

INNOVAZIONI IN RADIOTERAPIA E DOSIMETRIA

TRATTAMENTO DEL MELANOMA OCULARE CON FASCI DI PROTONI DA 62 MEV PRESSO I LABORATORI NAZIONALI DEL SUD-INFN DI CATANIA

G. Cuttone¹, G.A.P. Cirrone^{1,2}, P.A. Lojaco¹, S. Lo Nigro^{2,4}, V. Mongelli², I.V. Patti¹,
G. Privitera³, L. Raffaele^{1,3}, D. Rifuggiato¹, M.G. Sabini¹, V. Salamone^{1,3}, C. Spatola³,
L.M. Valastro².

¹*Istituto Nazionale di Fisica Nucleare - Laboratori Nazionali del Sud, Catania,*

²*Dipartimento di Fisica ed Astronomia, Università degli studi di Catania,*

³*Istituto di Radiologia, Università degli studi di Catania,*

⁴*Centro Siciliano di Fisica Nucleare e Struttura della Materia*

e-mail: cuttone@lns.infn.it

Introduzione

Il progetto **CATANA** (Centro di AdroTerapia e Applicazioni Nucleari Avanzate) nasce dalla collaborazione fra i Laboratori Nazionali del Sud (LNS) di Catania, l'Istituto di Radiologia ed il Dipartimento di Fisica dell'Università degli Studi di Catania. Esso si propone come obiettivo l'impiego di fasci di protoni per la cura dei tumori con localizzazione non profonda (≤ 4 cm), con particolare riferimento a quelli caratteristici della regione oculare. L'interesse verso questo tipo di terapia è stato negli ultimi anni sempre maggiore, come dimostrato dal crescente numero di progetti in itinere nel mondo. Alla luce degli interessanti risultati fin qui ottenuti in altri centri, considerando l'opportunità unica di disporre nella stessa città di un acceleratore capace di produrre, sotto opportune condizioni, fasci di protoni nell'intervallo di energia 50-90 MeV e delle significative esperienze cliniche universitarie acquisite in campo oftalmologico e radiologico, è stato deciso di sviluppare il progetto CATANA. Fra le patologie trattabili con fasci di protoni quelle di tipo oculare, quali i melanomi, i tumori dell'iride, i retinoblastomi e le degenerazioni maculari legate all'età, possono trovare in questo approccio radioterapico la risposta clinicamente più idonea alla loro risoluzione, sia alla luce dei risultati già ottenuti che come possibile prospettiva futura di sviluppo. Da marzo 2002 fino ad oggi sono stati trattati presso i LNS 52 pazienti provenienti da diverse regioni d'Italia. Essi rappresentano i primi pazienti curati con la protonterapia in Italia.

Linea di trattamento

Ai Laboratori Nazionali del Sud (LNS) è installato un Ciclotrone Superconduttore (CS) che accelera fasci di protoni sotto forma di molecola (H_2) con una energia di 62 MeV, come richiesto per gli scopi di CATANA. È stata quindi progettata e realizzata una sala dedicata a trattamenti di protonterapia. Particolare attenzione è stata dedicata alla progettazione dell'ultimo tratto della linea di trasporto e di preparazione del fascio, nonché al sistema di immobilizzazione del paziente. Dato che solo una piccola parte del fascio incidente è utilizzato per il trattamento, si blocca la parte restante con collimatori di PMMA in modo da lasciare il fascio ben collimato. Il sistema di diffusione scelto è di tipo passivo con doppio diffusore e stopper centrale. Il primo diffusore in tantalio, di spessore 15 mm, è posto sotto vuoto prima della finestra di uscita del fascio e funge da monitor della corrente di fascio. È quindi posto come primo elemento della linea in aria un secondo diffusore anch'esso di tantalio dello spessore di 25 mm con uno stopper centrale di ottone del diametro di 4 mm e dello spessore di 7 mm. La finestra di uscita del fascio in aria è realizzata in kapton dello spessore di 50 mm. Subito dopo il secondo diffusore è posto un collimatore anti-scatter da 30 mm. La profondità del trattamento è variata utilizzando modulatori di percorso (range shifter) in perspex. In prossimità del range shifter, è posto un diffusore rotante (Modulatore) utilizzato per allargare il picco di Bragg ad una profondità (plateau) variabile tra 5 e 30 mm acqua equivalente. Quindi sono poste due camere monitor indipendenti che permettono la misura della dose fornita al paziente durante il trattamento. Esse sono tarate prima di ogni trattamento per confronto con la camera a ionizzazione utilizzata come dosimetro di riferimento. Una terza camera a ionizzazione a trasmissione a quattro settori viene utilizzata per la verifica del centraggio del fascio durante il trattamento. Ultimo elemento della linea in aria è il sistema per il posizionamento del led di fissaggio per il paziente e per il posizionamento del collimatore personalizzato. All'isocentro è posto il sistema di immobilizzazione del paziente costituito da una sedia progettata e realizzata nell'ambito della collaborazione CATANA con sette gradi di libertà interamente controllati via computer: tre per il posizionamento della testa e quattro per quello del corpo. Per l'immobilizzazione della testa e del collo del paziente viene utilizzata una maschera di materiale termoplastico trasparente, modellata sul viso del paziente. Due tubi Rx Philips Practice posti ortogonalmente fra loro sono utilizzati per verificare la posizione del paziente tenendo come riferimento le clips radiopache posizionate dall'oculista per contornare la base del tumore da trattare. La linea CATANA è capace di garantire un range pratico massimo (caduta al 10% del picco) di 30 mm in acqua ed una omogeneità nella distribuzione laterale di dose di 35 mm entro $\pm 2.5\%$. La caratterizzazione dosimetrica del fascio modulato e non modulato e la misura della distribuzione di dose in profondità sono state effettuate con una camera MARKUS in fantoccio ad acqua motorizzato da noi rea-

lizzato [1]. In tab. 1 sono riportate le principali caratteristiche dosimetriche del fascio LNS. Si è quindi effettuata la misura della distribuzione laterale di dose nel piano orizzontale e verticale. Tali misure sono state effettuate con rivelatori al silicio, film radiografici e radiocromici e microcubi TLD-100.

Tab 1 Parametri geometrici del fascio terapeutico di protoni al centro CATANA

Field Ratio 90%±50%	P80%±20% (mm)	Simmetria (%)	Width 95% Level (mm)
0.92	0.85	2.40	22

Trattamento Radioterapico

La preparazione del paziente prima del trattamento costituisce sicuramente una fase delicata e complessa: tutti i pazienti vengono dapprima sottoposti a visita oculistica per la conferma della diagnosi e per l'esatta dimensione e posizione della massa tumorale rispetto al nervo ottico. Di fondamentale importanza risulta la delimitazione della lesione, mediante l'applicazione chirurgica di 4-5 clips in tantalio (diametro 2.5 mm spessore 0.6 mm), che, oltre a mettere in evidenza la sua forma reale, forniscono punti di riferimento costanti riguardo al controllo della sua posizione rispetto al fascio di protoni. Il primo passo per l'applicazione radioterapica, compito dell'esperto di fisica medica, consiste nell'elaborazione del piano di trattamento con il programma EYEPLAN installato ai LNS. Vengono infatti inseriti in EYEPLAN i dati del paziente forniti dall'oculista per una ricostruzione virtuale dell'occhio da trattare, e in modo da individuare l'angolazione e la direzione più opportune del fascio, durante l'irradiazione dell'occhio. Durante la simulazione, sono anche prestabilite le curve di isodose, secondo valori di distribuzione costante ed omogenea dal centro ai bordi. Le curve di isodose devono essere comprese nel campo di radiazione per scongiurare il coinvolgimento di tessuti sani. In generale la strategia consiste nel comprendere nella isodose il 90% dell'intera patologia da trattare, con margine di sicurezza di circa 2-2.5 mm, cercando di risparmiare la macula ed il nervo ottico. Requisito fondamentale per il paziente è l'immobilità, così da poter rilasciare nel volume bersaglio un'alta dose risparmiando i tessuti circostanti. Il paziente posizionato sulla sedia fissa volontariamente un led luminoso e mediante monitors dalla sala di controllo si ottengono informazioni in tempo reale riguardo i movimenti dell'occhio [2]. La durata di una singola seduta del trattamento solitamente è compresa fra 60 e 90 sec, con una dose d'irradiazione di circa 15 CGE (Cobalt Gray Equivalent). In totale sono necessarie quattro sedute effettuate nell'arco di una settimana, per una dose totale d'irradiazione di 60 CGE.

Risultati clinici

Tutti i 52 pazienti (pts) trattati fino a luglio 2003 non presentavano metastasi al momento del trattamento. Di questi, 47 pts (90%) sono affetti da melanoma coroidale che è il tumore più comune della regione oculare in un adulto, 2 pts da melanoma alla congiuntiva, 1 da conjunctival rhabdomyosarcoma, 1 da carcinoma della palpebra e 1 da conjunctival MALT-NHL. L'età dei pazienti è compresa tra 14 anni e 81 anni (età media 57.6), di questi il 38% (20 pts) provengono dalla Sicilia e il restante 62% da altre regioni d'Italia; il 58% è di sesso femminile (30 pts). Riguardo i casi di melanoma coroidale, 28 pts (60%) presentavano lesioni di tipo T₃ (Diametro 16-20 mm e/o spessore 16-10 mm), 17 pts (36%) di tipo T₂ (Diametro 10-15 mm e/o spessore 4-5 mm) e 2 pts di tipo T₁ (Diametro <10 mm e/o spessore ≤3 mm). Il tumore interessava la corioide in 27 pts (58%), corioide e palpebra in 17 pts (36%), corioide, corpo ciliare e iride in 2 pts (4%) e solamente iride in 1 pts (2%). I primi dati per quanto concerne il controllo locale del tumore possono essere disponibili solo dopo 6-8 mesi dal termine del trattamento, così, fino ad oggi, abbiamo a disposizione i risultati preliminari dopo 6-8 mesi dal trattamento per 37 pts e per 14 pts dopo 1 anno. È stata riscontrata una riduzione della dimensione del tumore in 26 pazienti (70%), mentre in 8 pts (20%) la dimensione della lesione si è mantenuta stabile. Questi dati mostrano chiaramente una risposta del tumore al trattamento. Non è stato rivelato alcun effetto secondario importante che richiede l'enucleazione dell'occhio: ai tempi della diagnosi è stata vista nel 70% dei pazienti una separazione retinica che è rimasta stabile per circa metà di essi, questa tende ad aumentare in 7 pazienti e diminuire in 4; in 18 pazienti è stata, invece, diagnosticata una nuova formazione della cataratta, generalmente alla periferia della lesione. Quando la localizzazione del tumore lo permette, il mantenimento della vista è un altro punto finale clinico: fra 37 pts, 15 hanno mantenuto l'acuità visiva di pretrattamento (40%), negli altri 32 pazienti è stata riscontrata, invece, una riduzione della prestazione visiva e ciò è dovuto principalmente al fatto che in essi il tumore è infiltrato direttamente nel disco ottico o nella macula rendendo inevitabile l'inclusione di queste strutture all'interno del trattamento isodose.

Conclusioni

I risultati preliminari mostrano un'alta percentuale della risposta del tumore al trattamento, malgrado il periodo limitato di aggiornamento (1 anno per 14 pazienti, 6 mesi per 37 pazienti). Questi risultati sono abbastanza simili a quelli riportati in letteratura [3] [4], per quanto riguarda il trattamento del melanoma oculare con adroterapia. Anche se CATANA non è la risposta clinica per tutti i pazienti affetti da questo genere di malattia, rappresenta con

successo il primo esempio italiano della collaborazione fra fisici (nucleari e sanitari) e medici insieme per la lotta contro i tumori. CATANA rappresenta oggi la prima facility italiana per l'applicazione clinica della protonterapia. Grazie alla esperienza fin qui maturata la regione Sicilia ha deliberato la costituzione di un centro di eccellenza sanitario regionale esclusivamente dedicato all'applicazione clinica di fasci di protoni e ioni carbonio da 250 M e V basato su di un ciclotrone superconduttore studiato e progettato dall'INFN-LNS e che dovrà entrare in funzione entro il 2007.

Bibliografia

- 1) G. Cuttone, G.A.P. Cirrone, S. Lo Nigro, L. Raffaele, N. Romeo, M.G. Sabini, V. Salamone. News on the status of the CATANA project at INFN-LNS (ITALY). Particle, Journal of the Proton Therapy Co-Operative Group, N.28, July 2002.
- 2) G. Cuttone, L. Raffaele, L. Barone Tonghi, A. Rovelli, M.G. Sabini, E. Egger, A.Kacperek, M. Brai, A. Bartolotta, G. Teri, S. Onori, P. Fatibene. First dosimetry intercomparison results for the CATANA project. Physica Medica, Vol. XV, N.3, 1999.
- 3) A. Courdi, J.P Caujolle, J.D Grange. Results of protontherapy of uveal melanomas treated in Nice. Int J Radiat Oncol Biol Phys, N.45, 1999.
- 4) C. Spatola, G. Privitera, L. Raffaele, V. Salamone, G. Cuttone, G.A.P Cirrone, M.G Sabini. Clinical application of proton beams in the treatment of uveal melanoma: the first therapies carried out in Italy and preliminary results (CATANA project). Tumori, N.89,2003.

SPES, PROGETTO PER FASCI ESOTICI AI LNL E PROSPETTIVE PER TRATTAMENTI BNCT

Andrea Pisent, a nome della collaborazione SPES-BNCT

INFN- Laboratori Nazionali di Legnaro, Legnaro (Padova)
andrea.pisent@lnl.infn.it

Presso i Laboratori Nazionali di Legnaro è stata recentemente approvata la costruzione di un acceleratore ad alta intensità che corrisponde alla prima fase di una "facility" capace di collocare i laboratori alla frontiera internazionale per quanto riguarda la fisica con fasci di nuclei non stabili. Il primo elemento di questa macchina, in grado di accelerare 30 mA di protoni sino a 5 MeV, avrà un'utenza interdisciplinare in quanto potrà generare un intenso flusso di neutroni termici (almeno $10^{10} \text{cm}^{-2}\text{s}^{-1}$) con le qualità necessarie per lo studio della cura dei tumori con la tecnica della cattura dei neutroni da parte del boro (BNCT).

Negli ultimi anni presso la comunità scientifica internazionale si è posto come obiettivo prioritario per lo sviluppo della fisica nucleare la realizzazione di nuovi acceleratori in grado di garantire la sperimentazione con fasci intensi di nuclei radioattivi. In vista quindi della "facility" europea EURISOL, un ruolo importante nel campo verrà svolto dai laboratori nazionali con complessi tipo SPES (Study and Production of Exotic nuclear Species) proposta per LNL (Laboratori Nazionali di Legnaro). Questa nuova facility, con una taglia intermedia fra quanto attualmente a disposizione ed EURISOL, oltre a consentire un intenso programma di fisica nucleare ed interdisciplinare, contribuirà allo sviluppo tecnologico (nel campo degli acceleratori di alta intensità, dei bersagli di potenza.....) in vista del progetto europeo. Il "Technical Design Report" è stato pubblicato nel 2002¹.

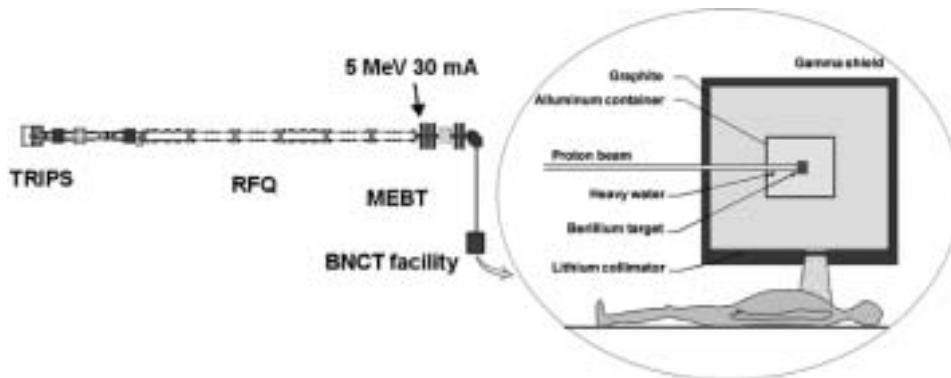


Figura 1: layout schematico di SPES fase iniziale; TRIPS è la sorgente di protoni, RFQ (Radio Frequency Quadrupole) è la prima struttura accelerante, MEBT (Medium Energy Beam Transfer) è la linea di trasporto del fascio verso il successivo acceleratore superconduttivo o verso BNCT "facility", la sorgente di neutroni termici per il programma medico sperimentale.

