

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Convegno nazionale
Strumenti di lavoro
in radioterapia con fasci ad intensità modulata**

**Istituto Superiore di Sanità
Roma, 20 dicembre 2004**

Atti a cura di
Barbara Caccia e Maurizio Mattia
Dipartimento di Tecnologie e Salute

ISSN 1123-3117

**Rapporti ISTISAN
05/14**

Istituto Superiore di Sanità

Convegno nazionale. Strumenti di lavoro in radioterapia con fasci ad intensità modulata. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 20 dicembre 2004.

Atti a cura di Barbara Caccia e Maurizio Mattia
2005, v, 59 p. Rapporti ISTISAN 05/14

Nel convegno è stata presentata una panoramica dell'esperienza italiana nell'utilizzo della radioterapia con fasci ad intensità modulata (*Intensity Modulated Radiation Therapy*, IMRT). Sono stati presentati e discussi i risultati di un gruppo di lavoro a carattere nazionale che ha raccolto molti dei fisici coinvolti in attività di ricerca e di applicazioni cliniche della IMRT. Una sessione è stata dedicata alla presentazione di nuovi argomenti di interesse per la ricerca nell'ambito della fisica medica che costituiscono uno stimolo per lo sviluppo di attività di ricerca per la comunità scientifica che si occupa di IMRT.

Parole chiave: Radioterapia, IMRT

Istituto Superiore di Sanità

National conference. Working in intensity modulated radiation therapy. Istituto Superiore di Sanità. Rome, December 20, 2004.

Proceedings edited by Barbara Caccia and Maurizio Mattia
2005, v, 59 p. Rapporti ISTISAN 05/14 (in Italian)

A general survey of the national experience in Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT) was presented. Results of a national working group of physicist involved in research and practical implementation of IMRT technique was discussed, raising a debate among scientific community interested to the usage of advanced radiotherapeutical techniques. A session was devoted to the presentation of new topics in IMRT research to be approached in the next future.

Key words: Radiotherapy, IMRT

Si ringrazia Franca Grisanti e Stefano Valentini per la preziosa collaborazione nell'organizzazione del Convegno. La redazione di questo documento è stata possibile grazie all'efficiente lavoro di Franca Grisanti.

Per informazioni su questo documento scrivere a: barbara.caccia@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro, Sara Modigliani e Sandra Salinetti*
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

© Istituto Superiore di Sanità 2005

INDICE

Elenco dei relatori e moderatori e relative affiliazioni	iii
Elenco delle SIGLE	v
Introduzione	1
Gruppi di lavoro AIFM-IMRT: illustrazione degli obiettivi raggiunti <i>Mauro Iori</i>	3
Radioterapia con intensità modulata: definizioni delle tecniche e aspetti dosimetrici <i>Luigi Tana, Mauro Iori, Laura Masi, Carlo Raymondi, Gabriella Pasquali</i>	7
Commissioning di un sistema radioterapeutico con fasci ad intensità modulata <i>Marta Paiusco, Cristina Garibaldi, Tiziana Malatesta, Laura Masi, Gianluca Montanari, Giancarlo Zonca</i>	14
Controlli di qualità sul paziente <i>Fabrizio Banci Buonamici, Giovanna Benecchi, Sara Broggi, Antonella Bufacchi, Gabriele Capelli, Stefania Cora, Emanuele Pignoli</i>	18
Immagini multimodali in radioterapia con fasci ad intensità modulata <i>Giuseppe Scielzo, Anna Lisa Angelini, Sara Bresciani, Stéphane Chauvie, Stefania Cora, Marco Dominietto, Andrea Ferri, Paolo Francescon, Eva Gino, Barbara Ghedi, Mauro Iori, Gianfranco Loi, Stefania Maggi, Fabrizio Romani</i>	22
Algoritmi di calcolo e metodi Monte Carlo <i>Barbara Caccia, Claudio Andenna, Stéphane Chauvie, Stefania Cora, Maurizio Mattia, Carmine Zicari</i>	26
Modellizzazione radiobiologica e relazione dose-risposta <i>Marcello Benassi, Simona Marzi, Ruggero Ruggeri, Giuseppe Sceni, Stefania Cora</i>	31
Confronto tra sistemi di verifica 2D <i>Roberto Cirio, Fabrizio Banci Buonamici, Luisa Begnozzi, Marcello Benassi, Marta Bucciolini, Antonella Bufacchi, Stefania Cora, Stefania Delle Canne, Giacomo Cuttone, Marco Donetti, Elena Garelli, Cristina Garibaldi, Simona Giordanengo, Mauro Iori, Eugenia Madon, Tiziana Malatesta, Flavio Marchetto, Simona Marzi, Marta Paiusco, Iolanda Valeria Patti, Cristiana Peroni, Maria Gabriella Sabini, Anna Sardo, Michele Stasi, Lucia Maria Valastro</i>	35
Esperienze e prospettive nella ricerca clinica nella radioterapia con fasci ad intensità modulata <i>Marcello Benassi, Simona Marzi, Lidia Strigari, Giorgio Arcangeli</i>	41
Prospettive future e nuove potenzialità della radioterapia con fasci ad intensità modulata <i>Claudio Fiorino, Sara Broggi</i>	46

APPENDICE

Contributi liberi

Sviluppo di una piattaforma computazionale per calcolo Monte Carlo in radioterapia <i>Emiliano Spezi, Andrea Ferri, Carlo Bergamini</i>	53
Verifica dosimetrica dei trattamenti radioterapici ad intensità modulata: confronto tra software dedicati <i>Manuela Lualdi, Valeria Casanova Borca, Paola Catuzzo, Emanuele Pignoli, Santi Tofani, Giancarlo Zonca</i>	54
Sviluppo di un software home-made per il confronto della distribuzione di dose per piani di cura IMRT <i>Claudio Andenna, Marcello Benassi, Barbara Caccia, Simona Marzi, Carmine Zicari</i>	55
Caratterizzazione e utilizzo di una nuova pellicola per dosimetria in IMRT <i>Christian Fiandra, Riccardo Ragona, Umberto Ricardi</i>	56
Un nuovo metodo per la verifica dei piani IMRT basato sull'utilizzo dei file dynalog <i>Giuseppe Iaccarino, Marcello Benassi</i>	57
Dosimetria portale mediante array di dosimetri tarati <i>Angelo Piermattei, Savino Cilla, Pietro Viola, Andrea Fidanzio, Luigi Azario</i>	58
Ipossia acuta e <i>image-guided dose-boosting</i> ai sottovolumi ipossici tumorali <i>Ruggero Ruggieri, Stefania Naccarato, Giuseppe Sceni</i>	59

ELENCO DEI RELATORI E MODERATORI E RELATIVE AFFILIAZIONI

Fabrizio BANCİ BUONAMICI	<i>Struttura Organizzativa Dipartimentale Fisica Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze</i>
Marcello BENASSI	<i>Laboratorio di Fisica Medica, Istituto Regina Elena, Roma</i>
Sara BROGGI	<i>Fisica Sanitaria, Ospedale San Raffaele, Milano</i>
Barbara CACCIA	<i>Dipartimento di Tecnologie e Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma</i>
Roberto CIRIO	<i>Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, Torino</i>
Leopoldo CONTE	<i>Servizio di Fisica Sanitaria, Ospedale di Circolo, Varese</i>
Stefania CORA	<i>Unità Operativa di Fisica Sanitaria Ospedale "S.Bortolo", Vicenza</i>
Luca COZZI	<i>Servizio di Radioterapia e Medicina Nucleare, Ospedale S. Giovanni, Bellinzona</i>
Claudio FIORINO	<i>Fisica Sanitaria, Ospedale San Raffaele, Milano</i>
Cristina GARIBALDI	<i>Servizio di Fisica Sanitaria Istituto Europeo di Oncologia, Milano</i>
Mauro IORI	<i>Servizio di Fisica Sanitaria, Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia</i>
Simona MARZI	<i>Laboratorio di Fisica Medica, Istituto Regina Elena, Roma</i>
Ruggero RUGGIERI	<i>Servizio di Fisica Sanitaria Azienda Ospedaliera Bianchi Melacrino Morelli, Reggio Calabria</i>
Giuseppe SCENI	<i>Servizio di Fisica Sanitaria Azienda Ospedaliera Bianchi Melacrino Morelli, Reggio Calabria</i>
Giuseppe SCIELZO	<i>Azienda Sanitaria Ospedaliera, Ordine Mauriziano, Torino</i>
Luigi TANA	<i>Unità Operativa Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa</i>

ELENCO DELLE SIGLE

3D-CRT	Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy (radioterapia conformazionale tridimensionale)
BEV	Beam Eye View
BTV	Biological Tumor Volume
CD-arc	Conformal Dynamic arc technique
CT	Computed Tomography (tomografia computerizzata)
CTV	Clinical Tumor Volume (volume del tumore clinico)
dMLC	Dynamic MLC (MLC dinamico)
DRR	Dose Reconstructed Radiography (dose della radiografia ricostruita)
DVH	Dose Volume Hystogram (istogramma dose-volume)
EPID	Electronic Portal Imaging Device
FDG	FluoroDeossiGlucosio
fMRI	Functional MRI (risonanza magnetica funzionale)
GTV	Gross Tumor Volume
IGRT	Image-Guided Radiation Therapy (radioterapia guidata dall'immagine)
IMAT	Intensity Modulated Arc Therapy (arco terapia con modulazione del fascio)
IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy (radioterapia con fasci ad intensità modulata)
IP	Inverse Planning
kVCT	kilo Volt CT
MLC	Multi Leaf Collimator (collimatore multilamellare)
MRI	Magnetic Resonance Imaging (immagini di risonanza magnetica)
MVCT	Mega Volt Computed Tomography
NMR	Nuclear Magnetic Resonance (risonanza magnetica nucleare)
NTCP	Normal Tissue Complication Probability (probabilità di complicazioni sui tessuti normali)
OAR	Organ at Risk (organo a rischio)
PET	Positron Emission Tomography (tomografia ad emissione di positroni)
PTV	Planned Tumor Volume (volume del tumore pianificato)
QA	Quality Assurance
RMN	Risonanza Magnetica Nucleare
RT	RadioTherapy (radioterapia)
sMLC	Static Multi Leaf Collimator
SPECT	Single Photon Emission Computed Tomography (Tomografia computerizzata a emissione di fotoni singoli)
SSD	Source Skin Distance (Distanza sorgente-superficie)
TCP	Tumor Control Probability (probabilità di controllo del tumore)
TPS	Treatment Planning System (sistema per piani di trattamento)
UM	Unità Monitor

INTRODUZIONE

L'Istituto Superiore di Sanità si è sempre impegnato nella ricerca e nello sviluppo delle tematiche relative all'uso medico delle radiazioni. Le attività di ricerca e i progetti condotti nel Dipartimento di Tecnologie e Salute e, precedentemente, nel Laboratorio di Fisica, hanno contribuito al dibattito scientifico nazionale e internazionale sull'utilizzo delle radiazioni per la terapia dei tumori. L'attenzione verso i nuovi sviluppi tecnologici, che consentono approcci terapeutici più promettenti per la tutela della salute umana, permette la crescita di competenze e la messa a punto di strumenti necessari per un uso ottimale e appropriato delle nuove tecnologie radioterapeutiche.

La radioterapia con fasci ad intensità modulata (*Intensity Modulated Radiation Therapy*, IMRT) rappresenta una delle più avanzate e promettenti tecniche di radioterapia oncologica. La possibilità di conformare il rilascio di dose terapeutica alla geometria, anche molto complessa, di una massa tumorale consente di salvaguardare in modo ottimale i tessuti sani adiacenti al tumore riducendo quindi la probabilità di complicanze e aumentando la probabilità di riuscita del trattamento.

Scopo di questo convegno è stato il tentativo di fornire una panoramica delle problematiche sia di ricerca che di utilizzo pratico della IMRT in Italia. I contributi presentati nel corso di questa giornata sono stati il prodotto del lavoro svolto in circa 33 strutture, tra Servizi di fisica sanitaria, Dipartimenti di radioterapia e Centri di ricerca che in Italia si occupano di radioterapia con fasci ad intensità modulata.

Hanno partecipato ai lavori del convegno sia i centri ospedalieri che già applicano questa metodologia di cura su pazienti oncologici sia gruppi che, volendo iniziare ad utilizzare questa tecnica, stanno studiando per affrontarne la complessità. Infine sono stati presenti i gruppi di ricerca che desiderano collaborare su progetti di interesse comune e condividere attività di ricerca già consolidate i cui risultati possono essere un valido aiuto per un miglior utilizzo delle tecniche radioterapeutiche avanzate.

La presenza di questa larga comunità ha garantito il raggiungimento dell'obiettivo della giornata di convegno, presentando una buona panoramica, sicuramente non esaustiva, di quanto si sta facendo o si vuole fare in Italia sull'utilizzo e lo sviluppo degli "strumenti di lavoro" che ci consentono di utilizzare la radioterapia con fasci ad intensità modulata.

Sono stati presentati i risultati del lavoro condotto, su sollecitazione dell'Associazione Italiana di Fisica in Medicina (AIFM), su tutti gli aspetti legati all'utilizzo delle tecniche con fasci modulati: dalle definizioni generali della tecnica alle implicazioni di tipo radiobiologico. I contributi presentati tendono ad evidenziare gli argomenti che necessitano ancora di attività di ricerca.

La relazione di Mauro Iori, fisico medico che in questi anni ha coordinato il gruppo di lavoro sull'IMRT dell'AIFM, ha illustrato le varie fasi di questa attività e gli obiettivi raggiunti tramite la formazione di sottogruppi di lavoro specializzati sugli argomenti ritenuti fondamentali per le problematiche inerenti all'uso della IMRT.

I coordinatori dei sottogruppi hanno esposto e discusso il contributo sui vari argomenti trattati: dall'uso della modellistica radiobiologica nei trattamenti con tecnica IMRT alle problematiche inerenti all'uso delle immagini cliniche, dalle questioni dosimetriche all'uso di sistemi di calcolo avanzato per la valutazione della distribuzione di dose nel paziente.

Due relazioni di tipo più generale sono state dedicate ad aspetti di particolare interesse: una sintesi delle esperienze e prospettive cliniche dell'IMRT e una relazione sulle prospettive fisiche

e sulle nuove potenzialità dell'IMRT. Queste presentazioni hanno fornito spunti per una riflessione sugli obiettivi di ricerca e sviluppo in questo settore della radioterapia oncologica.

Per consentire la massima partecipazione a questo evento è stata inserita una sessione con contributi liberi moderata da Luca Cozzi, fisico medico del Servizio di Radioterapia dell'Ospedale S. Giovanni di Bellinzona e da Claudio Fiorino, fisico medico della Fisica Sanitaria dell'Ospedale San Raffaele di Milano, in cui sono state selezionate 8 presentazioni, su argomenti che potessero rappresentare uno stimolo per la formazione di collaborazioni e iniziative di ricerca, di cui si riporta l'abstract in Appendice.

In questo rapporto abbiamo raccolto i contributi che ci sono pervenuti, ritenendo che potessero costituire una base di partenza per ulteriori discussioni e approfondimenti.

GRUPPI DI LAVORO AIFM-IMRT: ILLUSTRAZIONE DEGLI OBIETTIVI RAGGIUNTI

Mauro Iori

Servizio di Fisica Sanitaria, Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia

Introduzione

Nell'ultimo decennio la radioterapia, quella branca della medicina che si dedica alla cura dei tumori utilizzando sorgenti di radiazioni ionizzanti, ha subito un processo di innovazione e di sviluppo tecnologico talmente rapido e profondo da ampliare sensibilmente il livello di conoscenza e di competenze richiesto agli operatori del settore. Numerosi sono i dispositivi e le nuove apparecchiature introdotte clinicamente nei Servizi di Radioterapia, e molte le problematiche inerenti la fisica, l'assicurazione di qualità, la radiobiologia, l'*imaging* multimodale e l'informatizzazione che i Fisici specialisti, in qualità di Esperti in Fisica medica che devono predisporre le procedure per la valutazione delle dosi somministrate ai pazienti e verificarne la corretta applicazione, si sono trovati ad affrontare nel corso di pochi anni.

Dalle terapie conformazionali (*Three-Dimensional-Conformal RadioTherapy*, 3D-CRT), che sono state introdotte agli inizi degli anni novanta e che sono considerate come il goal standard della radioterapia, si è passati a tecniche di trattamento con fascio modulato (*Intensity Modulated Radiation Therapy*, IMRT), attivate clinicamente in Italia agli inizi del 2001, significativamente più complesse e onerose della 3D-CRT, per poi arrivare a terapie radianti guidate dall'immagine (*Image-Guided Radiation Therapy*, IGRT), anche in questo caso già presenti sul nostro territorio nazionale dal 2004, che richiedono ulteriori sforzi in termini di competenze e risorse dedicate.

In un tale scenario è facile comprendere come l'Associazione Italiana di Fisica Medica (AIFM), cioè l'associazione dei Fisici medici specialisti operanti nel campo della medicina e della biologia, abbia sentito l'esigenza di costituire, durante un consiglio direttivo tenutosi a Bologna nel settembre del 2001, un primo gruppo di studio che si occupasse delle problematiche inerenti le tecniche di radioterapia conformazionale.

Sebbene fino a quel momento non fosse stato predisposto un documento AIFM con le linee guida di tipo fisico per l'applicazione di trattamenti 3D-CRT, la costituzione di un gruppo di lavoro misto, di Fisici sanitari e Medici radioterapisti, seppur in fase embrionale, presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) con la finalità di stendere linee guida congiunte sull'argomento, unitamente all'esigenza di creare uno spazio di discussione e di confronto sulle nuove modalità di trattamento, oltre all'urgenza di fornire alcune indicazioni, seppur iniziali, sulle problematiche e le procedure da seguire per attivare queste nuove terapie conformazionali, convinsero il gruppo di lavoro ad indirizzare i propri sforzi verso l'argomento IMRT.

Con questo obiettivo, e su mandato dell'Associazione, si è costituito a Reggio Emilia nel gennaio del 2002 il 1° gruppo di lavoro AIFM-IMRT, che ha visto coinvolti quei Centri ospedalieri nei quali venivano già eseguiti clinicamente trattamenti con fasci modulati o che erano in una fase avanzata di caratterizzazione dosimetrica della metodica.

Finalità e attività del 1° gruppo di studio IMRT-AIFM

L'attività del 1° gruppo di studio si è focalizzata principalmente sull'individuazione delle criticità nelle procedure di validazione clinica dei sistemi IMRT e IMAT (*Intensity Modulated Arc Therapy*) commerciali, iniziando dai test di accettazione, arrivando alle problematiche del *planning*, fino agli aspetti di verifica dosimetrica, e/o di assicurazione di qualità, dei piani di trattamento con fasci modulati. Le riflessioni effettuate, alla luce di una prima revisione della letteratura scientifica, sono state convogliate in un elaborato scritto "Elementi di RadioTerapia con Intensità Modulata (IMRT)" (1-5) che racchiude buona parte delle difficoltà incontrate lungo il percorso di applicazione della IMRT, e che tenta di fornire alcune prime indicazioni e suggerimenti ricavati dalle esperienze dei Centri che per primi avevano attivato tali metodiche. Gli argomenti discussi e ritenuti più significativi sono trattati in paragrafi e suddivisi per argomenti:

1. Radioterapia con intensità modulata: aspetti generali.
2. Test di minima sul modulo di *Inverse Planning*.
3. Strumentazione di misura per IMRT.
4. Fantocci dosimetrici commerciali per IMRT.
5. *Commissioning* di un sistema IMRT *Sliding Window*.
6. Caratterizzazione di un MLC per IMRT *step-and-shoot*.
7. Validazione dosimetrica dei piani di trattamento modulati.
8. Problematiche di pianificazione inversa.
9. Problematiche legate alla definizione dei volumi in IMRT.
10. Controlli di qualità di minima per un sistema IMRT.
11. Caratteristiche degli MLC commerciali.
12. Software commerciali per *Inverse Planning*.

Questo primo Rapporto AIFM, preparato in lingua italiana, è stato inserito, suddiviso per paragrafi, in alcuni numeri (1-5) del periodico "Fisica in Medicina" pubblicati nel corso del 2003.

Come secondo obiettivo, il gruppo di studio ha creduto opportuno organizzare un corso di formazione che affrontasse i molteplici aspetti e le problematiche, sia di tipo fisico-dosimetrico, che clinico-radiobiologico, connessi con l'attivazione di terapie a modulazione d'intensità. Nel novembre del 2002 a Como, presso la sede della Scuola superiore di Fisica in medicina dell'AIFM, è stato pertanto realizzato un primo corso per Fisici sanitari e Medici radioterapisti, della durata di tre giornate, sulle "Metodiche radioterapiche con fasci modulati: IMRT, IMAT. Problematiche fisiche, cliniche e radiobiologiche per l'applicazione in campo clinico". Le presentazioni tenute al corso, disponibili su CD-Rom, possono essere richieste direttamente all'AIFM.

Finalità e attività del 2° gruppo di studio IMRT-AIFM

Vista l'ampia diffusione clinica delle tecniche di modulazione d'intensità, valutato il grande interesse della comunità dei Fisici sanitari italiani sull'argomento, ben sapendo che l'attività espletata dal 1° gruppo di studio non poteva dirsi esaustiva sugli aspetti connessi alla IMRT, e consapevole della necessità di realizzare una linea guida preliminare sull'attivazione delle metodiche con fasci modulati, l'AIFM ha ritenuto opportuno attivare un secondo gruppo di studio sull'argomento. A Reggio Emilia nel gennaio 2003 si è ufficialmente costituito il 2° gruppo AIFM che ha individuato come temi e campi di interesse i seguenti argomenti: gli

aspetti dosimetrici, i controlli di qualità sul paziente, gli approcci computazionali, l'utilizzo delle immagini multimodali, la modellizzazione radiobiologica e la relazione dose risposta per questa tipologia di terapie. Nei primi mesi del 2004 è stato inoltre realizzato un primo interconfronto dosimetrico tra i Centri ospedalieri italiani che applicavano trattamenti con modulazione d'intensità, utilizzando i vari sistemi commerciali 2D presenti sul mercato.

Componendo il materiale prodotto dalle varie sottocommissioni è stata preparata una prima bozza dell'elaborato "Linea guida sugli aspetti fisico-dosimetrici della IMRT". Questo secondo Rapporto sulla IMRT è attualmente in fase di revisione. Anticipando le nuove indicazioni dell'Associazione, l'elaborato è stato preparato in lingua inglese, e gli argomenti di cui tratta sono sintetizzabili come segue:

1. Definizioni e aspetti dosimetrici dell'IMRT.
2. *Commissioning* di sistema IMRT.
3. Assicurazione di qualità per il paziente.
4. *Imaging* multi-modali per IMRT.
5. Calcolo della dose e ottimizzazione: aspetti computazionali.
6. Aspetti radiobiologici negli IMRT.
7. Confronto di strumenti di verifica 2D.

