



UNIVERSITÀ DI PISA

FACOLTÀ DI SCIENZE MATEMATICHE, FISICHE E NATURALI
CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN FISICA MEDICA

TESI DI LAUREA MAGISTRALE
**DOSIMETRIA INTERNA: STIMA DEL PARAMETRO ALFA
DEL MODELLO LINEARE-QUADRATICO NEL
TRATTAMENTO DI RADIOEMBOLIZZAZIONE EPATICA
CON MICROSFERE MARCATE CON ^{90}Y**

RELATORE:

DR. ANTONIO TRAINO

RELATORE INTERNO:

CHIAR.MO PROF. ALBERTO DEL GUERRA

CANDIDATO:
MICHELE PICCINNO

ANNO ACCADEMICO 2013/2014

Indice

0.1	Introduzione	iii
I	Radiazioni Ionizzanti	1
1	Radiazioni Ionizzanti	3
1.1	Le radiazioni ionizzanti e le loro applicazioni mediche	4
1.2	Produzione delle radiazioni ionizzanti	5
1.2.1	Accelerazione di particelle cariche	5
1.2.2	Decadimenti radioattivi	6
1.3	Interazione radiazione-materia	8
1.4	La dose assorbita	9
1.5	Il calcolo della dose assorbita	10
II	Strumentazione	12
2	La SPECT-CT	14
2.1	La gamma camera	14
2.1.1	Il collimatore	14
2.1.2	Il sistema di rivelazione	17
2.2	Il tomografo	19
2.2.1	Taratura del tomografo SPECT	19
3	La PET-CT	24
3.1	Il sistema di rivelazione	24
3.2	Il tomografo	26
3.2.1	Taratura del tomografo PET	26
4	Il contatore proporzionale	31
4.1	Taratura del contatore proporzionale	32

III	Il protocollo medico: generalità ed approccio tradizionale	35
5	La radioembolizzazione epatica	37
5.1	Alcune considerazioni	40
IV	Il protocollo medico: contributo della dosimetria 3D al calcolo dei parametri radiobiologici	41
6	Dosimetria 3D: calcolo con il metodo della rinormalizzazione della dose media	43
6.1	Il metodo della rinormalizzazione della dose media: formula teorica	43
6.1.1	S-value	44
6.1.2	L'attività iniettata	46
6.1.3	C_{tot} e c_i	46
6.2	Il metodo della rinormalizzazione della dose media: formula operativa	47
6.2.1	La formula operativa	49
7	DVH e dose media	50
8	Uso del modello lineare-quadratico nei trattamenti di radioembolizzazione epatica con microsferi di ^{90}Y	52
8.1	TCP, NTCP, UTCP	54
8.1.1	TCP	55
8.1.2	NTCP	56
8.2	UTCP	61
9	Calcolo dei parametri radiobiologici fondamentali e loro applicazione	63
9.1	Elaborazione delle immagini	66
9.1.1	Coregistrazione delle immagini	66
9.1.2	Segmentazione delle immagini	68
9.1.3	Elaborazione dei dati	69
9.2	Calcolo del parametro α	69
V	Conclusioni e commenti	74

0.1 Introduzione

Alcuni tipi di tumori epatici possono essere trattati con una particolare tecnica di radioterapia: la radioembolizzazione. Questa tecnica consiste nel somministrare al paziente un certo quantitativo di radioattività, tramite l'iniezione per via arteriosa di microsfere costituite da materiale biologicamente inerte, caricate con ^{90}Y . L' ^{90}Y decade prevalentemente β^- (con un Q-value di 2280 keV, [1]), quindi, dato il corto range degli e^- ($\simeq 11.1\text{mm}$ per quelli con il massimo dell'energia, $\simeq 3.2\text{ mm}$ per $E \simeq 935.3\text{ keV}$, cioè l'energia media degli e^- per questo decadimento [2]), è ottimale per rilasciare una dose elevata in una regione piuttosto circoscritta. Questo tipo di trattamento costituisce l'argomento di questo lavoro di tesi, il cui obiettivo è cercare di incrementarne l'efficacia terapeutica, attraverso l'ottimizzazione della procedura di calcolo della dose assorbita dalla lesione tumorale e dagli organi sani.