Recentemente l'INFN ha approvato e finanziato la costruzione della fase iniziale di SPES, corrispondente alla prima parte del linac principale, corredato da una sorgente di neutroni per applicazioni interdisciplinari. Questo complesso sarà caratterizzato da dimensioni e costi relativamente contenuti, e sarà in grado di produrre un fascio

intenso di neutroni (comparabile per alcune applicazioni a quello che si ricava da un reattore). Questo consentirà un'importante attività sperimentale sia in fisica fondamentale che in fisica applicata (ricerca medica, biologica, stato solido), ed in particolare rappresenterà una sorgente adatta per realizzare una BNCT basata su acceleratore. Il progetto BNCT utilizzerà un fascio intenso (30 mA) di 5 MeV, in grado di produrre attraverso la reazione ${}^9\text{Be}(p,n){}^9\text{B}$ i neutroni che, opportunamente rallentati, verranno utilizzati per studi dosimetrici, microdosimetrici e radiobiologici, ed in prospettiva per il trattamento del melanoma cutaneo e di altre patologie. Sarà inoltre un banco di prova per l'utilizzo di un acceleratore (anziché di un reattore) per la cura BNCT, con vantaggi in prospettiva per l'applicazione ospedaliera.

In fig. 1 viene mostrato schematicamente il complesso SPES-BNCT. L'acceleratore, attualmente in costruzione, è un RFQ (Quadrupolo a Radiofrequenza) composto da sei moduli risonanti a 352 MHz, alimentati da un generatore di microonde di alta potenza (1 MW). Le principali sfide tecnologiche di questa struttura sono legate alla necessità di mantenere le perdite di fascio al di sotto del 5%, con conseguenti tolleranze meccaniche estremamente severe (di circa 0.01 mm) nella geometria della struttura, realizzata in rame ultra puro per contenere le perdite di potenza RF. In Fig. 2 viene mostrata la parte centrale dell'acceleratore. I primi due moduli della struttura accelerante sono stati costruiti con un finanziamento specifico del ministero della ricerca scientifica (Progetto TRASCO).

Il fascio di protoni viene fermato da un bersaglio in berillio in grado di sopportare 150 kW di potenza. Un prototipo di questo bersaglio, progettato in collaborazione fra ricercatori di LNL e di istituzioni russe, è in costruzione presso l'Efremov Institute di San Pietroburgo (Russia).

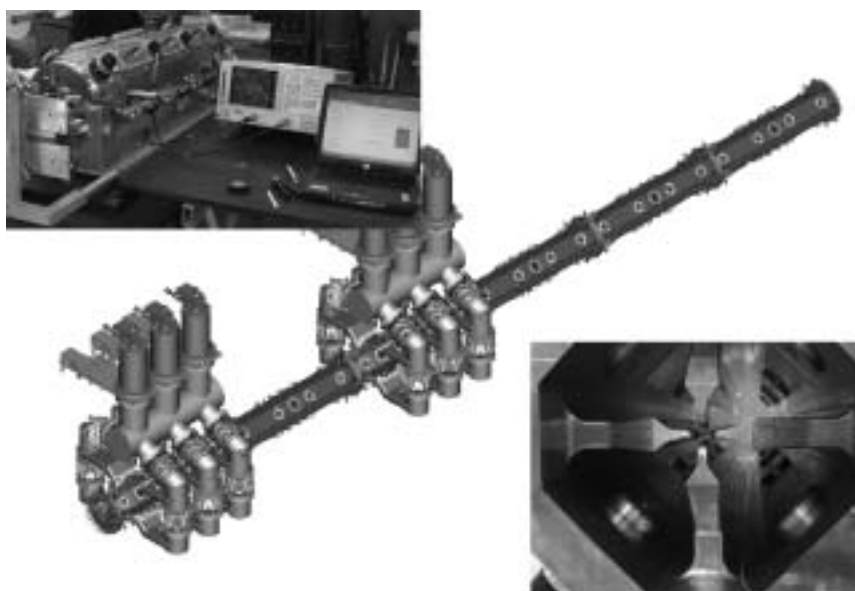


Figura 2: TRASCO RFQ, l'acceleratore ad alta intensità per protoni in costruzione presso i LNL (energia finale 5 MeV, corrente di fascio 30 mA): schema della struttura completa, lunga 7.16 m, composta di 6 moduli e due viste del primo modulo durante i test di accettazione a bassa potenza. Il fascio di particelle verrà accelerato lungo l'asse della struttura, fra i quattro elettrodi in evidenza nella vista frontale.

Intorno al progetto SPES BNCT si è raccolto un gruppo interdisciplinare di ricerca formato da medici, biologi, fisici e ingegneri nucleari. I ricercatori appartengono a diverse istituzioni (come lo IOV, Istituto Oncologico Veneto, l'Università di Padova, il politecnico di Milano, la Molteni farmaceutici, ENEA, INFN) con lo scopo comune di realizzare un programma sperimentale di radioterapia avanzata. Come primo obiettivo verrà studiata la cura del melanoma esteso della pelle usando SPES-BNCT², in combinazione con la fototerapia.

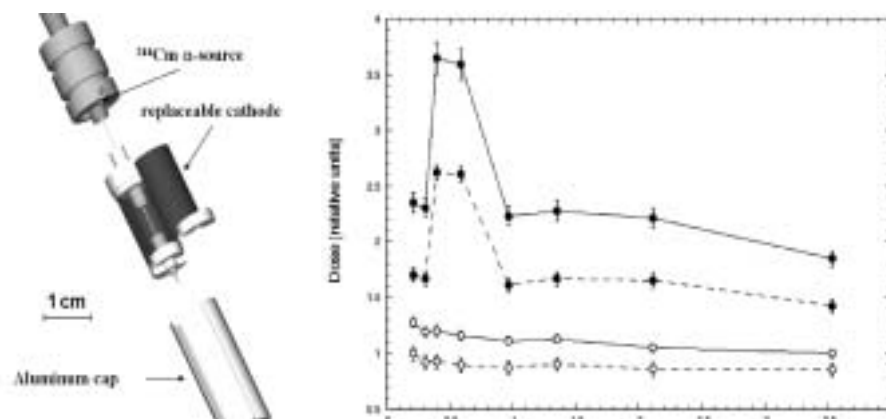


Figura 3: Profilo sperimentale di dose in funzione della profondità, misurato con il TEPC (Tissue Equivalent Proportional Counter) sviluppato a LNL, nella colonna termica del reattore TAPIRO: dosi assorbite (linee tratteggiate) e dosi biologiche (linee continue). Circoli aperti misure senza ${}^{10}\text{B}$, circoli pieni misure con 100 ppm di ${}^{10}\text{B}$.

I principali argomenti del nostro programma di ricerca sono, oltre allo sviluppo della facility di irraggiamento, lo sviluppo di una nuova molecola boronata (ftalocianina) per la combinazione di BNCT e PDT e lo sviluppo della dosimetria da utilizzare per monitorare on line la dose assorbita dai tessuti sani e tumorali durante il trattamento. In figura 3 viene mostrato il rivelatore (di tipo Tissue Equivalent Proportional Counter) sviluppato a LNL ed alcuni risultati preliminari ottenuti con questo rivelatore presso il reattore TAPIRO (centro ENEA della Casaccia)³. L'aumento di dose in presenza di ¹⁰B corrisponde all'emissione di particelle α e ⁷Li a cui è associato l'effetto terapeutico della BNCT. Il picco a circa 0.5 cm corrisponde al massimo flusso di neutroni termici.

Bibliografia

- 1) SPES Technical design report (A. Bracco and A. Pisent editors) LNL-INFN(REP) 181/2002 and <http://www.lnl.infn.it/~spes/>
- 2) S. Agosteo et al. Advances in the INFN-Legnaro BNCT Project for Skin Melanoma. Proceedings of the international physical and clinical workshop on BNCT. Held in Candiolo (Torino) on the 17th of February 2001.
- 3) L. De Nardo, E. Seravalli, G. Rosi, J. Esposito, P. Colautti, V. Conte and G. Tornielli, BNCT microdosimetry at the Tapiro reactor thermal column, Proc. 9th Neutron Dosimetry Symposium, Delft, The Netherlands Sept. 28, Oct., 3 2003 To be published on Rad. Prot. Dos.

IL CENTRO NAZIONALE DI ADROTERAPIA ONCOLOGICA: STATO E PROSPETTIVE

Sandro Rossi

Fondazione CNAO
e-mail: sandro.rossi@cnao.it

Con il termine "adroterapia" si intende la moderna tecnica di radioterapia oncologica che utilizza *radiazioni adroniche* (particelle non elementari fatte di quark, tra le quali i protoni e i nuclei di carbonio) per ottenere il controllo loco-regionale dei tumori.

L'Adroterapia è oggi un importante e comprovato strumento di cura per una casistica ampia di tumori che non sono trattabili efficacemente con la radioterapia convenzionale o sono trattabili con elevato rischio di danno ai tessuti sani circostanti.

I risultati clinici ottenuti sono stati molto positivi in diversi tumori, con percentuali di controllo locale e di sopravvivenza più elevate di quelle riferibili alla radioterapia convenzionale. Gli ioni, oltre a garantire una ottima capacità di conformazione della dose al volume bersaglio, possiedono una elevata efficacia biologica e per queste loro caratteristiche hanno progressivamente sostituito i neutroni. Questi riscontri statisticamente significativi, accompagnati da nuove disponibilità nella tecnologia degli acceleratori e nei sistemi di calcolo della dose, hanno determinato negli ultimi anni un crescente interesse per lo sviluppo di Centri dedicati alla Adroterapia, in particolare con protoni e ioni, particelle dotate di elevatissima selettività balistica.

Nel 2001 il Ministero della Salute ha deciso la creazione di una fondazione non profit, denominata Fondazione CNAO, per la costruzione del Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO). Ne sono membri fondatori l'Ospedale Maggiore di Milano, l'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano, l'Istituto Nazionale Neurologico C. Besta di Milano, l'Istituto Europeo di Oncologia di Milano, l'Ospedale Policlinico San Matteo di Pavia e la Fondazione TERA di Novara.

Il CNAO sarà una struttura sanitaria dedicata all'assistenza medica nel campo della radioterapia conformazionale e alla ricerca clinica e radiobiologica avanzata. La progettazione del CNAO è partita dalle richieste dei radioterapisti e dal soddisfacimento dei requisiti di affidabilità, efficienza e sicurezza, indispensabili per la realizzazione di un centro dedicato alla terapia e alla ricerca.

Questi criteri generali si applicano a ogni centro che voglia caratterizzarsi come ospedaliero, com'è negli obiettivi del CNAO. Soddisfare queste esigenze ha significato, in pratica, impostare una collaborazione stretta e continuativa con esperti di vari settori tecnologici, utilizzare il più possibile soluzioni di provata affidabilità, definire accuratamente i sistemi e le specifiche per il controllo di qualità, analizzare in dettaglio le modalità di operazione e i rischi associati.

Il progetto prevede che il centro sia realizzato a Pavia, nelle vicinanze delle strutture sanitarie esistenti, e sia dotato di tre sale a fasci fissi di protoni e ioni carbonio e due sale per contenere le testate isocentriche: una per protoni e una per ioni carbonio. Le testate isocentriche saranno aggiunte solo in un secondo momento, senza influire sul normale funzionamento del centro.

Alla fine di luglio 2003 è stato lanciato il bando per la progettazione definitiva e la direzione lavori dell'edilizia e

dell'impiantistica. Questa attività dovrebbe portare all'avvio delle procedure di esproprio del terreno e di ottenimento dei permessi per la costruzione. Inoltre, dalla primavera del 2004, partirà il secondo bando di gara relativo alla progettazione esecutiva e alla costruzione degli edifici e degli impianti.

Sono già state avviate le procedure per l'ottenimento dell'Autorizzazione Sanitaria e per il Nulla Osta all'Impiego del CNAO. Due gruppi di lavoro, formati da esperti, sono stati creati per avviare i contatti con le autorità competenti al conferimento dei relativi permessi. Questi aspetti autorizzativi si dovranno integrare con quelli relativi alle licenze e ai permessi per l'edilizia.

Il CNAO sarà dotato di un sincrotrone in grado di assicurare un'energia dei protoni fino a 250 MeV e degli ioni carbonio fino a 4800 MeV, in modo che questi adroni penetrino circa 27 cm di tessuto.

A partire da Ottobre 2003, la Fondazione CNAO ha costituito un gruppo di progetto per la realizzazione del CNAO. Questa struttura è incaricata della supervisione e del controllo della realizzazione sia della parte di edifici e impianti sia della parte di alta tecnologia.

Lo schema realizzativo prevede la suddivisione in una dozzina di commesse indipendenti che necessitano di essere integrate per fornire un sistema sicuro e funzionante. Condizione necessaria per garantire quest'opera di integrazione è rappresentata dalla partecipazione dell'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN) alla realizzazione del centro. Anche altri enti parteciperanno alla realizzazione dell'Alta Tecnologia: il Politecnico di Milano, le Università di Milano e di Pavia, la Fondazione TERA.

Dal settembre 2002 al settembre 2003 si è realizzato il progetto definitivo dell'alta tecnologia. Questa attività, di cui era responsabile la Fondazione TERA, ha visto la collaborazione di molti enti ed istituti: il CERN di Ginevra, l'INFN, il Politecnico di Milano, le Università di Milano e Pavia e il GSI di Darmstadt. Nel corso del progetto sono stati realizzati anche alcuni prototipi dei componenti più delicati. Il progetto definitivo si può considerare concluso e i documenti di specifica dei vari sistemi sono pronti per essere allegati ai bandi di gara.

Le attività che sono attualmente in corso mirano a definire formalmente le collaborazioni con i vari enti che parteciperanno alla supervisione della realizzazione; inoltre si stanno completando le attività di integrazione che necessitano la conoscenza di dettaglio dei vari componenti: layout del sincrotrone e delle linee, progettazione della camera da vuoto e dei supporti meccanici.

Il piano di realizzazione del CNAO ha una durata complessiva di cinque anni a partire dall'inizio del progetto definitivo dell'alta tecnologia (Settembre 2002), in linea con quanto previsto per progetti simili già realizzati. Un aspetto critico è rappresentato dalla realizzazione degli edifici e degli impianti, che, secondo il piano temporale generale, dovrebbe permettere la disponibilità delle aree tecniche attrezzate a partire dall'Ottobre 2005, dopo un anno dall'inizio della costruzione degli edifici. Il trattamento del primo paziente è previsto per Ottobre 2007.

Il CNAO è stato progettato per avere una gestione economicamente indipendente. I costi di funzionamento, divisi in costi del personale, costi dei fluidi, costi di manutenzione e ammortamento sono stati stimati e integrati in un modello economico-finanziario che ha consentito di simulare il periodo di vita del CNAO. I risultati dell'analisi mostrano la fattibilità del progetto anche dal punto di vista economico-finanziario.

L'autonomia gestionale sarà resa possibile dal solo ammontare degli introiti delle prestazioni di trattamento adroterapico, ammontare che è in grado di coprire per intero le spese di gestione.

Il Centro Nazionale sarà una struttura sanitaria dedicata all'assistenza medica nel campo della radioterapia conformazionale e alla ricerca clinica e radiobiologica avanzata. Esso sarà il baricentro di tutte le attività adroterapiche italiane. Come nella radioterapia convenzionale, il centro funzionerà in day-hospital. Il 20% circa delle sedute saranno dedicate alla protonterapia e l'80% alla terapia con ioni carbonio. Dal terzo anno il centro funzionerà a regime e, considerando un doppio turno di lavoro, arriverà a fornire quasi ventimila sedute di adroterapia all'anno.