La realizzazione di questi due documenti, e in particolare del secondo Report AIFM, che cerca di fornire alcune linee guida preliminari sull'attivazione e sulla validazione dosimetrica delle metodiche IMRT, come pure di introdurre brevemente alcuni aspetti ad essa interconnessi quali la radiobiologia e l'*imaging* multimodale, sono da ritenersi sia utili strumenti di lavoro per i Fisici sanitari che operano nel settore della radioterapia, sia un punto di partenza per attivare o consolidare un confronto scientifico interdisciplinare con le varie associazioni di professionisti coinvolti nella IMRT.

Da ultima è stato preparata una bozza di tariffario per le prestazioni dei Servizi di Fisica Sanitaria relativamente alle attività connesse con la radioterapia e la IMRT, proposta che è attualmente in fase di studio e discussione presso l'Assessorato della Regione Emilia-Romagna.

Prospettive e sviluppi futuri

Entrambi i due gruppi di studio, sin dalla loro iniziale costituzione, hanno sentito l'esigenza di coinvolgere la componente Medica della radioterapia per confrontarsi sulle molte implicazioni di tipo clinico che gli aspetti di fisica, radiobiologia e *imaging* multimodale connessi alla IMRT potevano generare. Si è creato pertanto uno spazio di studio e discussione con il complementare gruppo IMRT dell'Associazione Italiana di Radioterapia Oncologica (AIRO), e si ritiene auspicabile e necessario estendere questa esperienza anche ad altre Associazioni scientifiche come quelle dei Tecnici sanitari di radiologia medica (AITRO: Associazione Italiana Tecnici sanitari di Radioterapia Oncologica e fisica sanitaria), i Medici nucleari (AIMN: Associazione Italiana di Medicina Nucleare ed *imaging* molecolare) e i Medici radiologi (SIRM: Società Italiana di Radiologia Medica). In questo ambito e con queste finalità sarebbe opportuno fosse costituito un terzo gruppo di studio AIFM che continuasse, portando a compimento, queste ulteriori fasi dell'attività.

Alcuni dei campi di studio e confronto comune, oltre ad un maggior approfondimento in ambito AIFM dei nuovi dispositivi e/o modalità di erogazione/verifica dei trattamenti IMRT, possono essere schematizzati in: nuove modalità di definizione dei volumi di trattamento, nuovi frazionamenti e indicatori radiobiologici, standardizzazione delle modalità di trattamento per alcuni distretti anatomici (prostata, mammella e capo-collo), standardizzazione delle procedure

di prescrizione della dose, nuove applicazioni dell'*imaging* nei trattamenti guidati dall'immagine (IGRT), nuove modalità di valutazione degli effetti dei trattamenti radioterapici.

Come completamento del processo di formazione iniziato nel 2002 sulle tematiche attinenti la modulazione d'intensità, è in fase di studio la proposta di un secondo corso sulla IMRT e sulla IGRT presso la Scuola superiore di Fisica medica dell'AIFM, da tenersi a fine 2005 o inizio 2006.

Si ritiene utile, nell'ambito di una fattiva collaborazione tra le varie Associazioni Scientifiche dei professionisti coinvolti nella IMRT, e alla luce di una maggiore esperienza, sia fisica che clinica, oggi presente in questo ambito sul territorio nazionale, proporre all'Istituto Superiore di Sanità (ISS) la costituzione di un gruppo di lavoro interdisciplinare con l'obiettivo di stendere Linee Guida congiunte sull'argomento della radioterapia a modulazione d'intensità.

Bibliografia

1. Gruppo di lavoro dell'AIFM sull'IMRT. La radioterapia con Intensità Modulata (IMRT). Capitolo 1. *Fisica in Medicina* 2003;1:28-58.
2. Gruppo di lavoro dell'AIFM sull'IMRT. La radioterapia con Intensità Modulata (IMRT). Capitolo 5. *Fisica in Medicina* 2002;3:271-6.
3. Gruppo di lavoro dell'AIFM sull'IMRT. La radioterapia con Intensità Modulata (IMRT). Capitoli 2,4,6,7. *Fisica in Medicina* 2003;2:176-202.
4. Gruppo di lavoro dell'AIFM sull'IMRT. La radioterapia con Intensità Modulata (IMRT). Capitoli 8-12. *Fisica in Medicina* 2003;3:253-77.
5. Paiusco M, Iori M, Ricci S, Lamborizio M, Borasi G. *Commissioning* di un sistema IMRT. *Fisica in Medicina* 2002;3:271-6.

RADIOTERAPIA CON INTENSITÀ MODULATA: DEFINIZIONI DELLE TECNICHE E ASPETTI DOSIMETRICI

Luigi Tana (a)*, Mauro Iori (b), Laura Masi (c), Carlo Raymondi (d), Gabriella Pasquali (e)
(a) UO Fisica Sanitaria, Sez. Fisica Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana, Pisa
(b) Dipartimento di Fisica Medica, Ospedale S.Maria Nuova, Reggio Emilia
(c) UO Radiobiologia Clinica Università di Firenze casa di cura S. Chiara, Firenze
(d) UO Fisica Sanitaria, Policlinico Monteluce, Perugia
(e) Servizio di Fisica Sanitaria, Fondazione S. Maugeri, Pavia

Definizione di IMRT

La maggioranza dei lavori presenti in letteratura, nel definire la tecnica di IMRT (*Intensity Modulated Radiation Therapy*), convergono su due principali caratteristiche: la prima legata alla modalità di esecuzione e l'altra legata alle curve di dose ottenibili (1-4). Esse si possono riassumere nei seguenti due punti:

- 1) La IMRT è una forma evoluta della radioterapia conformazionale (*Three-Dimensional-Conformal RadioTherapy*, 3D-CRT) che aggiunge alla conformazione geometrica effettuata sul target, la modulazione in fluenza (1-4); questa si determina generalmente attraverso l'uso di software specifici di pianificazione indicati con il termine di *inverse planning* (1). La fluenza viene ottimizzata, per ogni fascio, sui differenti spessori di target visti nella proiezione bidimensionale del campo (BEV, *Beam Eye View*), tenendo conto dei vincoli di dose e dose-volume definiti all'interno del modulo di pianificazione inversa.
- 2) La caratteristica fondamentale che la distingue dalle altre tecniche conformazionali è la possibilità di ottenere distribuzioni di dose con una forma concava, invece della tipica forma convessa ottenibile senza modulare la fluenza dei campi. Quindi non solo si conforma la distribuzione delle dosi elevate alla forma del target, ma si conformano anche le basse dosi alle strutture a rischio (4).

Tecniche utilizzate per la realizzazione della IMRT

Le tecniche di esecuzione si possono suddividere sostanzialmente in due categorie: statica, effettuata utilizzando campi statici, cioè con stativo (*gantry*) fisso; rotazionale, effettuata con arco terapia, cioè con *gantry* in movimento (2,4).

Della prima categoria fanno parte tutte le modalità di irradiazione effettuate con sequenze di campi multipli statici conformati: SMLC-IMRT o *segmental IMRT* (*step-and-shoot* e *stop-and-shoot* sono sinonimi) e le tecniche statiche con *MultiLeaf Collimator* (MLC) dinamico: DMLC-IMRT o *dynamic IMRT* (*Sliding Window*, *sweeping variable gap*).

La tecnica *segmental IMRT* mantenendo fissa la direzione del fascio (*gantry* fisso), realizza la modulazione erogando una sequenza di campi multipli statici (*segment* o *step*) con il fascio

* Coordinatore del gruppo di lavoro AIFM/IMRT "Definizioni per IMRT"

off nelle fasi di passaggio tra due differenti configurazioni dell'MLC (segmenti di modulazione) e così per tutte le direzioni impostate dei fasci. Per ogni configurazione dell'MLC, o segmento del campo modulato, vengono erogate le Unità Monitor (UM) calcolate dal modulo di inverse *planning*.

La tecnica *dynamic IMRT* differisce dalla precedente perché si mantiene on il fascio radiante durante l'intera movimentazione delle lamelle dell'MLC, cioè anche nelle fasi di passaggio tra le differenti configurazioni dell'MLC, sempre però mantenendo fissa la direzione del fascio.

Della seconda categoria fanno parte le tecniche rotazionali di cui la tomoterapia seriale e la tomoterapia elicoidale sono da considerarsi le tecniche di riferimento. In particolare la tomoterapia seriale è stata la prima tecnica IMRT ad arco sviluppata (5) (NOMOS Corporation) e impiegata clinicamente su paziente. Essa viene realizzata utilizzando un collimatore multilamellare a fenditura installabile su un acceleratore convenzionale: sistema MIMiC (*Multileaf Intensity Modulating Collimator*). Questo tipo di collimatore nei primi modelli era costituito da un doppio banco di 20 lamelle da 1 cm, mosse con sistema elettro-pneumatico, in grado di modulare la fluenza del fascio in modo binario. La tecnica di irradiazione può essere così sintetizzata: il collimatore ruotando una o più volte intorno al paziente a seconda della complessità della fluenza da erogare, irradia una sottile sezione dello stesso, mentre il lettino di trattamento rimane fisso durante l'irradiazione; esso viene traslato longitudinalmente per trattare la successiva sezione contigua del paziente fino a coprire l'intero volume di interesse (tomoterapia seriale). L'evoluzione di questa tecnica ha portato alla nascita della tomoterapia elicoidale (6) nella quale il lettino porta paziente viene mosso in modo continuo durante il procedere dell'irradiazione; viene realizzata con una nuova macchina sviluppata dalla TomoTherapy (www.tomotherapy.com) costituita essenzialmente da un acceleratore compatto da 6MV inserito in una meccanica simile a quella di una tomografia computerizzata (*Computed Tomography*, CT) elicoidale. Il collimatore, dello stesso tipo del MIMiC, ha dimensioni 5x40 e è costituito da 2 banchi di 32 lamelle con larghezza di 6,25 mm. Utilizzando il fascio dell'acceleratore con potenziale ridotto ad 1 MV, il sistema è in grado di acquisire immagini CT per la verifica del posizionamento del paziente, consentendo in questo modo l'applicazione di trattamenti di radioterapia guidati dall'immagine (*Image-Guided Radiation Therapy*, IGRT).

Una tecnica rotazionale simile alla tomoterapia in termini di distribuzione di dose, ma erogabile con un acceleratore lineare di tipo standard e un MLC dinamico, è stata proposta per la prima volta da Yu (7) con il nome di *Intensity Modulated Arc Therapy* (IMAT). In questa modalità di trattamento, la forma del campo radiante definita dall'MLC varia continuamente durante la rotazione del *gantry* dell'acceleratore, e la modulazione di intensità è ottenuta con archi sovrapposti, pesati in modo diverso (cioè con differente velocità di rotazione), ognuno dei quali presenta un proprio set di configurazioni delle lamelle. Contrariamente a quanto avviene per la terapia conformazionale ad arco (*Conformal Dynamic-arc technique*, CD-arc), nella IMAT l'apertura del campo definito dalle lamelle dell'MLC non copre per intero la proiezione bidimensionale (BEV) del volume tumorale irradiato (*Planning Tumor Volume*, PTV).

Per quanto riguarda la tecnica di *planning*, nello studio di fattibilità di Yu (7), l'arco è approssimato come una serie di campi fissi equispaziati (ogni 5-10°) e, tramite l'utilizzo di un *Inverse Planning* (IP), viene ottimizzato il profilo di fluenza per ogni singolo angolo del *gantry*. In modo analogo a quanto avviene per le tecniche a *gantry* fisso, queste distribuzioni bidimensionali di fluenza vengono poi scomposte (segmentate) in sottocampi di forma e dimensione differenti, ma con valori costanti della fluenza. Un arco di rotazione del *gantry* è quindi formato da una sequenza discreta di sottocampi con angoli adiacenti e fluenza costante, la cui combinazione durante l'arco genera un solo livello di fluenza; archi multipli e sovrapposti sono quindi necessari per erogare totalmente le mappe di fluenza calcolate, e il loro numero dipende dai livelli di fluenza e dalla complessità della distribuzione da irradiare. Un'ulteriore

ottimizzazione è poi indispensabile per rendere meccanicamente realizzabile la movimentazione continua delle lamelle durante l'arco.

Nelle successive applicazioni cliniche l'IMAT è stata implementata in maniera diversa e semplificata (8-11) rispetto allo studio originale di Yu, adottando essenzialmente un sistema di pianificazione diretta. Generalmente non si utilizzano mappe di fluenza ottimizzate tramite moduli di IP, ma l'operatore imposta una serie di archi sovrapposti (eventualmente non complanari) che, durante la rotazione del *gantry* e con l'ausilio di una procedura automatica di conformazione dell'MLC, sia conformano la posizione delle lamelle al BEV dell'intero target, sia schermano in diversa misura le zone del PTV dove si ha sovrapposizione con gli organi critici (OAR, *Organ At Risk*).

Il numero di archi sovrapposti necessari per ottenere una distribuzione di dose concava che avvolga la struttura critica varia secondo la complessità anatomica della zona di trattamento e è anche funzione dall'ampiezza della rotazione del *gantry*. Nel lavoro di Yu (7) viene suggerito un numero di livelli di fluenza non superiore a 5, dato confrontabile con quelli proposti in lavori pubblicati successivamente (9, 10).

Anche se attualmente non esistono IP commerciali per l'ottimizzazione dei trattamenti con tecnica IMAT, ma sono disponibili unicamente moduli che tramite un IP ottimizzano i pesi (tempi di rotazione o UM) degli archi già impostati dall'operatore (12), cominciano ad apparire in letteratura sistemi dedicati a questo tipo di pianificazione (13).

Una nuova macchina che adotta una tecnica che non rientra tra quelle finora descritte, ma in grado di ottenere risultati simili, in termini di distribuzione di dose, alla IMRT è il CyberKnife della Accuray (www accuray.com) (14). Ideato per la radiochirurgia e radioterapia stereotassica (cranica ed extra-cranica) è costituito essenzialmente da un piccolo acceleratore lineare da 6MV dotato di 12 collimatori circolari e montato su un braccio robotizzato con 6 gradi di libertà, da un dispositivo di verifica radiografica della posizione e da un sistema dedicato di *treatment planning*. Rispetto alla radiochirurgia stereotassica tradizionale, il Cyberknife introduce due importanti differenze: innanzitutto l'utilizzo di una tecnica non isocentrica che, grazie al maggior numero di gradi di libertà, consente di ottenere una buona conformazione di dose anche in target di forma molto irregolare; inoltre, grazie alla verifica radiografica della posizione, non è necessario un casco stereotassico fissato al paziente.

Il sistema utilizza un insieme prefissato di posizioni, pari a 100, poste sulla superficie di una sfera virtuale; da ciascuna posizione l'asse del fascio può essere orientato lungo 12 possibili direzioni, per un totale di 1200 differenti traiettorie utilizzabili durante il trattamento. Il sistema di *treatment planning* sfrutta un algoritmo di ottimizzazione che realizza un vero *Inverse Planning* (IP). I dati di input sono costituiti dal contorno del target e degli organi critici, dai vincoli di dose (con i relativi livelli di tolleranza) e dal numero massimo di unità monitor per ogni fascio. L'utente può intervenire a posteriori per modificare alcuni dei parametri.

Il sistema di verifica della posizione, che utilizza due rivelatori al silicio amorfo montati a lato del paziente, è basato sul confronto tra due radiogrammi ottenuti immediatamente prima dell'erogazione di ogni fascio con le immagini attese calcolate a partire dai dati CT (*Digitally Reconstructed Radiography*, DRR). È possibile effettuare la verifica radiografica facendo riferimento ai particolari anatomici del cranio (*skull tracking*) o all'immagine di tre o più reperi artificiali che devono essere inseriti in prossimità del target (*fiducial tracking*). Questo sistema è utilizzato nella radiochirurgia spinale e nelle altre applicazioni extra-craniche.

È da poco disponibile un modulo denominato "Sincrony" che consente al robot di seguire i movimenti della lesione dovuti agli atti respiratori, correlando il movimento dei *fiducial* (reperi), posti all'interno o in prossimità della lesione, con il movimento di sensori ad infrarossi posti sulla cute del paziente. Con questa tecnica si riducono notevolmente i tempi di trattamento rispetto alla tecnica del *gating* respiratorio.

Le dimensioni massime trattabili non hanno teoricamente limite, ma i tempi di trattamento si allungano per forme irregolari. Tuttavia per volumi grandi (dimensioni lineari superiori a 5-6 cm), la IMRT può essere altrettanto efficace nella capacità di conformazione della dose al volume bersaglio. Pertanto, se possibile, è opportuno confrontare caso per caso le distribuzioni di dose ottenute con le due tecniche per stabilire quella più adeguata.

Dotazione essenziale per l'esecuzione della IMRT

Tutte le tecniche suddette (ad eccezione del Cyberknife), per essere facilmente realizzabili nella pratica clinica, utilizzano un MLC. Inoltre la pianificazione del trattamento necessita di un sistema IP e di un *sequencer*. Il *sequencer* deve tradurre le intensità di fluenza determinate dal modulo di *Inverse Planning* in intensità di dose erogabile dall'MLC tenendo conto sia delle restrizioni nel movimento che della dose trasmessa e diffusa dal sistema delle lamelle. I migliori risultati si ottengono se il *sequencer* è incorporato nel modulo di ottimizzazione interattiva e non applicato successivamente all'ottimizzazione (15, 16).

Grande rilevanza nel calcolo e nell'ottimizzazione della distribuzione di dose hanno gli algoritmi di calcolo implementati ed effettivamente utilizzati nei sistemi per piani di trattamento (*Treatment Planning System, TPS*), soprattutto nella correzione per disomogeneità (fluenza del fascio primario e radiazione diffusa) e nel calcolo del trasporto degli elettroni secondari la cui importanza cresce al diminuire delle dimensioni dei fasci utilizzati. A tal fine gli aspetti da tenere in considerazione sono: 1) se l'algoritmo di correzione completa sia applicato durante il processo di ottimizzazione o soltanto alla fine del processo stesso; 2) quale sia il livello di accuratezza ottenibile nel calcolo delle UM in funzione delle dimensioni del fascio.

Nella modalità dinamica l'MLC deve essere in grado di eseguire in sequenza, in modo automatizzato e sotto il controllo di un sistema computerizzato, tutti i segmenti di modulazione, per campi di trattamento fissi oppure ad arco. Tale sistema di controllo deve essere integrato al sistema di controllo e verifica.

Maggiore importanza hanno in questo contesto tutti quegli accessori normalmente usati per i trattamenti conformazionali: sistemi opportuni di immobilizzazione, acquisizione di immagini multimodali, sistemi di verifica della posizione del paziente.

È inoltre essenziale avere fra le dotazioni dosimetriche, quelle necessarie per la misura di campi delle dimensioni di un centimetro oltre ad opportuni sistemi di verifica delle distribuzioni di dose in fantoccio.

Aspetti dosimetrici generali

La maggiore conformazione raggiungibile con le tecniche IMRT rispetto ai normali trattamenti conformazionali, trova spiegazione nei seguenti punti:

- maggior numero di gradi di libertà disponibili che permette di realizzare distribuzioni complesse di dose che si conformano strettamente ai volumi tumorali di forma irregolare, esponendo alle alte dosi volumi minori di tessuto sano;
- possibilità di compensare parzialmente la penombra del fascio e quindi di ridurre le dimensioni dei campi incrementando la fluenza ai bordi del target;
- minore influenza della direzione dei fasci sulla distribuzione di dose, che permette di modellare più adeguatamente le basse dosi intorno alle strutture critiche.

Un'ulteriore possibilità fornita dall'IMRT è rappresentata dalla facoltà di variare i gradienti di dose e la loro posizione all'interno del volume irradiato. Questo consente di erogare simultaneamente (nella stessa seduta di trattamento) una certa dose alla malattia primitiva e un'altra, più bassa, alla malattia sub-clinica o alle regioni trattate in elezione. Il vantaggio di questa strategia di trattamento (SIB, *Simultaneous Integrated Boost*) è rappresentato dalla possibilità di ottenere indici di conformazione notevolmente superiori rispetto a quanto ottenuto con le tecniche conformazionali, oltre ad un vantaggio radiobiologico rispetto alla consueta strategia del *boost* sequenziale (17).

Nella pianificazione del trattamento con IMRT, con particolare attenzione va valutata la disomogeneità di dose nel target; generalmente questa aumenta quando:

- si richiede un aumento della differenza di dose tra target e strutture a rischio adiacenti;
- la distanza tra target e strutture a rischio diminuisce;
- si richiedono distribuzioni di dose più concave;
- diminuisce il numero di fasci utilizzati.

Pertanto se l'obiettivo principale è ottenere delle distribuzioni di dose di forma concava vicino ai tessuti a rischio, allora la disomogeneità della dose nel volume del target sembra essere una conseguenza inevitabile (2, 18).

Uno degli aspetti più importanti da tener presente quando si vuole utilizzare questa metodica, è la possibilità durante il trattamento di non riuscire a coprire adeguatamente il volume bersaglio con la distribuzione di dose programmata. Il risultato sarebbe quello di sottodosare una parte del tumore oppure di incrementare la dose nel tessuto sano circostante, soprattutto in presenza di elevati gradienti di dose, vanificando il risultato del trattamento (2, 18). Nel caso della IMRT questo problema è molto più critico che per la 3D-CRT. Tale possibilità è generalmente dovuta a:

- movimento degli organi e variazioni dei volumi durante il trattamento;
- movimenti del paziente;
- corretta definizione dei volumi;
- errori di set-up del paziente.

La riuscita del trattamento radioterapico con modalità IMRT è quindi fortemente dipendente dai problemi suddetti e necessitano pertanto di una analisi approfondita che permetta la scelta dei sistemi e delle tecniche più opportune per ridurre entro limiti accettabili tali inconvenienti.

L'evoluzione delle tecniche di IGRT (*cone-beam* CT sugli attuali acceleratori), insieme alla disponibilità di nuovi dispositivi per la sincronizzazione della terapia con le fasi respiratorie, consente e/o consentirà l'estensione delle tecniche IMRT anche per quei distretti anatomici ove il vantaggio della miglior distribuzione di dose potrebbe essere vanificato dalle variazioni di set-up o dai movimenti degli organi del paziente (polmone, prostata, ecc.).

