ricerche sulla teoria dei superconduttori e dei superfluidi. I nuovi studenti dovevano dimostrare attraverso una serie di esami di ammissione, denominati *Landau Minimum*, di possedere adeguate conoscenze di matematica e fisica. Il gruppo organizzava colloqui settimanali che diventarono il principale momento di discussione di Fisica Teorica a Mosca, sebbene molti relatori non riuscivano a sostenere il devastante livello di critica che veniva considerato normale durante le riunioni! Negli anni successivi Landau e Lifshits pubblicarono l'imponente Corso di

## PROFESSOR LEV LANDAU

### An outstanding Russian theoretical physicist

Professor Lev Davidovich Landau, the distinguished Russian physicist and Nobel prizewinner, died on Monday at the age of 60.

Tass News Agency, giving news of the death, said that it was the result of the aftermath of injuries received in a car accident in January, 1962. At the time of the accident it was reported that his injuries included 11 broken bones and a fractured skull. Later Professor Wilder Graves Penfield, the Canadian neurosurgeon, flew to Moscow to assist in the treatment of Professor Landau and, after an appeal to Sir John Cockcroft, British drugs were flown to the Russian capital. Some months later it was made known that Russian doctors had recorded "clinical death" several times but that each time Landau had been revived. In November, 1962, he was awarded the Nobel Prize for Physics for his "pioneering theories for condensed matter, especially liquid helium".

In an article in *Kommunisticheskaya Pravda* in 1964 he revealed that during one of Stalin's purges he was imprisoned as a suspected German spy. "I spent a year in prison and it was clear that I would be unable to live for even another half year", he wrote. He said he had been saved through the intervention of Professor Peter Kapitza, the Russian scientist, who went to the Kremlin and threatened to stop his own scientific work unless Landau was freed.

Landau was one of the most original as well as one of the most versatile of theoretical physicists, and his death is a loss to science as well as the Soviet Union. A child prodigy in mathematics, he began and from early in his university career taught—that creative work in any part of theoretical physics should begin with a deep mastery of all departments. His own work illustrated the value of this philosophy.

His greatest impact was in the strange world revealed by the study of very low temperatures. It is in this world that properties determined by wave mechanics show themselves not only (as in ordinary conditions) in the behaviour of individual atoms and particles, but also the behaviour of matter in the mass. Landau's interest dates from 1937 when, at the age of 29, he moved from the Physico-technical Institute of the Ukraine at Kharkov, where he was head of the department of theoretical physics, to the Institute for Physical Problems in Moscow. This was the institute established for Professor Peter Kapitza, who had worked formerly in Cambridge.

Kapitza was doing experiments at the time on one of the unexpected properties shown by liquid helium at temperatures within about two degrees of the absolute zero of temperature. The property he was working on was superfluidity shown by the ability of liquid helium (when sufficiently cooled) to climb into or out of a beaker until the levels inside and outside are the same. Landau was drawn into a theoretical attack on this abnormal, low-temperature form of liquid helium—helium II. He was not the first in the field, but made an original approach which in the end compelled attention.

Landau's theory, published in 1941, predicted a new effect—a temperature wave described as "second sound". The same effect had been predicted independently and a little earlier by a Rumanian-born American, Professor Laszlo Tisza, following an approach initiated earlier by Professor F. London. In quantitative terms the two theories led to different predictions—and it was Landau's that were correct. It was also Landau's prediction which led to the experimental discovery of "second sound" in 1944 by V. Peshkov working in Moscow.

Tisza was known personally to Landau and there was an amicable rivalry between them. It therefore seemed ironic—as well as in the best tradition of science—when, in the spring of 1950, J. R. Pellam and R. B. Scott at the United States Bureau of Standards announced measurements below 1.0° absolute which agreed with Landau's prediction that at a temperature between 1.0° and 1.0° absolute, the speed of propagation of "second sound" would fall to a minimum and would thereafter rise sharply. Tisza's theory on the other hand had predicted a progressive fall. Later in the year K. R. Atkins and D. V. Osborne, in Kapitza's old laboratory at Cambridge, confirmed a further prediction made by Landau. He had written that, as absolute zero was approached, the ratio of the speed of "second sound" to that of ordinary sound in helium II would be as 1 to 1/3—and this, too, fitted well with measurements.

Landau made other predictions as well, and the testing of many physicists was summed up by Sir Francis



Simon at an international conference the next year. He said that everyone always criticized Landau's theories, but it was always Landau's formula that was correct. While this may have been due, in a sense, to physical intuition—a quality which Landau indeed possessed—intuition began in his case from an exceptionally profound knowledge of classical physical theory, a fact evidenced by a five-volume work which he wrote with his former pupil, E. M. Lifshitz, and which was published between 1950 and 1955.

Born at Baku on the Caspian Sea on January 22, 1908, the son of an engineer, Landau entered Baku University at 14, transferred after two years to the University of Leningrad, and by 19 was engaged in research at the Leningrad Physico-technical Institute. After two years he was sent abroad. Though he visited other countries, including Britain, in the course of the next year and a half, the most important influence under which he came was that of Professor Niels Bohr in Copenhagen. During this period, at the age of 22, he developed a theory of diamagnetism of metals which was found seven years later to provide an explanation of an effect not otherwise accounted for; Landau's theory was only a part of the total story, but was still a necessary part. Among those whom he met during this time were Professor R. E. Peierls, who was based in Oxford, with whom he wrote an influential joint paper in Copenhagen, and the physicist Professor Edward Teller, later the driving force behind the American H-bomb. Landau, then and some years afterwards, was an extremely provocative young man, who liked to shock.

On returning to Leningrad, he was appointed almost at once to the senior post at Kharkov already mentioned. Bohr's opinion of him is sufficiently shown by the fact that in May, 1934, he travelled from Copenhagen to Kharkov to attend an international conference of theoretical physics organized by this extremely young professor. Landau presided; Bohr opened the discussions on all papers; Tisza, whose scientific lines crossed later with Landau's, was one who attended. Landau, for his part, had at Bohr's invitation attended a conference in Copenhagen in 1933—and in 1934 he was back again, wearing a red coat and still provocative. During the next two years he produced original scientific papers at an average rate of one every six weeks and covered an astonishing range of subjects.

This characteristic he retained. Within four years from the 1941 paper predicting "second sound", he wrote a series of five papers on the effects of shock waves. He tackled plasma oscillations—later important in thermonuclear research; contributed to the fundamental theory of particles; and remained active in low temperature physics. Here there are probably implications of his work that have still to be explored.