MELANOMA COROIDEALE: VALUTAZIONE DELLA CASISTICA DOPO BRACHITERAPIA CON PLACCHE EPISCLERALI

Sotti G.*, Midena E.°, Berti F.*

*Divisione di Radioterapia e Med.Nuc.- Az.Osp.Padova ; °Clinica Oculistica - Az.Osp.- Padova

70

In uno studio precedente avevamo verificato come, dopo un breve periodo di tempo dall'applicazione di placche episclerali caricate con iodio 125 per la terapia conservativa del melanoma coroideale, si otteneva un elevato controllo locale della malattia, con oltre il 90% di risposte positive.

In questa nuova analisi abbiamo analizzato, grazie ad un periodo d'osservazione più lungo, l'incidenza di compli-

canze locali ed il parametro acuità visiva, oltre alla valutazione globale della sopravvivenza.

Sono stati da noi trattati 226 pazienti affetti da melanoma coroideale con età compresa tra 28 ed 88 anni. Il follow-up medio, dopo trattamento brachiterapico, è di 34,8 mesi (range 6 - 108 mesi).

L'analisi dell'acuità visiva ha evidenziato come questa sia migliorata in 10 pz. (4,4%), invariata in 120 pz. (53%) e peggiorata in 96 pz. (42.6%).

La corioretinopatia da radiazioni, complicanza ischemica post brachiterapia più frequente, si è verificata in 126 pz. (60%). Un mancato controllo locale di malattia si è manifestato in 2 pz. (0.8%) ed ha richiesto l'enucleazione del bulbo oculare interessato. Il decesso si è avuto in 29 pz., di cui 11 (38%) per metastasi correlate alla malattia e 18 (62%) per altre cause. Da segnalare l'elevata tollerabilità del trattamento brachiterapico che non è mai stato interrotto prima del termine previsto per l'erogazione della dose totale, solitamente effettuato in 4-7 giorni.

I dati emersi da questa revisione della nostra casistica confermano la validità della brachiterapia con placche episclerali con iodio 125, nel trattamento conservativo del melanoma della corioide, evidenziando un elevato controllo locale di malattia con una bassa incidenza di effetti collaterali funzionalmente rilevanti, anche rispetto ai dati di letteratura.

RISULTATI PRECLINICI DELLA RADIOTERAPIA CON MICROFASCI DI RAGGI X

Alberto Bravin

European Synchrotron Radiation Facility - Grenoble

Le motivazioni scientifiche all'origine della tecnica denominata "Microbeam Radiation Therapy" (MRT) o "radioterapia con microfasci", si basano sull'osservazione sperimentale che la dose di radiazione necessaria per provocare un danno biologico su un tessuto sano cresce al diminuire del volume irradiato. Il programma di ricerca MRT sviluppato presso European Synchrotron Radiation Facility di Grenoble come frutto della collaborazione di ESRF con vari istituti di ricerca svizzeri tra i quali l'Università di Berna ed il Paul Scherrer Institut di Villigen, utilizza una serie di microfasci quasi paralleli di raggi X, distanti tra loro 210 micron e dello spessore ciascuno di 20-30 micron. Tale insieme di microfasci, di energia media pari a circa 95 keV, è prodotto da uno speciale collimatore. I test pre-clinici su modelli animali sono indirizzati allo studio degli effetti biologici e terapeutici dell'irradiazione dei tessuti cerebrali con molte centinaia di Gray. In particolare, sono stati studiati, su animali da laboratorio, gli effetti dell'irradiazione con microfasci del glioma 9L. La tolleranza dei tessuti del sistema nervoso centrale alla terapia MRT è stata anche verificata su maiali; l'osservazione a lungo termine non ha mostrato alcuna differenza tra gli animali irradiati e quelli di controllo.

LA RADIOTERAPIA STEREOTASSICA EXTRACRANICA CON DMMLC: VALUTAZIONI TECNICHE E RADIOBIOLOGICHE, RISULTATI CLINICI E PROSPETTIVE FUTURE

F. Casamassima, L. Masi, I. Bonucci C. Menichelli*

U.O. di Radiobiologia Clinica - Dipartimento di Fisiopatologia Clinica - Università di Firenze

** U.O. di Radioterapia USL 8 - Arezzo*

f.casamassima@dfc.unifi.it

L'efficacia clinica della Radioterapia come mezzo per la eradicazione loco-regionale di forme neoplastiche ha sempre trovato il suo maggior ostacolo nella tolleranza dei tessuti sani vicini, segnatamente quando questi sono dotati di un alto grado di radiosensibilità. E' infatti non infrequente che la dose di controllo della neoplasia sia superiore alla tolleranza dei tessuti sani.

L'utilizzo nella pratica clinica di tecniche stereotassiche di irradiazione di lesioni intracraniche ha consentito di ottenere una "concentrazione" della dose in volumi strettamente limitati con alto gradiente di dose che porta i valori della stessa a percentuali notevolmente basse già a pochi millimetri di distanza dalla periferia del volume da trat-

tare. Ciò consente non solo di erogare dosi terapeuticamente efficaci con risparmio dei tessuti sani circostanti, ma anche di impiegare frazionamenti della dose radiobiologicamente più efficaci (seduta unica o ipofrazionamento). La tecnica, di alta precisione, richiede una esatta localizzazione spaziale dell'isocentro (impiego di caschi per la generazione delle coordinate stereotassiche e caschi localizzatori per il riconoscimento delle stesse al momento del trattamento) e mezzi di fissazione generalmente invasivi per realizzare un accoppiamento perfettamente solidale testa del Paziente - casco stereotassico. I buoni risultati terapeutici della tecnica hanno indotto ad estendere il suo uso per neoplasie a sedi extracraniche ma pur sempre confinate nell'ambito cervico-facciale.

Infatti, a livello torace-addome per lungo tempo l'adozione della tecnica stereotassica è stata ostacolata dalla difficoltà di riprodurre accoppiamenti solidali affidabili tra il corpo e sistemi idonei alla generazione di coordinate stereotassiche ed al riposizionamento e di poter disporre di questi sistemi e dei relativi software di utilizzo nei TPS.

Nel 1995 Blomgren e coll hanno mostrato come sia possibile estendere a sedi extracraniche le modalità tipiche della radiocirurgia stereotassica delle lesioni cerebrali.

L'impegno di strumenti tecnici come i "Body Frame" realizzano a livello body la funzione del casco stereotassico per l'encefalo assumendo sia la funzione di generatori di coordinate in fase di acquisizione delle immagini che di localizzatore al momento del riposizionamento e mezzi di fissazione sofisticati per garantire un accoppiamento paziente-body frame sufficientemente affidabile. Successivamente altri Autori (Nagata, Lax, Uematsu, Arimoto, Wulf, Klaus, Herfarth) hanno investigato tale modalità di trattamento sia a livello toracico che addominale.

Gli studi hanno privilegiato tre aspetti importanti che condizionano la trasposizione in ambito extracranico delle tecniche radiocirurgiche stereotassiche dell'encefalo: la modalità di fissazione tra "Body" e sistema stereotassico e sperimentazione di diversi "frame"; la modellistica radiobiologica ed i criteri per determinare i livelli di dose sia in termini di TCP che di NTCP; le modalità più adatte per valutare e correggere i movimenti intrinseci del Target principalmente respiratori. Più recentemente si sono resi disponibili per l'uso clinico mezzi di guida per il riposizionamento "Frameless", basati su elaborazione computerizzata di un sistema ottico in cui l'accoppiata è rappresentata da mezzi di rifrazione solidali con il Paziente (sfere) e telecamere fisse che ne rilevano la posizione; le coordinate X, Y e Z del localizzatore definito dalle sfere vengono confrontate con le coordinate di riferimento ottenute in maniera analoga durante l'acquisizione delle immagini, consentendo di riprodurre la posizione del paziente.

La contemporanea adozione sull'acceleratore di collimatori microlamellari dinamici consente di seguire le modificazioni che subisce lo shape del volume tumorale durante la irradiazione con archi isocentrici realizzando un ulteriore miglioramento della "conformazione" delle isodosi di valore terapeutico alla forma e dimensioni del volume neoplastico da trattare consentendo così di incrementare ulteriormente il gradiente di dose Target/tessuti sani caratteristico della tecnica di radioterapia stereotassica.

Scopo della nostra ricerca è stato quello di testare la validità nell'uso clinico di questi sistemi di localizzazione-riposizionamento e di verificare l'efficacia di questo tipo di trattamenti a livello di sedi toraciche ed addominali sia in termini di risposta obiettiva che di tolleranza.

Materiali e metodi

I criteri di selezione dei pazienti sono stati i seguenti:

Performance status \geq 70.

Consenso informato alla procedura

I Pazienti con localizzazioni oncologiche, primitive o secondarie, in ogni sede, torace incluso, sono stati considerati eligibili se non responsivi o in ripresa dopo almeno due linee successive di chemioterapia, e/o di età o condizioni cliniche concomitanti che escludessero l'impiego della chemioterapia.

In particolare per il torace i Pazienti con lesioni oncologiche polmonari primitive sono stati considerati eligibili se portatori di grave insufficienza respiratoria che escludesse l'ipotesi chirurgica.

Le lesioni da trattare debbono essere misurabili e ben identificabili nei loro contorni nello studio Tc. Le dimensioni della/e lesioni debbono comunque rientrare dentro i limiti di campo del micromultileaf dinamico.

Le immagini per la definizione dei VOI sono state acquisite con apparecchiatura Tc non spirale on line con il TPS acquisendo sezioni contigue di 5mm. In ogni caso è stato utilizzato m.d.c. endovena.

Nella nostra casistica si è considerato il GTV come CTV senza ulteriori margini clinici. Il PTV è stato ottenuto mediante l'aggiunta di margini determinati tanto sulle incertezze di riposizionamento che sulla mobilità del Target.

La mobilità respiratoria è stata stabilita per ciascun paziente durante la acquisizione Tc valutando i relativi spostamenti sulla stessa sezione acquisita in espirio ed in inspirio durante una respirazione tranquilla. Per gli organi sottodiaframmatici, segnatamente il fegato, il body cast termoplastico è stato modellato in modo tale da ridurre le escursioni respiratorie con un'azione compressiva.

La determinazione delle coordinate stereotassiche è stata eseguita utilizzando, talora in modo comparativo nello stesso Paziente, body-frame e/o sistema di tracking ottico computerizzato 3D Line ed i medesimi sistemi sono stati impiegati per il riposizionamento.

Il controllo del riposizionamento è stato effettuato mediante il confronto delle DRR (Digitally Reconstructed Radiography) prodotte dal TPS con le immagini portali digitali ed il controllo della posizione dell'isocentro con simulazione Tc.

I Pazienti sono stati immobilizzati e fissati al Body-frame utilizzando body mask termoplastici e materassini a vuoto sia in fase di acquisizione delle immagini Tc che al momento del trattamento.

L'irradiazione è stata sempre eseguita con tecnica multiarco isocentrica impiegando archi coplanari o non, scelta effettuata soprattutto in funzione della vicinanza di organi critici ed impiegando un collimatore microlamellare dinamico con spessore delle lamelle di 4.5 mm e apertura massima di 10x11 cm. (dMMLC e Treatmet Planning dedicato "ERGO" 3D Line).

Sono stati impiegati generalmente da 4 a 6 archi.

Per il trattamento si è ricorso ad ipofrazionamento e per i trattamenti frazionati generalmente da 3 a 6 sedute in 10-14 gg con dose per frazione compresa fra i 550 ed i 950 cGy. Si è fatto ricorso a trattamenti più prolungati con valori inferiori di dose per frazione solo in caso di contiguità con organi critici altamente radiosensibili (Rapporto alfa/beta 8-10), od in caso di lesioni di notevole volume (superiore a 500cc). In questi casi infatti la conformazione della dose ed il gradiente peggiorano notevolmente.

In Pazienti con lesioni di dimensioni limitate in ambito parenchima polmonare è stata utilizzata una tecnica radiochirurgica in un'unica frazione con dosi fra 20 e 24 Gy.

Il controllo della risposta è stato effettuato con la stessa apparecchiatura Tc utilizzata per il piano di trattamento e con le stesse specifiche tecniche generalmente dopo 45 gg dopo il termine del trattamento stesso e successivamente ogni 90 gg circa. La valutazione della risposta è stata fatta mediante il confronto dimensionale delle lesioni rispetto alla Tc di acquisizione.

Da Aprile 2001 a Giugno 2003 sono stati trattati 59 Pazienti età media 67aa (range 10 - 89). 44 Pazienti (46 lesioni) sono stati trattati per patologie toraciche (34 primitive e 10 metastatiche). 15 Pazienti sono stati trattati in sedi addominali: n. 3 per lesioni secondarie epatiche, 2 per carcinoma pancreatico, 3 per ripetizioni surrenaliche, 4 masse linfonodali lomboaortiche, 1 per masse addominali da neoplasie del colon, 1 carcinoma esofageo ed 1 vescicale. Il volume medio delle lesioni trattate è stato di 103. 5 cc (range 548.7 - 16.6cc).

Risultati clinici

Il Follow-up dei pazienti trattati varia da un minimo di due ad un massimo di 26 mesi.

Le risposte obiettive valutate con misurazione dei diametri della lesione/i trattata prima e dopo 45 gg su studio Tc hanno variato da un minimo del 15% ad un massimo del 85%. In tre casi si è avuta una scomparsa totale della lesione.

Non si sono avute complicanze acute ad eccezione di tre transitori casi di esofagite di grado 1. Un Paziente è deceduto per emofte tre mesi dopo il trattamento ed una risposta locale superiore al 80%.

In nessun caso il trattamento ha condizionato un peggioramento delle condizioni cliniche correlabile con lo stesso.

In 4 dei casi trattati si è avuta ripresa della malattia nella sede trattata e la stessa è stata ritrattata con tecnica radiostereotassica senza complicanze.

Nei 44 Pazienti trattati per patologia in ambito toracico abbiamo anche effettuato una valutazione statistica della sopravvivenza dei primitivi versus i secondari (fig. 1) ed un'analisi univariata dei fattori influenzanti la sopravvivenza, da cui si rileva una significatività statistica solamente per il volume inferiore ai 60 cc del target trattato (fig. 2). In un'analisi multivariata, a parità delle altre variabili considerate, appare una significatività statistica per i parametri età superiore ai 65 anni e DTF >2.500 cGy.

Overall survival: primitivi vs secondari

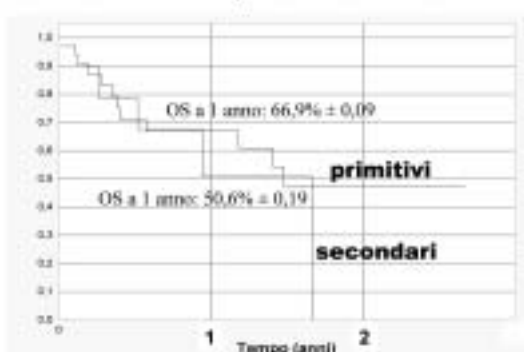


Fig. 1

Volume lesione & Overall survival

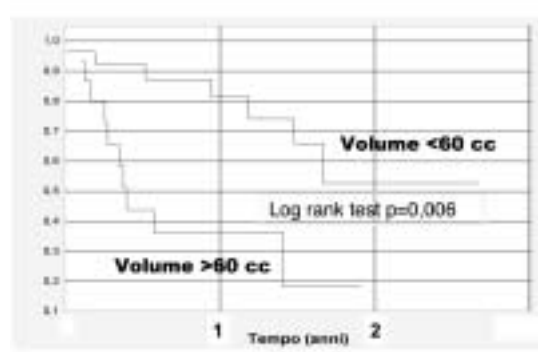


Fig. 2

Discussione dei risultati e conclusioni

Una prima valutazione della nostra esperienza riguarda i mezzi tecnici impiegati per la determinazione delle coordinate stereotassiche ed il riposizionamento e per la fissazione del Paziente.