Aspetti dosimetrici: differenze fra le varie tecniche

Sia la tecnica S/DMLC (*Static/Dynamic* MLC) che la IMAT, come pure la tomoterapia, possono teoricamente essere applicate alla stessa tipologia di tumori, seppur con alcune differenze in termini di numero complessivo di UM, tempi di *beam-on*, tempi di erogazione dell'intero trattamento, conformazione finale del volume di bassa dose erogata ai tessuti sani circostanti il PTV, ecc. (19). Le tecniche rotazionali, erogando la dose da un numero elevato di porte di entrata, espongono generalmente un maggior volume di tessuto alle basse dosi (*dose bath*), riducendo il volume di tessuto esposto alle alte dosi (3, 18).

In termini di efficienza nell'erogazione del trattamento, se come termine di confronto viene considerata la durata complessiva di una seduta di terapia, la tomoterapia e la IMAT si

dimostrano attualmente leggermente superiori se come riferimento si prende una SMLC o una DMLC pianificate con numero elevato di segmenti e/o di porte di entrata.

Poiché la durata di ogni singola seduta di terapia è superiore a quella dei trattamenti convenzionali anche conformati, i problemi radiobiologici legati al recupero del danno subletale durante ogni singola frazione necessitano di attenzione e di un approfondimento ulteriore (20, 18).

Mentre le S/DMLC sembrano da preferirsi nel trattamento di volumi piccoli con alte dosi, la tomoterapia e la IMAT appaiono indicate quando si vogliono distribuire le basse dosi su di un volume più ampio come nei trattamenti dell'encefalo, o dove sono richiesti gradienti di dose elevata con ripide cadute verso l'esterno. Le tecniche rotazionali appaiono particolarmente vantaggiose quando sono utilizzate nel trattamento di tumori con volumi complessi e irregolari, le cui dimensioni sono superiori ai 3cm. Talvolta sono utilizzate in sostituzione delle tecniche stereotassiche con collimatori conici, quando questi ultimi non sono applicabili alle dimensioni e/o alla forma della lesione, o dove è necessario aggiungere alle capacità tipiche della stereotassia quelle addizionali della modulazione del fascio (IMRS, *Intensity Modulated Radio Surgery*) (21).

Occorre comunque sottolineare che, poiché in letteratura sono pochi gli studi di comparazione tra le diverse tecniche di modulazione del fascio, in particolare quelli che confrontano le modalità di erogazione a campi fissi con quelle a campi rotazionali, e poiché le Ditte produttrici di apparecchiature radianti e di sistemi di pianificazione inversa stanno facendo un enorme lavoro di semplificazione e ottimizzare dei propri dispositivi, è difficile oggi fare affermazioni precise e definitive sui reali vantaggi e/o limitazioni di ogni singola metodica.

Bibliografia

1. Intensity Modulated Radiation Therapy Collaborative Working Group. Intensity-Modulated Radiotherapy: current status and issues of interest. *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2001;51(4):880-914.
2. Ezzel GA, Galvin JM, Low DA, Palta JR, Rosen I, Sharpe MB, Xia P, Xiao Y, Xing L, Yu CX. Guidance document on delivery, treatment planning, and clinical implementation of IMRT: Report of the IMRT subcommittee of the AAPM radiation therapy committee. *Med Phys* 2003;30(8):2089-115.
3. Nutting C, Dearnaley DP, Webb S. Intensity modulated radiation therapy: A clinical review. *BJR* 2000;73(869):459-69.
4. Sternick ES, Carol MP, Grant W. Intensity Modulated Radiotherapy In: Khan FM, Potish RA (Ed.). *Treatment Planning in Radiation Therapy*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1998. p. 187-213.
5. Oldham M, Webb S. Intensity-modulated radiotherapy by means of static tomotherapy: A planning and verification Study. *Med. Phys* 1997;24 (6):827-36.
6. Mackie TR, Holmes T, Swerdloff S, Reckwerdt PJ, Deasy JO, Yang J, Paliwal B, Kinsella T. Tomotherapy: A new concept for the delivery of dynamic conformal radiotherapy. *Med Phys* 1993;20:1709-19.
7. Yu CX. Intensity-modulated arc therapy with dynamic multileaf collimation: an alternative to tomotherapy. *Phys Med Biol* 1995;40:1435-49.
8. Yu CX, Li XA, Ma L, Chen D, Naqvi S, Schepard D, Sarfaraz M, Holmes TW, Suntharalingam M, Mansfield CM. Clinical implementation of intensity-modulated arc therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:453-63.

9. Wong E, Cheen JZ, Greenland J. Intensity-modulated arc therapy simplified. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53:222-35.
10. Duthoy W, De Gersem W, Vergote K, Coghe M, Boterberg T, DE Deene Y, DE Wagter C, Van Belle S, De Neve W. Whole abdominopelvic radiotherapy (WAPRT) using intensity-modulated arc therapy (IMAT): first clinical experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57:1019-32.
11. Iori M, Paiusco M, Nahum A, Marini P, Iotti C, Polico R, Venturi A, Armaroli L, Borasi G. IMRT: the Reggio Emilia experience. 7th Biennial ESTRO meeting on physics and radiation technology for clinical radiotherapy. *Radiother Oncol* 2003;68(S62).
12. Pellegrini R. AMOA: La modulazione di dose nella tecnica di conformazionale dinamica. Atti del congresso "Radioterapia a modulazione di intensità: dalla fisica alla clinica". Bormio, 29-30 settembre 2000.
13. Earl MA, Shepard DM, Naqvi S, Li XA and Yu CX. Inverse planning for intensity-modulated arc therapy using direct aperture optimisation. *Phys Med Biol* 2003; 48: 1075-1089.
14. Adler JR, Cox RS. Preliminary clinical experience with the Cyber-Knife: image guided stereotactic radiosurgery. *Radiosurgery* 1995;1:316-26.
15. Siebers JV, Lauterbach M, Keall PJ, Mohan R. Incorporating multi-leaf collimator leaf sequencing into iterative IMRT optimization. *Med Phys* 2002;29(6):952-9.
16. Dale W, Litzenberg, Jean M, Moran, and Benedick A, Fraass. Incorporation of realistic delivery limitations into dynamic MLC treatment delivery. *Med Phys* 2002;29(5):810-20.
17. Mohan R, Wu Q, Manning M, Schmidt-Ullrich R. Radiobiological considerations in the design of fractionation strategies for intensity modulated radiation therapy of head and neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46:619-30.
18. Glatstein E. Intensity Modulated Radiation Therapy: The inverse, the converse and perverse. *Seminars in Radiation Oncology* 2002;12(3):272-81.
19. Chui CS, Chan FM, Yorke E, Spirou S, Ling CC. Delivery of intensity-modulated radiation therapy with a conventional multileaf collimator: comparison of dynamic and segmental methods. *Med Phys* 2001;28(12):2441-9.
20. Mu X, Löfroth PO, Karlsson M, Zackrisson B. The effect of fraction time in intensity modulated radiotherapy: theoretical and experimental evaluation of an optimisation problem. *Radiother Oncol* 2003;68:181-7.
21. Yin FF, Ryu S, Ajlouni M, Zhu J, Yan H, Guan H, Faber K, Rock J, Abdalhak M, Rogers L, Rosenblum M, Kim JH. A technique of intensity-modulated radiosurgery (IMRS) for spinal tumors. *Med Phys*. 2002;29(12):2815-22.

COMMISSIONING DI UN SISTEMA RADIOTERAPEUTICO CON FASCI AD INTENSITÀ MODULATA

Marta Paiusco (a)*, Cristina Garibaldi (b), Tiziana Malatesta (c), Laura Masi (d), Gianluca Montanari (e), Giancarlo Zonca (f)

(a) Servizio di Fisica Sanitaria Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia

(b) Servizio di Fisica Sanitaria Istituto Europeo di Oncologia, Milano

(c) AfaR Servizio di Fisica Sanitaria, Ospedale S. Giovanni Calibita, Isola Tiberina, Roma

(d) UO di Radiobiologia Clinica Università di Firenze Casa di cura S. Chiara Firenze, Firenze

(e) UO di Fisica Sanitaria AO "S. Gerardo", Monza

(f) UO di Fisica Sanitaria, Istituto Nazionale per lo Studio e la Cura dei Tumori, Milano

Introduzione

Gli obiettivi specifici di questa sezione sono:

- 1) descrivere alcune delle caratteristiche fondamentali del *Multi-Leaf Collimator* (MLC);
- 2) descrivere come queste caratteristiche influenzino il *commissioning* del sistema di erogazione, con riferimento alla tecnica IMRT (*Intensity Modulated Radiation Therapy*);
- 3) fornire una guida al *commissioning* di un sistema IMRT con riferimenti per ulteriori approfondimenti.

Sistema di erogazione per IMRT

Sebbene diversi siano i metodi suggeriti in letteratura per ottenere una modulazione del fascio verranno qui presi in considerazione soltanto le tecniche che fanno uso di un MLC. In particolare, ci riferiremo alla tecnica statica SMLC (*Step-and-shoot Multi Leaf Collimator*), dinamica DMLC (*Dynamic Multi Leaf Collimator*) e IMAT (*Intensity Modulated Arc Therapy*).

Caratteristiche fisiche e dosimetriche dell'MLC

La dose erogata durante un trattamento IMRT è molto sensibile alla trasmissione sia attraverso le lamelle che attraverso la giunzione di lamelle adiacenti. Ai fini della caratterizzazione dosimetrica dell'MLC nel TPS (*Treatment Planning System*), in cui generalmente è richiesto un unico valore medio di trasmissione, si consiglia di utilizzare rivelatore quale film o Camera a Ionizzazione (CI) di ampio volume sensibile, che permettano un corretto campionamento di tale parametro (1-3).

La penombra delle lamelle, nella direzione del moto, deve essere misurata con un rivelatore ad alta risoluzione spaziale come film, diodo o CI di volume sensibile inferiore a $0,02 \text{ cm}^3$ (4). Alcuni TPS utilizzano solo un parametro di caratterizzazione della penombra. In tal caso è consigliato erogare un campo a forma di diamante per comparare il valore della penombra calcolato e misurato.

* Coordinatrice gruppo di lavoro "Commissioning dell'IMRT"

La maggior parte dei TPS commerciali ignorano l'effetto *tongue and groove* durante il calcolo dosimetrico anche se, nella tecnica dinamica, il *sequencer* cerca di ridurlo. È possibile quantificare il sottodosaggio dovuto a tale effetto, dell'ordine del 20-30%, erogando sullo stesso film due campi aventi posizioni complementari delle lamelle.

Performance del sistema di erogazione

Accuratezza di posizionamento delle lamelle

Diversi lavori hanno dimostrato, qualunque sia la tecnica considerata, come un'inaccuratezza di posizionamento possa influenzare notevolmente la dose erogata (1, 5). Nella DMLC (*Dynamic MultiLeaf Collimator*), per le piccole dimensioni dei segmenti e per l'importanza dell'accuratezza del *gap* tra lamelle opposte, la precisione di posizionamento è ancora più critica. Diversi test sono stati proposti per controllare l'accuratezza di posizionamento durante la fase di *commissioning*. Alcuni di questi possono essere utilizzati in un programma di QA (*Quality Assurance*). Se nella fase di *commissioning* l'intero banco di lamelle deve essere controllato mediante una accurata valutazione di film dosimetria, in un programma di QA si può usare una camera a ionizzazione per valutare la stabilità di movimento di alcune lamelle unitamente a test che consentano una rapida analisi visiva. L'accuratezza di posizionamento dovrebbe essere verificata a diverse posizioni del *gantry* così da stabilire l'influenza della gravità (1, 6). L'errore di posizionamento aumenta all'aumentare della velocità delle lamelle, sia nella tecnica dinamica che nella IMAT, per questo, quando possibile sul TPS, si consiglia di impostare una velocità massima inferiore alla velocità limite del sistema di erogazione.

Sistema di controllo del movimento delle lamelle

La complessità della tecnica di erogazione richiede la presenza di un sistema di controllo dell'MLC. Per Varian ed Elekta il sistema controlla ad intervalli regolari la posizione delle lamelle in relazione alle Unità Monitor (UM) erogate. Se la posizione attuale si discosta da quella pianificata più del valore di tolleranza fissato, il fascio viene momentaneamente interrotto. *Beam holds-off* potrebbero verificarsi per affaticamento dei motori così come per rapide accelerazioni e decelerazioni (DMLC) (7). È opportuno, per questo, valutare l'effetto del valore di tolleranza e definirlo in modo tale da rendere il trattamento erogabile senza compromettere la correttezza dosimetrica. Si consiglia un valore della tolleranza dinamica pari a 2 mm.

Nella tecnica IMAT, la posizione delle lamelle è accoppiata direttamente alla posizione del *gantry* oltre che alle UM erogate (per ogni arco la velocità di rotazione del *gantry* e quindi la velocità della lamella sono determinate dalle UM erogate durante l'arco). Anche in tal caso, si ritiene che una tolleranza di 2 mm possa essere accettabile (8, 9).

Alcuni sistemi di controllo producono un log file in cui vengono memorizzate le deviazioni tra la posizione attuale e pianificata per ogni lamella. Questo costituisce un importante strumento per verificare la stabilità a lungo termine del sistema di erogazione oltre a consentire, in taluni casi, il calcolo della dose effettivamente erogata.

L'analisi del *log file* è suggerito per valutare l'effetto della velocità delle lamelle sull'accuratezza di posizionamento sia nella tecnica dinamica che nella IMAT (10, 11).

Stabilità della velocità delle lamelle

Nella modalità dinamica l'accuratezza della dose erogata dipende anche dall'accuratezza con cui la velocità delle lamelle è controllata (1, 5, 12). Poiché il sistema di controllo può variare

velocità e dose rate per mantenere corretta la relazione posizione tra le lamelle e le UM, si consiglia di sviluppare dei test che permettano di controllare entrambe le variabili. Ad esempio, il sistema può essere programmato in modo che un *gap* di 1 cm, definito da lamelle opposte, si muova con velocità costante coprendo un certo campo di erogazione. Variando il valore delle UM si forza il sistema di controllo a modificare il dose rate o la velocità. Si consiglia di valutare la stabilità di velocità dell'intero banco di lamelle tramite misure su pellicola: se la velocità è stabile il profilo di dose misurato è uniforme.

Durante l'erogazione in modalità dinamica le lamelle sono soggette a continue accelerazioni e decelerazioni. Tale effetto deve essere valutato utilizzando il test di stabilità delle velocità e verificando che il profilo di dose rimanga costante anche accendendo e spegnendo il fascio ripetutamente.

Nella tecnica statica, poiché vengono utilizzati campi con poche UM, è importante verificare le *performance* dell'acceleratore in tali condizioni di erogazione: omogeneità, simmetria del fascio, costanza dell'energia e costanza dell'output dell'acceleratore.

Sistema di pianificazione per IMRT

Misure e verifiche preliminari

Il *commissioning* di un sistema IMRT richiede un'accurata acquisizione dei dati dosimetrici dei campi statici: i profili del fascio devono essere misurati con un rivelatore ad elevata risoluzione spaziale (film, diodo o CI di volume sensibile inferiore a $0,02 \text{ cm}^3$) in modo da rappresentare accuratamente la penombra. Si raccomanda di verificare la dosimetria di campi piccoli, asimmetrici e posizionati *off-axis*, situazione che più si avvicina alla IMRT sia statica che dinamica. Oltre alla penombra, i parametri che caratterizzano l'MLC nel modulo di ottimizzazione sono la trasmissione e il *Dosimetric Leaf Separation* (DLS). In letteratura sono reperibili diversi metodi per la misura del DLS (1, 3).

Commissioning del sistema IMRT

La verifica dell'accuratezza dosimetrica di un sistema di pianificazione IMRT deve partire da semplici test per stabilire la correttezza dei parametri di caratterizzazione del TPS sino a test più complicati in grado di evidenziare limiti e debolezze del sistema nel generare particolari profili di fluenza (4). In letteratura sono suggeriti alcuni test per valutare la capacità del sistema di produrre diversi e rapidi gradienti in relazione alla dose prescritta in volumi adiacenti e in relazione alle dimensioni dei volumi stessi (4, 13). Successivamente, è necessario studiare una serie di piani di trattamento a più campi complanari e non coplanari, ottimizzati su PTV (*Planning Target Volume*) e OAR (*Organs At Risk*) che simulino situazioni cliniche. Per la tecnica IMAT può essere adottata una procedura analoga: il primo passo sarà la verifica di un piano ottimizzato su un volume sferico per poi analizzare il sistema in condizioni di volumi convessi. L'accuratezza del calcolo dosimetrico deve essere valutata attraverso film dosimetria, dopo aver effettuato una curva di calibrazione, unitamente alla misura della dose assoluta con CI in punti a basso gradiente di dose. A tutt'oggi, per la loro scarsa risoluzione spaziale, i sistemi di dosimetria 2D non possono sostituire, nella fase di *commissioning*, la film dosimetria. Per analizzare l'accordo tra la matrice di dose del TPS e la mappa di dose misurata su film un interessante approccio è quello della funzione γ introdotta da D. Low (14, 15).

Definire il livello di accuratezza accettabile in un piano IMRT è un argomento complesso per i diversi aspetti che la possono influenzare. È comunque ragionevole pensare che in una regione di basso gradiente l'accuratezza richiesta debba essere dell'ordine di quella di un trattamento convenzionale, ossia 2-3%.

Bibliografia

1. LoSasso T, Chui CS, Ling CC. Physical and dosimetric aspects of a multileaf collimation system used in the dynamic mode for implementing intensity modulated radiotherapy. *Med Phys* 1998;25(10):1919-27.
2. Ezzel GA, Galvin JM, Low DA, Palta JR, Rosen I, Sharpe MB, Xia P, Xiao Y, Xing L, Yu CX. Guidance document on delivery, treatment planning, and clinical implementation of IMRT: Report of the IMRT subcommittee of the AAPM radiation therapy committee. *Med Phys* 2003;30(8):2089-115.
3. Arnfield MR, Siebers JV, Kim JO, Wu Q, Keall PJ, Mohan R. A method for determining multileaf collimator transmission and scatter for dynamic intensity modulated radiotherapy. *Med Phys* 2000;27:2231-41.
4. Esser M, de Langen M, Dirx MLP, Heijmen BJM. Commissioning of a commercial available system for intensity-modulated radiotherapy dose delivery with dynamic multileaf collimation. *Radiother Oncol* 2001;60:215-24.
5. Chui CS, Spirou S, LoSasso T. Testing of dynamic multileaf collimation. *Med Phys* 1996;23(5):635-41.
6. Low DA. Quality Assurance of Intensity-Modulated Radiotherapy. *Semin Radiat Oncol* 2002;12:219-28.
7. Garibaldi C, Azzeroni R, Cattani R, Cambria R, Tosi G, Orecchia R. High leaf speed effects in delivery of intensity modulated radiotherapy with a micro-multileaf collimator, *Radiother Oncol* 2003;68 (Suppl 1):S97.
8. Yu CX, Li XA, Ma L, Chen D, Naqvi S, Shepard D, Sarfaraz M, Holmes TW, Suntharalingam M, Mansfield CM. Clinical implementation of intensity-modulated arc therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(2):453-63.
9. Wong E, Chen JZ, Greenland J. Intensity-Modulated Arc Therapy simplified. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;53(1):222-35.
10. Ramsey CR, Spencer KM, Alhakeem R, Oliver AL. Leaf position error during conformal dynamic arc and intensity modulated arc treatments. *Med Phys* 2001;28(1):67-72.
11. Grebe G, Pfaender M, Roll M, Luedemann L. Dynamic arc radiosurgery and radiotherapy: commissioning and verification of dose distributions. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(5):1451-60.
12. Low DA, Sohn JW, Klein EE, Markman J, Mutic S, Dempsey JF. Characterization of a commercial multileaf collimator used for intensity modulated radiation therapy. *Med Phys* 2001;28(5):752-6.
13. van Esch A, Huyskens DP, Bohsung J, Sorvari P, Tenhunen M, Paiusco M, Iori M, Engstrøm P, Nystrøm H. Acceptance tests and QA procedures for the clinical implementation of IMRT using inverse planning and the sliding window technique: experience from five radiotherapy departments. *Radiother Oncol* 2002;65(1):53-70.
14. van Santvoort JPC, Heijmen BJ. Dynamic multileaf collimation without "tongue-and-groove" underdosage effects. *Phys Med Biol* 1996;41:2091-105.
15. Low DA, Harms WB, Mutic S, Purdy JA. A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. *Med Phys* 1998;25:656-61.

CONTROLLI DI QUALITÀ SUL PAZIENTE

Fabrizio Banci Buonamici (a)*, Giovanna Benecchi (b), Sara Broggi (c), Antonella Bufacchi (d), Gabriele Capelli (e), Stefania Cora (f), Emanuele Pignoli (g)

(a) *Struttura Organizzativa Dipartimentale Fisica Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze*

(b) *Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliera Parma, Parma*

(c) *Servizio di Fisica Sanitaria; Ospedale San Raffaele-Milano*

(d) *Servizio di Fisica Sanitaria, Ospedale S. Giovanni Calibita, Fatebenefratelli, Isola Tiberina, Roma*

(e) *Servizio di Fisica Sanitaria, Azienda Istituti Ospitalieri, Cremona*

(f) *Unità Operativa di Fisica Sanitaria, Ospedale S. Bortolo, Vicenza*

(g) *Unità Operativa Fisica Sanitaria, Istituto Nazionale Tumori, Milano*

L'implementazione clinica delle tecniche a modulazione di intensità richiede l'applicazione di precisi protocolli di Assicurazione di Qualità pre-trattamento sul singolo paziente, al fine di verificare l'accordo tra la distribuzione di dose calcolata dal sistema di piani di trattamento (*Treatment Planning System*, TPS) e quella effettivamente erogata. Oltre alle criticità tipiche della tecnica (alti gradienti spaziali interni al campo, prossimità agli organi critici) va considerato il fatto che ciascun trattamento IMRT (*Intensity Modulated Radiation Therapy*) è "specifico per il singolo paziente", nel senso che la generazione della modulazione avviene tramite combinazioni di segmenti o di velocità delle lamelle a priori differenti per ciascun paziente.

Il presente lavoro si è incentrato in particolare sulle procedure di confronto, sulle tecniche di misura e sulla scelta dei parametri migliori per valutare la qualità dell'accordo tra distribuzione di dose misurata e calcolata. Resta aperto il problema di definire un "cut off", in termini di pazienti trattati, di campi verificati o quant'altro, oltre il quale modificare le procedure rendendole meno onerose; si tratta di un punto estremamente delicato per il quale ciascun centro che impieghi la IMRT nella pratica clinica dovrà identificare una soluzione sulla base della propria esperienza.