His personal qualities were something of an enigma. He had a burning sincerity for—and about—science. He attracted students by his enthusiasm and evident knowledge, but to a greater age than most retained aspects of the *enfant terrible*. He could also be hot and merciless in criticism. Yet those who knew him, from Niels Bohr to the writer of a Soviet appreciation on the occasion of his 50th birthday, agreed that there was human warmth below his sharpness.

A triple Stalin prize winner and an Academician since 1946, he was a Foreign Member of both the Royal Society and the U.S. National Academy of Sciences. At the seventh International Conference on Low Temperature Physics, in Toronto in 1960, he received the second Fritz London award. The address which accompanied was delivered by Professor Pellam (as he by then was), who nine years earlier had provided the first confirmation of Landau's numerical predictions about "second sound".

Fisica Teorica che è stato il testo principale per numerose generazioni di studenti in tutto il mondo, molto conosciuto anche da noi in Italia grazie all'edizione italiana degli Editori Riuniti.

Il lavoro del gruppo di ricerca guidato da Landau riguardò praticamente ogni branca della Fisica Teorica. Nel 1946 venne descritto il fenomeno dello smorzamento delle onde elettromagnetiche nel plasma (*Landau dump*). Insieme a Ginzburg, nel 1950 Landau ottenne l'equazione della teoria macroscopica fenomenologia della superconduttività. Negli anni '50, insieme ai suoi collaboratori, scoprì che, anche nell'elettrodinamica quantistica rinormalizzata, appariva una divergenza (detta *zero di Mosca* o *polo di Landau*). Il fenomeno della costante di accoppiamento che diventa infinita o nulla ad alcune energie è una delle caratteristiche importanti della moderna teoria dei campi. In aggiunta alla teoria della superfluidità del 1941, nel 1956-58 Landau introdusse un tipo differente di liquido quantistico, le cui eccitazioni collettive hanno comportamento statistico da fermioni piuttosto che da bosoni. La teoria dei liquidi di Fermi fornì le basi per la moderna teoria degli elettroni nei metalli e anticipò la spiegazione della superfluidità dell' $^3\text{He}$ . Nei lavori condotti da Landau e dai suoi studenti il metodo

delle quasi-particelle venne applicato con successo a diversi problemi e permisero lo sviluppo della teoria della materia condensata.

Anche dopo il matrimonio, Landau sostenne che l'unione coniugale non dovesse vincolare la libertà sessuale dei coniugi; non amava la filosofia naturale del materialismo dialettico, specialmente se applicata alla Fisica, ma apprezzava al contrario il materialismo storico (la filosofia politica di Marx) quale esempio di verità scientifica. Odiò Joseph Stalin per il palese tradimento degli ideali rivoluzionari del 1917, e dopo il 1930 criticò il regime sovietico che secondo lui non era più socialista ma fascista. Consapevole del fatto che i carichi penali che le sue idee politiche gli avevano procurato non erano stati completamente cancellati, realizzò diversi calcoli per il progetto Sovietico di armi atomiche, ma alla morte di Stalin che avvenne nel 1953, festeggiò ballando e rifiutò la prosecuzione del lavoro, non ritenendolo più necessario alla sua incolumità. Il culto post-bellico della scienza contribuì al riconoscimento dei suoi meriti.

Landau ricevette molti riconoscimenti internazionali al suo lavoro. Venne eletto nel 1951 alla Reale Accademia Danese delle Scienze, nel 1956 all'Accademia Olandese, nel 1959 alla Società Britannica di

Fisica e nel 1960 alla Royal Society di Londra. Sempre nel 1960 divenne membro dell'Accademia Nazionale delle Scienze statunitense e dell'Accademia Americana delle Arti e delle Scienze. Nel 1960 ricevette il Fritz London Prize e la Max Planck Medal.

Il 7 gennaio 1962 Landau fu coinvolto in un incidente d'auto in cui riportò undici fratture e un trauma cranico, a seguito del quale restò in coma per sei mesi. Diverse volte i medici lo dichiararono clinicamente morto ma incredibilmente Landau riprendeva conoscenza. Tuttavia, sebbene per molti versi ritornò alla normalità, non riuscì più a realizzare lavoro creativo. Sempre nel 1962 egli ricevette il premio Nobel *“per le sue teorie pionieristiche sulla materia condensata, specialmente sull'elio liquido”*.

Naturalmente non partecipò alla cerimonia di premiazione e non tenne la lezione magistrale; durante il banchetto, il 10 dicembre, fu Belokhvoostikov, ambasciatore dell'Unione Sovietica in Svezia, a tenere un breve discorso:

*“Sire, Madame, Altesses Royales, Excellences, Mesdames et Messieurs, c'est pour moi un grand honneur que d'avoir à transmettre à l'Académie Royale des Sciences de Suède, au nom du professeur et académicien Lev Davidovich Landau, qui se trouve malheureusement empêché pour*

*raison de santé d'assister à cette solennité, sa profonde gratitude pour le grand hommage rendu à ses travaux par l'attribution du prix Nobel de physique pour 1962.*

*M. Lev Landau, brillant physicien et fondateur de la théorie des corps condensés, a ainsi rejoint, à juste titre, la pléiade russe des lauréats Nobel du domaine de la recherche scientifique, parmi lesquels nous trouvons les noms de ses prédécesseurs Ilja Metchnikov, Ivan Pavlov, Nikolaj Semenov, Pavel Cerenkov, Igor Tamm et Ilja Frank.*

*Monsieur Landau m'a prié de dire qu'il considère son prix Nobel comme un hommage rendu non seulement à ses propres travaux, mais aussi aux réalisations d'autres chercheurs soviétiques qui ont collaboré avec lui, hommage qui s'adresse également à l'œuvre accomplie par la science soviétique toute entière.*

*Permettez-moi, Mesdames et Messieurs, d'exprimer la conviction que l'attribution du prix Nobel à Monsieur Lev Davidovic Landau contribuera à développer plus encore l'intime coopération scientifique qui existe entre les chercheurs soviétiques et leurs collègues de Suède ou d'ailleurs”.*

Landau morì sei anni dopo, senza essersi mai completamente ripreso. Fu un uomo dalle qualità straordinarie, ma che resta sostanzialmente un enigma.