Sotto questo punto di vista l'utilizzo del "body-frame" che in teoria appare il sistema più veloce e sicuro e che non richiede particolari aggiunte al "Know-how" di un team che sia già abituato ad eseguire trattamenti di radiochirurgia o radioterapia stereotassica dell'encefalo è stato nella nostra esperienza di limitata affidabilità. Infatti mentre il sistema svolge in maniera sicura e relativamente semplice il suo ruolo di generatore di coordinate stereotassiche in fase di acquisizione delle immagini e di preparazione del piano di trattamento al TPS non altrettanto sicuro appare il suo uso come localizzatore al momento del set-up. Infatti le verifiche eseguite sia con simulazione Tc per il controllo dell'isocentro che con il confronto immagini portali - DRR hanno mostrato significativi discostamenti, tutti riconducibili ad una imperfetta riproducibilità della reciproca fissazione Paziente-Body frame. In fase di set-up divengono così necessarie correzioni che naturalmente richiedono a loro volta di esser ricontrollate. Questo fatto ci ha indotto, limitatamente ai Pazienti trattati in seduta unica, a mantenere il Paziente stesso immobilizzato nel sistema dall'acquisizione delle immagini al momento del trattamento evitando gli errori da riposizionamento. Un altro limite del body-frame è rappresentato dalle sue dimensioni che ovviamente debbono esser capaci di accogliere anche Pazienti di corporatura cospicua. In conseguenza di ciò i generatori di coordinate stereotassiche che sono all'interno della struttura del frame, non vengono "visti" nella loro totalità con apparecchiature Tc che abbiano valori massimi di FOV inferiori a 40.

La guida con mezzi ottici mostra errori di riposizionamento analoghi al Body-frame ma appare di utilizzo pratico più semplice.

Nella nostra esperienza la modalità di trattamento stereotassico con mmlc dinamico con alte dosi per frazione in sedi extracraniche appare ricco di prospettive in quanto privo di effetti collaterali acuti, e con elevato tasso di risposte obiettive. Va segnalata la meticolosa precisione ed i controlli richiesti dalla tecnica che la rende notevolmente "time spending" con necessità di stretta collaborazione tra radioterapista-fisico medico e tecnici e di un adeguato periodo di rodaggio del Team.

Bibliografia

- 1) H.Blomgren I. Lax I. Naslund R. Svanstrom: Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator Acta Oncologica Vol 34 N° 6 pp 861-870 1995
- 2) Wulf J ,Hardinger U, Oppitz U et al. Stereotactic Radiotherapy of Targets in the Lung and Liver. Strahlenther Onkol. Nà 177 (12) pp.645-55 Dec. 2001
- 3) Y.Nagata ,Y.Negoro, T. Aoki et al.: Clinical outcomes of 3D conformal Hypofractionated single High-dose Radiotherapy for one or two lung tumors using a Stereotactic Body Frame Int. J. On. Biol. Phys. Vol 52 N°4 pp 1041 -1046 2002
- 4) H.Hof, K. Herfarth , M. Munter et al.: Stereotactic Single-Dose Radiotherapy of I Stage NSCLC Int. J. Onc. Biol. Phys: Vol 56 N° 2 pp.335-341 2003.

PRIMI RISULTATI CLINICI PER VERIFICA 2D IN IMRT E CONTROLLO ON-LINE IN PROTONTERAPIA

S. Amerio^a, A. Boriani^b, F. Bourhaleb^{b,c}, C. Brusasco^d, R. Cirio^b, G.A.P. Cirrone^e, G. Cuttone^e, M. Donetti^{b,c}, E. Garelli^{b,f}, S. Giordanengo^{b,#}, E. Madon^g, F. Marchetto^b, U. Nastasi^{a,b}, C. Peroni^b, L. Raffaele^{e,h}, A. Sardo^g, G. Scielzoⁱ, M. Stasiⁱ, E. Trevisiol^g.

^aOspedale S. Giovanni A.S., Torino; ^bDipartimento di Fisica Sperimentale e INFN, Torino;

^cFondazione TERA, Novara; ^dIon Beam Applications (IBA), Avenue du Cyclotron 3, B-1348 Louvain-la-Neuve;

^eINFN Laboratori Nazionali del Sud, Catania; ^fASP, Torino; ^gO.I.R.M. S. Anna, Torino

^hU.O. Radiologia e radioterapia, Az. Policlinico dell'Università, Catania

ⁱIRCC / Ordine Mauriziano, Candiolo TO; [#]Finanziata in parte da IBA

e-mail: donetti@to.infn.it

Introduzione

Da una proficua collaborazione tra la Fondazione per l'Adroterapia Oncologica TERA, la sezione di Torino dell'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare e il Dipartimento di Fisica Sperimentale dell'Università degli studi di Torino è nato un progetto di ricerca nel quale le competenze nella fisica delle particelle sono state trasferite nel campo della fisica medica [1]. Si sono sviluppate delle camere a ionizzazione con elevato numero di canali che possono misurare in più punti rispetto alle convenzionali camere a ionizzazione utilizzate in dosimetria. L'elettronica di lettura ovviamente è dovuta andare nella stessa direzione cioè quella di moltiplicare il numero di canali d'acquisizione. La grande mole di dati ottenibili ha reso indispensabile l'utilizzo di sistemi informatici di acquisizione e quindi la conversione digitale dei segnali raccolti. Per tali scopi sono quindi stati progettati e realizzati dei circuiti integrati VLSI (Very Large Scale Integration) con 64 canali che effettuano direttamente la conversione analogico-digitale.

Sono state costruite delle camere a ionizzazione con l'anodo segmentato in pixel o in strip. Questi rivelatori sono stati utilizzati in due diverse applicazioni: la dosimetria in radioterapia ad intensità modulata (IMRT) e il monitoraggio dei fasci in adroterapia.

Dopo una breve descrizione dell'elettronica di front-end e del sistema d'acquisizione dati saranno descritte, per le due applicazioni, le caratteristiche dei rivelatori e i risultati ottenuti durante i test.

Elettronica di front-end e sistemi d'acquisizione dati

L'elettronica di front-end è basata sull'utilizzo di un circuito integrato VLSI che è stato espressamente disegnato e realizzato a tale scopo [2,3]. Ogni circuito ha la capacità di acquisire indipendentemente 64 canali e convertirne le cariche in conteggi proporzionali alle cariche stesse. I conteggi non sono ottenuti da una integrazione a tempo fisso ma rappresentano tutta la carica raccolta dagli ingressi. Il fattore di proporzionalità può essere variato nell'intervallo 100-800 fC/conteggio. La massima corrente acquisibile può variare, a seconda del guadagno, tra 500 nA e 4 µA, con una linearità migliore dell'1% nell'intero intervallo di corrente tra 1 pA e la corrente massima. Caratteristica molto importante di questo circuito è che la lettura della carica integrata non disturba lo stadio d'ingresso permettendo quindi una lettura senza tempo morto. La lettura dei contatori viene effettuata dal sistema di acquisizione dati ad una frequenza che può essere al massimo 10 MHz. Il tempo per acquisire l'intero rivelatore dipende dal numero di canali che lo compongono. Dal sistema d'acquisizione dati il rivelatore è visto come un banco di memoria cui accedere per leggere un canale. Il sistema di acquisizione quindi deve basarsi su di una scheda di input-output digitale le cui prestazioni devono essere tali da sopportare la voluta frequenza di acquisizione. Una coppia di interfacce permette la trasmissione dei dati tra il rivelatore e il sistema di acquisizione che possono essere posti ad una distanza massima di 100 m.

Verifica 2D in IMRT

Le nuove tecniche di radioterapia basate sulla IMRT richiedono dagli strumenti dosimetrici la possibilità di misurare contemporaneamente in più punti la dose. Il rivelatore sviluppato ha questa caratteristica essendo caratterizzato dall'aver 1024 volumi sensibili indipendenti con la loro dedicata catena elettronica. Il rivelatore è una camera a ionizzazione a facce piane e parallele con l'anodo segmentato in 1024 pixel. L'anodo è composto da un sottile foglio di Kapton su cui sono depositati i pixel e le connessioni con l'elettronica di acquisizione che è posta sui quattro lati del rivelatore. Tra anodo e catodo è posta una lastra di Plexiglas con 1024 fori in corrispondenza di ogni singolo pixel che rappresentano i volumi sensibili di 0.07 cm³. Il passo tra due pixel adiacenti è 7.5 mm e l'intero rivelatore copre un'area di 24 x 24 cm² [4].

Del rivelatore è stata effettuata una caratterizzazione dosimetrica che ne ha dimostrato il corretto funzionamento [5]. Si è quindi passati ad un utilizzo della camera per verificare i piani di trattamento di patologie che sono state trattate con IMRT dinamico e arco-terapia dinamica. I casi clinici presi in esame sono stati tumori della prostata

nella regione del capo-collo e della mammella. Le misure sono state effettuate presso tre unità di radioterapia dell'area torinese. In figura 1 vengono riportati i risultati ottenuti per un campo in un caso di un cordoma che è stato trattato con IMRT dinamico a 7 campi. Come si può notare l'accordo è molto buono. Simili risultati si sono ottenuti con gli altri campi.

Controllo on-line in protonterapia

I sistemi di distribuzione della dose in adroterapia si possono dividere in sistemi passivi ed attivi. Le prestazioni in risoluzione spaziale e frequenza d'acquisizione dei sistemi di monitoraggio sono differenti. Per questo motivo nelle due applicazioni che saranno descritte nel seguito i rivelatori e i sistemi di acquisizione dati sono differenti.

In collaborazione con il progetto CATANA dei Laboratori Nazionali del Sud dell'INFN si sta sviluppando un sistema di monitoraggio con lo scopo di controllare il profilo del fascio durante il trattamento. Un fascio di protoni da

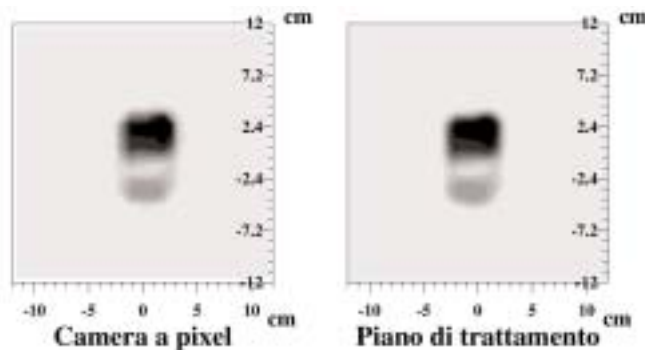


Figura 1 : Confronto di dose per un campo nel caso di un cordoma trattato con IMRT dinamica a 7 campi. Il primo grafico rappresenta la dose ottenuta con la camera a pixel mentre il secondo riporta la dose prevista dal piano di trattamento.

62 MeV è allargato e reso uniforme per trattare patologie tumorali oculari. Due rivelatori con l'anodo segmentato in 256 strip, di larghezza 0.4 mm e lunghezza 128 mm, sono allineati orizzontalmente e verticalmente. I rivelatori sono posti subito prima del collimatore personalizzato che forma il fascio secondo il piano di trattamento. In figura 2 è riportato il profilo misurato in un test in cui i rivelatori usati avevano una granularità di 4 mm. Il sistema d'acquisizione deve essere di tipo real-time con una frequenza di acquisizione di 10 Hz.

In collaborazione con la Ion Beam Applications si sta sviluppando un sistema di monitoraggio per il progetto Pencil Beam Scanning. Il rilascio di dose è ottenuto facendo una scansione del volume tumorale con un sottile fascio di protoni. Il sistema di monitoraggio è basato su 2 rivelatori a strip, con acquisizione a 10 kHz, e un rivelatore a pixel. Scopo del sistema è controllare la posizione, la fluenza del fascio e la mappa 2D di dose. Anche in questo caso il sistema di acquisizione deve essere tipo real-time.

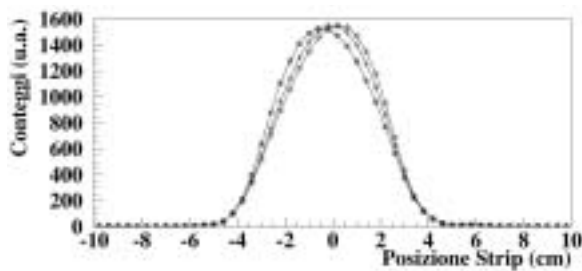


Figura 2 : Profilo del fascio in funzione di diverse configurazioni della linea di estrazione. Si noti come il sistema di misura sia capace di discriminare i diversi casi.

Conclusioni

I test realizzati dimostrano che la tecnologia sviluppata è adatta per costruire rivelatori da utilizzare come dosimetri 2D e sistemi di controllo on-line in protonterapia. Questo progetto è stato sviluppato in ambito accademico e vede ora una stretta collaborazione con due ditte che costruiscono acceleratori per protonterapia e dosimetri per radioterapia con fotoni.

Bibliografia

- 1) C. Brusasco et al. - Strip ionization chambers as 3-D detector for hadrontherapy *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A* 389 (1997), 499-512
- 2) G. C. Bonazzola et al. - Performances of a VLSI wide dynamic range current-to-frequency converter for strip ionization chambers *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A* 405 (1998), 111-120
- 3) F. Bourhaleb et al. - Radiation damage studies of a recycling integrator VLSI chip for dosimetry and control of therapeutical beams *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A* 482 (2002) 752-760
- 4) S. Belletti et al. - Performances of a pixel ionization chamber with electron beams *Physica medica - Vol. XV, N.3, July-September 1999*
- 5) S. Amerio et al. - Dosimetric characterizzazion of a large area pixel segmented ionization chamber *Accettato per la pubblicazione su Medical Physics.*

NUOVI MOSFET PER DOSIMETRIA *IN VIVO* DELLA CUTE

Paolo Scalchi¹, Paolo Francescon¹, Michele Avanzo^{1,2}, Paola Chiovati¹
Rosabianca Guglielmi³, Cristina Baiocchi³

¹*U.O. Fisica Sanitaria, Azienda U.L.S.S. 6, Vicenza*

²*Scuola di Specializzazione di Fisica Sanitaria, Milano*

³*U.O. Radioterapia, Azienda U.L.S.S. 6, Vicenza*

e-mail: paolo.scalchi@tin.it

Introduzione*Il problema della dose-cute in Radioterapia*

In Radioterapia, la quantità di dose assorbita dalla cute riveste una particolare importanza quando questa costituisce un organo critico (neoplasie mammarie dopo quadrantectomia, trattamenti capo-collo con l'impiego di mould di contenzione, congiunzione di campi), o quando, al contrario, faccia parte del volume-bersaglio (neoplasie mammarie pT4, neoplasie cutanee, alcune neoplasie ematologiche). Il primo strato di interesse, l'epidermide, si trova ad una profondità che varia da circa 0.04 mm in corrispondenza delle palpebre fino a 1.4 mm per le piante dei piedi (1). La dose-cute dipende da molti parametri, che sono difficili da valutare, e la maggior parte dei programmi per la pianificazione del trattamento radioterapico non sono in grado di effettuare calcoli accurati nei primi mm di tessuto. Per quanto riguarda in particolare l'irradiazione corporea totale (TBI), la cute fa parte integrante del volume bersaglio, e quindi anch'essa deve essere irradiata, come la linea mediana del paziente, alla dose di prescrizione entro $\pm 10\%$ (2). Di conseguenza, la verifica dosimetrica *in vivo* deve interessare anche tale organo (3).

Rivelatori candidati alla dosimetria di superficie

Dosimetri particolarmente sottili risultano necessari per misurare la dose-cute. Dal momento che i dosimetri normalmente disponibili sono costituiti da materiali diversi, una caratterizzazione del loro "spessore" ai fini dosimetrici è data dalla profondità acqua-equivalente (WED). Per quanto detto in precedenza sullo spessore dell'epidermide, il dosimetro ideale dovrebbe essere caratterizzato innanzitutto da una WED molto piccola (circa 0.04 mm). La tecnologia dei rivelatori di radiazione da impiegare come dosimetri *in vivo* deve da un lato tendere a questo limite, e dall'altro considerare problematiche quali la sicurezza del paziente, la robustezza dei sensori, e caratteristiche dosimetriche particolarmente importanti in questo campo, quali una buona indipendenza della risposta dalla temperatura e dall'angolo sensore-fascio.

Dosimetri a termoluminescenza (TLD) "carbon loaded" sono stati proposti per la dosimetria *in vivo* della cute (4): la corrispondente WED è risultata pari a 0.1 mm.

Ancora, misure effettuate con TLD di diversi spessori sono state utilizzate per determinare la dose-cute con un metodo estrapolativo (5): tale metodo, tuttavia, necessita di un numero di dosimetri tre volte superiore, ed introduce un'incertezza aggiuntiva dovuta al calcolo.