Per quanto riguarda le procedure, in pratica nessuno impiega la dosimetria *in vivo* nella routine clinica della IMRT. L'approccio standard alla verifica dosimetrica dei trattamenti a modulazione di intensità consiste nel trasferire la modulazione su un fantoccio (tramite l'opzione "copy to phantom" o similare del TPS), selezionare punti, linee o piani di interesse, e confrontare la dose prevista sugli stessi con quella misurata. Il fantoccio può essere di differenti forma e composizione (cubico, cilindrico, antropomorfo, in acqua solida o PMMA (polimetilmetacrilato), con eventuali disomogeneità) e la sua scelta dipende anche dalla tecnica di irraggiamento impiegata (fantocci cubici, per esempio, non sono particolarmente indicati per l'impiego in tecniche rotazionali); anche la strategia di verifica dipende dalle preferenze del singolo centro. Sono possibili opzioni la verifica simultanea di tutti i campi a *gantry* fissato oppure a *gantry* effettivo, ovvero la verifica dei vari campi uno per uno, ancora a *gantry* fissato od effettivo; ciascun metodo presenta vantaggi e svantaggi, discussi con maggior dettaglio nel testo originale.

Per quanto riguarda le tecniche di misura, nel caso in cui si scelga di verificare la dose assoluta in punti selezionati la scelta più conveniente è quella delle camere di ionizzazione; va tenuto presente che, a causa dei gradienti di dose, possono verificarsi effetti di media sul volume sensibile della camera, e questo impone l'uso di microcamere e la scelta di punti di misura a basso gradiente di dose. La scelta usuale per la verifica di un piano IMRT consiste comunque,

* Coordinatore gruppo di lavoro "Controlli di qualità in IMRT"

usualmente, non nel confronto tra dosi puntuali, ma tra la distribuzione di dose misurata su un piano e quella calcolata dal TPS sul piano corrispondente. La misura della distribuzione di dose su un piano viene di regola effettuata con film-dosimetria; l'argomento è ampiamente discusso nel testo inglese. Le procedure di film dosimetria sono molto complesse e dipendono da numerosi parametri; è un argomento ancora controverso, per esempio, quale sia la miglior tecnica di calibrazione del film e se esista un film in cui il contributo di sovrarisposta alle basse energie sia trascurabile. I film di impiego comune sono i Kodak XV2 ed eDR2; i secondi, caratterizzati da una minore sensibilità, consentono la verifica globale del trattamento senza "rescaling" delle dosi e sembrano avere minore dipendenza dallo spettro della radiazione incidente e dalle condizioni di sviluppo, uno dei punti più critici dell'intera procedura. Va anche tenuto presente che la fase di digitalizzazione del film può introdurre errori se lo scanner impiegato non risponde alle specifiche minime richieste in termini, ad esempio, di uniformità spaziale di risposta ovvero di precisione nella dimensione del pixel.

L'onerosità della dosimetria basata sull'uso di film rende particolarmente utili le matrici di rivelatori, che consentono, a spese di una inferiore risoluzione spaziale, di ottenere la misura della distribuzione di dose in tempi molto rapidi. La dimensione e la disposizione spaziale dei rivelatori (diodi o camere) all'interno della matrice variano a seconda del modello scelto; nel caso in cui le dimensioni del rivelatore siano significativamente maggiori del "pixel size" nella matrice di dose calcolata, il software associato dovrà necessariamente effettuare una media spaziale prima di procedere al confronto.

Se il rivelatore scelto (film o matrice) è stato calibrato in termini di dose assoluta e il suo corretto funzionamento in questa condizione è stato accuratamente verificato, le misure 2D consentono di evitare l'impiego della camera di ionizzazione, che è sempre complesso per la necessità di posizionare accuratamente la camera in una regione a basso gradiente di dose. Viceversa, alla misura dell'accordo tra distribuzioni normalizzate dovrebbe sempre venire associata una misura di dose assoluta nel punto di normalizzazione.

Per quanto riguarda infine la scelta dei parametri da impiegare nel confronto tra distribuzione di dose misurata e calcolata, occorre osservare che in linea di principio potrebbero essere utilizzati gli stessi in uso nelle tecniche convenzionali, ma che questi non sono l'ideale in IMRT. In particolare, le misure di dose puntuale ottenute scegliendo punti corrispondenti sulle due distribuzioni presentano ancora problemi legati al gradiente di dose; anche se non vi sono ovviamente effetti di volume dovuti alla dimensione della camera od errori di posizionamento, le mappe di dose calcolata e misurata devono essere registrate spazialmente prima del confronto, e anche un piccolo errore sulla registrazione può portare a scarti non trascurabili. Un problema analogo nasce con i profili di dose; in più, mentre nella terapia standard la singola coppia di profili ortogonali è abbastanza rappresentativa dell'accordo anche sui profili non misurati, in IMRT questo non è assolutamente vero. Nel caso delle curve di isodose, infine, è evidente che possono dare una ottima indicazione nelle regioni ad alto gradiente spaziale, ma sono scarsamente significative in regioni a basso gradiente nelle quali a scarti in dose trascurabili possono corrispondere anche notevoli differenze nelle curve.

Per adattare i parametri usuali alla IMRT è stato introdotto il concetto di "matrice γ ", che unisce i concetti di accordo in dose (valido nelle regioni a basso gradiente di dose) e "Distance to Agreement" (DTA, valido nelle regioni ad alto gradiente di dose) in un parametro unico. Rimandando al testo completo per la trattazione di questo parametro, che è piuttosto complessa, è comunque necessario sottolineare che la valutazione globale dell'accordo tra distribuzione di dose calcolata e misurata, soprattutto nella fase iniziale di impiego clinico, quando ancora l'esperienza acquisita non è esaustiva, non dovrebbe prescindere dall'impiego combinato di tutte le fonti di informazione disponibili.

Restano al di fuori di questo lavoro i problemi di posizionamento del paziente, volutamente rimandati a trattazione in sede più adatta. Per le indicazioni bibliografiche si rimanda alla bibliografia di approfondimento

Bibliografia di approfondimento

- Agazaryan N, Solberg TD, DeMarco JJ. Patient specific quality assurance for the delivery of intensity modulated radiotherapy. *J Appl Clin Med Phys* 2003;4(1):40-50.
- Bos LJ, Danciu C, Chen CW, Brugmans MJP, van der Horst A, Minken A, Mijnheer BJ. Interinstitutional variations of sensitometric curves of radiographic dosimetric films. *Med Phys* 2002;29(8):1772-80.
- Bucciolini M, Banci Buonamici F, Casati M. Verification of IMRT fields by film dosimetry. *Med Phys* 2004;31(1):161-8.
- Burch SE, Kearfott KJ, Trueblood JH, Sheils WC, Yeo JI, Yeo JI, Wang CKC. A new approach to film dosimetry for high energy photon beams: Lateral scatter filtering. *Med Phys* 1997;29:775-83.
- Casati M. Dosimetria Fotografica nella Radioterapia a Modulazione di Intensità, Tesi di laurea non pubblicata, Università di Firenze, 2003.
- Cheng CW, Das IJ. Dosimetry of high energy photon and electron beams with CEA films. *Med Phys* 1996;23:1225-32.
- Childress NL, Dong L, Rosen II. Rapid radiographic film calibration for IMRT verification using automated fields. *Med Phys* 2002;29(10):2384-90.
- Danciu C, Proimos BS, Rosenwald JC, Mijnheer BJ. Variation of sensitometric curves of radiographic films in high energy photon beams. *Med Phys* 2001;28(6):966-74.
- Dempsey JF, Low DA, Kirov As, Williamson JF. Quantitative optical densitometry with scanning-laser film digitizers. *Med Phys* 1999;26:1721-31.
- Depuydt T, van Esch A, Huyskens DP. A quantitative evaluation of IMRT dose distributions: refinement and clinical assesment of the gamma evaluation. *Radiother Oncol* 2002;62:309-19.
- Depuydt T, Van Esch A, Huyskens DP. A quantitative evaluation of IMRT dose distributions: refinement and clinical assessment of the gamma evaluation. *Radiother Oncol* 2002;62:309-19.
- Dogan N, Leybovich LB, Sethi A. Comparative evaluation of Kodak EDR2 and XV2 films for verification of intensity modulated radiation therapy. *Phys Med Biol* 2002;47(22):4121-30.
- Dong L, Antolak J, Salehpour M, Forster K, O'Neill L, Kendall R, Rosen I. Patient-specific point dose measurement for IMRT Monitor Unit verification. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(3):867-77.
- Esthappan J, Mutic S, Harms WB, Dempsey JF, Low DA. Dosimetry of therapeutic photon beams using an extended dose range film. *Med Phys* 2002;29(10):2438-45.
- Hale JI, Kerr AT, Shragge PC. Calibration of film for accurate megavoltage photon dosimetry. *Med Dosim* 1994;19:43-6.
- Ju SG, Ahn YC, Huh SJ, Yeo IJ. Film dosimetry for intensity modulated radiation therapy: Dosimetric evaluation. *Med Phys* 2002;29:351-5.
- Jursinic PA, Nelm BE. A 2-D diode array and analysis software for verification of intensity modulated radiation therapy deliver. *Med Phys* 30(5);2003:870-9.
- Low DA, Dempsey JF. Evaluation of the gamma dose distribution comparison method. *Med Phys* 2003;30(9):2455-64.
- Low DA, Harms WB, Mutic S, Purdy JA. A technique for the quantitative evaluation of dose distribution. *Med Phys* 1998;25:656-61.

- Low DA, Harms WB, Mutic S, Purdy JA. A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. *Med Phys* 1998;25(5):656-61.
- Marinello G, Sliwinski C. Les émulsions photographiques et leurs applications en dosimétrie. *J. Radiol. Electrol. Med Nucl* 1974;55:507-14.
- Martens C, Claeys I, De Wagter C, De neve W. The value of radiographic film for the characterization of intensity-modulated beams. *Phys Med Biol* 2002;47:2221-3.
- Messerman B, De Wagter C. Characteristics of a commercially available film digitizer and their significance for film dosimetry. *Phys Med Biol* 1998;43:1803-12.
- Olch AJ. Dosimetric performance of an enhanced dose range radiographic film for intensity-modulated radiation therapy quality assurance. *Med Phys* 2002;29(9):2159-68.
- Robar JL, Clark BG. The use of radiographic film for linear accelerator stereotactic radiosurgical dosimetry. *Med Phys* 1999;26:2144-50.
- Sykes JR, James HV, Williams PC. How much does film sensitivity increase at depth for larger field sizes? *Med Phys* 1999;26:329-30.
- van Dyk J, Barnett RB, Cygler JE, Shragge PC. Commissioning and Quality Assurance of Treatment Planning Computers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1993;26:261-73.
- Yeo IJ, Beiki-Ardakani A, Cho Y, Heydarian M., Zhang T, Islam M. EDR2 film dosimetry for IMRT verification using low-energy photon filters. *Med Phys* 2004;31(7):1960-3.
- Yeo IJ, Wang CKC, Burch SE. A filtration method for improving film dosimetry in photon radiation therapy. *Med Phys* 1997;24:1943-53.
- Zhu XR, Jursinic PA, Grimm DF, Lopez F, Rownd JJ, Gillin MT. Evaluation of Kodak EDR2 film for dose verification of intensity modulated radiation therapy delivered by a static multileaf collimator. *Med Phys* 2002;29(8):1687-92.

IMMAGINI MULTIMODALI IN RADIOTERAPIA CON FASCI AD INTENSITÀ MODULATA

Giuseppe Scielzo (a)*, Anna Lisa Angelini (b), Sara Bresciani (c), Stéphane Chauvie (d), Stefania Cora (e), Marco Dominietto (f), Andrea Ferri (b), Paolo Francescon (e), Eva Gino (g), Barbara Ghedi (h), Mauro Iori (i), Gianfranco Loi (e), Stefania Maggi (l), Fabrizio Romani (b)

(a) Azienda Sanitaria Ospedaliera, Ordine Mauriziano, Torino

(b) Azienda Ospedaliera S. Orsola-Malpighi, Bologna

(c) Servizio di Fisica Sanitaria, Ospedale Umberto I, Torino

(d) Servizio di Fisica Sanitaria, Ospedale S. Croce e Carle, Cuneo

(e) Unità Operativa di Fisica Sanitaria, Ospedale S. Bortolo, Vicenza

(f) Servizio di Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliera Maggiore della Carità, Novara

(g) Servizio di Fisica Sanitaria, Policlinico S. Matteo, Pavia

(h) Servizio di Fisica Sanitaria, Ospedali Civili, Brescia

(i) Servizio di Fisica Sanitaria, Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia

(l) Servizio di Fisica Sanitaria, Ospedale Umberto I, Ancona

L'utilizzo della immagini multimodali nella radioterapia a intensità modulata (*Intensity Modulated Radiation Therapy*, IMRT) necessita di una profonda informatizzazione del processo radioterapico e dell'integrazione con i Sistemi Informativi Ospedalieri, quali RIS (*Radiology Information System*), PACS (*Picture Archiving and Communication System*) e HIS (*Hospital Information System*). L'integrazione dei sistemi e quindi la loro connettività può essere raggiunta mediante l'adozione dello Standard DICOM (*Digital imaging and communications in medicine*) sia per le immagini sia nella sua estensione DICOM RT. La connessione dei sistemi di simulazione virtuale e dei sistemi per piani di trattamento (*Treatment Planning System*, TPS) con le modalità di acquisizione delle immagini di tomografia computerizzata (*Computed Tomography*, CT), PET (*Positron Emission Tomography*, tomografia a emissione di positroni) e RMN (Risonanza Magnetica Nucleare) costituisce il primo passo per la realizzazione di un network radioterapico. La CT è la tecnica di *imaging* standard su cui viene effettuato il piano di cura di IMRT e è inoltre l'unica metodologia da cui sia possibile calcolare la distribuzione di dose. L'RMN è oggi la tecnica utilizzata come modalità di *imaging* complementare alla CT. L'RMN offre un'elevata risoluzione di contrasto consentendo una più precisa delineazione del volume bersaglio e una migliore differenziazione dal tessuto circostante. Inoltre tecniche quali la spettroscopia a risonanza magnetica (*Magnetic Resonance Spectroscopy*, MRS) offrono un intervento *in vivo* non invasivo che permette di ottenere informazioni localizzate di carattere biochimico su tessuti normali e patologici. Nello studio dei tumori cerebrali, l'MRS è un supporto molto importante nella diagnosi (*finding* tipici: riduzione dell'N-acetil-aspartato e notevole incremento della colina) e nella distinzione tra tessuti normale, recidiva e necrosi. Al di fuori della regione cerebrale, la spettroscopia della prostata si sta dimostrando estremamente utile come supporto alla diagnosi del tumore (diminuzione del picco di risonanza del citrato, incremento del picco di risonanza della colina) e come aiuto nella delimitazione del GTV (*Gross Tumor Volume*). Nonostante l'applicazione dell'*imaging* funzionale per l'ottimizzazione del *planning* di trattamento nella 3D-CRT (*Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy*) e nella IMRT sia focalizzato soprattutto sulla PET con ¹⁸FDG, in numerose applicazioni è ancora vivo l'interesse per la "vecchia" SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*,

* Coordinatore del gruppo AIFM/IMRT "Imaging in IMRT"

tomografia computerizzata a emissione di fotoni singoli). La fusione delle immagini di studi anatomici quali la CT e la RMN con la SPECT può aiutare a superare questa limitazione, migliorando la sensibilità mediante la mappatura delle informazioni funzionali nell'esatto contesto anatomico. L'indagine PET permette di evidenziare lo stato funzionale e metabolico dei tessuti dando informazioni sulla loro integrità strutturale. L'impiego della PET con ^{18}F -FDG permette di definire con maggiore accuratezza il volume bersaglio, di includere nel volume da irradiare soltanto i linfonodi positivi, di evidenziare eventuali metastasi a distanza. Le indicazioni più rilevanti sono pertanto la stadiazione e ristadiazione e il follow up delle neoplasie. L'applicazione di tale metodologia si è rivelata fruttuosa in numerosi campi, dalla cardiologia alla neurologia, ma sarà in particolare l'oncologia che usufruirà delle sue potenzialità.

Una correlazione tra queste differenti modalità di *imaging* si può realizzare attraverso la registrazione e la fusione. Alcune applicazioni cliniche della fusione di immagini nell'IMRT sono:

- determinazione dell'errore di set-up;
- valutazione del movimento degli organi mediante la combinazione di ripetute scansioni dello stesso paziente effettuate in tempi diversi;
- combinazione delle informazioni complementari anatomiche (CT, RMN) e fisiologico-funzionali (SPECT, PET) da separati studi di *imaging* in un singolo studio coerente, che comporta una migliore localizzazione e determinazione dell'estensione delle anomalie.

Bibliografia di riferimento

- Butker EK, Helton DJ, Keller JW, Crenshaw T, Fox TH, Elder ES, Davis LW. Practical implementation of CT simulation: the Emory experience. In: Purdy JA, Starkschall G (eds.). *A practical guide to 3-D planning and conformal radiation therapy*. Madison, WI: Advanced Medical Publishing; 1999. p. 57-87.
- Chao KS, Bosch WR, Mutic S, Lewis JS, Dehdashti F, Mintun MA, Dempsey JF, Perez CA, Purdy JA, Welch MJ. A novel approach to overcome hypoxic tumor resistance: Cu-ATSM guided intensity modulated radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;49(4):1171-82.
- Ciernik IF, Dizendorf E, Baumert BG, Reiner B, Burger C, Davis JB, Lutolf UM, Steinert HC, Von Schulthess GK. Radiation treatment planning with an integrated positron emission and computer tomography (PET/CT): a feasibility study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(3):853-63.
- Danielsen ER, Ross B. *Magnetic resonance spectroscopy of neurological diseases*. New York: Marcel Dekker; 1999.
- Dekker N, Ploeger LS, van Herk M. Evaluation of cost functions for gray value matching of two-dimensional images in radiotherapy. *Med Phys* 2003;30(5):778-84.
- Fraass B, Doppke K, Hunt M, Kutcher G, Starkschall G, Stern R, van Dyke J. American Association of Physicists in Medicine Radiation Therapy Committee Task Group 53: quality assurance for clinical radiotherapy treatment planning. *Med Phys* 1998;25(10):1773-829.
- Garcia-Ramirez JL, Mutic S, Dempsey JF, Low DA, Purdy JA. Performance evaluation of an 85 cm bore x-ray computed tomography scanner designed for radiation oncology and comparison with current diagnostic TAC scanners. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52:1123-31.
- Grosu AL, Lachner R, Wiedenmann N, Stark S, Thamm R, Kneschaurek P, Schwaiger M, Molls M, Weber WA. Validation of a method for automatic image fusion (BrainLAB System) of CT data and ^{11}C -methionine-PET data for stereotactic radiotherapy using a LINAC: first clinical experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;56(5):1450-63.

- Hutton BF, Braun M, Thurfjell L, Lau DYH. Image registration: an essential tool for nuclear medicine. *Eur J Nuc Med* 2002;29(4):559-76.
- Kagawa K, Lee WR, Schultheiss TE. Initial clinical assessment of TAC-RMN image fusion software in localization of the prostate for 3D conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:35-42.
- Kao CH, Shiau YC, Shen YY, Yen RF. Detection of recurrent or persistent nasopharyngeal carcinomas after radiotherapy with technetium-99m methoxyisobutylisonitrile single photon emission computed tomography and computed tomography: comparison with 18-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography. *Cancer* 2002;94(7):1981-6.
- Kessler ML, Pitluck S, Petti P, Castro JR. Integration of multimodality imaging data for radiotherapy treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21(6):1653-67.
- Khoo VS, Dearnaley DP, Finnigan DJ, Padhani A, Tanner SF, Leach MO: Magnetic resonance imaging (RMN): considerations and applications in radiotherapy treatment planning. *Radiother Oncol* 1997;42:1-15.
- Kinahan PE, Townsend DW, Beyer T, Sashin D. Attenuation correction for a combined 3D PET/CT scanner. *Med Phys* 1998;25(10):2046-53.
- Kitagawa Y, Nishizawa S, Sano K, Ogasawara T, Nakamura M, Sadato N, Yoshida M, Yonekura Y. Prospective comparison of ¹⁸F-FDG PET with conventional imaging modalities (MRI, CT, and ⁶⁷Ga scintigraphy) in assessment of combined intraarterial chemotherapy and radiotherapy for head and neck carcinoma. *J Nucl Med* 2003;44(2):198-206.
- Klabbers BM, de Munck JC, Slotman BJ, Langendijk HA, de Bree R, Hoekstra OS, Boellaard R, Lammertsma AA. Matching PET and TAC scans of the head and neck area: development of method and validation. *Med Phys* 2002;29(10):2230-8.
- Koike I, Ohmura M, Hata M, Takahashi N, Oka T, Ogino I, Lee J, Umezawa T, Kinbara K, Watai K, Ozawa Y, Inoue T. FDG-PET scanning after radiation can predict tumor regrowth three months later. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;57(5):1231-8.
- Kooy HM, van Herk M, Barnes PD, Alexander E 3rd, Dunbar SF, Tarbell NJ, Mulkern RV, Holupka EJ, Loeffler JS. Image fusion for stereotactic radiotherapy and radiosurgery treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28(5):1229-34.
- Lamy-Lhullier C, Dubois F, Blond S, Lecouffe P, Steinling M. Importance of cerebral tomoscintigraphy using technetium-labeled sestamibi in the differential diagnosis of current tumor vs. radiation necrosis in subtentorial glial tumors in the adult. *Neurochirurgie* 1999;45(2):110-7.
- Lewis JS, Welch MJ. PET imaging of hypoxia. *J Nucl Med* 2001;45(2):183-8.
- Mizowaki T, Nagata Y, Okajima K, Kokubo M, Negoro Y, Araki N, Hiraoka M. Reproducibility of geometric distortion in magnetic resonance imaging based on phantom studies. *Radiother Oncol* 2000;57(2):237-42.
- Mongioj V, Brusa A, Loi G, Pignoli E, Gramaglia A, Scorsetti M, Bombardieri E, Marchesini R.: Accuracy evaluation of fusion of TAC, RMN and SPECT images using commercially available software packages (SRS PLATO with IFS). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999;43:227-34.
- Mutic S, Malyapa RS, Grigsby PW, Dehdashti F, Miller TR, Zoberi I, Bosch WR, Esthappan J, Low DA. PET guided IMRT for cervical carcinoma with positive para-aortic lymph nodes a dose escalation treatment planning study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003;55(1):28-35.
- Nosotti M, Santambrogio L, Gasparini M, Baisi A, Bellaviti N, and Rosso L. Role of 99m Tc-Hexakis-2-Methoxy-Isobutylisonitrile in the Diagnosis and Staging of Lung Cancer. *Chest* 2002;122(4):1361-4.
- Pelizzari CA, Chen GT, Spelbring DR, Weichselbaum RR, Chen CT. Accurate three-dimensional registration of CT, PET, and/or MR images of the brain. *J Comput Assist Tomogr* 1989;13(1):20-6.