Possedeva un entusiasmo e un talento che attraeva gli studenti, mantenendo anche a 50 anni l'atteggiamento del ragazzo terribile che fu. Landau era solito classificare tutto; nella graduatoria dei fisici, da 1 (migliore) a 5 (peggiore); Albert Einstein era classificato 0.5, Bohr, Heisenberg, Dirac, Schrödinger e altri erano nella prima classe. Per un lungo periodo si classificò nella 2.5 per promuoversi in seguito alla 2. Si racconta che una targa sulla porta del suo ufficio di Kharkov dicesse: “Lev Landau. Attenzione: morde!”. Era di una ferocia incredibile nella critica, tuttavia tutti coloro che lo hanno conosciuto a fondo, Niels Bohr per primo, concordano sul fatto che dietro la sua spigolosità c'era un notevole dose di calore umano e autoironia, visto che era solito spiegare come il proprio nome, letto alla francese, volesse dire *l'âne Dau* cioè: l'asino Dau.

#### APPROFONDIMENTI

- Alexandre Dorozynski *“The Man They Wouldn't Let Die”* Secker & Warburg (1965)
- Anna Livanova *“Landau: A Great Physicist and Teacher”* Pergamon Press(1980)
- Gennadii Efimovich Gorelik *“The top secret life of Lev Landau”* Scientific American pp.72-77 (Agosto 1997)
- Fabio Toscano *“Il fisico che visse due volte. I giorni straordinari di Lev Landau, genio sovietico”* Sironi (2008)

## MEDICINA E MATEMATICA

### Il contributo di Alessandro Chiabrera (1940-1999)

Franco Bistolfi

L.D. in Radiologia e in Radiobiologia

#### Introduzione

È opinione diffusa che Medicina e Matematica siano fra loro incompatibili, in quanto l'esattezza e il rigore dei metodi matematici sembrano poco adatti ad esprimere quei mutevoli fenomeni che caratterizzano lo stato di salute e di malattia, con i quali si confronta la *medicina clinica*.

Tuttavia, nelle specialità cliniche ad alto contenuto tecnologico, quali la Radiologia e la Medicina Nucleare nei loro diversi rami diagnostici e terapeutici, la matematica è presente - con gradi diversi di complessità - nel quotidiano contatto col malato. Ne abbiamo una chiarissima dimostrazione nell'ottimo volume di L.A.W. Kemp "A Students' Radiological Mathematics" (Blackwell Scientific Publications, Oxford 1951).

Se poi consideriamo la *medicina sperimentale*, impegnata a creare i supporti scientifici per la medicina clinica, la presenza e il ruolo della matematica si fanno sempre più importanti e il medico ricercatore dovrà avere buone basi di matematica oltre che di chimica, fisica, biologia e patologia generale.

Pensando a tutto ciò, mi è sembrato interessante ricordare quanto Stefano Bistolfi, allievo di Vittorio Maragliano, scriveva nella prefazione al suo "Studio Geometrico dell'Immagine Roentgen" (Zanichelli, 1934)<sup>(1)</sup>:

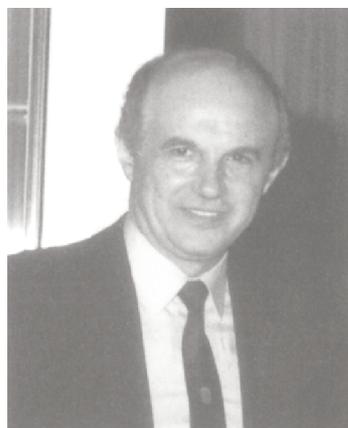
"So benissimo che ben poco in medicina si può condensare in formule matematiche... ma si deve pur dire che la medicina, in quanto riassume l'applicazione e lo studio di tutte le leggi fisiche e chimiche, non dovrebbe essere in realtà che matematica, e della più astrusa; siamo noi che non riusciamo a cogliere e a definire le innumerevoli *variabili* che determinano la *funzione* normale o patologicamente deviata, che non possiamo afferrare tutte le incognite di quel complicatissimo *sistema di equazioni*, che è il *malato*. E dobbiamo quasi sempre trovare altre vie - non meno geniali, ma certo meno esatte - al nostro ragionamento."

Il senso profetico di queste parole sembra trovare riscontro nella produzione scientifica di Alessandro Chiabrera, professore presso la Facoltà di Ingegneria dell'Università di Genova prematuramente scomparso nel 1999, ma sempre vivo nel nostro ricordo anche per merito del volume "Alessandro Chiabrera. Scritti scelti.", curato da Bruno Bianco ed Ermanno Di Zitti <sup>(2)</sup>.

Degli oltre 60 lavori selezionati per quel volume, circa la metà sono dedicati ad argomenti connessi col bioelettromagnetismo. Vi si legge, tra l'altro, che "disegnare modelli fisici di sistemi biologici, che descrivano i



Stefano Bistolfi  
1892-1958



Alessandro Chiabrera  
1940-1999

processi biologici per mezzo di un insieme di relazioni matematiche è una tecnica estesamente impiegata, oggi” (3). E ancora: che i modelli stessi dovranno basarsi su ipotesi semplificatrici, anche trascurando molte variabili fisiche, con lo scopo di ottenere un numero di equazioni e variabili di facile uso, che permettano di modellare processi biofisici poco conosciuti per mezzo di parametri fenomenologici ragionevoli (3).

Chiabrera e coll. (4) ricordano inoltre che è necessario identificare in un biosistema quelle popolazioni di elementi appartenenti alla stessa classe (ad es. cellule, ioni dello stesso tipo, etc.), assegnando a ciascuna popolazione un compartimento, in modo che i corrispondenti rapporti di continuità diventino le equazioni di stato del biosistema. Si studieranno, infine, le variazioni dinamiche verificantisi in ciascun compartimento ad opera di tassi di produzione e di scomparsa, da intendersi rispettivamente come flussi microscopici di input e output.

Ecco, allora, che l’auspicio di un radiologo degli anni ‘30 viene oggi a realizzarsi, almeno a livello di alcuni processi biologici elementari, anche ad opera di uno scienziato appartenente al mondo della Ingegneria Biofisica ed Elettronica insieme con i suoi collaboratori\*\*, molti dei quali suoi allievi.

## Recensione

Dei lavori pubblicati nel volume in oggetto ricorderemo soltanto quelli maggiormente espressivi delle strette connessioni fra le energie elettromagnetiche non ionizzanti e alcuni fenomeni biologici di interesse medico.

Da essi emerge in primo luogo l’ampio uso delle tecniche di laboratorio necessarie per lo studio delle cellule viventi.