I dati per il calcolo della dose verranno presi da immagini SPECT-CT, ottenute iniettando al paziente dei macroaggregati di albumina tecneziati (^{99m}Tc -MAA) nello stesso sito in cui verranno iniettate le microsfere, nell'ipotesi che i ^{99m}Tc -MAA simulino bene il comportamento delle microsfere. Si sfrutterà invece la debolissima emissione β^+ dell' ^{90}Y (branching ratio (BR) $\simeq 32 \cdot 10^{-6}$ [3]) per fare una dosimetria di controllo post-trattamento. Per effettuare tali calcoli di dose 3D si utilizzerà il metodo descritto in [4], mentre le valutazioni verranno fatte tenendo conto degli istogrammi dose-volume (DVH, dose-volume histogram) e dell'UTCP (Uncomplicated Tumour Control Probability), da cui è possibile predire il valore di attività che costituisce il miglior compromesso tra un'alta dose assorbita dalla lesione ed una bassa radiotossicità ai tessuti sani.

Il modello radiobiologico di riferimento è il modello lineare-quadratico, in approssimazione lineare: questo modello, semplice matematicamente ma molto potente dal punto di vista predittivo, permette di calcolare la frazione di sopravvivenza, ovvero il numero di cellule che sopravvivono ad una determinata dose. Da esso dipendono il TCP (Tumor Control Probability) e l'NTCP (Normal Tissue Complication Probability), mentre l'UTCP non è altro che il prodotto del TCP per la probabilità di non avere complicazioni al tessuto sano, in formula $UTCP = TCP \cdot (1 - NTCP)$. Il valore di attività da somministrare corrisponderà al massimo di questa curva, che indica, per l'appunto, il valore di miglior compromesso tra un'alta dose assorbita dalla lesione ed una bassa dose al tessuto sano. Va precisato che non sempre questo calcolo porta a dei risultati attuabili dal punto di vista medico: in tali casi ci avvarremo di altri metodi per decidere l'attività da somministrare, basati su valutazioni fatte esclusivamente sui DVH. In ogni caso, è di fon-

damentale importanza nell'applicazione degli algoritmi di calcolo della dose 3D che i conteggi misurati sulle immagini SPECT e PET siano proporzionali all'attività somministrata: per questo motivo verrà eseguita una taratura di entrambi i tomografi (SPECT e PET) con lo stesso fantoccio standard (caricato dei radioemettitori opportuni) e con i tomografi settati come se si trattasse di pazienti.

La stesura di questa tesi si dividerà essenzialmente in 5 parti:

1. radiazioni ionizzanti;
2. strumentazione;
3. trattamento medico;
4. parametro α ;
5. conclusioni e commenti.

Parte I

Radiazioni Ionizzanti

In questa prima parte verranno presentati i concetti fisici di base delle radiazioni ionizzanti, in particolare:

- cosa sono e come vennero scoperte;
- come si producono;
- come interagiscono con la materia vivente (dose assorbita);
- come si calcola la dose.

Capitolo 1

Radiazioni Ionizzanti

Per radiazione si intende un qualunque fenomeno caratterizzato dal trasferimento di energia nello spazio, dove tale energia può essere trasportata da particelle massive o meno, elettricamente cariche o meno. Quest'energia può essere rivelata quando viene ceduta alla materia: direttamente, se questa viene ceduta all'interno di un rivelatore, o indirettamente, se si rivelano gli effetti che questa produce nell'interazione. Se l'energia della radiazione è sufficiente a ionizzare un atomo allora si parla di radiazione ionizzante: questo valore di energia dipende dall'atomo considerato e dai legami che ha con il resto della materia, ad esempio per ionizzare un atomo di idrogeno libero occorrono poco meno di 14eV, mentre per la maggior parte degli atomi più pesanti, liberi, il valore si aggira attorno ai 5eV, valore che scende ancora se abbiamo dei semiconduttori di silicio, in cui per ionizzare un atomo basta poco più di 1eV.