- Prott FJ, Haverkamp U, Willich N, Resch A, Stober U, Potter R. Comparison of imaging accuracy at different RMN units based on phantom measurements. *Radiother Oncol* 1995;37:221-224.
- Rasch C, Barillot I. Definition of the prostate in TAC and RMN: a multi-observer study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43(1):57-66.
- Roach M, Faillace-Akazawa P. Prostate volumes defined by magnetic resonance imaging and computerized tomographic scans for three-dimensional conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1996;35(5):1011-8.
- Schad LR, Boesecke R, Schlegel W, Hartmann GH, Sturm V, Strauss LG, Lorenz WJ. Three dimensional image correlation of CT, MR, and PET studies in radiotherapy treatment planning of brain tumors. *J Comput Assist Tomogr* 1987;11(6):948-54.
- Soler C, Beauchesne P, Maatougui K, Schmitt T, Barral FG, Michel D, Dubois F, Brunon J. Technetium-99m sestamibi brain single-photon emission tomography for detection of recurrent gliomas after radiation therapy. *Eur J Nucl Med* 1998;25(12):1649-57.
- Townsend DW, Beyer T. A combined PET/CT scanner: the path to true image fusion. *Br J Radiol* 2002;75:S24-30.
- van Dyke J, Mah K. Simulation and imaging for radiation therapy planning. In: Williams JR (Ed.). *Radiotherapy physics in practice*. 2 ed. Oxford, England: Oxford University Press; 2000. p. 118-49.
- van Dyke J, Taylor JS. TAC-simulators. In: Van Dyk J (Ed.). *The modern technology for radiation oncology: A compendium for medical physicist and radiation oncologists*. Madison, WI: Medical Physics Publishing; 1999. p. 131-68.
- West J, Fitzpatrick JM, Wang MY, Dawant BM, Maurer CR Jr, Kessler RM, Maciunas RJ, Barillot C, Lemoine D, Collignon A, Maes F, Suetens P, Vandermeulen D, van den Elsen PA, Napel S, Sumanaweera TS, Harkness B, Hemler PF, Hill DL, Hawkes DJ, Studholme C, Maintz JB, Viergever MA, Malandain G, Woods RP. Comparison and evaluation of retrospective intermodality brain image registration techniques. *J Comput Assist Tomogr* 1997;21(4):554-66.
- Yamamoto Y, Nishiyama Y, Toyama Y, Kunishio K, Satoh K, Ohkawa M. 99mTc-MIBI and 201Tl SPET in the detection of recurrent brain tumours after radiation therapy. *Nucl Med Commun* 2002;23(12):1183-90.
- Yokogami K, Kawano H, Moriyama T, Uehara H, Sameshima T, Oku T, Goya T, Wakisaka S, Nagamachi S, Jinnouchi S, Tamura S. Application of SPET using technetium-99m sestamibi in brain tumours and comparison with expression of the MDR-1 gene: is it possible to predict the response to chemotherapy in patients with gliomas by means of 99mTc-sestamibi SPET? *Eur J Nucl Med* 1998;25(4):401-9.

ALGORITMI DI CALCOLO E METODI MONTE CARLO

Barbara Caccia (a)*, Claudio Andenna (b), Stéphane Chauvie (c), Stefania Cora (d),
Maurizio Mattia (a), Carmine Zicari (b)

(a) Dipartimento Tecnologie e Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(b) Dipartimento Insediamenti Produttivi ed Interazione con l'Ambiente, Istituto Superiore per la
Prevenzione e la Sicurezza del Lavoro, Roma

(c) Dipartimento di Fisica Medica, Azienda Ospedaliera S. Croce e Carle, Cuneo

(d) Unità Operativa di Fisica Sanitaria, Ospedale S. Bortolo, Vicenza

Introduzione

L'obiettivo di questo lavoro è fornire una panoramica sulle problematiche di fisica computazionale nel settore della radioterapia con fasci ad intensità modulata (IMRT, *Intensity Modulated Radiation Therapy*).

Ci sono due aspetti della radioterapia che necessitano di una modellistica di tipo fisico-matematico (1): il calcolo della dose e la ricerca di una distribuzione di dose quanto più vicina possibile a quella prescritta dal medico radioterapista (problema inverso).

Il calcolo della dose può essere effettuato utilizzando algoritmi simili a quelli impiegati nella radioterapia convenzionale; occorre però tenere in considerazione che, nell'impiego delle tecniche ad alto grado di conformazione, è necessaria un'elevata precisione nel calcolo della dose e, quindi, la scelta di metodi più accurati, come il Monte Carlo, rappresenta una scelta più adeguata al calcolo della distribuzione di dose, anche se spesso i lunghi tempi di calcolo ne limitano l'utilizzo nella pratica clinica (2).

Il problema inverso è affrontato definendo una funzione costo, espressa come una misura della distanza tra la distribuzione di dose prescritta e quella ottenuta e scegliendo un opportuno metodo per minimizzarla (processo di ottimizzazione). La pianificazione inversa non produce in modo automatico la migliore distribuzione di dose, ma una soluzione che dipende dai vincoli sulla distribuzione della dose e dalla definizione della funzione costo.

Infine, la valutazione dei risultati ottenuti nel processo di ottimizzazione devono essere valutati in base ad un approccio interdisciplinare basato sulle conoscenze radiobiologiche, fisiche e cliniche.

Questo lavoro si articola quindi in due sezioni: la prima parte riguarda il problema del calcolo della dose mentre la seconda parte prende in considerazione gli aspetti computazionali legati alla pianificazione inversa del trattamento e quindi alla fase di ottimizzazione del trattamento, da un punto di vista fisico-matematico.

Algoritmi di calcolo della dose per IMRT

Il calcolo della dose assorbita viene effettuato con algoritmi che possono essere classificati secondo due tipologie: l'algoritmo *correction-based* e il *model-based* (3). Con la prima tipologia di approccio il calcolo della distribuzione di dose nel paziente deve tener conto di un elevato numero di parametri che sono dedotti da misure sperimentali eseguite su fantoccio e

* Coordinatrice del gruppo AIFM/IMRT "Approcci computazionali in IMRT"

quindi corrette per tener conto dell'effettiva geometria del paziente. Le isodosi calcolate vengono poi corrette per le disomogeneità degli organi per considerare le diverse densità elettroniche, rispetto a quella uniforme di riferimento che si ha in un fantoccio ad acqua.

Gli algoritmi di tipo *model-based*, in particolare le tecniche cosiddette di “sovrapposizione”, utilizzano un modello desunto da considerazioni che tengono conto sia della geometria che della tipologia di tessuti e considerano il deposito di dose come la sovrapposizione di *kernel*, ognuno dei quali descrive il trasporto di energia (4).

Per i trattamenti radioterapeutici convenzionali gli algoritmi di tipo *correction-based* producono risultati soddisfacenti, mentre per trattamenti ad alto grado di conformazione (3D e IMRT) questo tipo di algoritmo diventa spesso inadeguato, mentre risultati migliori sono ottenuti con l'utilizzo di un approccio *model-based*. Degli algoritmi definiti *model-based* sono particolarmente interessanti i metodi *convolution-superposition* e i metodi Monte Carlo. I primi tengono conto in modo separato del contributo dato dalle interazioni primarie dei fotoni, del trasporto dei fotoni diffusi e delle particelle cariche prodotte attraverso effetto fotoelettrico, Compton e creazione di coppie. Un discorso più complesso deve essere fatto per i metodi Monte Carlo.

Codici di calcolo Monte Carlo per IMRT

Dal punto di vista del calcolo della dose, i principali problemi posti dall'utilizzo di algoritmi approssimati per il calcolo della distribuzione di dose per la pianificazione del trattamento sono rappresentati da:

- mancanza di una modellizzazione accurata delle disomogeneità all'interno del paziente;
- modellizzazione approssimata, o a volte trascurata, dell'influenza del sistema di collimazione dell'acceleratore sulla dose al paziente (scatter, trasmissione, modifiche all'energia del fascio);
- scarsa accuratezza nel calcolo dell'effetto del disequilibrio elettronico trasversale, specialmente per campi piccoli.

L'utilizzo dei metodi Monte Carlo rappresenta una valida alternativa agli algoritmi di tipo analitico, integrati normalmente nei sistemi di pianificazione del trattamento. Il Monte Carlo può fornire delle distribuzioni di dose con un elevato livello di accuratezza, adeguato alle necessità poste dalle tecniche radioterapeutiche ad intensità modulata. Il risultato della simulazione è influenzato da vari parametri che riguardano principalmente la descrizione fisica dell'interazione radiazione-materia, la descrizione dell'acceleratore e la statistica dovuta al numero di particelle seguite. Le caratteristiche dell'acceleratore sono in genere rese disponibili dalla ditta produttrice, mentre la descrizione del fascio incidente sul target è nota, con la necessaria accuratezza, solo dopo la fase di *commissioning* dell'acceleratore stesso. Dopo aver accuratamente caratterizzato l'acceleratore si può ottenere una dettagliata descrizione dello spazio delle fasi delle particelle a patto di avere un numero di “storie” sufficientemente elevato per ridurre l'incertezza statistica della distribuzione intrinsecamente “rumorosa” del processo di cascata fotonica. Ci sono poi numerosi metodi per modellizzare un acceleratore per IMRT (5-8), in base alla modalità di irraggiamento e in base alle semplificazioni che si intendono introdurre. Il principale ostacolo nel trasportare nella pratica clinica i metodi di calcolo Monte Carlo è proprio l'elevato carico computazionale richiesto per avere risultati accurati, che è tanto più elevato quanto è più dettagliata la descrizione dell'acceleratore e popolato l'insieme delle particelle simulate. Una delle soluzioni al problema della riduzione dei tempi di calcolo, che sta guadagnando terreno grazie alla continua evoluzione sia dei costi che delle prestazioni delle macchine di calcolo convenzionali, è l'utilizzo di sistemi di multi-processore (*cluster*) su cui distribuire la simulazione di più gruppi di particelle indipendenti tra loro.

Processi di ottimizzazione per IMRT: definizione di funzione costo e ricerca del piano di cura “ottimo”

Dopo aver affrontato il problema del calcolo della dose, deve essere affrontato il problema della pianificazione del trattamento radioterapeutico e la sua ottimizzazione.

L'elevato numero di parametri che definiscono il piano di cura in IMRT, quali la modulazione dei singoli *pencil beam*, in cui ogni fascio è suddiviso, richiede l'uso di tecniche di ottimizzazione numerica per poter scegliere tra le tante modulazioni dei fasci possibili, quella che meglio riproduce il piano di cura prescritto dal radioterapista. La soluzione del problema inverso, che deve produrre le modulazioni che meglio riproducono il piano di cura atteso, può essere affrontata numericamente come una ricerca del minimo assoluto di una “funzione costo” che associa ad una modulazione di intensità dei fasci un indice di qualità del conseguente trattamento: il minimo della funzione costo individua il trattamento con la maggiore qualità (9).

La funzione costo diventa così uno strumento che codifica le risposte di un sistema complesso: un'ipersuperficie nell'ampio spazio dei parametri del trattamento che il processo di ricerca del piano di cura ottimo visita con algoritmi più o meno sofisticati, scoprendo valli e colline e selezionando quei punti ai quali è associato il “costo” minore. La complessità del sistema può allora essere intesa come la quantità di possibili “risposte” (minimi) differenti, anche se non ottimali, ad una stessa domanda. Complessità che è tanto più marcata quanto più vincoli in competizione contribuiscono alla definizione della qualità del trattamento. È proprio questa competizione, tra necessità di avere alte dosi al tumore e basso irraggiamento agli organi sani circostanti, che implica come soluzione ottimale un compromesso.

A complicare il problema si aggiunge l'intrinseca incertezza del processo di minimizzazione dovuta a diversi fattori, alcuni dei quali sono:

- il criterio di convergenza verso la soluzione “ottima” dell'algoritmo di ottimizzazione, che ha come scopo quello di ridurre i tempi di calcolo in prossimità del minimo ricercato, e dal quale consegue una dipendenza, ad esempio dalla direzione di avvicinamento nel risultato del processo di minimizzazione;
- la presenza, nella superficie associata alla funzione costo nello spazio delle modulazioni di intensità, di diversi minimi locali oltre a quello assoluto che corrispondono a soluzioni non ottimali, in cui la ricerca può rimanere “intrappolata”;
- l'eventuale rumore introdotto nell'algoritmo allo scopo di evitare soluzioni non ottimali, come nel caso di algoritmi stocastici, quale ad esempio il simulated annealing;
- la scelta dei parametri che definiscono la funzione costo e quindi il piano di cura ottimo, che a priori non sono noti e che dovrebbero variare caso per caso.

Questa incertezza si manifesta come una distribuzione di soluzioni nello spazio delle modulazioni di intensità dei fasci: quanto più è concentrata la distribuzione tanto più precisamente viene determinata la soluzione ottimale.

La forma e l'estensione della distribuzione dipende in modo cruciale dalla scelta della funzione costo, che in alcuni casi può ridurne l'estensione o far perdere traccia degli eventuali minimi locali. Questo è il caso di una funzione costo basata su vincoli dose/volume, ispirata a quella proposta da Spirou e Chui (10), che sembra ridurre l'estensione relativa della distribuzione delle soluzioni rispetto a quanto osservato per una funzione quadratica basata sulla dose, e che per la sua formulazione consente l'uso di conoscenze cliniche a priori, quali le probabilità di complicità degli organi a rischio e di controllo degli organi bersaglio.

Valutazione del processo di ottimizzazione

Per cercare soluzioni ottimali in presenza di molti risultati generati dal processo di ottimizzazione, sono stati proposti molti algoritmi, spesso di tipo stocastico. Uno degli evidenti problemi è quello del carico computazionale, ma la questione può essere posta in termini diversi: qual è il ruolo delle soluzioni non ottimali (minimi locali) eventualmente presenti? È veramente necessario uno sforzo computazionale per avere un risultato che possa essere considerato “ottimale”? Per rispondere a tali quesiti è necessario poter valutare il processo di ottimizzazione e individuare eventuali strategie il cui scopo non è quello di evitare i minimi locali, ma di usare informazioni sulla loro distribuzione per localizzare la soluzione ottimale (11).

Una delle possibili modalità di valutazione dei risultati ottenuti nel processo di ottimizzazione è attraverso l'uso degli indicatori radiobiologici. Si può analizzare la distribuzione della probabilità di non avere complicazioni per gli organi a rischio (NTCP, *Normal Tissue Complications Probability*) in funzione della probabilità di controllo del tumore (TCP, *Tumour Control Probability*) per i piani di trattamento associati alle soluzioni del processo di ottimizzazione e, sulla base dei risultati, variare i vincoli computazionali del processo di ottimizzazione stesso. Ad esempio, analizzando la frazione dei piani di cura ottenuti nel processo di ottimizzazione che soddisfano requisiti di successo radiobiologico (TCP>90% e NTCP<5%) si può avere una valutazione del processo di ottimizzazione utilizzabile dal punto di vista clinico. L'impatto della complessità del processo di ottimizzazione può anche essere valutato analizzando il legame tra la variabilità dovuta alla distribuzione dei minimi locali e le modalità di attuazione del piano di cura da parte del sistema *multi-leaf* di modulazione del fascio, poiché questo è un parametro importante che fissa un limite sotto il quale le differenze tra le soluzioni non ottimali ottenute risultano insignificanti.

Bibliografia

1. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. *A practical guide to intensity-modulated radiation therapy*. Madison, Wisconsin: Medical Physics Publishing; 2003.
2. Palta JR, Mackie TR (Ed.). *Intensity-modulated radiation therapy: the state of the art*. Madison, Wisconsin; American Association of Physicist in Medicine-Medical Physics Publishing; 2003. (Medical Physics Monograph No. 29).
3. IMRT CW Group. Intensity-modulated radiotherapy: current status and issues of interest. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(4):880-914.
4. Khan FM. *The physics of radiation therapy*. Baltimore, Maryland: Williams and Wilkins; 1994.
5. Francescon P, Cora S, Chiovati P. Verification of an IMRT treatment planning system with the BEAM EGS4-based Monte Carlo code. *Med Phys* 2003;30(2):144-57.
6. Chauvie S, Dominoni M, Marini P, Pia MG, Scielzo G. Monte Carlo dose calculation algorithm on a distributed system. *Nucl Phys* 2003;125S:159-63.
7. Rogers DWO, Faddegon BA, Ding GX, Ma C-M, We J, and Mackie TR. BEAM: A Monte Carlo code to simulate radiotherapy units. *Med Phys* 1995;22:503-24.
8. Verhaegen F, Seuntjens J. Monte Carlo modelling of external radiotherapy photon beams. *Phys Med Biol* 2003;48:R107-R164
9. Marzi S, Mattia M, Del Giudice P, Caccia B, Benassi M. Optimization of intensity modulated radiation therapy: assessing the complexity of the problem. *Ann Ist Super Sanità* 2001;37(2):225-30. Disponibile all'indirizzo: <http://www.iss.it>; ultima consultazione 26/04/05.

10. Spirou SV, Chui CS. A gradient inverse planning algorithm with dose-volume constraints. *Med Phys* 1998;253:321-33.
11. Mattia M, Del Giudice P, Caccia B. IMRT optimization: Variability of solutions and its radiobiological impact. *Med Phys* 2004;31(5):1052-60.

MODELLIZZAZIONE RADIOBIOLOGICA E RELAZIONE DOSE-RISPOSTA

Marcello Benassi (a)*, Simona Marzi (a), Ruggero Ruggeri (b), Giuseppe Sceni (b), Stefania Cora (c)
 (a) Laboratorio di Fisica Medica e Sistemi Esperti, Istituto Regina Elena, Roma
 (b) Unità Operativa Fisica Sanitaria, Ospedali Riuniti, Reggio Calabria
 (c) Unità Operativa di Fisica Sanitaria, Ospedale S. Bortolo, Vicenza

Le tecniche di radioterapia 3D-CRT (*Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy*), e in particolare l'IMRT (*Intensity Modulated Radiation Therapy*), consentono di ottenere distribuzioni di dose risultante ha una dipendenza maggiore dal posizionamento del paziente e da eventuali movimenti interni degli organi. A questo scopo, un'analisi radiobiologica può aiutare a valutare l'impatto degli errori di set-up e del movimento d'organi sulla qualità del trattamento e a stabilire Le tecniche di radioterapia 3DCRT, e in particolare l'IMRT, consentono di ottenere distribuzioni di dose conformate esattamente al volume bersaglio e quindi caratterizzate da forti gradienti nei tessuti sani vicini. Ne consegue un evidente risparmio delle strutture sensibili, in particolare alle alte dosi, contemporaneamente ad un'elevata disomogeneità di dose che implica un nuovo andamento degli istogrammi dose-volume (DVH).

Fino a pochi anni fa, la risposta radiobiologica dei tessuti era nota solo nell'ipotesi di irraggiamenti uniformi dell'intero organo o di frazioni di volume dell'organo interessato (1). L'impatto della radioterapia conformazionale sulle strutture sensibili non è stato quindi ancora indagato in modo esaustivo e richiede una maggiore consapevolezza delle proprietà radiobiologiche dei tessuti. Questo aspetto rappresenta un punto debole nella pianificazione di un trattamento IMRT, dove l'ottimizzazione delle matrici di fluenza dei diversi campi è una conseguenza diretta dei limiti di dose imposti sulle strutture d'interesse.

La necessità di indagare le dosi di tolleranza dei tessuti sani è stimolata anche dal crescente interesse verso protocolli di trattamento con *dose escalation*, al fine di ottenere un maggior controllo della malattia.

I modelli radiobiologici TCP (*Tumor Control Probability*) e NTCP (*Normal Tissue Complication Probability*) possono fornire un valido aiuto per la valutazione di un piano di trattamento e nel confronto tra piani di trattamento rivali; non sempre permettono però di ottenere previsioni affidabili sull'esito della terapia e sulle eventuali tossicità. Infatti, per la scarsità di dati di follow-up di pazienti che hanno ricevuto trattamenti conformazionali, i parametri radiobiologici presenti nei modelli matematici (alfa, alfa/beta, densità clonogenica iniziale, grado di serialità e parallelismo di un organo), non sono ancora adeguatamente ottimizzati.

Il lavoro svolto in questa sezione è stato rivolto principalmente ad un approfondimento bibliografico sull'utilizzo attuale dei modelli radiobiologici. In questo ambito, è stata dedicata una maggiore attenzione allo studio delle caratteristiche radiobiologiche del tumore e a come queste possano influenzare la delimitazione del volume bersaglio, le indicazioni di dose e infine l'ottimizzazione delle matrici di fluenza.

I modelli radiobiologici sono stati largamente utilizzati in letteratura, sia per un confronto tra diverse tecniche radioterapiche, con e senza modulazione del fascio, che per un confronto tra diversi schemi di frazionamento per proporre nuove strategie di trattamento.

* Coordinatore del gruppo AIFM/IMRT "Modellizzazione radiobiologica e relazione dose-risposta"

Data l'aggressività che caratterizza alcuni tipi di tumore (es. del distretto testa-collo), la durata complessiva del trattamento può avere un impatto rilevante sulla probabilità di controllo tumorale, per cui può essere vantaggioso somministrare simultaneamente una dose elevata alla malattia macroscopica e una dose inferiore alla malattia subclinica. La tecnica in base alla quale dosi diverse sono erogate simultaneamente a diversi PTV (*Planning Target Volume*) è nota come SIB o *Simultaneous Integrated Boost*, e la modulazione del fascio si presta particolarmente a questo scopo.

Un *boost* simultaneo implica però che i volumi bersaglio ricevano dosi per frazioni diverse, e di conseguenza le corrispondenti dosi totali avranno una diversa efficacia biologica rispetto a quella ottenuta con un frazionamento standard. Tramite la formulazione dell' NTD_2 (*Number of Treatment Days*) è possibile correggere gli istogrammi dose-volume relativi alle strutture d'interesse, ai volumi bersaglio e agli organi a rischio, riportandoli ad un frazionamento convenzionale di 2 Gy, a partire da uno schema di frazionamento arbitrario (2).

Poiché la conformazione della dose nei trattamenti IMRT è superiore rispetto quella ottenuta con tecniche standard, la distribuzione di dose risultante ha una dipendenza maggiore dal posizionamento del paziente e da eventuali movimenti interni degli organi. A questo scopo, un'analisi radiobiologica può aiutare a valutare l'impatto degli errori di set-up e del movimento d'organi sulla qualità del trattamento e a stabilire se il livello di accuratezza raggiunto è adeguato all'uso dell'IMRT (3, 4).