La *microscopia a contrasto di fase* (5), che sfrutta le non-uniformità spaziali dell’indice di rifrazione trasformandole in differenze di intensità dell’immagine, soprattutto se potenziata da sistemi di analisi automatica dell’immagine, si rivela un potente mezzo di studio delle cellule viventi. Si sono così potute valutare, ad es., le variazioni volumetriche del nucleo cellulare (contrazione, rigonfiamento) sotto l’effetto di concentrazioni variabili di ioni  $Mg^{++}$  (6).

La *micrografia elettronica computerizzata* abbinata alla tecnica “freeze etching” ha portato grandi risultati nello studio della membrana del nucleo cellulare e dei pori nucleari (7).

La *citometria automatizzata di flusso a fluorescenza* con opportuni coloranti (8,9,10) e la *citometria automatizzata statica ad immagini di assorbimento* previa colorazione di Feulgen (11,12) consentono lo studio quantitativo del DNA nucleare e delle variazioni conformazionali della cromatina in situ.

\*\* I numerosi collaboratori di A. Chiabrera appartenevano al DIBE (Dipartimento di Ingegneria Biofisica ed Elettronica dell’Università di Genova) e ad altri Istituti Universitari e scientifici italiani e stranieri, che qui elenchiamo a dimostrazione della varietà di settori medici, fisici e ingegneristici coinvolti in questa intrigante visione della moderna medicina.

- 1) Istituto di Chimica, Centro Interdipartimentale per l’Ingegneria dei Materiali, Università di Genova.
- 2) Istituto di Anatomia, Università di Bologna.
- 3) Istituto di Farmacologia, Università di Genova.
- 4) Cattedra di Clinica Medica II, Università di Genova.
- 5) Laboratorio di Circuiti Elettronici del CNR, Genova.
- 6) Istituto di Ingegneria Elettrica, Università di Cagliari.
- 7) Division of Biophysics, Temple University Health Sciences Center, Philadelphia, Pennsylvania.
- 8) Department of Orthopaedics, Mount Sinai School of Medicine, New York, NY.
- 9) Department of Electrical Engineering, Columbia University, New York, NY.
- 10) Orthopaedic Surgery Department, Brugmann University Hospital, Interdisciplinary Center of Bone Biomechanics, Brussels Free University, Brussels, Belgium.
- 11) Department of Oral Biology, University of Connecticut Health Center, Farmington, CT.
- 12) Bioelectrochemistry Laboratory, Orthopaedic Research Labor. College of Physicians and Surgeons, Columbia University, New York, NY.

Con queste tecniche, Chiabrera e coll. hanno potuto dimostrare lo svolgimento della cromatina superavvolta durante la dedifferenziazione degli eritrociti di rana sotto l'azione di deboli campi e.m. simili a quelli usati con successo nel campo dell'osteogenesi clinica.

Questo effetto, da intendersi come *riattivazione elettrochimica di cellule quiescenti*, unitamente all'aumentata sintesi del DNA in cellule di osteosarcoma di ratto in coltura sotto campi elettrici sinusoidali di 60 Hz <sup>(13)</sup>, può avere importanti risvolti in campo oncologico sperimentale ed epidemiologico. Tuttavia, perché la riattivazione elettrochimica di cellule quiescenti possa diventare un processo ben controllabile sarà necessario, secondo gli autori <sup>(14)</sup>, analizzare la criticità della forma d'onda, l'importanza delle componenti magnetiche AC e DC e l'esistenza di altri possibili meccanismi d'azione, oltre a quello più ampiamente studiato dell'interferenza del campo e.m. con la dinamica di legame fra ligandi e recettori.

Lo studio delle *caratteristiche elettriche di strutture cellulari e subcellulari* occupa diversi lavori, direttamente o indirettamente correlati con la membrana cellulare, grande protagonista alla base di fenomeni biologici fondamentali quali ricezione ed elaborazione di segnali extra-cellulari, interazioni fra cellule vicine, riconoscimento di elementi estranei e reazioni immunologiche, fagocitosi, scambi di vario tipo con l'ambiente.

In luce biochimica, la membrana cellulare è classicamente vista come una struttura biplanare di pochi nm in spessore, formata da molecole fosfolipidiche in palizzata e macromolecole proteiche in vario assetto spaziale rispetto alla palizzata stessa. In luce biofisica <sup>(15,16,17)</sup>, i fosfolipidi diventano dipoli elettrici distribuiti in "celle elementari" contenenti un numero finito di "subdomini", ciascuno dei quali corrisponde a una singola molecola lipidica. Configurazione ordinata di dipoli elettrici che conferisce alla membrana proprietà ferroelettriche, cui si correlano sia le interazioni a corto e a lungo range fra i dipoli stessi che la sensibilità della membrana ai campi elettromagnetici esterni.

Sui rapporti fra *dimensioni delle biostrutture e linearità/non-linearità delle loro caratteristiche dielettriche* ( $\sigma$  e  $\epsilon_r$ ) e *biochimiche* abbiamo un interessante lavoro <sup>(18)</sup> nel quale

i tessuti biologici sono rappresentati in un modello insiemistico di costituenti lineari e non-lineari, a creare una rete tridimensionale e parcellizzata di celle di materia vivente aventi caratteristiche proprie, sia dal punto di vista biochimico che elettromagnetico. Si può in tal modo arrivare dalla conduttanza non-lineare delle singole celle a una conduttanza costante e isotropica dell'insieme macroscopico, così spiegandosi come non sia incompatibile la caratterizzazione elettrica quasi-lineare dei tessuti macroscopici con la non-linearità della maggior parte dei processi biochimici endocellulari.

Un particolare aspetto biofisico della membrana cellulare è quello delle *cavità intramolecolari* nelle grandi molecole proteiche di membrana funzionanti da recettori di ligandi ionizzati (ioni, ormoni e anticorpi). In queste cavità e nelle loro strette vicinanze vi sono campi elettrici molto elevati ( $10^8$  V/m) e a rapidissima caduta entro distanze nanometriche. Secondo Chiabrera e coll. <sup>(19)</sup> questi campi endogeni possono indurre per dielettroforesi uno spostamento di molecole dipolari di acqua, cui consegue una diminuzione di viscosità e permittività in seno alla cavità recettoriale, con variazioni correlate del tasso di legame dei ligandi ionizzati. Gli autori, infatti, hanno individuato una relazione fra campo E, permittività locale  $\epsilon_r$  e densità dell'acqua che spiega la *repulsione dielettroforetica* delle molecole di acqua da una cavità recettoriale carica e il verificarsi di tassi di legame ligando-recettore molto più alti che in acqua libera.