Le radiazioni ionizzanti si dividono in 2 grandi categorie: le radiazioni direttamente ionizzanti, costituite da particelle cariche che hanno la possibilità di ionizzare direttamente la materia con il loro passaggio, e le radiazioni indirettamente ionizzanti, che per ionizzare la materia devono prima interagire con una particella carica, la quale avrà il compito di ionizzare la materia. Fanno parte del primo gruppo le particelle β , elettroni (β^-) e positroni (β^+), i protoni e le particelle α , mentre il secondo gruppo è costituito essenzialmente da fotoni, raggi X e γ , e neutroni [5].

La differente natura di queste radiazioni fa sì che ci sia bisogno di definire 2 diversi parametri per stimare la penetrazione nella materia. Le radiazioni direttamente ionizzanti interagiscono cedendo una piccola parte della loro energia per ogni urto, con alta probabilità, o cedendo molta energia, con bassa probabilità: si definisce pertanto il *range* come la lunghezza media del percorso che ogni particella percorre nel mezzo. Le radiazioni indirettamente ionizzanti, invece, hanno una probabilità non trascurabile di attraversare

un certo spessore di materiale senza subire interazioni, mentre scompaiono dal fascio primario quando interagiscono con il mezzo: in questo caso è più corretto parlare di attenuazione del fascio primario e quindi di *coefficiente di attenuazione lineare*, che ha le dimensioni del reciproco di una distanza [5].

1.1 Le radiazioni ionizzanti e le loro applicazioni mediche

La storia delle radiazioni ionizzanti ha inizio nel 1895, quando il fisico tedesco Wilhelm Conrad Röntgen, impegnato in uno studio sui raggi catodici, si accorse che mettendo la sua mano tra il tubo a vuoto ed un foglio di carta, su quest'ultimo rimaneva impressa l'ombra delle ossa. I raggi catodici non sono altro che elettroni: sbattendo sull'anticatodo del tubo a vuoto producono radiazione elettromagnetica, a cui venne associato il nome X perché era ancora sconosciuta a quel tempo. Un anno dopo la scoperta di Röntgen, il fisico francese Antoine Henri Becquerel, in uno studio sulla relazione tra la fosforescenza ed i raggi X, si accorge della naturale attività dei composti di uranio che utilizzava.

Il contributo più grande si deve però ad una coppia di coniugi francesi, Marie e Pierre Curie, i quali iniziarono misurando la radioattività dei campioni di uranio e cercarono altri elementi che potessero avere caratteristiche simili, scoprendo il Torio, il Polonio, che deve il suo nome alle origini polacche di Maria Sklodowska divenuta poi Marie Curie, ed il Radio che deve il suo nome all'averne un valore di (radio)attività molto superiore a quelli che erano stati misurati fino a quel momento. Questo lavoro viene presentato nel 1903 come tesi di dottorato di Marie Curie.

È il 1925 quando Carlo Perrier ed Emilio Segrè identificano il Tecnezio in un campione di Molibdeno bombardato con deuterio: è il primo elemento artificiale prodotto nella storia, anche se poi vennero trovate delle sue tracce sia nel sistema solare che fuori. È un prodotto della catena di decadimento dell'uranio, come l'Ittrio-90 (^{90}Y), anch'esso artificiale data la sua breve vita media (64 ore [1]). Il Tecnezio (Tc) si è rivelato fondamentale per la diagnostica in medicina nucleare, in quanto un suo isotopo, il ^{99m}Tc , ha un'ottima affinità con le molecole di interesse medico-biologico, una vita media molto breve (6,04 ore) ed un'emissione γ a 140keV [6], tale da interagire poco con il corpo umano ed essere rivelata con buona efficienza. Il suo utilizzo è stato intensificato dal 1957, anno in cui venne sviluppato il primo generatore di questo isotopo dai Brookhaven National Laboratory di New York City. 4 anni prima, nel 1953, il fisico Gordon Brownell ed il neurochirurgo William

Herbert Sweet inventarono il primo rivelatore di β^+ basato sulla rivelazione simultanea dei fotoni derivanti dall'annichilazione dello stesso con un elettrone. Nel 2000 viene presentato il trattamento che andremo ad analizzare, in cui l' ^{90}Y ha un ruolo fondamentale perché è sia un β^- emettitore, con un $E_{\text{medio}} = 935.3\text{keV}$ ed un $\text{range}_{\text{medio}} \simeq 3\text{mm}$, che un β^+ emettitore.