L'abilità del fascio modulato di "sculpire" la dose seguendo esattamente la conformazione del volume bersaglio potrebbe essere ulteriormente sfruttata per irradiare focolai di cellule con una maggiore radioresistenza o una maggiore capacità proliferativa. Le moderne tecniche di *imaging* "biologico", in grado di fornire informazioni di tipo metabolico, funzionale e genotipico possono aiutare ad identificare le lesioni da irradiare in funzione delle loro caratteristiche radiobiologiche (BTV o *Biological Target Volume*) (5).

Una maggiore consapevolezza della natura del tumore e della sua estensione supporterebbe scelte più appropriate delle dosi, contribuendo a migliorare la probabilità di controllo della malattia (6, 7). Questo argomento è stato affrontato in studi recenti, simulando una dipendenza spaziale della radioresistenza all'interno del tumore e immaginando di somministrare un *boost* di dose su frazioni variabili di volume tumorale (8). I reali vantaggi di un *boost* all'interno di sottovolumi tumorali ipossici andrebbero però meglio indagati in funzione della natura dell'ipossia, se stabile o transiente (9).

L'inserimento degli indici dose-risposta all'interno della funzione costo è stato illustrato in diversi lavori (10, 11) e rappresenta probabilmente l'evoluzione futura della pianificazione inversa. L'inadeguatezza di una funzione costo *fisica*, anche se incorpora vincoli dose-volume, è rappresentato principalmente dall'esistenza di un numero infinito di DVH che comportano le stesse probabilità TCP e NTCP. Dunque, l'imposizione di particolari vincoli sugli istogrammi rende meno flessibile la ricerca del minimo della funzione costo, aumentando il rischio di un mancato raggiungimento della soluzione ottimale. I lati sfavorevoli di una ottimizzazione *direttamente radiobiologica* sono rappresentati invece dalla formulazione semplicistica delle curve dose-risposta e dall'inaccuratezza dei parametri da esse utilizzati.

Un approccio più recente alla formulazione di una funzione costo radiobiologica è stato proposto introducendo l'EUD o *Equivalent Uniform Dose* (12, 13), definita come la dose che, se somministrata uniformemente, comporta lo stesso effetto biologico della distribuzione non uniforme effettivamente erogata. Un studio recente (14) ha mostrato come l'EUD fornisca un indicatore di dose affidabile, meno dipendente dai parametri radiobiologici rispetto al TCP, e che rappresenta un buon compromesso tra un'ottimizzazione puramente fisica e una strettamente radiobiologica (15).

Inoltre, sono stati proposti nuovi metodi di ottimizzazione basati sull'integrazione delle informazioni provenienti dalle immagini metaboliche e funzionali nel formalismo matematico della funzione costo. La prescrizione di dose all'interno del volume bersaglio e le dosi di tolleranza relative alle strutture a rischio possono essere correlate con le immagini funzionali, *voxel per voxel*, supponendo ad esempio una relazione di tipo lineare tra la dose e il livello d'intensità dell'immagine corrispondente (16).

Un altro approccio all'ottimizzazione della modulazione del fascio prevede una correzione, *voxel per voxel*, della dose fisica calcolata tramite un fattore di efficacia "biologica" basato sulle immagini metabolico-funzionali (17). L'algoritmo di ricerca del minimo della funzione costo è costretto a compensare le variazioni di tale fattore all'interno del volume bersaglio, producendo distribuzioni di dose fisica disomogenee e distribuzioni di dose "efficace" omogenee. Questo e altri lavori citati sono concordi nell'affermare la necessità di abbandonare la richiesta di una dose uniforme all'interno del PTV, al fine di personalizzare il trattamento su ciascun paziente in base alla specifica natura del tumore, sfruttando al meglio le potenzialità dell'IMRT.

Bibliografia

1. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzerider JE, Shank B, Solin LJ, Wesson M. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1991;21:109-22.
2. Mohan R, Wu Q, Manning M, Schmidt-Ulrich R. Radiobiological considerations in the design of fractionation strategies for intensity-modulated radiation therapy of head and neck cancers *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;46(3):619-30.
3. Happersett L, Mageras GS, Zelefsky MJ, Burman CM, Leibel SA. A study of the effects of internal organ motion on dose escalation in conformal prostate treatments. *Radiotherapy and Oncology* 2003;66(3):263-70.
4. Mageras GS., Fuks Z, Leibel SA, Ling CC, Zelefsky MJ, Kooy HM, van Herk M and Kutcher GJ. Computerized design of target margins for treatment uncertainties in conformal radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;43(2):437-45.
5. Ling C, Humm J, Larson S et al. Towards multidimensional radiotherapy (MD-CRT): biological imaging and biological conformality. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;47(3):551-560.
6. Tomé WA and Fowler JF Selective boosting of tumor subvolumes *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000;48(2) 593-9.
7. Levin-Plotnik D, Hamilton RJ. Optimization of tumor control probability for heterogeneous tumors in fractionated radiotherapy treatment protocols *Phys Med Biol* 2004;49 407-24.
8. Deasy JO. Partial tumor boost: even more attractive than theory predicts? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2001;51(1):279-82.
9. Popple RA, Ove R, Shen S. Tumor control probability for selective boosting of hypoxic subvolumes, including the effect of reoxygenation *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(3):921-7.
10. Brahme A. Optimized radiation therapy based on radiobiological objectives. *Semin Radiat Oncol* 1999;9:35-47.
11. Wang XH, Mohan R, Jackson A, Leibel SA, Fuks Z, Ling CC. Optimazation of intensity-modulated 3D conformal treatment plans based on biological indices. *Radiother Oncol* 1995;37(2):140-52.
12. Niemierko A Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose *Med Phys* 1997;24:103-10.
13. Wu Q, Mohan R, Niemierko A, Schmit-Ullrich R. Optimization of intensity-modulated radiotherapy plans based on the equivalent uniform dose, *Int J Radiation Oncology Biol Phys* 2002;52(1):224-35.

14. Ebert M. A. Viability for the EUD and TCP concepts as reliable dose indicators *Phys Med Biol*. 2000;45:441-57.
15. Amols H, Ling C. EUD but not QED. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;52(1):1-2.
16. Xing L, Cotrutz C, Hunjan S, Boyer AL, Adalsteinsson E, Spielman D. Inverse planning for functional image-guided intensity-modulated radiation therapy *Phys Med Biol* 2002;47(20):3567-78.
17. Alber M, Paulsen F, Eschmann SM, Machulla HJ. On biologically conformal boost dose optimisation. *Phys Med Biol* 2003;48(2):N31-5.

CONFRONTO TRA SISTEMI DI VERIFICA 2D

Roberto Cirio (a)*, Fabrizio Banci Buonamici (b), Luisa Begnozzi (c), Marcello Benassi (d), Marta Bucciolini (e), Antonella Bufacchi (c), Stefania Cora (f), Stefania Delle Canne (b), Giacomo Cuttone (g), Marco Donetti (a, h), Elena Garelli (a, i), Cristina Garibaldi (l), Simona Giordanengo (a), Mauro Iori (m), Eugenia Madon (n), Tiziana Malatesta (b), Flavio Marchetto (a), Simona Marzi (c), Marta Paiusco (m), Iolanda Valeria Patti (g) (o), Cristiana Peroni (a), Maria Gabriella Sabini (g, o), Anna Sardo (n), Michele Stasi (p), Lucia Maria Valastro (g)

(a) Dipartimento di fisica sperimentale, Università di Torino e INFN, Torino

(b) Struttura Organizzativa Dipartimentale Fisica Medica, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Firenze

(c) Servizio di Fisica Sanitaria, Ospedale S. Giovanni Calibita, Fatebenefratelli, Isola Tiberina, Roma

(d) Laboratorio di Fisica Medica e Sistemi Esperti, Istituto Regina Elena, Roma

(e) Dipartimento di fisiopatologia clinica, Università di Firenze e INFN, Firenze

(f) Unità Operativa di Fisica Sanitaria, Ospedale S. Bortolo, Vicenza

(g) Laboratori Nazionali del Sud INFN, Catania

(h) Fondazione Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica, Milano

(i) Associazione Sviluppo Piemonte, Torino

(l) Servizio di Fisica Sanitaria, Istituto Europeo di Oncologia, Milano

(m) Fisica Sanitaria, Arcispedale S. Maria Nuova, Reggio Emilia

(n) Ospedale Infantile Regina Margherita, S. Anna, Torino

(o) REM Radioterapia, Catania

(p) Unità Operativa Fisica Sanitaria, Istituto per la Ricerca e Cura del Cancro, Candiolo (TO)

Introduzione

Il metodo più utilizzato per la verifica di campi IMRT (*Intensity Modulated Radiation Therapy*) è il confronto tra le distribuzioni di dose ottenute con le pellicole radiografiche in un fantoccio omogeneo con la distribuzione di dose calcolata dal piano di trattamento (*Treatment Planning System*, TPS) (1-5). Sistemi 2D a scintillatori per il controllo della fluenza (6) e dispositivi elettronici per l'acquisizione di immagini portali digitali (*Electronic Portal Images Device*, EPID) (7-10) sono molto diffusi e vantano un'alta risoluzione spaziale.

Sul mercato esistono inoltre strumenti 2D per la verifica immediata della dose costituiti da matrici di camere a ionizzazione o di diodi di silicio la cui risposta è facilmente e rapidamente confrontabile con i valori attesi del piano di trattamento.

L'obiettivo del seguente lavoro è stato confrontare tra loro tre sistemi 2D di verifica in tempo reale: due sono attualmente in commercio, il terzo è un prototipo che è stato sviluppato presso l'Università e l'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN) di Torino. Le misure si sono svolte in 9 differenti ospedali italiani; il fine era testare le risposte dei rivelatori al variare dell'acceleratore, del collimatore multilamellare (*Multi Leaf Collimator*, MLC) e del *Treatment Planning System* (TPS).

* Coordinatore del gruppo AIFM/IMRT "Aspetti dosimetrici della IMRT: confronto tra sistemi di verifica 2D"

Materiali e metodi

Sistemi di verifica 2D

I sistemi di verifica utilizzati sono stati:

– *2D-Array*

Il *2D-Array* della PTW (PTW) è costituito da 729 camere a ionizzazione equamente distribuite in un'area di $27 \times 27 \text{ cm}^2$, che sono circondate da PMMA e hanno una distanza di 10 mm da centro a centro. Le dimensioni di ogni camera sono di $5 \times 5 \times 5 \text{ mm}^3$ per un volume sensibile di $0,125 \text{ cm}^3$. Le 729 camere a ionizzazione sono state originariamente intercalibrate dall'azienda che garantisce un'omogeneità di risposta al di sotto del $\pm 2\%$. L'acquisizione dei dati avviene tramite un PC portatile e l'intera camera può essere letta ogni 400 ms.

– *MapCHECK*

Il *MapCHECK 1175* della Sun Nuclear (MPC) (11) è costituito da 445 diodi (N-type) di area $0,8 \times 0,8 \text{ mm}^2$ e distribuiti in una matrice di $22 \times 22 \text{ cm}^2$ in modo non omogeneo. L'area centrale di $10 \times 10 \text{ cm}^2$ è più densa con i diodi distanti 10 mm lungo gli assi e 7,07 mm lungo le diagonali; nell'area esterna le distanze raddoppiano tranne lungo i due assi e lungo le due diagonali principali che restano rispettivamente 10 mm e 7,07 mm per tutta la loro lunghezza. Un procedimento di intercalibrazione implementato nel software di acquisizione permette di misurare la sensibilità dei diodi rispetto a quello centrale; tale procedimento prevede sei irraggiamenti successivi del rivelatore in posizioni diverse, durante i quali la dimensione del campo, la dose e la SSD (*Source-Skin Distance*) devono rimanere costanti. È inoltre possibile calibrare in dose assoluta lo strumento.

– *PXC*

La *PXC* (PiXel-segmented ionization Chamber), il rivelatore sviluppato dall'Università di Torino e dall'INFN, è una camera a ionizzazione con l'anodo in vetronite segmentato a pixel e il catodo costituito da un foglio di mylar alluminizzato (12). Complessivamente risulta suddiviso in 1024 camere a ionizzazione cilindriche di diametro di 4 mm e profondità di 5,5 mm realizzate dentro una lastra di plexiglass e distanti 7,5 mm da centro a centro; il volume sensibile di ogni camera è $0,07 \text{ cm}^3$. È caratterizzata da un'ampia area sensibile ($24 \times 24 \text{ cm}^2$), ottima omogeneità e da un'elettronica di lettura basata sull'architettura del *Recycling Integrator* che permette un'acquisizione continua, veloce e senza tempi morti. La corrente generata in ogni pixel viene convertita in un numero di impulsi proporzionale alla carica raccolta; tali impulsi vengono inviati ad un contatore digitale a 16-bit. Con 16 chip VLSI (13) caratterizzati da 64 canali è possibile leggere contemporaneamente tutti i 1024 pixel della camera ogni $500 \mu\text{s}$. Un metodo di intercalibrazione dei pixel, anch'esso sviluppato a Torino, è disponibile e necessario. La Scanditronix-Wellhofer ha reso disponibile commercialmente una versione modificata dell'*PXC*.

Misure

Le misure si sono svolte nei reparti di radioterapia di 9 ospedali italiani scelti in modo che i tre sistemi di verifica venissero testati con differenti acceleratori, MLC e TPS. Si sono pertanto considerate entrambe le tecniche dello *step-and-shoot* e dello *Sliding Window*.

Ogni centro ha scelto essenzialmente due fluenze: una considerata *tipica* e una *critica* dal punto di vista della verifica dosimetrica.

Risultati e discussione

Nell'analisi si è tenuto conto del passo dei tre rivelatori, 7.5 mm della PXC, 10 mm del PTW e una combinazione di 5 e 10 mm del MPC e della differente area di integrazione, diametro di 4 mm (PXC), lato quadrato di 5 mm (PTW) e lato quadrato di 0.8 mm (MPC) utilizzando i seguenti metodi A, B e C:

– Metodo A

Il metodo A consiste nel confrontare i punti lungo il profilo posto a 10 mm dal centro per MPC e PTW e a 11.25 mm per PXC; tra i vari punti del profilo si scelgono soltanto quelli per i quali la distanza assoluta tra la posizione dei 3 punti di misura è inferiore a 1,25 mm e la dose maggiore del 20% del massimo di tale profilo. Il numero di punti considerato, N , varia tra 3 e 8. Per ogni rivelatore abbiamo applicato la seguente formula [1] per calcolare lo scarto quadratico medio:

$$\sigma_j = \sqrt{\sum_i \frac{(D_{i,j} - \langle D_i \rangle)^2}{N}} \quad [1]$$

dove: j indica il rivelatore;
la somma è fatta sugli N punti selezionati;
 $D_{i,j}$ è la dose misurata dal rivelatore j nel punto i ;
 $\langle D_i \rangle$ è il valor medio dei tre rivelatori nel punto i .

I valori $D_{i,j}$ rappresentano le misure di dose assoluta ottenute calibrando il MPC secondo la procedura stabilita dai costruttori e normalizzando il campo 10×10 cm² della PXC e del PTW al campo (10×10) cm² del MPC.

– Metodo B

Il Metodo B confronta indipendentemente ogni rivelatore con il TPS integrando la matrice calcolata in modo opportuno rispetto all'area di integrazione del dosimetro (es. per simulare il PTW il TPS viene integrato su quadrati di lato 5×5 mm). Poiché tutti i TPS hanno un passo compreso tra 0,5 e 2,5 mm, si è scelto di interpolare linearmente tale matrice per averne una di passo 0,5 mm prima di effettuare l'integrazione. Per ogni campo e per ogni rivelatore abbiamo confrontato il profilo centrale con maggior gradiente, i due sistemi di coordinate sono stati allineati traslando il TPS fino a minimizzare la somma delle differenze assolute punto a punto lungo il profilo.

Per confrontare i profili abbiamo calcolato lo scarto quadratico medio con la seguente formula [2]:

$$\sigma_j = \sqrt{\sum_i \frac{(D_{i,j} - TPS_{i,j})^2}{N}} \quad [2]$$

dove $TPS_{i,j}$ è la dose calcolata dal TPS in corrispondenza del punto i per il rivelatore j , e N è il numero di punti con dose maggiore del 20% del massimo del profilo considerato.

– Metodo C

Il Metodo C fa uso dell'indice γ ; i dettagli su come calcolare tale indice sono riportati in letteratura (14) e la formula applicata è la seguente [3]:

$$\gamma(r_i) = \min \sqrt{\frac{d^2(r_i, r_{TPS})}{(\Delta d_M)^2} + \frac{\delta^2(r_i, r_{TPS})}{(\Delta D_M)^2}} \quad [3]$$

Il confronto è stato fatto tra il TPS (interpolato per avere passo di 0,5 mm) e ciascuno dei tre rivelatori indipendentemente. In Figura 1 sono riportati il numero di punti misurati con $\gamma(r_i) > 1$ (fuori dai criteri di accettabilità) e la percentuale di punti con $\gamma < 1$.

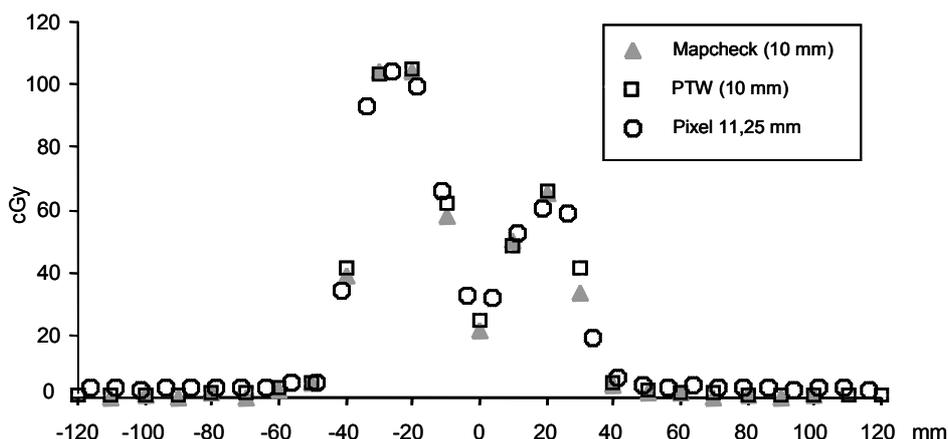


Figura 1. Profilo di un campo prostata eseguito presso il DFC di Firenze (dal confronto tra i tre rivelatori in 5 posizioni abbiamo ottenuto $\sigma_{MPC}=2,1\%$, $\sigma_{PTW}=2\%$, $\sigma_{PXC}=3,4\%$ relativi al massimo del profilo)

Con il metodo A abbiamo confrontato la risposta dei rivelatori indipendentemente dalla dose calcolata dal TPS; il MPC e il PTW si scostano meno del 3% dalla media dei tre indipendentemente dal Centro; le differenze della PXC sono maggiori e vicine al 5%, una possibile causa è che il centro delle misure per il MPC e il PTW coincidono mentre i pixel della PXC sono sempre spostati di qualche millimetro.

I metodi B e C confrontano le misure con i calcoli del TPS e sono sostanzialmente simili anche se in B la regione considerata è molto limitata. Presso l’Ospedale S. Anna di Torino le differenze sono sistematicamente più grandi, forse per il fatto che i campi eseguiti erano archi tra $\pm 20^\circ$.

I risultati ottenuti con i primi due metodi sono molto simili e mostrano che i differenti acceleratori, MLC e TPS non causano differenze rilevanti nei tre rivelatori.

Esaminando i risultati ottenuti con il metodo C (γ -index) possiamo dire che per il PTW e la PXC la percentuale di punti con gamma < 1 è circa il 95% in 8 ospedali su 9. Per il MPC la percentuale è più volte inferiore e un’interpretazione è che una causa potrebbe essere il campo con maggiore densità di diodi troppo piccolo.

Infine per i tre rivelatori è stata misurata la riproducibilità che è risultata inferiore al 2%.

Conclusioni

L'uso di matrici 2D per controlli e verifiche in IMRT risulta essere complementare alla dosimetria con film e adatto all'utilizzo pretrattamento. I tre rivelatori testati e presentati in questo lavoro hanno dimostrato essere adeguati per verifiche di campi IMRT anche quando usati con differenti acceleratori, MLC e TPS. La maggior parte delle differenze tra le matrici 2D può essere imputata alla diversa geometria, dimensione e posizione degli elementi (diodi, camere e pixel). Queste caratteristiche complicano inoltre l'analisi rendendo impossibile un confronto quantitativamente dettagliato tra gli strumenti.

Ringraziamenti

Lavoro parzialmente supportato dalla Wellhöfer/Scanditronix, Bahnhofstrasse.5, D-90592 Schwarzenbruck, Germany.

Bibliografia

1. Tsai JS, Wazer DE, Ling MN, Wu JK, Fagundes M, Di Petrillo T, Kramer B, Koistinen M, and Engler MJ. Dosimetric verification of the dynamic intensity modulated radiation therapy of 92 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;40:1213-30.
2. Xing K, Curran B, Hill R, Holmes T, Ma L, Forster K, Boyer AL. Dosimetric verification of a commercial inverse treatment planning system. *Phys Med Biol* 1999;44:463-78.
3. Zhu XR, Jursinic PA, Grimm DF, Lopez F, Rownd JJ, Gillin MT. Evaluation of Kodak EDR2 film for dose verification of intensity modulated radiation therapy delivered by a static multileaf collimator. *Med. Phys.* 2002;29:1687-92.
4. Ting JY, Davis LW. Dose verification for patients undergoing IMRT. *Med Dosim* 2001;26:205-13.
5. Banci Buonamici F, Cucciolini M, Casati M. Verification of IMRT fields by film dosimetry. *Med Phys* 2004;31(1):161-8.
6. Ma L, Geis PB, Boyer AL. Quality assurance for dynamic multileaf collimator modulated fields using a fast beam imaging. *Med Phys* 1997;24:1213-20.
7. Zeidan OA, Li JG, Ranade M, Stell AM, Dempsey JF. Verification of step-and-shoot IMRT delivery using a fast video-based electronic portal imaging device. *Med Phys* 2004;31:463-76.
8. Warkentin B, Steciw S, Rathee S, Fallone BG. Dosimetric IMRT verification with a flat-panel EPID. *Med Phys* 2003;30:3143-55.
9. Greer PB, Popescu CC. Dosimetric properties of an amorphous silicon electronic portal imaging device for verification of dynamic intensity modulated radiation therapy. *Med Phys* 2003;30:1618-27.
10. Ploeger LS, Smitsmans MHP, Gilhuijs KGA, and van Herk M. A method for geometrical verification of dynamic intensity modulated radiotherapy using a scanning electronic portal imaging device. *Med. Phys.* 2002;29:1071-1079.
11. Jursinic PA, Neims BE. A 2-D diode array and analysis software for verification of intensity modulated radiation therapy delivery. *Med Phys* 2002;29:1687-92.
12. Amerio S, Boriani A, Bourhaleb F, Cirio R, Donetti M, Fidanzio A, Garelli E, Giordanengo S, Madon E, Marchetto F, Nastasi U, Peroni C, Piermattei A, Sanz Freire CJ, Sardo A, Trevisiol E. Dosimetric characterization of a large area pixel-segmented ionization chamber. *Med Phys* 2004;31:414-20.