L'effetto *microelettroforetico* dovuto ai campi elettrici di bassa frequenza, influenzando a sua volta la distanza fra i ligandi carichi e i recettori viene a ridurre la vita media del complesso ligando-recettore cui può conseguire, ad es., l'attenuazione delle proprietà mitogeniche delle lectine <sup>(20)</sup>.

L'esistenza dei campi elettrici all'interno di cavità nelle molecole recettoriali va inoltre vista insieme con l'effetto di campi elettrici e magnetici esogeni agenti su messaggeri dotati di carica in prossimità del rispettivo recettore. Ed anche su questo argomento Bianco, Chiabrera e coll. <sup>(21)</sup> hanno sviluppato un modello matematico applicabile a segnali esogeni nel range di frequenze 0-10 MHz, per intensità di campo elettrico AC inferiori a 10 V/m e intensità di induzione

magnetica (AC e/o DC) inferiori a 10 mT (100 gauss). Modello applicabile a diversi processi biochimici, quali il legame di ioni, lectine e ormoni ed anche a processi di trasporto, quale il moto di uno ione in un canale di membrana.

L'intensa attività di ricerca di Chiabrera e coll. sull'influenza dei campi e.m. di bassa frequenza e bassa intensità *sul legame ligando-recettore* ha motivazioni cliniche e finalità biofisiche di sicuro interesse fisico-medico. Fra le prime, la dimostrata attività rigenerativa dei campi ELF non solo per le fratture a lenta consolidazione, ma anche per lesioni distrofiche e post traumatiche sia cutanee che di nervi periferici. Fra le seconde, la necessità di comprendere in che modo lo stimolo fisico possa tradursi nel segnale biochimico che dà inizio all'effetto biologico e - da ultimo - al risultato clinico.

Ciò comporta in primo luogo una approfondita conoscenza delle caratteristiche strutturali e funzionali della membrana cellulare <sup>(22)</sup> sottese alla dinamica del legame ligando-recettore ed infine la scelta di modelli fisico-matematici atti a rappresentare fenomeni di lunga portata biologica ma che si svolgono su scala nanometrica e subnanometrica. Inevitabile, quindi, l'approccio quantistico all'analisi del processo bioelettochimico <sup>(23,24,25,26,27)</sup> con un linguaggio matematico riservato agli specialisti.

Gli effetti sul legame ligando-recettore sono stati studiati da Chiabrera anche per le *onde a radiofrequenza* <sup>(28,29)</sup> in considerazione della rapida crescita della esposizione e.m. dovuta allo sviluppo dei sistemi di comunicazione multimediali personali. Dicono infatti gli autori <sup>(28)</sup> che se la "root mean square intensity" del campo elettrico ambientale dovesse continuare a crescere di un fattore 10 ogni 10 anni, si verificherebbe il rapido raggiungimento di livelli di esposizione della popolazione nell'ordine dei 100 V/m.

Ricordiamo infine uno degli ultimi lavori di Chiabrera e coll. <sup>(30)</sup> relativo alla efficacia bioelettochimica di una *esposizione acustica di bassa intensità* sul legame di ligandi. Vi si dimostra che anche un campo acustico esogeno di bassa intensità può modificare significativamente la probabilità di legame, agendo in modo tempo-variabile sul campo elettrico endogeno del recettore. Processo sicuramente attivo in diversi fenomeni biologici

spontanei ed anche sfruttabile in terapia.

I lavori di Alessandro Chiabrera, qui soltanto sfiorati in maniera estremamente riduttiva al puro scopo di segnalarne l'esistenza agli studiosi, meritano da parte di questi una lettura attenta, proprio per il loro approccio analitico-matematico a problemi biologici pur noti ma non pienamente spiegati nel loro intimo meccanismo.

Quanto al cammino ancora da percorrere prima di poter affrontare "quel complicatissimo sistema di equazioni che è il malato" <sup>(1)</sup>, esso ci si presenta come una strada in salita, lunga e intricata. Non è tuttavia da escludersi che grazie alla stretta sinergia di più competenze specialistiche l'integrazione fra medicina e matematica possa condurci, se non proprio a quel difficile obiettivo finale, almeno a risultati di grande portata scientifica in alcuni settori della medicina clinica, come già dimostrano le *applicazioni della biomeccanica* allo studio dell'apparato cardio-vascolare, gastro-intestinale, respiratorio, fonatorio e dell'apparato scheletrico <sup>(31)</sup>, nonché il grande sviluppo editoriale, accademico e didattico attualmente raggiunto dalla ingegneria biomedica.

### Bibliografia

- 1) Bistolfi S. Studio Geometrico dell'Immagine Roentgen. Vol. di VI-222 pag. Zanichelli Editore, Bologna 1934.
- 2) Bianco B, Di Zitti E (eds.). "Alessandro Chiabrera. Scritti scelti". Vol. di 690 pag. Università degli Studi di Genova, Dipartimento di Ingegneria Biofisica ed Elettronica. Genova Arti Grafiche Litoprint 2000.
- 3) Barilati G, Chiabrera A e Ridella S. Thermodynamic constraints on leukocyte kinetics in the blood. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics* 3: 1-14, 1976.
- 4) Chiabrera A, Grattarola M, Vernazza G e Viviani R. Bioelectrochemical system models, electromagnetic interactions and noise. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics* 5: 97-115, 1978
- 5) Beltrame F, Bianco B, Chiabrera A. Automated analysis of living cells through the quantitative use of automated phase contrast microscopy. *Cell Biophysics* 6: 1984
- 6) Grattarola M, Carlo P, Giannetti G, Finollo R, Viviani R, Chiabrera A. Laser flow measurements of scattering and fluorescence from cell nuclei in the presence of increasing Mg<sup>++</sup> concentrations. *Biophys J* 47: 461-468, 1985