Un particolare tipo di MOSFET (metal oxide semiconductors field-effect transistor) è stato lasciato senza copertura (6) per studiarne le applicazioni di dosimetria superficiale: questo dispositivo, tuttavia, pur fornendo risultati accurati su fantoccio, è inadeguato ad un utilizzo *in vivo*. Infatti, scosse elettriche potrebbero essere indotte accidentalmente da un cortocircuito durante la lettura, a causa del possibile contatto dei fili conduttori con la pelle del paziente. Inoltre, il maneggiamento del sensore, così come il suo piegamento o incrociamento, nonché i movimenti del paziente contribuiscono ad aumentare in modo considerevole la probabilità di rottura o malfunzionamento. Di conseguenza, nella costruzione di un MOSFET per dosimetria *in vivo* della cute non si può prescindere da un minimo rivestimento dello stesso. Infine, un sensore a MOSFET singolo potrebbe risultare sensibile alla temperatura, mentre la tecnologia "duale" utilizzata nella fabbricazione dei MOSFET standard (7), garantisce una risposta indipendente dalla temperatura e quasi costante con la dose accumulata. Tali grandezze non sono state valutate dagli ideatori del MOSFET senza copertura, così come non è stata analizzata un'altra caratteristica che, in generale, aumenta ulteriormente l'incertezza della dosimetria *in vivo*: la dipendenza angolare della risposta.

La dipendenza angolare di MOSFET sottili è stata misurata in uno studio riguardante dosimetria superficiale su fantoccio con MOSFET, film radiocromici e TLD (8). La WED dei radiocromici è risultata pari a 0.17 mm, confrontabile con quella dei TLD (0.14 mm). Tuttavia, i film radiocromici sono troppo poco sensibili per un impiego come dosimetri *in vivo*. I MOSFET, invece, hanno presentato una WED significativamente maggiore (0.5 mm).

Un nuovo tipo di MOSFET per la dosimetria in vivo della cute

Gli studi finora svolti hanno dimostrato una sostanziale superiorità dei TLD sugli altri tipi di rivelatori possibili candidati alla dosimetria *in vivo* della cute (film radiocromici e MOSFET).

L'obiettivo che ci siamo posti è stato la realizzazione di un dispositivo MOSFET che, da un lato, presentasse una WED confrontabile, se non minore, con quella dei TLD più sottili, e dall'altro mantenesse valide quelle proprietà

che rendono la tecnologia MOSFET particolarmente vantaggiosa per la dosimetria *in vivo* standard, nella quale il nostro Centro ha acquisito una esperienza significativa soprattutto in TBI: 90 pazienti trattati utilizzando il sistema a rivelatori MOSFET TN-RD-50 (Thomson & Nielsen Ltd, Canada) per il controllo della dose alla linea mediana (9). Chiamiamo "standard" i sensori del sistema TN-RD-50.

I nuovi dispositivi ("skin-MOSFET") sono stati costruiti su nostra richiesta dalla stessa Thomson & Nielsen Ltd e da noi successivamente calibrati.

E' stato studiato con particolare attenzione il loro impiego in TBI, e i nuovi dosimetri hanno affiancato quelli standard per la misura diretta della dose-cute di 12 pazienti.

Materiali, metodi e risultati

WED dei MOSFET standard

La WED dei MOSFET standard è stata da noi precedentemente misurata (9) irradiandoli con fasci da 6 MV su fantoccio in due posizioni: sulla superficie e alla profondità di massima dose. Il rapporto tra le letture corrispondenti alle due posizioni è stato confrontato con dati ionometrici di riferimento relativi alla percentuale di dose (PDD) in acqua, specifici dell'apparecchiatura (Mevatron, Siemens). La WED dei MOSFET standard dipende dal loro orientamento: 0.8 mm per il sensore con il lato piatto a contatto della superficie, 1.8 mm con l'orientazione opposta. Di qui in avanti considereremo solo la prima orientazione.

WED del MOSFET scoperto

Inizialmente, un MOSFET da cui era stato rimosso il rivestimento epossidico ("MOSFET scoperto") è stato testato per quantificare la minima WED attualmente ottenibile. Con il metodo di misura già indicato, è stata determinata una WED pari a 0.08 mm.

Costruzione di skin-MOSFET per dosimetria in vivo della cute

Come precedentemente illustrato, il MOSFET scoperto è utile per dosimetria su fantoccio, ma non è adatto ad applicazioni cliniche. Sulla base di queste valutazioni, abbiamo richiesto alla Thomson & Nielsen di produrre sensori con un rivestimento epossidico minimo, nel senso già specificato. Le dimensioni esterne di questi dispositivi sono le seguenti: lunghezza 3.3 mm, larghezza 1 mm, spessore 0.6 mm.

Calibrazione degli skin-MOSFET

La calibrazione dei sensori così prodotti è stata effettuata con fasci fotonici da 6 MV. Sono state verificate: la WED, la riproducibilità, la dipendenza della WED dalle dimensioni del campo di irradiazione e la dipendenza angolare. La WED media misurata è risultata pari a 0.16 mm, la minima WED pari a 0.1 mm. La riproducibilità delle letture, in condizioni critiche (dosi dell'ordine di 50 cGy), è risultata pari a $\pm 2\%$ (deviazione massima), e sicuramente migliora all'aumentare della dose. Le dimensioni del campo di irradiazione influenzano la WED, che varia da 0.26 mm con un campo $5 \times 5 \text{ cm}^2$ a 0.12 mm con campi $\geq 20 \times 20 \text{ cm}^2$. Per quanto riguarda la dipendenza angolare, misure effettuate sia sulla superficie di un fantoccio che in aria mostrano un'anisotropia pari a $\pm 27\%$ rispetto alla media, per rotazioni fino a 80° .

Dosimetria in vivo su pazienti trattati con TBI

Gli skin-MOSFET sono stati impiegati per monitorare la dose cute di 12 pazienti sottoposti a TBI. La dose-cute è risultata mediamente pari al 93% della dose rilasciata alla linea mediana, entro la tolleranza del $\pm 10\%$ dalla dose prescritta. Tuttavia, in alcuni casi, la dosimetria *in vivo* ha indicato sottodosaggi eccedenti tale tolleranza, per cui sono stati effettuati degli interventi correttivi, utilizzando ad esempio materiali diffusori, per aumentare la dose-cute.

Conclusioni

Gli skin-MOSFET costituiscono rivelatori adatti alla dosimetria *in vivo* della cute. La loro WED è equivalente a quella dei TLD più sottili, ma, rispetto ai TLD, i MOSFET presentano sicuri vantaggi: lettura e riutilizzo immediati, "memoria" della dose e possibilità di ottimizzare facilmente sensibilità e riproducibilità. Come i MOSFET standard, inoltre, gli skin-MOSFET possono essere fabbricati "water-proof" e sono leggibili dal sistema standard TN-RD-50. La dipendenza angolare non è trascurabile per trattamenti in cui sono implicati angoli grandi, come nel caso dei campi tangenziali utilizzati sulla mammella: in tal caso devono essere utilizzati opportuni fattori correttivi.

Per quanto riguarda la TBI, le misure effettuate finora su paziente hanno confermato, da un lato, la validità dell'impostazione generale del trattamento anche per quanto riguarda la dose-cute, dall'altro la necessità di controllare la dose-cute *in vivo*, per intervenire in casi particolari quando l'irradiazione cutanea risulti insufficiente.

Circa gli sviluppi futuri, si ritiene auspicabile un miglioramento di questa tecnologia, atto a ridurre ulteriormente la WED dei sensori, migliorandone la riproducibilità costruttiva ed anche la dipendenza angolare.

Bibliografia

- 1) ICRP Publication 89. Basic Anatomical and Physiological Data for Use in Radiological Protection: Reference Values, Cap.10. Integumentary System, 2002
- 2) Sanchez-Nieto, Quast U, Arrans R, Errazquin L, Sanchez-Nieto B, Terron JA. Total body irradiation prior to bone marrow transplantation. European Group for Blood and Marrow Transplantation (EBMT); 1995. p.17
- 3) Istituto Superiore Sanità. Linee Guida per la garanzia di qualità nell'irradiazione corporea totale. Rapporto Istisan 02/39; 2002. p.27
- 4) Ostwald PM, Kron T, Hamilton CS *et al.* Clinical use of carbon-loaded thermoluminescent dosimeter for skin dose determination. *Int J Radiat Onco. Biol Phys* 1995;33:943-950
- 5) Kron T, Elliot A, Wong T *et al.* X-ray surface dose measurements using TLD extrapolation. *Med Phys* 1993;20:703-711
- 6) Butson MJ, Rozenfeld A, Mathur JN *et al.* A new radiotherapy surface dose detector: the MOSFET. *Med Phys* 1996;23:655-658
- 7) Soubra M, Cygler J, Mackay G. Evaluation of a dual bias dual metal oxide-silicon semiconductor field effect transistor detector as radiation dosimeter. *Med Phys* 1994;21:567-572
- 8) Quach KY, Morales J, Butson MJ *et al.* Measurement of radiotherapy x-ray skin dose on a chest wall phantom. *Med Phys* 2000;27:1676-1680
- 9) Scalchi P, Francescon P. Calibration of a MOSFET detection system for 6-MV *in vivo* dosimetry. *Int J Radiat Onco. Biol Phys* 1998;40:987-993.

ESPERIENZE E RISULTATI DI TRATTAMENTI DEL MELANOMA COROIDALE CON PROTONTERAPIA

Stefania Donadio¹, Barbara Mascialino¹, Sandro Squarcia¹,
Carlo Mosci², Pierre Chauvel³, Nicole Iborras

¹Laboratorio di Fisica e Statistica Medica, Dipartimento di Fisica, Università di Genova

²Divisione Oculistica Ospedale Celesia - ASL 3 Genovese

³Centre Antoine Lacassagne Cyclotron Biomédical, Nice, France

e-mail: squarcia@ge.infn.it

L'utilizzo dell'adronterapia per la cura di tumori ben localizzati ha trovato nell'ultimo decennio un rapido sviluppo con la creazione di nuovi centri sia per protoni sia per ioni, vedi l'entrata in funzione a Catania del primo centro di protonterapia italiano [1]. Questo trattamento conformazionale risulta uno dei trattamenti più efficaci nel caso dei tumori oculari che hanno una bassa incidenza statistica ma che sono fortemente correlati a forme di metastasi epatica.

Dal gennaio 1992 fino al luglio 2002 il *Genoa Ocular Oncology Group* ha trattato 262 pazienti affetti da melanoma oculare tra cui 191 (72.9%) sono stati trattati con protonterapia al Centro *Antoine Lacassagne* di Nizza, interessandosi all'inserimento delle *clips* di tantalio per la delimitazione del tumore, alla modellizzazione dell'occhio e del tumore mediante EYEPLAN, all'adattamento del fascio ed al calcolo della distribuzione di dose [2].

La maggioranza dei tumori sono localizzati nel polo posteriore (56.5%) o in quello equatoriale (28.3%), mentre solo nel 15.2% dei casi è colpito il corpo ciliare o l'iride. Lo spessore iniziale della neoplasia varia da 1.4 mm fino a 13.0 mm e i tumori sono divisi sulla base delle regole TNM della loro stadiazione: T1/T2 (60 casi) e T3 (131 casi) [3].

Dall'esame del *follow-up*, con media (25 ± 1) mesi, si può derivare la riduzione dello spessore tumorale S (in mm) in funzione del tempo T (in mesi). La riduzione può essere matematicamente descritta per i casi T1/T2 e T3 rispettivamente da:

$$S = (3.08 \pm 0.10) - (0.028 \pm 0.004):T$$

$$S = (6.69 \pm 0.15) - (0.088 \pm 0.006):T$$

ove 3.08 mm e 6.69 mm rappresentano lo spessore iniziale medio per i due gruppi mentre i coefficienti 0.028 e 0.088 indicano il fattore di riduzione dello spessore per mese.

Il controllo locale del tumore, che dimostra la validità della terapia è ottenuto nel 96.9% dei casi mentre la possibilità di conservare l'occhio, considerando gli 11 casi di enucleazione, risulta essere del 92.3%. I casi di metastasi, tutti epatici, hanno un'incidenza sul campione del 8.4%.

Mediante il plot alla Kaplan-Meier a cinque anni dal trattamento, si può stimare che la probabilità di sopravviven-

za sia pari al 86.3%. Negli ultimi anni si è inoltre elaborato un metodo Bayesiano non parametrico per lo studio della sopravvivenza che supera le carenze del metodo standard sull'equiprobabilità degli eventi nel tempo.

Bibliografia

- 1) G. Cuttone G et al., *Use of 62 MeV Proton Beam for Medical Applications at INFN-LNS: CATANA Project*. Phys. Med. XVII, 2000, 23-25.
- 2) C. Mosci et al., *Choroidal melanoma treatment with proton beam: first nine years of experience of the Genoa Ocular Oncology Group*. Phys. Med. XVII, 2000, 5-6.
- 3) K.M. Egan et al., *The risk of enucleation after proton beam irradiation of uveal melanoma*. Ophthalmology 1989; 96(9): 1377-82.

RADIOTERAPIA STEREOTASSICA CON ACCELERATORE LINEARE ED IMMOBILIZZAZIONE NON INVASIVA DEL GLOBO OCULARE NEL TRATTAMENTO DEL MELANOMA DELLA COROIDE

R. Mazzarotto, S. Buzzaccarini, F. Simonato[^], E. Midena*, D. Fiore^o, P.C. Muzzio^o and G. Sotti.

U.O. Radioterapia, Azienda Ospedaliera di Padova,

^ Servizio di Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliera di Padova,

** Centro Multidisciplinare di Patologia Oculare, Università di Padova,*

o U.O.A. di Radiodiagnostica Oncologica, Università di Padova

Il melanoma della coroide rappresenta la neoplasia primitiva dell'occhio più frequente. L'asportazione chirurgica, mediante enucleazione del globo oculare, non ha mostrato vantaggi significativi, in termini di diffusione metastatica a distanza e quindi di sopravvivenza, rispetto ad altri approcci terapeutici con intento conservativo. Il controllo tumorale con preservazione dell'organo è pertanto attualmente riconosciuto quale obiettivo primario nel trattamento del melanoma della coroide. Nell'ambito dei trattamenti con intento conservativo, la radioterapia ha una efficacia ampiamente dimostrata se viene erogata a dosi molto elevate, dell'ordine dei 10.000 cGy nei trattamenti con brachiterapia LDR. Trattamenti con dosi così elevate, che superano ampiamente la tolleranza di molte delle strutture orbitarie, possono essere eseguiti solo su bersagli di limitate dimensioni e con tecniche di elevata precisione che consentono di erogare la dose terapeuticamente efficace al volume bersaglio risparmiando i tessuti limitrofi. In base alla grandezza del tumore ed alla sua localizzazione, sono attualmente disponibili numerose opzioni radioterapiche che vanno dal trattamento brachiterapico con placche episclerali, alla radioterapia stereotassica con acceleratore lineare o con gamma knife fino alla terapia con protoni. Presso il nostro Istituto è possibile eseguire il trattamento radiante di queste localizzazioni neoplastiche sia con brachiterapia con placche episclerali caricate con ¹²⁵I, sia con radioterapia stereotassica frazionata con acceleratore lineare. Quest'ultima opzione terapeutica viene presa in considerazione in pazienti che presentano lesioni che non possono essere adeguatamente trattate con brachiterapia o per pazienti che rifiutano l'intervento. Prerequisito fondamentale per un trattamento stereotassico frazionato, è l'immobilizzazione del volume bersaglio durante il centramento radiologico e durante tutte le fasi del trattamento. Ciò è facilmente ottenibile nelle masse endocraniche, mediante il fissaggio invasivo o non invasivo del cranio, mentre il trattamento delle localizzazioni oculari è complicato dai movimenti del globo oculare stesso che sono possibili, ed ampi, nonostante una adeguata immobilizzazione del cranio. Pertanto per poter eseguire un adeguato trattamento stereotassico di una neoplasia oculare, è necessario procedere all'immobilizzazione, durante tutte le fasi necessarie per la preparazione e l'esecuzione del trattamento, sia del cranio che del globo oculare. L'immobilizzazione di quest'ultimo può essere ottenuta con metodi invasivi o con metodi non invasivi. Nel nostro Istituto il cranio viene fissato mediante il casco di Gill Thomas Cosman (Radionics), mentre il globo oculare viene fissato con il seguente metodo non invasivo. All'anello del casco stereotassico, subito al davanti dell'occhio non trattato, viene fissata, mediante una staffa in plexiglas, la parte terminale di una fibra ottica che, attivata con luce artificiale, produce una sorgente luminosa puntiforme. Il paziente viene invitato a fissare, con l'occhio sano, la sorgente luminosa e quindi a mantenere l'occhio fisso sempre nella stessa posizione. Essendo i movimenti degli occhi consensuali, ciò consentirà anche la fissità dell'occhio controlaterale trattato. Il sistema è stato testato mediante l'acquisizione di sezioni TC del globo oculare eseguite ripetutamente in tempi successivi, invitando il paziente a mantenere lo sguardo fisso sulla sorgente luminosa, e si è poi proceduto alla fusione delle diverse sequenze TC. Questa procedura ci ha consentito di stabilire che, se il paziente è collaborante, i movimenti del volume bersaglio sono minimi e compatibili con la tecnica radioterapica utilizzata. La posizione della sorgente luminosa sull'anello del casco stereotassico è la stessa durante l'acquisizione delle sezioni TC necessarie per l'elaborazione del piano di trattamento ed in tutte le fasi del trattamento radiante. Il trattamento radiante viene erogato, con tecnica stereotassica, mediante un

acceleratore lineare Siemens MX2 da 6 MV non dedicato. La dose erogata è di 60 Gy, in 5 frazioni, in 10 giorni, prescritti all'isodose dell'80%. Il sistema qui descritto, consente di eseguire un trattamento stereotassico a dosi molto elevate, in un organo non facilmente immobilizzabile quale è l'occhio, senza ricorrere a sistemi di fissaggio invasivi di regola mal tollerati dal paziente.