13. Bonazzola ZC, Cirio R, Donetti M, Marchetto F, Mazza G, Peroni C, Zampieri A. Performances of a VLSI wide dynamic range current-to-frequency converter for strip ionization chambers. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A* 1998;405:111-20.
14. Low DA, Harms WB, Mutic S, Purdy JA. A technique for the quantitative evaluation of dose distribution. *Med Phys* 1998;25:656-61.

ESPERIENZE E PROSPETTIVE NELLA RICERCA CLINICA NELLA RADIOTERAPIA CON FASCI AD INTENSITÀ MODULATA

Marcello Benassi (a), Simona Marzi (a), Lidia Strigari (a), Giorgio Arcangeli (b)
 (a) Laboratorio di Fisica Medica e Sistemi Esperti, Istituto Regina Elena, Roma
 (b) Radioterapia, Istituto Regina Elena, Roma

La terapia conformazionale e specialmente l'IMRT (*Intensity Modulated Radiation Therapy*), con *inverse planning*, consentono di trattare tumori con forme complesse, con concavità invaginate e strettamente vicini a organi normali a rischio (particolarmente, nel caso di testa collo, prostata, alcuni tumori cerebrali ecc.), ma possono generare distribuzioni di dose disomogenee all'interno del PTV (*Planning Target Volume*).

Ciò comporta una copertura del target non uniforme secondo gli standard classici anche dell'ordine del 10, 20 e 30% (1).

Al fine di valutare quanto le distribuzioni di dose non uniformi possono influire sulla probabilità di controllo della malattia possiamo effettuare una serie di considerazioni basandoci sulla *Tumor Control Probability* (TCP), che può essere espressa tramite la seguente formula di Poisson:

$$TCP = e^{-N^* \cdot \exp\left[-\alpha \cdot D \left[1 + \frac{(D/n_f)}{(\alpha/\beta)}\right] + \gamma \cdot T\right]} \quad [1]$$

dove N^* è il numero iniziale totale di cellule clonogeniche del tumore, α e β sono parametri radiobiologici legati alla differente radiosensibilità cellulare nel modello lineare quadratico, D è la dose totale, n_f è il numero delle frazioni e γ è un parametro che tiene conto del tempo di raddoppio delle cellule clonogeniche del tumore.

La TCP, nel caso di una distribuzione disomogenea, può essere espressa come:

$$TCP(\{\varepsilon_j\}; \{D_j\}) = TCP_p(1, D_p)^F \quad [2]$$

dove ε_j è il volume parziale j-esimo, D_p è la dose di prescrizione, n_f è il numero di frazioni, D_j è la dose nei voxel j-iesimi e

$$F = \sum_{j=1}^M \left\{ \varepsilon_j \cdot \exp\left[-\left(\alpha + \beta \frac{D_j}{n_f}\right) D_j + \left(\alpha + \beta \frac{D_p}{n_f}\right) D_p\right] \right\}.$$

Per ogni arbitraria distribuzione di dose all'interno di un volume esiste un'unica distribuzione di dose uniforme rilasciata nello stesso numero di frazioni e nello stesso periodo di tempo che causa lo stesso effetto biologico. Niemierko (2) ha definito questa dose come *Equivalent Uniform Dose* la cui espressione è la seguente

$$EUD = -\frac{D_{ref}}{\ln(SF_2)} \ln \left\{ \sum_{j=1}^M \varepsilon_j \cdot [SF_2]_{D_{ref}}^{\frac{D_j}{D_{ref}}} \right\}$$

dove $D_{ref} = 2$ Gy e $SF_2 = \exp(-\alpha \cdot D_{ref})$.

Tale valore di dose è derivabile immediatamente dall'espressione (3) ponendo $F=1$ e $\beta \approx 0$:

$$D_p = -\frac{D_{ref}}{\ln(SF_2)} \ln \left\{ \sum_{j=1}^M \varepsilon_j \cdot [SF_2]_{D_{ref}}^{\frac{D_j}{D_{ref}}} \right\} = EUD$$

Anche nel caso in cui β non possa essere trascurato rispetto agli altri termini, il fattore F consente di ricavare una forma più generalizzata dell'*Equivalent Uniform Dose*.

Quando F è minore di 1, la distribuzione disomogenea fornisce un valore della TCP maggiore rispetto a quella corrispondente ad una distribuzione omogenea di dose D_p e viceversa (4).

Pertanto lo studio del fattore F per una data distribuzione di dose disomogenea, normalizzata alla dose massima, consente di valutare a quale livello dell'isodose di riferimento è conveniente prescrivere la dose D_p (Figura 1).

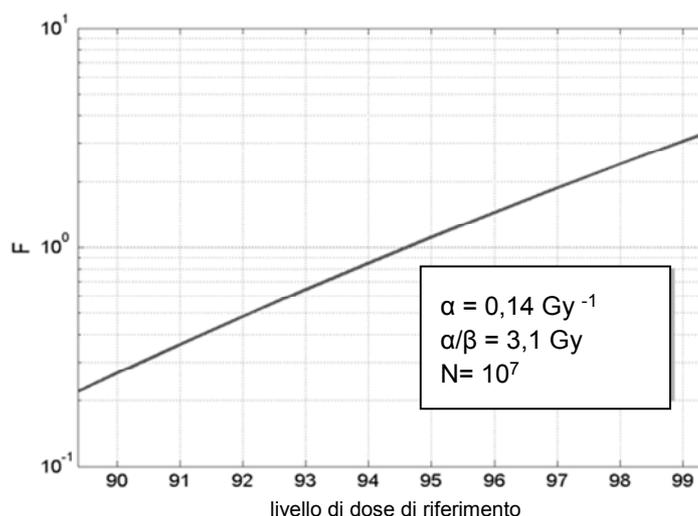


Figura 1. Valore del fattore F in funzione del livello di riferimento cui prescrivere la dose

Il guadagno terapeutico atteso, nella radioterapia conformazionale e IMRT, richiede una più accurata definizione dei margini intorno al volume target.

L'approccio standard nel caso della pianificazione del trattamento con fasci esterni è quello di definire un *Gross Tumour Volume* (GTV) come il tumore clinicamente visibile, corrispondente quindi a "parts of the malignant growth where the tumour cell density is highest" (1).

Il *Clinical Target Volume* (CTV), contenente il tumore visibile (GTV) e/o la malattia microscopica, è definito dal radioterapista (disegnando i limiti dello spread locale) usando dati clinici statistici o l'esperienza acquisita circa la ricorrenza del tumore ai margini dello stesso.

La malattia subclinica deve pertanto essere comunque adeguatamente trattata al fine di ottenere il raggiungimento dello scopo di terapia radicale. Il *Planning Target Volume* (PTV) comprende il CTV e un margine che tiene conto della penombra fisica e delle inaccurately geometriche riconducibile al movimento degli organi e alle incertezze di set-up nei trattamenti giornalieri.

Il PTV, dunque, è un volume fisso nello spazio, utilizzato per assicurare che il CTV riceva la dose prescritta.

Le definizioni di PTV, di CTV e di GTV suggeriscono esplicitamente che il presupposto di densità costante delle cellule clonogeniche in tutto il CTV e conseguentemente in tutto il PTV è decisamente non realistico, perché i margini contengono la malattia non visibile con una densità di cellule clonogeniche più bassa rispetto alla regione con malattia visibile.

Assumendo che i parametri α , β and γ siano costanti in tutto il volume, e che la densità di cellule clonogeniche sia variabile nello spazio, la TCP per una distribuzione di dose disomogenea è data dal prodotto delle TCP_j in tutti i *voxel*.

$$-\ln(TCP) = \sum_{j=1}^M \varepsilon_j \exp \left\{ \ln(N_j^*) - \alpha \cdot D_j \left[1 + \frac{(D_j/n_f)}{(\alpha/\beta)} \right] + \gamma \cdot T \right\} \quad [4]$$

dove N_j^* è un numero iniziale totale di cellule clonogeniche nel *voxel* j-esimo, irradiate con una dose D_j . Di conseguenza il numero totale di cellule tumorali sopravvivenenti è dato dalla somma del numero di cellule sopravvivenenti in tutti i *voxel* del volume target.

Per semplificare la trattazione, assumiamo che vi siano due regioni A e B, corrispondenti rispettivamente al numero di subunità tumorali nei *voxel* del GTV e della regione in cui si trova la malattia microscopica (CTV meno GTV).

Assumendo che la dose D_j sia uniforme nella regione A e nella regione B, rispettivamente pari a D_A e D_B , e che il numero iniziale totale di cellule clonogeniche sia uniforme nelle regioni A e B, e rispettivamente pari a N_A^* e N_B^* , in accordo con il modello *voxel* critico, per ottenere la TCP_p desiderata per il controllo locale, il numero di cellule clonogeniche sopravvivenenti in ogni *voxel* deve essere inferiore a $[-\ln(TCP_p)]$.

Pertanto, per ogni *voxel* della regione A e della regione B valgono le seguenti relazioni:

$$\begin{aligned} \ln(N_A^*) - \alpha \cdot D_A \left[1 + \frac{(D_A/n_f)}{(\alpha/\beta)} \right] &\leq \ln(-\ln(TCP_p)) - \gamma \cdot T; \\ \ln(N_B^*) - \alpha \cdot D_B \left[1 + \frac{(D_B/n_f)}{(\alpha/\beta)} \right] &\leq \ln(-\ln(TCP_p)) - \gamma \cdot T \end{aligned}$$

Per semplificare ulteriormente la trattazione assumiamo che

$$\ln(N_A^*) - \alpha \cdot D_A \left[1 + \frac{(D_A/n_f)}{(\alpha/\beta)} \right] = \ln(N_B^*) - \alpha \cdot D_B \left[1 + \frac{(D_B/n_f)}{(\alpha/\beta)} \right]$$

Questa ultima equazione può essere riscritta nella forma:

$$\ln\left(\frac{N_A^*}{N_B^*}\right) = -\alpha \cdot (D_B - D_A) - \frac{\beta}{n_f} \cdot (D_B^2 - D_A^2) \quad [5]$$

Ponendo $\Delta = \frac{D_A - D_B}{D_B}$ l'equazione (5) può essere riscritta come segue:

$$\ln\left(\frac{N_A^*}{N_B^*}\right) = -\alpha \cdot D_A \cdot \Delta - \frac{\beta}{n_f} \cdot D_A^2 (2 - \Delta) \Delta$$

La soluzione analitica dell'equazione precedente fornisce:

$$\Delta = \frac{\left(\alpha + 2 \frac{\beta}{n_f} D_A \right) - \sqrt{\left(\alpha + 2 \frac{\beta}{n_f} D_A \right)^2 - 4 \frac{\beta}{n_f} \ln\left(\frac{N_A^*}{N_B^*}\right)}}{2 \frac{\beta}{n_f} D_A}$$

Il parametro Δ è legato al rapporto tra la differenza di dose percentuale prescritta al target (D_A) e quella somministrata alla *subclinical disease* (D_B) rispetto alla dose prescritta al target (D_A) secondo la relazione:

$$\frac{D_A - D_B}{D_A} = \frac{\Delta}{1 + \Delta}$$

Questa formula consente di tener conto nel calcolo della TCP della differente densità di cellule clonogeniche nel GTV e nella regione di malattia subclinica.

Nelle Figure 2 e 3 sono riportate due applicazioni del modello volte a calcolare la differenza percentuale della dose tra bordo (B) e centro del tumore (A), in funzione dei parametri radiobiologici e rapporto tra le densità di cellule clonogeniche nelle due regioni.

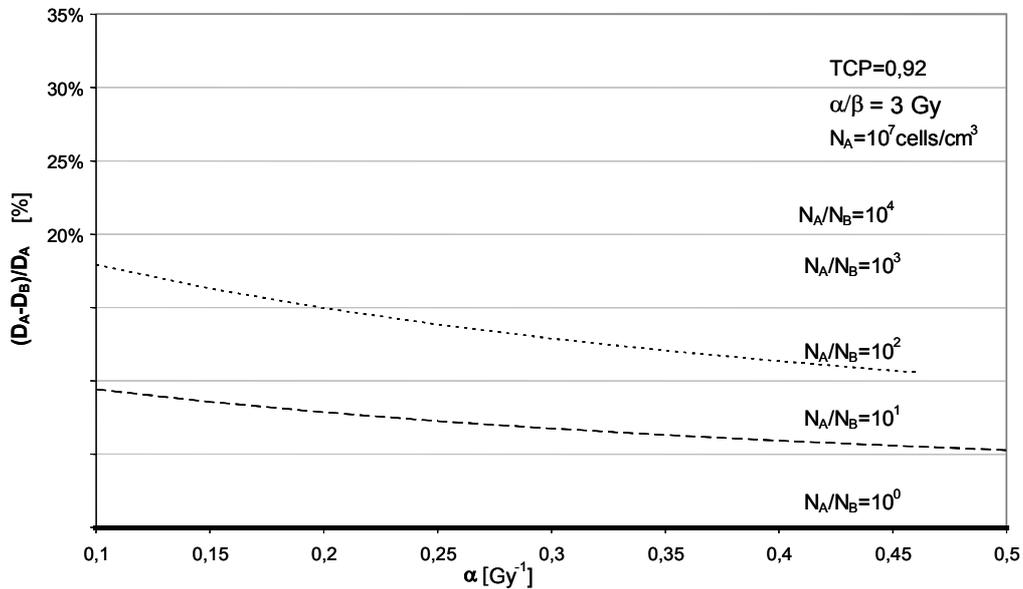


Figura 2. Differenza percentuale della dose tra bordo (B) e centro del tumore (A), assumendo $\text{TCP}=0.92$, $N_A=10^7$ e $\alpha/\beta=3 \text{ Gy}$

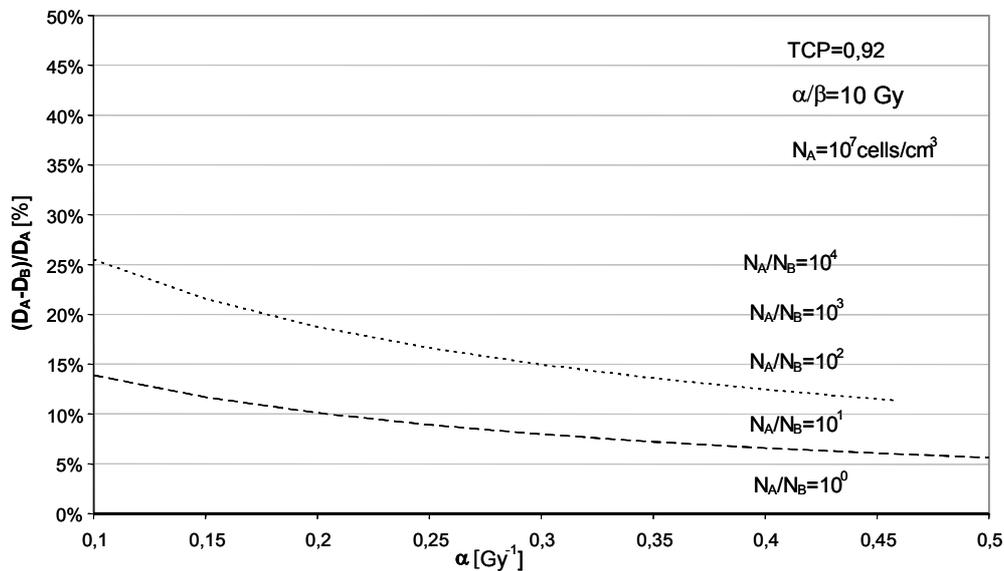


Figura 3. Differenza percentuale della dose tra bordo (B) e centro del tumore (A), assumendo $\text{TCP}=0.92$, $N_A=10^7$ e $\alpha/\beta=10 \text{ Gy}$

Ovviamente questa formula è applicabile alla dose totale somministrata ad un *boost* rispetto a quella prescritta nell'intero target. Anche in questo caso implicitamente si suppone che la zona del *boost* abbia una maggiore densità di cellule clonogeniche rispetto alle zone limitrofe per cui una dose aggiuntiva è in grado di produrre lo stesso controllo locale (TCP) atteso.

Le variazioni di dose percentuale ammesse ai margini del target sono funzione del valore iniziale della TCP, del numero iniziale totale di cellule clonogeniche e dei parametri radiobiologici.

Allo stato non vi sono metodi di *imaging* che siano in grado di far apprezzare la subclinical disease. Infatti se 1000 cellule occupano un volume inferiore di $0,042 \text{ mm}^3$ (allora 24000 cellule occupano un volume di circa 1 mm^3), pertanto non ci si può aspettare di essere in grado di visualizzare volume tumorali più piccoli di $0,01 \text{ mm}^3$ tramite *imaging in vivo*.

Recentemente è stato proposto di correlare l'*uptake* di FDG (FluoroDeossiGlucosio) con la maggiore o minore aggressività di cellule tumorali e quindi per estensione si può dire con la densità delle cellule clonogeniche.

Alla luce di ciò la presente trattazione può essere applicata sostituendo al valore del rapporto N_A/N_B il rapporto tra l'*uptake* della regione A e della regione B.

Infatti le immagini PET (*Positron Emission Tomography*) consentono di apprezzare le differenze biochimiche fra il tessuto normale e quello neoplastico e sono pertanto utilizzate per caratterizzare le lesioni che risultano indeterminate con le modalità di *imaging* convenzionali.

Tale osservazione è sostenuta dal fatto che nella pratica clinica già da alcuni anni è stata introdotta la fusione tra immagini morfologiche e funzionali al fine di delineare il volume target.

L'impiego della PET/CT (3) promette di migliorare la localizzazione della lesione, abbinando informazioni morfologiche e funzionali, diminuendo l'inter-variabilità di delineazione del volume del target, consentendo di ottenere un volume standardizzato di trattamento.

Bibliografia

1. ICRU Report 62 (Suppl. A ICRU Report 50). *Prescribing, recording and reporting photon beam therapy*. Bethesda: International Commission for Radiation Units and Measurements; 1993.
2. Niemierko A. Reporting and analyzing dose distributions: A concept of equivalent uniform dose. *Med Phys* 1997;24(1):103-10.
3. Zhou SM, Wong TZ, Marks LB. Using FDG-PET activity as a surrogate for tumor cell density and its effect on equivalent uniform dose calculation. *Med Phys* 2004;31(9):2577-83.
4. Begnozzi L, Gentile FP, Chiatti L, Carpino S, Fragomeni R, Benassi M. Study on the reference dose level in radiotherapy treatment planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1994;28(2):515-22.

PROSPETTIVE FUTURE E NUOVE POTENZIALITÀ DELLA RADIOTERAPIA CON FASCI AD INTENSITÀ MODULATA

Claudio Fiorino, Sara Broggi
Servizio di Fisica Sanitaria, Ospedale San Raffaele, Milano

Accanto alle tecniche di radioterapia conformazionale (*Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy*, 3D-CRT), tecniche di irraggiamento con fasci ad intensità modulata (*Intensity Modulated Radiation Therapy*, IMRT) hanno avuto, a partire dagli anni '90 e ancor più in questi ultimi anni, un enorme e continuo sviluppo, con l'intento di creare distribuzioni di dose sempre più conformate in grado di confinare dosi molto elevate al tumore aumentando così la probabilità di controllo locale della malattia e riducendo, nello stesso tempo, la probabilità di insorgenza di complicanze ed effetti collaterali ai tessuti sani.

Prima di descrivere le possibili potenzialità delle nuove tecniche IMRT sia dal punto di vista tecnologico che clinico è bene considerare il contesto generale di partenza:

- incremento auspicabile di pazienti con malattie in stadio non avanzato grazie all'introduzione di nuovi strumenti diagnostici, di test genetici e di screening a larga scala;
- sviluppo di nuove modalità “biologiche” (genetica, proteomica, profili molecolari, immunologia) di selezione dei pazienti e delle modalità di trattamento;
- modellizzazione radiobiologia dei tessuti sani sempre più mirata in modo da poter definire dei constraints radiobiologici sempre più specifici e realistici così da poter essere inclusi nel processo di ottimizzazione e di pianificazione inversa.

Partendo da questo contesto riveste sicuramente grande interesse e maggiore significatività il tentativo di sviluppare tecniche di *delivery* in grado di erogare dosi sempre più elevate al tumore aumentando così il controllo loco-regionale della malattia e potenzialmente in grado di aumentare la percentuale di sopravvivenza con la possibilità di ridurre contemporaneamente le complicanze e le tossicità ai tessuti sani.

È proprio nell'ottica di aumentare il *gap* delle curve dose-risposta tra tumore e OAR (*Organ At Risk*) che si inquadrano:

- lo sviluppo di tecniche di *imaging* sempre più sensibili per la definizione dei volumi di interesse;
- lo sviluppo di tecniche di *delivery* con maggiori gradi di libertà nell'erogazione (ad es: IMAT, tomoterapia elicoidale, Cyberknife);
- lo sviluppo di tecniche di Image Guide/tracking in grado di controllare il posizionamento del paziente ed eventuali movimenti d'organo durante il trattamento.

Relativamente all'*imaging*, gli sviluppi tendono ad essere rivolti all'utilizzo di tecniche sempre più specifiche in grado di ridurre l'incertezza della definizione della malattia in modo da poter eventualmente ridurre i margini di espansione tra GTV (*Gross Tumor Volume*) e CTV (*Clinical Tumor Volume*). In tal senso si pensa da una parte allo sviluppo di tecniche di *imaging* anatomico (CT, *Computed Tomography*; NMR, *Nuclear Magnetic Resonance*) che tendono sempre più ad accoppiarsi a tecniche di *imaging* funzionali – *Single Photon Emission Computed Tomography* (SPECT), *Positron Emission Tomography* (PET), PET/CT – in modo da avere un'indicazione sia di tipo anatomico che funzionale/metabolico. Da qui, quindi, la definizione non solo di volumi clinici (CTV), ma di volumi biologici (*Biological Tumor Volume*, BTV).