- 7) Nicolini C, Vernazza G, Chiabrera A, Maraldi IN, Capitani S. Nuclear pores and interphase chromatin: high-resolution image analysis and freeze etching. *J Cell Sci* 72: 75-87, 1984
- 8) Chiabrera A, Hinsenkamp M, Pilla AA, Ryaby J, Ponta D, Belmont A, Beltrame F, Grattarola M, Nicolini C. Cytofluorometry of electromagnetically controlled cell dedifferentiation. *The J of Histochem and Cytochem*, 27(n.1): 375-381, 1979
- 9) Beltrame F, Chiabrera A, Grattarola M, Guerini P, Parodi G, Ponta D, Vernazza G, Viviani R. Electromagnetic control of cell functions. *Alta Frequenza XLIX* (2): 101-114, 1980
- 10) Beltrame F, Chiabrera A, Grattarola M, Guerini P, Parodi G, Ponta D, Vernazza G, Viviani R. Re-evaluation of acridine orange stain for flow cytometry. I - Application to electrochemically induced chromatin reactivation. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics* 8: 387-404, 1981
- 11) Chiabrera A, Viviani R, Parodi G, Vernazza G, Hinsenkamp M, Pilla AA, Ryaby J, Beltrame F, Grattarola M, Nicolini G. Automated absorption image cytometry of electromagnetically exposed frog erythrocytes. *Cytometry* 1(1): 1980
- 12) Beltrame F, Chiabrera A, Giannetti G, Grattarola M, Parodi G, Ponta D, Vernazza G, Viviani R. Re-evaluation of Feulgen stain for image cytometry. Part II. Application to electrochemically induced chromatin reactivation. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics* 9: 645-662, 1982
- 13) Nods M, Johnson DE, Chiabrera A, Rodan GA. Effect of electric current on DNA synthesis in rat osteosarcoma cells: dependence on conditions that influence cell growth. *J Orthopaed Res* 5: 253-260, 1987
- 14) Grattarola M, Chiabrera A, Viviani R, Parodi G. Interactions between weak electromagnetic fields and biosystems: a summary of nine years of research. *Journal of Bioelectricity*, 4(1): 211-225, 1985
- 15) Parodi M, Cincotti S, Chiabrera A. A continuous model of the interactions among electric dipoles. *Journal of Electrostatics*, 26: 47-64, 1991
- 16) Cincotti S, Parodi M, Chiabrera A. Modelling the influence of electrodes on a liquid monolayer. *Sensors and Actuators B*, 7: 419-423, 1992
- 17) Cincotti S, Parodi M, Chiabrera A. Surface organization of dipole monolayers. *Journal of Molecular Liquids*. 51: 89-113, 1992
- 18) Bianco B, Chiabrera A, Giordano S. DC-ELF characterization of random mixtures of piecewise nonlinear media. *Bioelectromagnetics*, 21: 145-149, 2000
- 19) Chiabrera A, Morro A, Parodi M. Water concentration and dielectric permittivity in molecular crevices. *Il Nuovo Cimento*, 11 D, n.7, 1989
- 20) Chiabrera A, Grattarola M, Viviani R. Interaction between electromagnetic fields and cells: microelectrophoretic effect on ligands and surface receptors. *Bioelectromagnetics*, 5: 173-191, 1984
- 21) Bianco B, Chiabrera A, Morro A, Parodi M. Effects of magnetic exposure on ions in electric fields. *Ferroelectrics*, 86: 159-168, 1988
- 22) Chiabrera A, Rodan GA. The effect of electromagnetic fields on receptor-ligand interaction: a theoretical analysis. *Journal of Bioelectricity*, 3(3): 509-521, 1984
- 23) Bianco B, Chiabrera A. From the Langevin-Lorentz to the Zeeman model of electromagnetic effects on ligand-receptor binding. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics*, 28: 355-365, 1992
- 24) Chiabrera A, Bianco B, Tommasi T, Moggia E. Langevin-Lorentz and Zeeman-Stark models of bioelectromagnetic effects. *Acta Pharmacologica*, 42: 315-322, 1992
- 25) Chiabrera A, Bianco B, Moggia E. Effects of life times on ligand binding modelled by the density operator. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics*, 30: 35-42, 1993
- 26) Chiabrera A, Bianco B, Moggia E, Tommasi T. Interaction mechanism between electromagnetic fields and ion absorption, endogenous forces and collision frequency. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics*, 35: 33-37, 1994
- 27) Moggia E, Chiabrera A, Bianco B. Fokker-Planck analysis of the Langevin-Lorentz equation: Application to ligand-receptor binding under electromagnetic exposure. *J Appl Phys*, 82(9): 1997
- 28) Bianco B, Chiabrera A, Moggia E, Tommasi T. Enhancement of the interaction between low-intensity R.F. e.m. fields and ligand binding due to cell basal metabolism. *Wireless Networks*, 3: 477-487, 1997
- 29) Chiabrera A, Bianco B, Moggia E, Kaufman JJ. Zeeman-Stark modelling of the RF EMF interaction with ligand binding. *Bioelectromagnetics*, 21: 312-324, 2000
- 30) Tommasi T, Chiabrera A, Bianco B, Kaufman JJ. Bioelectrochemical effectiveness of low intensity acoustic exposure on ligand binding. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics*, 44: 215-225, 1998
- 31) Bistolfi F. Biomeccanica e meccanobiologia cellulare. In Bistolfi F. "Suoni e Vibrazioni sull'Uomo. Rischio Beneficio". Omicron Ed., Genova 2004, pag.105-112

## Point/Counterpoint: rubrica di Medical Physics

Rassegna a cura di Fabrizio Levrero

*Servizio di Fisica Sanitaria*

*Azienda Ospedaliera Universitaria S. Martino - Genova*

**Le tecniche di radioterapia guidata da immagini che utilizzano fasci di energie dell'ordine dei kV, risultano migliori di quelle che utilizzano energie dell'ordine dei MV**

*Med. Phys. 34 (12), Dicembre 2007*

La radioterapia guidata da immagini comporta tecniche di visualizzazione delle strutture di interesse allo scopo di pianificare adeguatamente il trattamento e di controllare l'aderenza a quanto prescritto. Diventa sempre più diffuso l'utilizzo di sistemi di localizzazione che utilizzano fotoni X dell'ordine dei MV generati direttamente dall'acceleratore lineare utilizzato per il trattamento o fasci X convenzionali da apparecchiature RX ausiliarie. È evidente che le immagini ottenute con i fasci meno energetici presentano caratteristiche di contrasto dei tessuti tali da renderle di qualità superiore, tuttavia c'è chi osserva che soltanto utilizzando il fascio ad alta energia prodotto dall'acceleratore riusciamo a ricalcare la geometria del trattamento.

Sostiene l'argomentazione del titolo Lei Xing, Professore Associato e Direttore di Ricerca nel dipartimento di Radio-oncologia all'Università di Stanford. Egli puntualizza che la scelta da fare è quella di avere la migliore qualità di immagine in modo da realizzare la migliore qualità di terapia. Il debole contrasto tra i tessuti che si ottiene con le immagini da fasci ad alta energia non è in grado di stabilire una controeazione efficace all'ottimizzazione del trattamento, senza contare l'elevata dose ai tessuti sani del paziente che ne deriva. Addirittura, nella filosofia di appaiare il massimo di qualità su entrambi i fronti (immagine e trattamento) l'autore arriva a preconizzare una macchina ibrida che accorpi un acceleratore lineare a una risonanza magnetica.