MULTIMODALITÀ DIAGNOSTICA NELLA DEFINIZIONE DEI TUMORI CEREBRALI PER LA RADIOTERAPIA STEREOTASSICA

Berti F.§, Dall'Oglio S.*, Simonato F.°, Farace P.^, Amistà P.+ , Casara D.§, Scarzello G.§, Zoncin G.§, Franchi A.§, Fabbris R. °, Sotti G. §, Muzzio P.C.#

**Serv. di Radiologia, Azienda Ospedaliera di Legnago;*

°*Serv. di Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliera di Padova;*

§*Ist. di Radioterapia e Medicina Nucleare, Azienda Ospedaliera di Padova;*

^*Sev. di Fisica Sanitaria, Azienda Ospedaliera di Cagliari;*

+*Serv. di Neuroradiologia, Azienda Ospedaliera di Padova;*

#*Scuola di Specializzazione in Radioterapia, Università di Padova*

e-mail: stefano61@myfreenet.it

Scopo

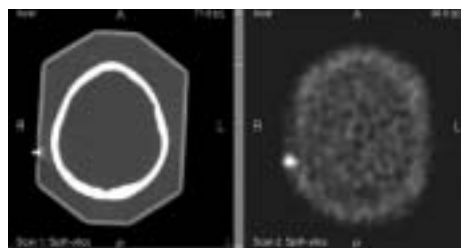
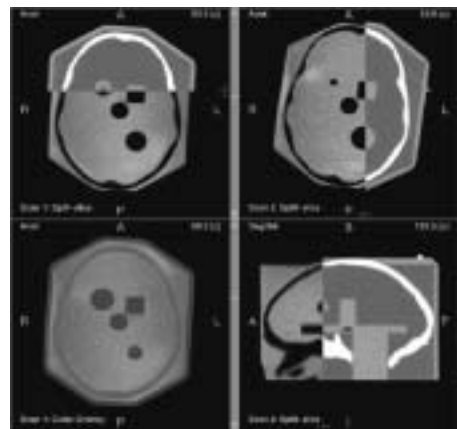
Il trattamento radiante stereotassico consente la focalizzazione del fascio radiante realizzando un alto gradiente di dose alla periferia del volume bersaglio. Tale metodica richiede una elevata precisione sia nella definizione dei volumi di interesse che nella realizzazione del trattamento. Per il raggiungimento del primo obiettivo molti autori utilizzano la coregistrazione di immagini multimodali. Presso l'Azienda Ospedaliera di Padova è stata sperimentata la coregistrazione e la fusione di immagini TC-RM e TC-SPECT su fantoccio, per poi utilizzare le informazioni fornite nella elaborazione del piano di trattamento di alcuni pazienti affetti da neoplasia cerebrale, candidati a trattamento radiante stereotassico.

Materiali e metodi

La registrazione di immagini TC, RM e SPECT viene eseguita con il programma di fusione "Image Fusion" della ditta Radionics. Per valutare la metodica, è stato effettuato uno studio su fantoccio, nel quale è stata realizzata dapprima la fusione TC-RM con un algoritmo "voxel based" (fig. 1) preceduto da un preallineamento mediante markers interni, e successivamente la fusione TC-SPECT utilizzando un algoritmo con reperi esterni (fig. 2). Verificata la bontà dei metodi di coregistrazione 6 pazienti di età compresa tra 6 e 39 anni sono stati sottoposti prima a TC cerebrale (con casco stereotassico) e poi a RM cerebrale (dove vengono acquisite scansioni T1 senza e con contrasto, FLAIR, Doppio Echo). Effettuata la coregistrazione delle immagini, il medico ha disegnato il volume bersaglio prima sulle immagini TC e poi su quelle RM. In una paziente, infine, abbiamo realizzato la fusione RM-PET.

Conclusioni

L'analisi dei risultati evidenzia come la fusione TC-RM, nell'ambito della radioterapia stereotassica cerebrale, rappresenti un passo fondamentale per una corretta delineazione del volume bersaglio. Ciò è tanto più vero se si tratta di tumori del tronco encefalico e della regione sellare, dove la RM è certamente superiore alla TC. Per quanto riguarda la RM la registrazione delle immagini deve essere effettuata con cautela, a causa di eventuali distorsioni geometriche alla periferia del campo di visuale (FOV). Per la coregistrazione di immagini TC o RM e SPECT o PET l'algoritmo da utilizzare è basato su reperi esterni, che tuttavia è di scarsa praticità. Inoltre tale metodo non consente analisi retrospettive di dati acquisiti secondo procedure cliniche che non prevedono l'uso di markers. In generale, possiamo dire che la fusione con immagini medico-nucleari rappresenta un settore di ricerca interessante per il treatment planning; il suo uso nella pratica clinica, deve essere definito da studi condotti su di un cospicuo numero di pazienti.



CALCOLO MONTE CARLO PER LA RADIOTERAPIA CON L'IMPIEGO DI PROCESSORI DEDICATI

Viviana Fanti¹, Gianfranco Meleddu², Roberto Marzeddu¹, Paolo Randaccio¹

1) *Dipartimento di Fisica e Sezione INFN di Cagliari*

2) *Ospedale Oncologico 'A. Businco' di Cagliari*

e-mail: paolo.randaccio@ca.infn.it

Premessa

Il progetto presentato propone lo sviluppo di un processore hardware basato su logiche programmabili e dedicato alla esecuzione in tempo reale di calcoli Monte Carlo per la realizzazione delle mappe di distribuzione di dose nei trattamenti radioterapici.

Motivazione del progetto

Attualmente le tecniche di calcolo usate nella radioterapia si basano soprattutto su metodi empirici che, a partire da distribuzioni di dose misurate o calcolate in condizioni ideali, effettuano le correzioni da apportare a causa della disomogeneità dei tessuti del corpo del paziente, della inclinazione del fascio, della incidenza obliqua, della presenza di "bolus" o cunei di attenuazione. Nei programmi commerciali normalmente in uso si riscontrano frequentemente differenze di valutazione nei calcoli di dose, i quali portano a errori di localizzazione della zona tumorale da irraggiare dell'ordine dei centimetri.

Una più corretta valutazione della distribuzione di dose si ottiene impiegando tecniche Monte Carlo che consentono di simulare sia le caratteristiche della sorgente di irraggiamento sia la distribuzione di dose all'interno del corpo del paziente. Però, al fine di ottenere un risultato con errori accettabili in termini di dose e localizzazione geometrica occorre seguire la storia di centinaia di milioni di fotoni, con tempi di calcolo eccessivamente lunghi per le esigenze operative di un centro di radioterapia.

Obiettivo

La proposta di questo progetto è la realizzazione di un processore dedicato a calcoli Monte Carlo che consenta di realizzare in tempo reale le mappe di distribuzione di dose per i trattamenti radioterapici. L'idea di base è quella di modificare gli algoritmi software normalmente usati nei programmi di calcolo Monte Carlo in circuiti hardware da realizzare su logiche programmabili. In tal modo si hanno dei vantaggi in termini di velocità, in quanto ogni operazione realizzata su un processore 'general purpose' richiede svariati cicli macchina per essere eseguita e inoltre le operazioni sono eseguite in sequenza; nei processori dedicati questi limiti vengono superati, dato che per ogni operazione da compiere vi è una parte del circuito dedicata alla soluzione del problema specifico e inoltre le varie parti del circuito possono lavorare contemporaneamente e in sincronia utilizzando architetture tipo 'pipe-line'.

Struttura hardware

Il progetto è realizzato secondo lo schema di un 'Configurable Computer': una scheda PCI tipo master su cui sono alloggiati una o più FPGA di elevate prestazioni e RAM di dimensioni adeguate.

Algoritmi

Uno degli aspetti più interessanti del progetto è la messa a punto degli algoritmi. Occorre infatti ri-progettare tutti gli algoritmi che finora sono stati realizzati per 'girare' su un computer che esegue le operazioni in sequenza. Trasformando il software in hardware occorre sacrificare la precisione per guadagnare in velocità, evitare l'uso di funzioni matematiche adottando delle look-up tables, ridurre tutte le operazioni a sole addizioni e moltiplicazioni utilizzando numeri interi a 16 bit. Adottando opportune unità di misura per distanze, angoli e grandezze fisiche è possibile rappresentare tutti i valori con numeri a 16 bit, mantenendo una adeguata precisione nei calcoli.

VANTAGGI DELLA PROTONTERAPIA NEL TRATTAMENTO DEL RETINOBLASTOMA

Krengli M¹, Adams J.A², Hug E.B³, Munzenrider J.E²

¹Radioterapia, Università del Piemonte Orientale, Novara,

²Radiation Oncology, Massachusetts General Hospital, Boston, MA, USA,

³Radiation Oncology, Dartmouth Hitchcock Medical Center, NH, USA

L'obiettivo della radioterapia nel trattamento del retinoblastoma è di minimizzare l'esposizione alle radiazioni ionizzanti dei tessuti sani mantenendo un'adeguata copertura del volume bersaglio.

La radioterapia convenzionale è stata impiegata con varie tecniche: quella a "D" descritta da Cassidy nel 1969, la tecnica "lens sparing" di Schipper (1985) e quelle con fotoni o elettroni erogati con un campo anteriore (McCormick, 1988). Recentemente sono state impiegate anche tecniche stereotassiche e di IMRT adottate finora su numeri limitati di pazienti.

Gli effetti della radioterapia convenzionale riportati in letteratura sono di entità e frequenza non trascurabili e consistono in congiuntivite, cheratite con opacificazione corneale, cataratta, glaucoma, emorragia vitreale, retinopatia, neuropatia del nervo ottico, ipoplasia dell'orbita ed elevato rischio di secondo tumore radioindotto.

La radioterapia con protoni, grazie alla favorevole distribuzione di dose per la presenza del picco di Bragg, che può essere opportunamente allargato e modulato in rapporto alle dimensioni e alla profondità del tumore, consente di ottenere una distribuzione di dose ottimale al volume bersaglio e di ridurre l'irradiazione dei tessuti orbitari e peri-orbitari con conseguente minore rischio di effetti collaterali.

La protonterapia può essere impiegata con differenti tecniche. L'uso di un campo laterale consente di evitare l'irradiazione sia della camera anteriore dell'occhio e del cristallino, sia del contenuto della porzione posteriore dell'orbita. In tali casi l'impiego di una "suction cup" permette di fissare la posizione dell'occhio in modo tale da non modificare la geometria del target e delle strutture anatomiche durante il trattamento. Un possibile miglioramento di questa tecnica è rappresentato dall'impiego di fasci di protoni con diversa angolazione del gantry e corrispondente rotazione del globo oculare, in rapporto alla sede del tumore, in modo da limitare l'irradiazione dei centri di crescita ossea a livello dell'orbita e conseguentemente migliorare i risultati a lungo termine sul piano estetico e funzionale.

REGISTRAZIONE 3DRA-CT FINALIZZATA AL TRATTAMENTO RADIANTE DI MALFORMAZIONI ARTEROVENESE PER MEZZO DEL CYBERKNIFE

Paolo Francescon, Joseph Stancanello, Carlo Cavedon

Servizio di Fisica Sanitaria, Ospedale San Bortolo, Vicenza

e-mail: pfrancescon@fisica-vicenza.it

In anni recenti le tecniche di registrazione di immagini si stanno rapidamente diffondendo nell'ambito delle applicazioni finalizzate al *treatment planning*. La maggior parte delle moderne modalità di *imaging* sono di tipo tomografico, facilmente utilizzabili per la pianificazione di trattamenti radianti. Non è così per le immagini angiografiche, considerate necessarie in trattamenti radiochirurgici di malformazioni arterovenose (MAV). Una corrispondenza biunivoca tra uno spazio di coordinate definito in angiografia e uno definito in CT è possibile solo con l'impiego di un casco stereotassico. Ciò costituisce un limite all'impiego di tecniche *frameless*, oggi sempre più diffuse, alla radiochirurgia di MAV.

L'introduzione di sistemi angiografici 3D rotazionali offre la possibilità di risolvere il problema per mezzo della registrazione tra CT e angiografia. Da una serie di immagini acquisite durante una scansione di tipo *cone beam* dopo l'iniezione di mezzo di contrasto è possibile ricostruire tomograficamente la struttura dei vasi cerebrali. L'informazione angiografica può dunque essere integrata alla CT.

Presso l'Ospedale di Vicenza è stato sviluppato un metodo per l'impiego di questo tipo di immagini alla radiochirurgia con il CyberKnife, un sistema non-isocentrico basato su un robot, un acceleratore lineare compatto e un sistema di verifica radiografica della posizione. È stato utilizzato un algoritmo di *mutual information maximization*. La trasformazione i cui parametri sono stimati per mezzo dell'algoritmo di *mutual information* è una trasformazione globale affine (a 12 parametri).

Test di robustezza dell'algoritmo di registrazione hanno dimostrato la convergenza a partire da posizioni lontane

non più di 50 mm e non più di 15-45 gradi (in funzione dell'asse di rotazione) dalla soluzione ottimale. È stato definito un parametro di accuratezza della registrazione per mezzo del "full circle consistency test". Esso consiste nell'applicazione dell'algoritmo di registrazione alla 3DRA sulla CT, alla CT su una seconda CT e a quest'ultima sulla 3DRA. In assenza di errori la trasformazione complessiva è descritta dalla matrice identità (I). A causa dell'inaccuratezza si ottiene una matrice diversa da I i cui elementi possono essere scomposti in quantità di traslazione, rotazione, *scaling* e *shear*. Un parametro costruito da questi elementi si è dimostrato in accordo con la qualità della registrazione stabilita per mezzo dell'esame visivo in tutti i casi esaminati.

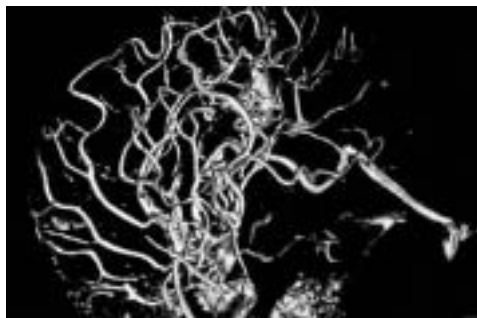


Fig.1: ricostruzione 3D da un set di dati 3DRA.