Relativamente alle tecniche di *delivery* si osserva come gli sviluppi tecnologici sono rivolti da una parte alla possibilità di avere tecniche in grado di conformare sempre più la distribuzione di dose attorno al volume bersaglio e dall'altra allo sviluppo di tecniche di irradiazione in grado di verificare on-line la dose effettivamente impartita al paziente durante il trattamento in modo da poter verificare che la dose impartita sia effettivamente corrispondente alla dose attesa e, nel caso di "non adeguata" corrispondenza, di potere adattare il piano di trattamento in modo che complessivamente la dose impartita sia effettivamente uguale a quella prescritta (*Adaptive Therapy*).

Ovviamente si osserva come lo sviluppo tecnologico può essere fondamentalmente guidato da tre obiettivi:

- avere tecniche di *delivery* in grado di ottenere gradienti di dose sempre più elevati (tecniche IMAT vs tecniche IMRT non rotazionali);
- avere tecniche di *delivery* con un numero maggiore di beamlet in modo da migliorare il processo di ottimizzazione (si pensi all'introduzione di mini collimatori multilamellari, a tecniche ad arco, a tecniche ad irradiazione elicoidale);
- avere tecniche di *delivery* con un numero sempre maggiore di gradi di libertà (si pensi all'introduzione di tecniche di tomoterapia elicoidale o all'introduzione di Cyberknife).

Infine gli sviluppi tecnologici sono sicuramente rivolti all'introduzione di tecniche di *Image Guided* in grado di controllare sia le possibili incertezze di set-up che i possibili movimenti di organi, in modo da ridurre complessivamente le incertezze dei margini utilizzati per l'espansione del PTV a partire dalla definizione del CTV.

Relativamente al controllo e alla riduzione delle incertezze di posizionamento gli sviluppi tecnologici sono stati tali da poter passare dall'uso di immagini planari, film e/o EPID (*Electronic Portal Imaging Device*), alla possibilità di utilizzare immagini biplanari o infine alla possibilità di usare immagini 3D: immagini MVCT (*Mega Volt Computed Tomography*) ottenute con la stessa sorgente usata per il trattamento (come tomoterapia) o immagini KVCT ottenute o con l'utilizzo di CT scanner posti direttamente nella sala di terapia o con tubi a raggi x accoppiati alla sorgente di terapia (CT-Cone Beam). Contemporaneamente allo sviluppo di tecniche per il controllo e la riduzione del set-up del paziente si stanno sviluppando tecniche per il controllo e la riduzione del movimento di organi: tecniche di tracking in grado di adattare l'irradiazione seguendo possibili movimenti del paziente (Cyberknife); tecniche di *gating* dell'irradiazione e/o tecniche di *gating* del respiro.

Ovviamente sulla base delle considerazioni fatte si inquadra la nascita di un'unità di trattamento di tomoterapia elicoidale (*Tomotherapy HiArt*): un'unità di trattamento dedicata all'irradiazione con fasci modulati in cui il trattamento radiante viene erogato in modalità elicoidale grazie al movimento rotazionale del *gantry* con il concomitante movimento longitudinale del lettino e con un sistema di *Image Guided* completamente integrato in grado di acquisire scansioni MVCT prima del trattamento.

La sorgente di radiazione, un acceleratore lineare con fotoni da 6 MV posto su un *gantry* circolare simile ad uno scanner CT (Figura 1), ruota in sincronia con i movimenti longitudinali continui del lettino, creando così un fascio ad intensità modulata con andamento a spirale che viene collimato da un sistema di collimatori primari in grado di generare un campo di dimensione massime di 40 cm (x) x 5 cm (y) e da un collimatore multilamellare (*MultiLeaf Collimator*, MLC) binario associato, composto da 60 lamelle, ciascuna con una dimensione trasversale di 6.25 mm e una dimensione massima longitudinale di 5 cm. La stessa fonte radiogena può essere utilizzata per acquisire prima del trattamento immagini di tomografia computerizzata (MVCT) utilizzando un'energia inferiore e pari a 3,5 MV. Al di sotto del lettino, infatti, un *array* di rivelatori a xenon permettono di acquisire il segnale e di ricostruire le immagini MVCT del paziente. Lo stesso segnale acquisito dai rivelatori a xenon potrebbe essere

utilizzato per misurare il segnale in uscita e poter ricostruire la dose effettivamente impartita al paziente durante il trattamento così da poter “riadattare” sia online che offline l’irradiazione nel caso in cui la dose impartita risulti differente dalla dose attesa (*Adaptive Therapy*).

La prima unità di tomoterapia elicoidale nel nostro paese è stata recentemente installata presso il nostro Istituto. Dopo il completamento delle fasi di *acceptance testing* e di *commissioning* clinico, i primi pazienti sono trattati poco prima della fine dell’anno 2004.

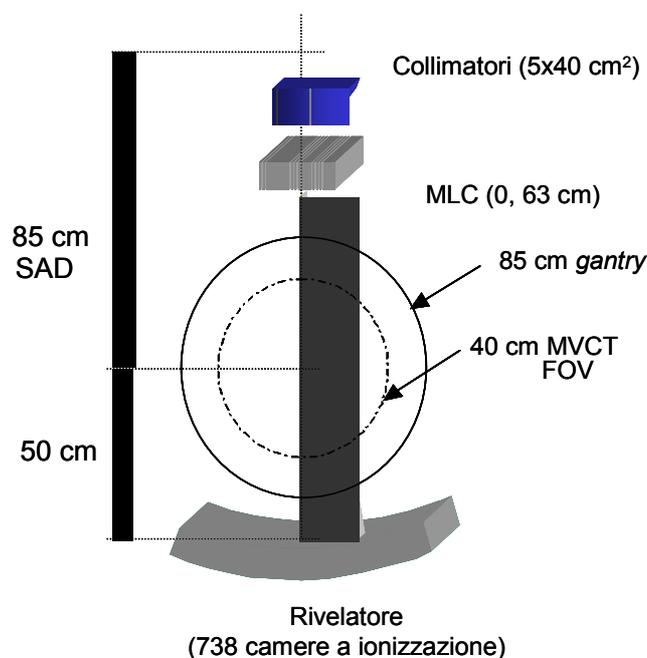


Figura 1. Rappresentazione schematica dell’unità di tomoterapia

I risultati dosimetrici di accordo tra distribuzioni di dose attese e misurate con film dosimetria combinata con micro-camere a ionizzazione dimostrano un accordo molto soddisfacente (il criterio di accettabilità “3%/3mm” è normalmente soddisfatto dalla quasi totalità di punti di misura su piani coronali e sagittali in fantoccio).

Unitamente alle verifiche di carattere dosimetrico, una serie di protocolli di trattamento sono stati proposti, e sono ora in fase di implementazione, al fine di sfruttare al meglio, mantenendosi in un regime di “sicurezza” le potenzialità di questa apparecchiatura.

In particolare, si stanno esplorando le possibilità di utilizzo della tomoterapia *Image-guided*, all’interno di studi clinici controllati, nei seguenti principali campi di indagine:

- implementazione di schemi ipofrazionati contestualmente alla riduzione dei volumi di trattamento e alla applicazione di tecniche di *Image-guided* mediante MVCT: l’implementazione di tecniche ipofrazionate implica una attenta analisi radiobiologica sulla fattibilità della tecnica stessa;
- possibilità, a parità di dosi equivalenti erogate alle cellule tumorali, di risparmiare in maniera significativa i tessuti sani circostanti, anche rispetto ad IMRT convenzionale, permettendo una riduzione significativa delle tossicità acute e tardive;

- possibilità di *dose escalation* su sotto-volumi “biologici” rivelati mediante *imaging* metabolico. In particolare saranno indagate le potenzialità di incremento della dose su sotto-volumi ipossici. Tecniche di concomitant *boost* risultano particolarmente preferibili in tomoterapia.

Studi clinici di Fase I-II sono stati attivati o sono in corso di attivazione per diversi distretti (prostata radicale e adiuvante, testa-collo radicale e post-operatorio, polmone, pancreas, metastasi epatiche).

APPENDICE
Contributi liberi

SVILUPPO DI UNA PIATTAFORMA COMPUTAZIONALE PER CALCOLO MONTE CARLO IN RADIOTERAPIA

Emiliano Spezi, Andrea Ferri, Carlo Bergamini
 Servizio di Fisica Sanitaria, Policlinico S.Orsola Malpighi, Bologna

Le tecniche Monte Carlo (MC) costituiscono il metodo di calcolo potenzialmente più accurato attualmente disponibile nelle applicazioni in radioterapia (1). Un numero di articoli riguardanti la modellizzazione di linac per radioterapia esterna sono stati pubblicati (2-4). Sebbene i sistemi di calcolo MC rappresentano un metodo di verifica indipendente della distribuzione di dose calcolata con metodi convenzionali, il loro impiego di routine su singole workstation rimane proibitivo. Nel nostro istituto è stato installato un sistema multiprocessore denominato MARS (*Multiprocessor Array for Radiotherapy Services*) dedicato al calcolo MC in radioterapia. MARS è costituito da un *cluster* di 32 nodi della potenza complessiva di 90 GHz collegati attraverso una interfaccia di rete di 1 Gigabit/s. Il sistema operativo (Linux) è stato modificato con tecnologia openMosix (5). OpenMosix è una estensione del kernel di recente sviluppo che permette di condividere le risorse computazionali migrando trasparentemente i processi da un nodo all'altro. Con tale sistema è stato possibile calcolare distribuzioni di dose con metodo MC in un tempo ritenuto accettabile anche all'interno di un impiego di routine. Applicazioni basate su Matlab 6.0 sono usate per guidare le simulazioni MC (7). Questa piattaforma computazionale è compatibile con lo standard DICOM-RT (*Digital Imaging and Communications in Medicine – RadioTherapy*) (8) e quindi può processare tutti gli oggetti DICOM spediti da apparecchiature diagnostiche o sistemi per piani di trattamento. Il software è configurato per supportare calcoli MC usando il codice MC BEAMnrc (9, 10), tuttavia supporto per altri codici MC è possibile. MARS rappresenta una piattaforma di calcolo indipendente attraverso la quale verificare piani di trattamento e un ambiente in cui complessi insiemi di dati possono essere sviluppati e nuove tecniche di valutazione esplorate (11).

Bibliografia

1. Mohan R. Why Monte Carlo? In: Leavitt DD, Starkschall D (Ed.). *Proceedings of the XII International Conference on the Use of Computers in Radiation Therapy (Salt Lake City)*. Madison: Medical Physics Publishing; 1997. p. 16-18.
2. Andreo P. Monte Carlo techniques in medical radiation physics. *Phys Med Biol* 1991;36:861-920.
3. Ma CM, Jiang SB. Monte Carlo modelling of electron beams from medical accelerators. *Phys Med Biol* 1999;44:R157-R189.
4. Verhaegen F, Seuntjens J. Monte Carlo modelling of external radiotherapy photon beams. *Phys Med Biol* 2003;48:R107-R164.
5. Sloan JD. *High performance Linux clusters with OSCAR, rocks, OpenMosix, and MPI*. San Francisco: O'Reilly Media Inc.; 2004.
6. Hunt BR, Lipsman RL, Rosenberg JM. *A guide to MATLAB for beginners and experienced users*. New York: Cambridge University Press; 2001.
7. Spezi E, Lewis DG, Smith CW. A DICOM-RT based toolbox for the evaluation and verification of radiotherapy plans. *Phys Med Biol* 2002;47:4223-32.
8. National Electrical Manufacturers Association. *Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM)*. (Part 1-10). Rosslyn, Virginia: NEMA; 1998.
9. Rogers DWO, Faddegon BA, Ding GX, Ma C-M, We J. BEAM: A Monte Carlo code to simulate radiotherapy treatment units. *Med Phys* 1995;22:503-24.
10. Rogers DWO, Walters B, Kawrakow I. *BEAMnrc Users manual*. Ottawa, Canada: National Research Council of Canada; 2004. (Technical Report PIRS-0509)
11. Spezi E, Deasy JO, Zakarian C. Open-source DICOM and GUI tools for treatment planning research. *Med Phys* 2003;30:1437-1438.

VERIFICA DOSIMETRICA DEI TRATTAMENTI RADIOTERAPICI AD INTENSITÀ MODULATA: CONFRONTO TRA SOFTWARE DEDICATI

Manuela Lualdi (a), Valeria Casanova Borca (b), Paola Catuzzo (b), Emanuele Pignoli (a), Santi Tofani (b), Giancarlo Zonca (a)

(a) *UO Fisica Sanitaria Istituto Nazionale Tumori, Milano*

(b) *Servizio di Fisica Sanitaria, ASL 9, Ivrea*

La verifica dosimetrica dei trattamenti radioterapici ad intensità modulata prevede il confronto tra le mappe di dose calcolate e quelle misurate, mediante software dedicati. Si propone un confronto tra i software commerciali attualmente presenti sul mercato e quelli home made che saranno resi accessibili. Il confronto sarà articolato sui seguenti punti:

- come vengono importate le mappe calcolate, da quali TPS (*Treatment Planning System*) e con quale precisione;
- come vengono importate le mappe misurate, con quale formato e con quale precisione;
- come vengono registrate le immagini (algoritmo e automatizzazione);
- come possono essere interpretate le mappe misurate (dose relativa e/o assoluta) e come viene gestita l'eventuale normalizzazione;
- come viene impostato il confronto: analisi lungo i profili e/o mediante algoritmo Gamma;
- usabilità: quali parametri possono essere impostati dall'utente e con quali vantaggi.

Tutte le valutazioni verranno fatte utilizzando immagini virtuali opportunamente generate.

SVILUPPO DI UN SOFTWARE *HOME-MADE* PER IL CONFRONTO DELLA DISTRIBUZIONE DI DOSE PER PIANI DI CURA IMRT

Claudio Andenna (a), Marcello Benassi (b), Barbara Caccia (c), Simona Marzi (b), Carmine Zicari (a)

(a) *DIPIA, ISPEL, Roma*

(b) *Laboratorio di Fisica Medica e Sistemi Esperti, Istituto Regina Elena, Roma*

(c) *Dipartimento di Tecnologie e Salute, Istituto Superiore di Sanità, Roma*

I piani di trattamento IMRT (*Intensity Modulated Radiation Therapy*) presentano alti gradienti di dose soprattutto in prossimità dei target e degli organi a rischio. La verifica sperimentale delle dosi realmente somministrate risulta, quindi, necessaria e viene effettuata generalmente mediante tecniche di misura quali lastre radiografiche, *array* di diodi, camere, portal vision o altro. L'impiego della funzione γ (1), come indicatore del livello di accordo tra le dosi misurate e quelle calcolate dai TPS, è ormai riconosciuto come il metodo più idoneo anche perché tiene conto, contemporaneamente, delle variazioni spaziali (*Distance To Agreement*, DTA) e dei gradienti di dose (*Dose Difference*, DD).

Questo lavoro descrive lo sviluppo di un software *home-made*, denominato DDE (*Dose Distribution Evaluator*), dedicato al calcolo della funzione γ . I valori di dose misurati sono stati ottenuti con lastre digitalizzate con scanner Vidar 16X e processate con il software RIT 113 e con MapChek, quelli calcolati sono stati ottenuti mediante il CadPlan 6.3.5 equipaggiato con il modulo di *Inverse Planning Helios* 6.3. Il software è stato sviluppato in ambiente Windows in Visual C. Il software permette di impostare i valori di DTA e di DD e di confrontare le matrici di dose in tempi estremamente ridotti, dell'ordine dei decimi di secondo. DDE è stato preliminarmente verificato su matrici appositamente realizzate per simulare geometrie con forti gradienti e successivamente è stato utilizzato su alcuni casi clinici (prostata e rinofaringe). Le informazioni fornite dal programma riportano, in forma grafica e tabellare, i valori della funzione γ a vari livelli di isodose e la visualizzazione dei punti di accordo. L'applicazione di DDE ai casi clinici ha mostrato, come atteso teoricamente, che diverse tecniche di misura possono dare accordi γ differenti. Ciò dimostra la necessità di ulteriori approfondimenti riguardo alla scelta delle tecniche di misura utilizzabili in funzione del caso clinico considerato.

Bibliografia

1. Low DA, Harms WB, Mutic S, Purdy JA. A technique for the quantitative evaluation of dose distributions. *Med Phys* 1998;25(5):656 -61.

CARATTERIZZAZIONE E UTILIZZO DI UNA NUOVA PELLICOLA PER DOSIMETRIA IN IMRT

Christian Fiandra, Riccardo Ragona, Umberto Ricardi

Università degli Studi di Torino, Dipartimento di Discipline Medico Chirurgiche, Sezione di Radioterapia, Torino

L'impiego delle pellicole Gafchromic EBT (film radiocromici) nella dosimetria di fasci di fotoni di alta energia presenta un sostanziale rinnovamento rispetto alle tradizionali pellicole Gafchromic utilizzate fino ad ora (MD55-2 oppure HS). Infatti le gafchromic EBT hanno mantenuto le principali caratteristiche che hanno contraddistinto da sempre la dosimetria con pellicole radiocromiche (dosimetria assoluta e composizione chimica acqua-equivalente). Tuttavia con queste pellicole è sufficiente erogare una dose di qualche Gy (0-8 Gy) poiché la pendenza della curva sensitometrica risulta essere molto incrementata rispetto alle tradizionali pellicole Gafchromic. Le pellicole sono state caratterizzate determinando la curva sensitometrica attinente alla catena di misura in dotazione al nostro istituto, quindi sono stati misurati i parametri standard per la caratterizzazione di un fasci di fotoni di alta energia (6 MV). In seguito sono state effettuate alcune misure al fine di verificare il responso di questo dosimetro in presenza di una grande componente di radiazione diffusa.

UN NUOVO METODO PER LA VERIFICA DEI PIANI IMRT BASATO SULL'UTILIZZO DEI FILE DYNALOG

Giuseppe Iaccarino, Marcello Benassi
Laboratorio di Fisica Medica, Istituto Regina Elena, Roma

La radioterapia con fasci modulati è una tecnica di trattamento molto complessa e richiede pertanto particolari e accurati controlli di qualità. In questo lavoro viene studiata la possibilità di verificare un piano di trattamento IMRT eseguito con tecnica *Sliding Window* facendo uso di particolari file prodotti dal controller dell'MLC di un acceleratore Clinac 2100C/D Varian. In tali file (*dynalog files*) ogni 55 ms viene registrata la posizione delle lamelle e la corrispondente frazione di UM erogate. Questa informazione permette pertanto di ricostruire le matrici di fluenza basandosi sulla reale posizione assunta dalle lamelle durante l'irraggiamento. Le matrici di fluenza vengono inserite nel TPS CadPlan e viene eseguito un nuovo calcolo della distribuzione di dose. Dall'analisi dei DVH è possibile verificare il rispetto dei vincoli dose-volume precedentemente stabiliti.

DOSIMETRIA PORTALE MEDIANTE ARRAY DI DOSIMETRI TARATI

Angelo Piermattei (a,b), Savino Cilla (a), Pietro Viola (a), Andrea Fidanzio (b), Luigi Azario (b)

(a) *Unità Operativa Fisica Sanitaria Centro di Ricerca e Formazione ad Alta Tecnologia nelle Scienze Biomediche, Università Cattolica S. Cuore, Campobasso*

(b) *Istituto di Fisica, Università Cattolica S. Cuore, Roma*

La dose portale calcolata da un sistema di pianificazione del trattamento (*Treatment Planning System*, TPS), per trattamenti radioterapici standard e ad intensità modulata (*Intensity Modulated Radiation Therapy*, IMRT), è stata confrontata con la dose portale misurata con un dosimetro a 48 camere a ionizzazione, LA48 della PTW. In particolare, profili di dose trasmessa lungo una direzione ortogonale all'asse centrale del fascio sotto un fantoccio antropomorfo, sono stati misurati con LA48 con una risoluzione di 1 mm. Tali profili di dose sono stati confrontati con quelli calcolati dal TPS per trattamenti IMRT (tecnica *step-and-shoot*). L'accordo tra i dati calcolati e misurati è risultato all'interno dei criteri di accettabilità, 4mm 5% di dose per i trattamenti IMRT. Lo scopo di tale lavoro è quello di disporre di dosimetri tarati per il controllo on-line del trattamento radioterapico.

IPOSSIA ACUTA E *IMAGE-GUIDED DOSE-BOOSTING* AI SOTTOVOLUMI IPOSSICI TUMORALI

Ruggero Ruggieri, Stefania Naccarato, Giuseppe Sceni
UO Fisica Sanitaria, Ospedali Riuniti, Reggio Calabria

In Popple *et al.* (1) all'eterogeneità nella radioresistenza ipossica intra-tumorale è associata una duplice struttura spaziale: l'una stabile (GSH: frazione ipossica cronica e parte della frazione ipossica acuta), l'altra casualmente variabile nel tempo (GTH: restante parte della frazione ipossica acuta). Per la sua supposta rilocalizzabilità spaziale in corso di trattamento, GTH risulta determinante ai fini del possibile guadagno in TCP: anche per *dose-boost ratios* elevati (1.5) in grado di coprire correttamente l'intero sottovolume cronicamente ipossico. Dai dati in letteratura, di adeguata risoluzione temporale, emerge un quadro ancora incompleto: le misure puntuali di riferimento per la $pO_2(t)$ interstiziale non sembrano evidenziare transizioni nel tempo tra le diverse strutture temporali dell'ipossia, mentre recenti approcci volumetrici (BOLDMRI), qualitativamente indicativi di variazioni temporali della concentrazione di O_2 endovascolare, sembrano invece suggerire una GTH pre-trattamento non minoritaria (2). L'interesse per l'*image-guided dose-boosting* ai sottovolumi ipossici con IMRT suggerisce allora un approfondimento nello studio di GTH: promettente appare al riguardo l'integrazione di tecniche volumetriche ad alta risoluzione temporale (f-MRI) con *imaging* medico-nucleare.

Bibliografia

1. Popple RA, Ove R, Shen S. Tumor control probability for selective boosting of hypoxic subvolumes, including the effect of reoxygenation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002;54(3):921-7.
2. Baudelet C, Ansiaux R, Jordan BF, Havaux X, Macq B, Gallez B. Physiological noise in murine solid tumours using T2*-weighted gradient-echo imaging: a marker of tumour acute hypoxia? *Phys Med Biol* 2004;49(15):3389-411.

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN
deve essere preventivamente autorizzata.
Le richieste possono essere inviate a: pubblicazioni@iss.it.*

*Stampato da Tipografia Facciotti srl
Vicolo Pian Due Torri 74, 00146 Roma*

Roma, settembre 2005 (n. 3) 1° Suppl.