Contro la tesi del titolo interviene Jenghwa Chang, membro associato del Dipartimento di Fisica Medica allo *Sloan-Kettering Cancer Center* di New York. Egli ammette che la qualità delle immagini da fasci di alta energia non può competere con quella delle

immagini generate con fotoni a energie del kV, tuttavia cita diversi miglioramenti tecnologici che riguardano sia la qualità delle immagini sia la dose al paziente. Secondo la sua opinione l'aspetto più critico del controllo di qualità del trattamento è l'accuratezza geometrica del riposizionamento del paziente; poter utilizzare un isocentro unico per il trattamento e le immagini-guida costituisce quindi un vantaggio tale da compensare la minore qualità delle immagini.

**I limiti di esposizione per i soccorritori che intervengono nelle emergenze nucleari dovrebbero essere identici ai limiti superiori per i lavoratori esposti**

*Med. Phys. 35 (1), Gennaio 2008*

L'incidente al reattore di Chernobyl ha focalizzato l'attenzione del mondo intero sui gravi rischi che vengono corsi dalle persone che fronteggiano le emergenze. Molti di loro durante le operazioni ricevettero dosi altamente al di sopra dei limiti per i lavoratori esposti e come conseguenza una trentina sono morti per effetti deterministici e diverse centinaia rischiano di morire di cancro radioindotto. Il tema della discussione è se i limiti di dose che vengono stabiliti per i lavoratori esposti debbano valere anche per le squadre che intervengono durante un'emergenza.

Per la tesi del titolo interviene RH Kitchen, fisico in Radio-oncologia all'*Aurora BayCare Medical Center* a Green Bay (WI). Ella cita il Direttore del *Radiation Emergency Assistance Center / Training Site* di Oak Ridge (TN), il quale afferma che tra i 2000 casi di incidente avvenuti nel mondo negli ultimi 60 anni e registrati dal Centro, non ci sono casi di soccorritori che abbiano ricevuto esposizioni o contaminazioni significative durante le operazioni negli incidenti radiologici o nucleari. L'autrice ammette comunque che è difficile stabilire i rischi sanitari dei soccorritori a causa dell'elevata disomogeneità dell'esposizione. L'esempio più eclatante è quello di Chernobyl, che è stato definito dall'IAEA "l'incidente più grave nella storia dell'indu-

stria nucleare”; 200000 lavoratori sono stati impiegati per contenere la contaminazione e la dose media a persona è stata di 100 mSv. Sindromi acute da radiazioni sono state segnalate in 134 casi, e 28 persone sono morte. La realtà è che di fronte a un'emergenza del genere siamo nella tragica situazione di dover fare un bilancio tra quanti soccorritori hanno perso la vita per salvare un elevatissimo numero di persone: una condizione assimilabile ad altri casi di soccorso quali gli incendi, in cui talvolta i vigili del fuoco perdono la propria vita per salvarne un numero molto superiore.

Di parere opposto è invece EG Hendee, Direttore Fisico in Radio-oncologia al *Waukesha Memorial Hospital* (WI), coordinatore del gruppo AAPM sugli incidenti da radiazioni. Egli cita una frase del giuramento dei vigili del fuoco statunitensi: “Non permetterò mai che i miei sentimenti personali o il mio rischio individuale, mi distolgano dai miei doveri di vigile del fuoco”. In una situazione in cui si è i primi a fronteggiare l'emergenza c'è poco tempo per cercare di capire quali siano le esposizioni cui i soccorritori sono sottoposti. Chiaramente i principi di minimizzare il tempo di permanenza, massimizzare la distanza e impiegare quanto più possibile le schermature individuali devono sempre essere adottati, ma non possiamo dimenticare di essere in una situazione difficile, in cui probabilmente anche rischi diversi coesistono con quello radiologico/nucleare. I limiti consueti (50 mSv/anno, 100 mSv in cinque anni) sono ragionevoli per lavoratori sottoposti regolarmente per tutta la loro vita lavorativa alle radiazioni. Se le esposizioni sono altamente infrequenti, le linee guida dell'IAEA raccomandano un limite di esposizione di 1 Sv per azioni salva-vita e 0.5 Sv per azioni atte a prevenire effetti particolarmente gravi.

**La TC a fascio conico supererà la tomosintesi nella diagnostica della mammella e nella definizione dei tumori**

*Med. Phys.* 35 (2), Febbraio 2008

I recenti sviluppi della tomografia a fascio conico e della tomosintesi fanno pensare che

la diagnosi mammografica passerà dalle immagini planari alle immagini tomografiche. Entrambe le tecniche offrono vantaggi rispetto alla mammografia tradizionale, e quale tra le due riuscirà ad affermarsi maggiormente è il tema del dibattito attuale.

A favore dell'affermazione del titolo interviene A. Karellas, Professore di Radiologia alla *Medical School* dell'Università del Massachusetts a Worcester. I principi della tomosintesi digitale della mammella (DBT) e della tomografia computerizzata mammografica dedicata (DBTC) sono noti da tempo, tuttavia è solo con gli ultimi sviluppi tecnologici dei rivelatori flat panel che queste tecniche possono realmente essere implementate. Naturalmente anche la mammografia planare ha beneficiato dello stesso progresso tecnologico, ma la possibilità di avere immagini tomografiche o addirittura tridimensionali, costituisce un vantaggio enorme, specialmente in caso di mammelle dense o impiantate. Tra i due approcci è evidente che la DBTC ha il vantaggio di una reale tomografia isotropa, senza necessità di compressione della mammella.

Per l'opinione contraria scrive J Lo, *Assistant Professor* di Radiologia e Ingegneria Biomedica alla *Duke University* di Durham (NC). Egli è convinto che sarà la tomosintesi e non la TC dedicata a soppiantare la mammografia planare. Innanzi tutto si tratta di una tecnologia che può essere implementata modificando gli attuali mammografi digitali; inoltre presenta il vantaggio di mantenere l'elevatissima risoluzione sul piano parallelo al compressore e di avere nella direzione ortogonale una risoluzione accettabile, dell'ordine di 1 mm. La tomografia dedicata evita la compressione ma richiede un posizionamento prono della paziente, con conseguente allungamento dei tempi di esecuzione dell'esame. Bisogna inoltre considerare che passare alla tomografia dedicata significa cambiare completamente il punto di vista del senologo che referta le immagini, mentre la tomosintesi mantiene sostanzialmente le stesse proiezioni della mammografia tradizionale.