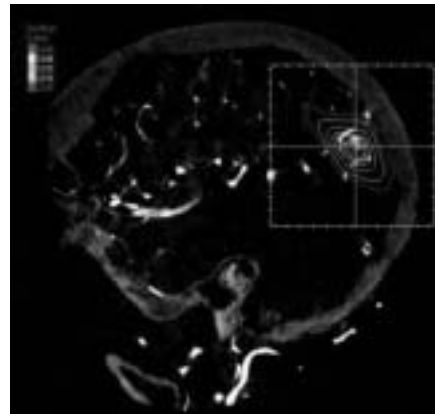


Fig.2: linee di isodose da un piano di trattamento con CyberKnife su 3DRA.

IMAGING DOSIMETRICO TRAMITE ASSORBIMENTO OTTICO IN FRICKE-AGAROSIO-XO GEL

M. Pacilio*, F. De Pasquale[^], F. d'Errico[#], L. Guidoni*, A.M. Luciani*, G. Sebastiani[^], P. Barone[^], V. Viti*

[#]INFN, Pisa, [^]Istituto per le applicazioni del calcolo, CNR, Roma, *INFN Roma1 e Istituto Superiore di Sanità, Roma

e-mail: luciani@iss.it

I sistemi gel sono interessanti in quanto presentano caratteristiche generali adatte ad un impiego dosimetrico. Sono sistemi intrinsecamente tessuto-equivalenti, con i quali è possibile simulare vari tipi di tessuti modificandone la composizione chimica. Inoltre, la dosimetria con gel è una tecnica di tipo passivo che prevede la realizzazione di sistemi che siano fantocci e dosimetri al tempo stesso. Ciò permette di eliminare sia problemi di disomogeneità e di interfaccia, dovuti alle differenze tra il materiale del dosimetro e del fantoccio, sia effetti dimensionali sulla risposta, dovuti alle dimensioni finite del singolo dosimetro.

Nei sistemi che impiegano la soluzione di Fricke la misura della dose si esegue misurando la concentrazione di ioni che, per ossidazione radioindotta, da ferrosi diventano ferrici. La soluzione è dispersa in un gel (gelatina, agarosio o altro), che fornisce una matrice di sostegno per gli ioni, ostacolandone la diffusione e rendendo possibile la determinazione della dose assorbita localmente.

A seguito dell'aggiunta dello "Xylenol Orange" (XO), un chelante per gli ioni ferrici impiegato allo scopo di ridurre il coefficiente di diffusione nei dosimetri Fricke-agarosio, il coefficiente d'estinzione molare dello ione ferrico complessato ha il valore $\epsilon_{560} = 1,5 \cdot 10^4 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$, cioè circa un fattore 10 maggiore di ϵ_{304} per quello non complessato. Risultano evidenti i vantaggi di una tecnica di misura spettrofotometrica nel visibile, rispetto a quella convenzionale nell'UV. Acquisendo una serie di misure di assorbanza lungo diverse direzioni è possibile la realizzazione di *imaging* tramite le tecniche tomografiche di proiezione-ricostruzione.

Con un apparato commerciale abbiamo effettuato una serie di misure preliminari a 660 nm, per verificare se l'assorbimento risultava lineare con la dose. Abbiamo inoltre misurato il coefficiente di diffusione D degli ioni ferrici in condizioni standard che è risultato essere $D = 1.16 \pm 0.05 \text{ mm}^2/\text{h}$, in perfetto accordo con quanto ottenuto con altre tecniche di misura. Ci proponiamo ora di migliorare le caratteristiche intrinseche del dosimetro in modo da ottenere un'alta sensibilità e risoluzione spaziale, nonché di sviluppare un prototipo di tomografo ottico in 3D.

STUDIO MICRODOSIMETRICO DEL CAMPO NEUTRONICO DEL REATTORE TAPIRO

E.Seravalli¹, L.De Nardo², J.Esposito¹, G.Donà¹, L.Casoli³, P.Colautti¹, V.Conte¹, G.Rosi⁴, G.Tornielli²

¹ INFN Laboratori Nazionali di Legnaro, Legnaro (PD);
² Dipartimento di Fisica dell'Università di Padova, Padova;
³ TRE-C, Milano;
⁴ FIS-ION, ENEA-Casaccia,, (Roma)
 e-mail: eseravalli@yahoo.com, seravalli@lnl.infn.it

Il progetto SPES-BNCT ⁽¹⁾ dei LNL prevede la realizzazione di una sorgente di neutroni termici basata su un acceleratore, per il trattamento mediante la Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) del melanoma cutaneo. Tale progetto ha altresì come obiettivo la ricerca e lo studio farmacocinetico di nuove molecole che possano fungere da borotrasportatori. Misure radiobiologiche per testare l'efficacia di queste molecole sono previste presso la colonna termica del reattore TAPIRO. A questo scopo il campo neutronico è stato studiato con i metodi della microdosimetria sperimentale. Un contatore proporzionale a gas tessuto equivalente (TEPC) è stato costruito presso i LNL.



Visione artistica del TEPC a confinamento di valanga con catodo intercambiabile

Il catodo è costituito da due semigusci cilindrici intercambiabili. Si hanno a disposizione gusci contenenti diverse percentuali di ¹⁰B ⁽²⁾: in questo modo è possibile misurare i depositi energetici in funzione della quantità di ¹⁰B presente sul catodo.

Da due misure microdosimetriche, con e senza ¹⁰B sul catodo, si ricavano informazioni sulle varie componenti della dose assorbita nei tessuti in presenza o meno di boro. E' anche possibile elaborare i dati per ottenere informazioni sull'efficacia biologica relativa⁽³⁾ (RBE) del campo di radiazione e delle sue varie componenti. Inoltre ponendo attorno al TEPC dei cilindri di polietilene di spessore variabile si monitora il campo di radiazione in funzione della profondità.

Bibliografia

- 1) SPES project study of an advanced facility for exotic beams at LNL. LNL report, LNL-INFN (REP) 145/99.
- 2) L.De Nardo et al. BNCT microdosimetry at the TAPIRO reactor thermal neutron beam. Submitted to Rad. Prot. Dos. 2003.
- 3) T.Loncol et al. Radiobiological effectiveness of radiation beams with broad LET spectra: microdosimetric analysis using biological weighting functions. Rad.Prot.Dos. 52, 347-352 (1994).

UN METODO SEMPLICE E RAPIDO PER LO SCREENING DI ALIMENTI TRATTATI CON RADIAZIONI IONIZZANTI

Di Carlo B., Maggi A., La Sala G., e Saporà O.

Dipartimento Ambiente e Prevenzione Primaria, Istituto Superiore di Sanità, Roma

La direttiva 1999/2/EC del Parlamento Europeo sull'armonizzazione delle leggi degli Stati Membri riguardanti alimenti ed ingredienti alimentari trattati con radiazioni ionizzanti, chiarisce e fissa aspetti generali e tecnici che riguardano questo tipo di processo. La possibilità che le buone pratiche di preparazione e trattamento non siano

rispettate è simile a quella che si riscontra per altri metodi. La messa a punto di metodi in grado di poter controllare il trattamento dopo la sua esecuzione è essenziale, sia per la sicurezza del consumatore, che per evitare frodi. Sebbene metodi, per singoli alimenti o classi di alimenti, siano stati provati e standardizzati in studi di collaborazione, non esiste al momento un metodo universale in grado di rilevare l'avvenuto trattamento in tutte le matrici alimentari. Inoltre la generalità dei metodi standardizzati sono basati sull'impiego di tecnologie altamente specialistiche e costose come l'EPR, l'NMR, la spettrometria di massa e la luminescenza. Vi è la necessità quindi di identificare metodi semplici, rapidi e a largo spettro che possano permettere, se non una certa identificazione, un primo rapido screening di molti campioni, seguito da più approfondite e specifiche indagini solo sui campioni positivi. E' stato messo a punto un metodo rapido basato sulla misura del danno al DNA cellulare mediante la tecnica dei blocchetti di agarosio ed elettroforesi in campo continuo. Questa tecnica permette di purificare rapidamente, senza perdite di frammenti, il DNA presente nei nuclei del tessuto in esame ed è stata standardizzata impiegando cellule coltivate *in vitro* e successivamente nuclei estratti da tessuti muscolari. La modulazione della concentrazione di agarosio e delle condizioni di corsa elettroforetica permette di coprire un ampio range di dose. La tecnica consiste di sei fasi: estrazione di cellule e nuclei dal tessuto, formazione dei blocchetti di agarosio, lisi, elettroforesi, colorazione e valutazione. La fase più critica è l'estrazione delle cellule e nuclei che deve minimizzare la produzione di danni indotti dallo stress meccanico. Il test può essere eseguito in qualsiasi laboratorio e necessita solo di un bagno-maria e di una cella elettroforetica, tuttavia non è un metodo specifico poiché la frammentazione del DNA può essere provocata anche da più fasi di congelamento o da una cattiva conservazione.

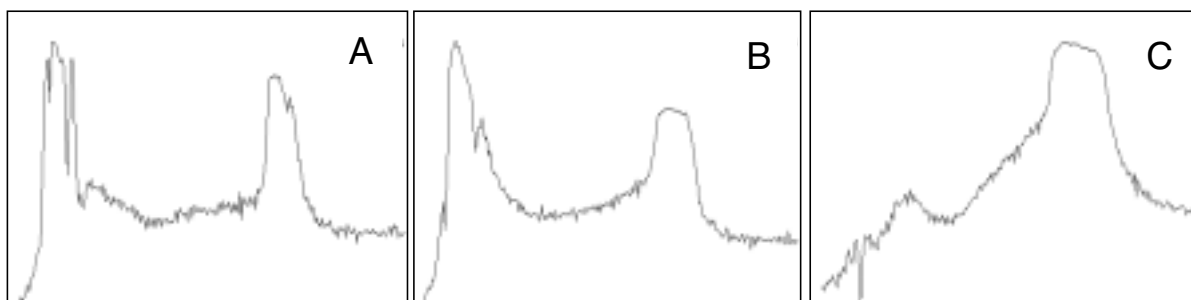


Figura 1: Profili densitometrici di DNA estratto da petto di pollo. Elettroforesi in campo continuo per 3 ore a 6 V/cm concentrazione d'agarosio 2%, tampone di corsa TBE 0.5x. A) campione di controllo conservato a 4°C, B) campione congelato a -20°C, C) campione irraggiato con 1 kGy a 4°C. Migrazione da sinistra a destra. Nei riquadri A e B, rappresentanti i due controlli, il picco a sinistra rappresenta DNA intatto che non migra fuori dal pozzetto, mentre quello di destra DNA danneggiato che migra nel gel. Nel riquadro C il picco a sinistra scompare a causa della frammentazione del DNA prodotta dalle radiazioni ionizzanti.

IL CODICE DI TRASPORTO FLUKA PER APPLICAZIONI RADIOBIOLOGICHE

F. Ballarini^{1,2}, G. Battistoni², L. De Biaggi³, M. Campanella², B. Candoni³, M. Carboni², F. Cerutti^{2,3}, A. Empl⁴, A. Fassò⁵, A. Ferrari^{2,6}, E. Gadioli^{2,3}, M.V. Garzelli³, A. Ottolenghi^{1,2,*}, M. Pelliccioni², L. Pinsky⁴, J. Ranft⁷, S. Roesler⁶, P.R. Sala^{2,8}, D. Scannicchio^{1,2}, R. Villari²

¹Dipartimento di Fisica Nucleare e Teorica, Università degli Studi di Pavia, ²INFN, ³Dipartimento di Fisica, Università degli Studi di Milano, ⁴Houston University, Texas, USA, ⁵SLAC, Stanford, CA, USA, ⁶CERN, Ginevra, ⁷Siegen University, Germany, ⁸ETH, Zurich, CH
e.mail: Andrea.Ottolenghi@pv.infn.it

FLUKA è un codice Monte Carlo che trasporta particelle elettromagnetiche e adroniche fino a 10000 TeV. I modelli per le interazioni nucleari fanno uso di approcci microscopici all'interazione adronica il più possibile basati su teorie fisiche consolidate. I risultati delle simulazioni sono ottimizzati sulla base di confronti con dati relativi alla produzione di particelle a livello di interazione singola. Non viene effettuato nessun aggiustamento su dati "integrali" quali risoluzioni calorimetriche, interazioni su bersagli spessi ecc. Le previsioni finali sono pertanto ottenute con un set minimo di parametri liberi, fissati per tutte le energie e tutte le combinazioni proiettile/bersaglio. I risultati relativi a casi complessi, così come le leggi di scala, emergono spontaneamente dai modelli fisici, e le conservazioni di energia, momento e dei numeri quantici additivi sono rispettate a priori.

Recentemente l'attenzione è stata focalizzata sulle interazioni nucleo-nucleo, di notevole importanza in vista di applicazioni in radioterapia e radioprotezione, particolarmente per missioni spaziali⁽¹⁾. FLUKA è stato accoppiato a una versione modificata di un codice RQMD (Relativistic Quantum Molecular Dynamics) pre-esistente per le interazioni al di sotto di 5 GeV/n, mentre è in corso lo sviluppo di un codice RQMD originale⁽²⁾. Ad energie superiori si fa uso del generatore di eventi DPMJET. Per energie al di sotto dei 100 MeV/n è prevista l'implementazione di un modello basato sulle Boltzmann Master Equations.

Per le applicazioni d'interesse per la radiobiologia, FLUKA è stato integrato con dati radiobiologici e accoppiato con fantocci antropomorfi (matematici e a voxel)⁽³⁾. L'integrazione ha permesso di caratterizzare fasci terapeutici di protoni da un punto di vista fisico e biofisico, e di analizzare l'azione di fasci di neutroni nell'induzione di aberrazioni cromosomiche. L'accoppiamento con i fantocci ha permesso di calcolare le dosi assorbite dai vari organi in seguito all'esposizione a radiazione spaziale, in caso di missioni fuori dal campo geomagnetico e in caso di voli civili. Ulteriori informazioni si possono trovare sul sito web www.fluka.org, da cui il codice può essere scaricato.

Bibliografia

- 1) V. Andersen et al., *The FLUKA code for space applications: recent developments*, Adv. Space Res., in press (2003).
- 2) F. Cerutti et al., *Towards a comprehensive description of heavy ion reactions*, Submitted for publication in NATO Science Series, Kluwer Academic Publishers (2003).
- 3) F. Ballarini et al., *Role of shielding in modulating the effects of Solar Particle Events: Monte Carlo calculation of physical and "biological" dose in different organs*, Adv. Space Res., in press (2003).

MONITORAGGIO DELLA QUALITÀ BIOLOGICA DI FASCI TERAPEUTICI DI PROTONI CON UN TEPC MINIATURIZZATO

D. Moro¹, L. De Nardo², G. Donà¹, L. Casoli³, P. Colautti¹, V. Conte¹, G. Cuttone⁴, L. Raffaele⁴ e G. Tornielli²

¹INFN Laboratori Nazionali di Legnaro, Legnaro (Padova),

²Dipartimento di Fisica dell'Università di Padova, Padova,

³TRE-C. Milano,

⁴INFN Laboratori Nazionali del Sud, Catania

e-mail: davidemoro@inwind.it

Abstract

Presso i ciclotroni del centro Antoine-Lacassagne di Nizza e dei Laboratori del Sud dell'INFN a Catania, si utilizzano fasci di protoni di 65 MeV per trattare varie patologie oculari. Abbiamo studiato le caratteristiche microdosimetriche dei fasci utilizzati per il trattamento del melanoma oculare utilizzando un minuscolo contatore proporzionale a gas tessuto equivalente (TEPC). Elaborando opportunamente i dati sperimentali ottenuti con il mini TEPC, si calcola l'effetto biologico relativo (RBE) del campo di radiazione nel punto di misura. Il confronto con i dati radiobiologici dà un ottimo accordo.