## GE HEALTHCARE PRESENTA SIGNA MR750 IL NUOVO SISTEMA DI RISONANZA MAGNETICA 3.0T

*Una rivoluzionaria tecnologia con innovative applicazioni e aumentate capacità cliniche a disposizione dei radiologi.*

GE Healthcare ha annunciato di aver ricevuto l'approvazione dal comitato statunitense FDA ("Food and Drug Administration") del nuovo sistema di risonanza magnetica (RM) 3.0T, ultima generazione di prodotto della famiglia di risonanze magnetiche di GE Healthcare. Il nuovo Signa® MR750 3.0T è stato ufficialmente presentato al congresso mondiale di Toronto "International Society of Magnetic Resonance in Medicine", il 5 Maggio 2008.

Equipaggiato con i più potenti gradienti del mercato, una nuova interfaccia utente intuitiva e di facile utilizzo e con l'avanzato sistema "Thermal Management System", **Signa MR750 è in grado di raggiungere il 60% in più di copertura anatomica e risoluzione spaziale a parità di tempo, rispetto ai prodotti precedenti. La nuova RM permette anche di acquisire immagini fino a cinque volte più velocemente rispetto a generazioni precedenti, aumentando la possibilità di applicazioni avanzate, tra cui esami del fegato routinari in 15 minuti ed esami completi della mammella in solo due sequenze.**

Signa MR750 è stato studiato con una nuovissima generazione di trasmissione di radiofrequenza (RF), in grado di aumentare le prestazioni fino al 17% in più. Inoltre, include un esclusivo sistema GE "Optical RF Technology", che aggiunge un rapporto segnale-rumore maggiore del 27% rispetto a sistemi precedenti.

La catena di ricezione ottica, quando è combinata con l'uso di bobine ad alta densità di canali, assicura una perfetta detezione del segnale di ricezione e di analisi dei dati. Per assicurarsi che l'approccio alta densità di canali sia sempre mantenuto, l'architettura del Signa MR750 garantisce la simultaneità d'acquisizione dei dati ed è modulabile fino a 128 canali.

### **Capacità di imaging rivoluzionario grazie al nuovo "parallel imaging technique"**

Allo scopo di migliorare l'imaging del total body con la RM 3.0T, Signa MR750 ha sviluppato una nuova tecnica di "parallel imaging" chiamata **ARC™** (Auto Calibrating Reconstruction for Cartesian imaging). **Oltre a ridurre drasticamente l'esposizione alla radiofrequenza dei pazienti durante l'esame (SAR - Specific Absorption Rate), la tecnica ARC™ migliora l'imaging addominale grazie a:**

- Auto-calibrazione della sequenza per evitare di raccogliere la mappa di sensibilità esterna della bobina
- Maggiore libertà di scelta dei campi di vista
- Velocità di ricostruzione per scansioni multifasiche (esami dinamici dopo mezzo di contrasto)
- Semplificazione della programmazione dello studio

Per migliorare l'imaging dell'addome con la risonanza magnetica 3.0T, il nuovo Signa MR750 include rivoluzionarie tecniche di acquisizione dati che permettono di operare più efficientemente ed espandere la diagnostica in applicazioni avanzate tra cui:

### **LAVA-IDEAL™**

È una sequenza d'acquisizione a doppio tempo di eco che supera i limiti delle attuali tecniche disponibili sul mercato. Questa tecnica d'acquisizione è tridimensionale e dedicata allo studio dell'intero addome in una singola apnea. LAVA-IDEAL ha la capacità di produrre quattro immagini con contrasto diverso in un'unica scansione. Con queste nuove applicazioni 3.0T, i radiologi potranno ora completare un esame del fegato in soli 15 minuti.

### **VIBRANT-IDEAL™**

È una nuova tecnica di acquisizione dati dedicata all'esame della mammella, che associa un'eccellente soppressione del grasso ed un'altissima risoluzione spaziale. VIBRANT-IDEAL è in grado di acquisire tempi di eco molto rapidi in e fuori fase e mantenere i tempi di scansione considerevolmente bassi. È una sequenza d'acquisizione ottimizzata con un rapporto segnale rumore (SNR) molto elevato, con la capacità di prescrivere spessori di strato molto sottili per un'alta risoluzione spaziale.

### **PROPELLER 2.0**

Permette di acquisire immagini senza artefatti da movimento paziente. La nuova versione di PROPELLER 2.0 ha implementato la tecnica "No Phase Wrap" (NPW), che permette l'acquisizione in tutti i piani spaziali: sagittale, coronale ed assiale.

Data la forte domanda da parte dei clienti ed in merito alle aumentate capacità cliniche, Signa MR750 è stato studiato con il principale scopo di semplificare il suo utilizzo, per permettere una migliore produttività. Con questo in mente, il sistema racchiude soluzioni efficaci e funzionali, come un nuovo letto porta paziente che può essere sganciato e comodamente portato fuori dalla stanza magnete per una migliore operatività e sicurezza per il paziente.

Signa MR750 ha inoltre la caratteristica di velocizzare ed automatizzare l'esame del paziente con il concetto "touch and go protocols". Semplicemente toccando la parte anatomica del paziente che si vuole esaminare, il lettino scorre portando il paziente nell'area ottimale da visualizzare, attivando automaticamente il protocollo desiderato ed avviando la scansione.

Nel loro insieme queste caratteristiche d'ottimizzazione di interfaccia operatore, riducono i tempi di scansione paziente di almeno 71% ed i numeri d'iterazioni con il sistema del 68%.

"Gli utilizzatori RM ci dicono che vorrebbero essere in grado di poter fare applicazioni cliniche avanzate, come un esame completo del fegato in 15 minuti, routine fMRI con paradigmi e attivazioni più corte e un esame completo della mammella in solo due acquisizioni. Inoltre, devono essere in grado di ottenere la massima riproducibilità tra un esame e l'altro in modo semplice e veloce ogni volta" questo è il commento di David Handler, General Manager del Global MR Marketing. "Signa MR750 è un concentrato di altissima tecnologia che può essere usato in modo molto semplice, così che i medici possono focalizzarsi al meglio sui pazienti."

Milano, 23 maggio 2008

COMUNICA S.r.l. - Tel. 02.7531047 – ufficiostampa@comunicacm.it