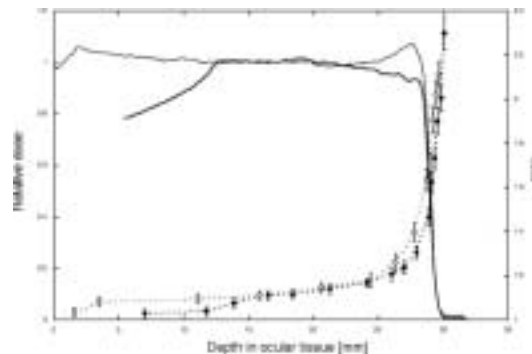
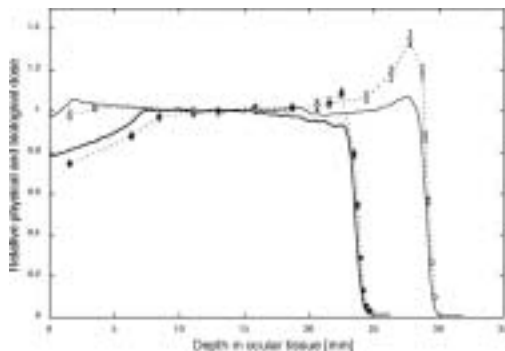
I dati microdosimetrici indicano, similmente ai dati radiobiologici, una grande variabilità dell'RBE nel campo terapeutico (da 1 a oltre 2,3), che è fortemente in contrasto con l'assunzione, utilizzata in terapia, di un RBE costante di 1,1. Saranno presentate le misure fatte presso i Laboratori del Sud.

Apparato



Per monitorare la qualità del fascio terapeutico di protoni è stato costruito un mini-TEPC (immagine a fianco). Il contatore (nel riquadro in alto in figura) è un cilindro di 2,3 mm di diametro esterno, ha un volume sensibile di 0,6 mm³ (0,9 mm di diametro e 0,9 mm di altezza) ed è inserito (cerchio bianco in fig.) in un sottile cilindro in titanio. Esso è in grado di monitorare fasci con un counting rate di 5 · 10⁴sec⁻¹. Utilizzando la funzione di peso $r_D(\gamma)$ (Loncol et al. Rad. Prot. Dosim. 52, 347, 1994), è stato possibile valutare l'RBE:

$$RBE_{8G\gamma} = \int r_D(\gamma) \cdot d(\gamma) \cdot d\gamma.$$



Misure

Le misure microdosimetriche, eseguite a varie profondità e su due diverse SOBP usate a Catania (figura sopra) valutano un RBE vicino a 1 nella parte prossimale della SOBP e un valore di 2.3 nella parte distale.

Le misure microdosimetriche consentono di monitorare l’RBE in modo **veloce** (~1 minuto per punto), **preciso** (errore ~ 4%)¹, **e i valori di RBE così ottenuti concordano con i dati radiobiologici a disposizione**². SOBP differenti possono avere differente efficacia biologica relativa. Le misure microdosimetriche inoltre evidenziano che la dose biologica (DxRBE) supera di circa il 30% quella stimata dagli attuali piani di trattamento (che considerano l’RBE costante).

Conclusioni

Monitorare l’RBE attraverso misure microdosimetriche permetterebbe di ottimizzare la distribuzione della dose sulla zona da trattare risparmiando i tessuti sani circostanti.

Bibliografia

- 1) Moro, D. and Colautti, P. *Statistical and overall uncertainties in proton therapy microdosimetric measurements*. Laboratori di Legnaro report. LNL-INFN(REP) 200/2003
- 2) De Nardo et al. *Microdosimetric assessment of Nice therapeutic proton beam biological quality*. Submitted PM18/03.

MISURE DI DOSIMETRIA FINALIZZATA ALLA BNCT CON RIVELATORI A GEL E A TERMOLUMINESCENZA

V.Colli¹, G.Gambarini¹, S.Gay¹, G.Rosi², L.Scolari¹

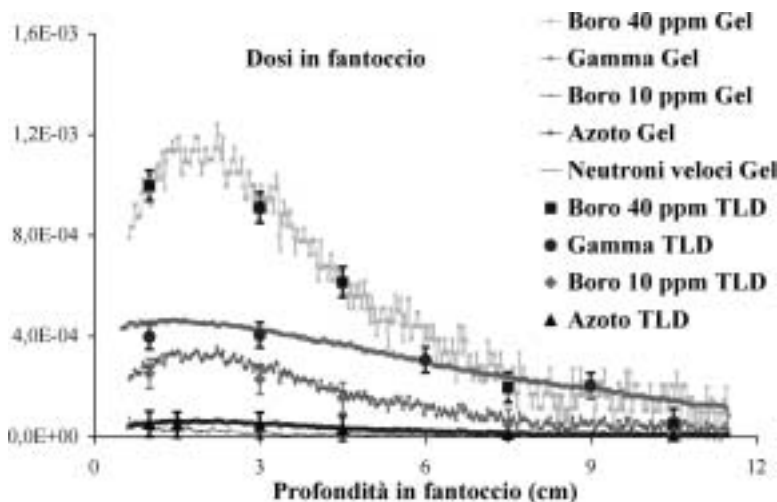
¹Dipartimento di Fisica dell’Università e INFN, Milano, Italia

²FIS-ION, ENEA, Casaccia, Roma, Italia

e-mail: grazia.gambarini@infn.it

E’ stato sviluppato un metodo per misure di dosimetria in aria o in fantoccio in campi di neutroni termici o epitermici propri della BNCT (Boron Neutron Capture Therapy), una innovativa tecnica radioterapica il cui vantaggio principale è l’alta selettività nel colpire le cellule tumorali risparmiando al contempo il tessuto sano. Le misure sono state effettuate presso il reattore RSV-TAPIRO (ENEA-Casaccia, Roma) che è attualmente dedicato a sperimentazioni nell’ambito della BNCT. Il reattore TAPIRO è un reattore veloce da ricerca a bassa potenza (5 kW) e ad alto flusso ($4 \cdot 10^{12} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ al nocciolo). Nella colonna principale del reattore viene montata la colonna termica oppure la colonna epitermica appositamente progettate. Le esigenze dosimetriche della BNCT riguardano la caratterizzazione dei campi neutronici utilizzati, la valutazione della qualità dei fasci e le misure in fantoccio. A causa delle complesse modalità di rilascio energetico nei campi neutronici, è fondamentale discriminare i contributi alla dose dovuti ai diversi tipi di radiazione secondaria, dato che l’effetto biologico dipende dal LET. A questo scopo sono stati utilizzati dei dosimetri a gel e a termoluminescenza (TL).

I dosimetri a gel sono soluzioni di Fricke in matrice gelatinosa che permette di conservare la distribuzione spaziale della dose assorbita. Usando gel standard è possibile valutare la dose γ di fondo del reattore in un fantoccio tes-



suto equivalente, dovuta alla reazione $^1\text{H}(n,\gamma)^2\text{H}$. Un gel contenente ^{10}B permette di misurare il flusso termico e la dose radioterapica ad esso associata, uno contenente ^{14}N permette di misurare la dose dovuta ai protoni messi in moto nella reazione $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$. Infine un gel realizzato utilizzando acqua pesante permette di discriminare il contributo alla dose dovuto alla diffusione elastica dei neutroni sui nuclei di idrogeno.

Fra i dosimetri a termoluminescenza sono stati scelti e utilizzati $\text{CaF}_2:\text{Tm}$ (TLD-300) e $\text{LiF}:\text{Mg,Ti}$ con differenti percentuali di ^6Li (TLD-100, TLD-600, TLD-700). I TLD-300 sono utilizzati per la misura della dose γ mentre i LiF permettono di misurare i flussi termici.

Nella figura sono riportati i profili delle varie componenti di dose sull'asse del fascio estratti dalle immagini di dose nel fantoccio esposto nella colonna epidermica. La consistenza dei risultati ottenuti con gel, TLD e tecniche standard di attivazione è risultata soddisfacente.

L'USO DI FASCI DI IONI NELLA DETERMINAZIONE QUANTITATIVA DEL CONTENUTO DI BORO IN CAMPIONI BIOLOGICI. PROSPETTIVE NELL'AMBITO DELLA "BORON NEUTRON CAPTURE THERAPY"

M.C. Buoso¹⁾, D. Ceccato^{1,2)}, M. De Poli¹⁾, C. Fabris³⁾, G. Jori³⁾, M. Soncin³⁾, N. M. Uzunov^{1,4)}

1) Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, Laboratori Nazionali di Legnaro;

2) Dipartimento di Fisica "G. Galilei", Università di Padova;

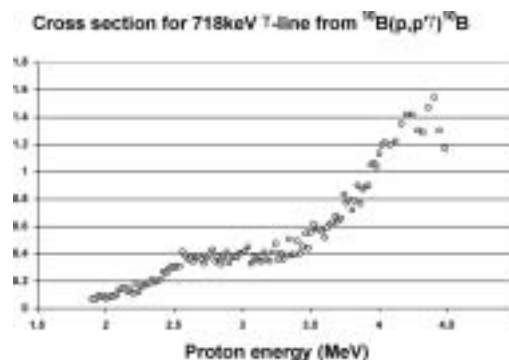
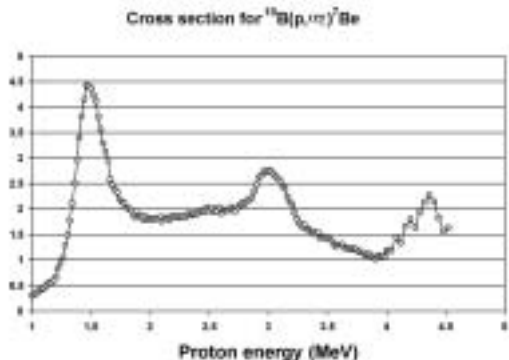
3) Dipartimento di Biologia, Università di Padova;

4) Dipartimento di Scienze Naturali, Shumen University "K. Preslavsky", Bulgaria

Presso i LNL, la linea di ricerca sulla "Boron Neutron Capture Therapy" (BNCT) si basa sulla prospettiva di utilizzare l'acceleratore del Progetto SPES per produrre intensi campi di neutroni termici a fini terapeutici e sullo studio delle nuove molecole portatrici di boro (^{10}B) all'interno dei tessuti tumorali. Lo sviluppo di tecniche analitiche che consentano la determinazione del contenuto di boro in cellule e tessuti per studi di farmacocinetica e farmacodinamica assume, quindi, notevole importanza. L'analisi elementale con fasci di ioni (Ion Beam Analysis – IBA) è una metodologia molto sensibile bene utilizzabile su campioni biologici. Per una corretta applicazione della tecnica IBA, è stato necessario studiare sistematicamente i parametri delle reazioni nucleari indotte da protoni su ^{10}B utilizzando gli acceleratori CN e AN2000 dei LNL. Nel primo è stato installato un apparato sperimentale dedicato all'analisi di campioni biologici mediante tecniche nucleari, dotato di camera di reazione con porta campioni multiplo (20) e cambia campioni a controllo remoto; nel secondo è stata adattata alla rivelazione gamma una camera di reazione preesistente. L'intervallo di energie preso in considerazione è stato quello tra 500 keV e 5 MeV. Il bersaglio consisteva in uno strato sottile ($20 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) di Boro, arricchito al 96% in ^{10}B , su di un foglio di carbonio di

20 µg/cm². I raggi gamma sono stati rivelati con un Germanio Iperpuro (~270 cm³) con efficienza relativa dell' 80% e risoluzione di 2.15 keV sul picco a 1332 keV del ⁶⁰Co.

Le reazioni finora analizzate sono la ¹⁰B(p,αγ) e la ¹⁰B(p,p'γ) per le quali è stata fatta una funzione di eccitazione gamma con protoni da 1.0 a 4.5 MeV a passi di 20 keV. Le sezioni d'urto ottenute sono riportate di seguito. I risultati sono in buon accordo con la letteratura per quanto concerne la parte da 1 a 2 MeV; differenze si notano nella parte a più alta energia. Miglioramenti dell'apparato sperimentale, quali l'utilizzo di uno schermo anti-compton attorno al germanio per abbassare ulteriormente il fondo, sono allo studio sulla base dei dati raccolti. I risultati ottenuti sono molto incoraggianti e consentono di prevedere a breve termine l'inizio della fase di analisi su campioni biologici.



VALUTAZIONE DI METODI PER IL MONITORAGGIO *IN VIVO* DELLA CONCENTRAZIONE DI ¹⁰B DURANTE LA BNCT

G. Gambarini¹, R. Rosa², N. Burgio², A. Grossi², M. Cortesi¹

¹ Dipartimento di Fisica dell'Università e INFN, Milano,

² ENEA, Casaccia, Roma

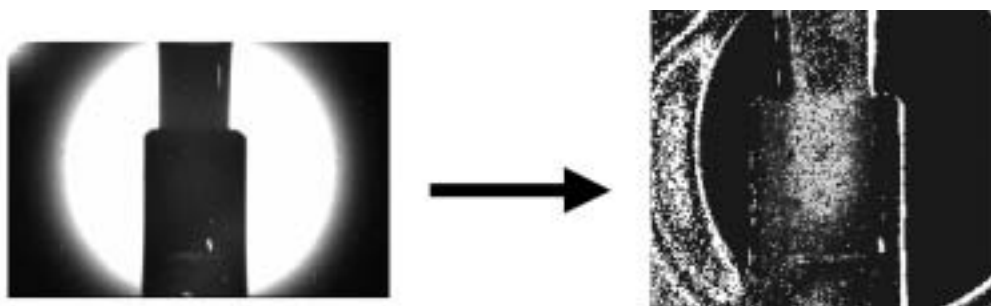
e-mail: grazia.gambarini@mi.infn.it

La determinazione del rapporto delle concentrazioni di boro fra tessuto neoplastico e tessuto sano, ed un eventuale controllo durante la terapia di questo rapporto, è essenziale per ottimizzare l'efficacia della BNCT (Boron Neutron Capture Therapy) che è appunto basata sull'accumulo selettivo di composti borati in tessuto tumorale.

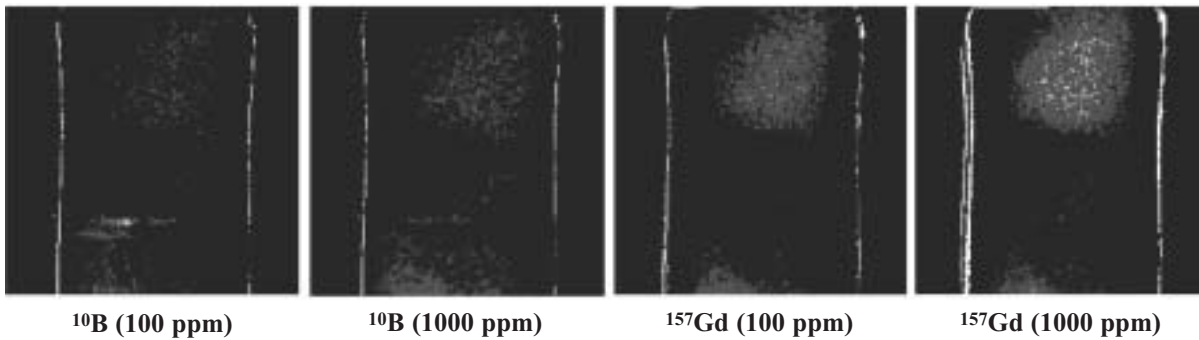
Attualmente, non v'è nessuna tecnica sperimentalmente di routine per la determinazione *in vivo* della distribuzione spaziale del boro in tempo reale durante la terapia. Sono in via di sviluppo metodi diretti per ottenere un imaging qualitativo pre-trattamento, per esempio basati su PET o MRI, o metodi indiretti di controllo mediante analisi della concentrazione ematica.

Negli ultimi tempi, alcune tra le più importanti unità operative esistenti stanno iniziando uno studio sull'applicabilità della spettroscopia gamma telescopica, quale tecnica per il controllo on-line.

In questo lavoro sono proposti e valutati metodi sperimentali per la determinazione *in vivo* di composti borati in campioni biologici, in particolare basati su radiografia neutronica e spettroscopia gamma mediante sistema tele-



¹⁵⁷Gd (100 ppm)



scopico. Sono state effettuate misure e calcoli Monte Carlo per indagare la possibilità di eseguire imaging della distribuzione del boro durante l'irraggiamento, sia mediante radiografia con neutroni termici, utilizzando uno scintillatore piano di ZnS(Ag) caricato con ^6Li ed una camera a CCD, sia mediante spettroscopia gamma, basata sulla rivelazione dei gamma di reazione emessi con ^{10}B ed H. E' stato implementato un algoritmo di ricostruzione spaziale.

Lo studio è stato compiuto sia per il caso standard di accumulo di ^{10}B , sia per il caso in cui allo stesso carrier sia legato anche ^{157}Gd nella quantità con cui questo è impiegato come intensificatore di immagine nella NMRI.

Nella figura è mostrato qualche esempio dei risultati ottenuti.