1.2 Produzione delle radiazioni ionizzanti

Trascurando la radiazione cosmica, le radiazioni ionizzanti possono essere prodotte essenzialmente in 2 modi: accelerando particelle cariche o sfruttando i prodotti di decadimento di atomi instabili e quindi radioattivi.

1.2.1 Accelerazione di particelle cariche

Il principio di funzionamento del tubo di Röntgen, o tubo radiogeno, è basato sulle interazioni che un fascio di elettroni accelerati ha con un certo numero di atomi pesanti: quando uno di questi elettroni interagisce con il nucleo dell'atomo in questione, viene deflesso dalla sua traiettoria originale, creando di fatto un urto, che produce un fotone di energia dipendente da quella iniziale dell'elettrone e da quanto è passato vicino al nucleo, chiamato radiazione di Bremsstrahlung. Per valori di energia degli elettroni incidenti molto vicina all'energia di legame degli elettroni orbitali, può succedere che questi vengano urtati direttamente e scalzati dalla loro orbita: il posto lasciato libero viene occupato da un elettrone di un livello superiore che quindi emette un fotone di diseccitazione (di fatto è come se questo elettrone si trovi in uno stato eccitato) che andrà a costituire la cosiddetta radiazione caratteristica, in quanto il suo valore dipende dal tipo di elemento che costituisce l'anodo. L'angolo a cui è maggiore la produzione di radiazione dipende dall'energia degli elettroni incidenti: per energie dal keV ai 100keV, si ha un'emissione preferenziale a 90° rispetto alla direzione iniziale del fascio, mentre per energie superiori, l'emissione sarà sempre più diretta come il fascio iniziale. È questo il caso degli acceleratori lineari usati in radioterapia.

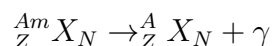
Oltre che per produrre fotoni, è possibile accelerare le particelle cariche per colpire direttamente il tessuto malato: in questo caso oltre agli elettroni si usano anche protoni e ioni più pesanti. Il motivo va ricercato nel tipo di percorso che le particelle pesanti effettuano nel tessuto: si vede infatti che il rilascio di energia ha un picco, chiamato picco di Bragg, ad una distanza dipendente dall'energia e dal tipo di particella usata, che permette di focalizzare la cessione di energia ad una zona piuttosto circoscritta, evitando di

rilasciarne una quantità considerevole nelle zone precedenti e successive a quella da trattare, come invece succede con i fotoni e gli elettroni.

1.2.2 Decadimenti radioattivi

Si parla di decadimento radioattivo quando c'è un cambiamento nella struttura del nucleo di un atomo, che in molti casi porta un cambiamento nel numero dei protoni, dei neutroni, o di entrambi. Possiamo distinguere essenzialmente 4 tipi di decadimento: il decadimento γ , il decadimento β , il decadimento α e la fissione nucleare.

Il decadimento γ è l'unico che non comporta un cambiamento nel numero di nucleoni, né nel loro rapporto: la disposizione dei nucleoni nel nucleo è molto simile alla disposizione degli elettroni attorno ad esso e, come per gli elettroni, può succedere che uno dei nucleoni si trovi in uno stato eccitato. Quando questo torna allo stato fondamentale, emette un fotone, conservando il numero ed il tipo di nucleoni, facendo variare solo l'energia interna del nucleo. Si può schematizzare in questo modo:



dove X rappresenta l'atomo in esame, A è il numero di massa, Z il numero di protoni, N=A-Z il numero di neutroni e la m che segue A sta ad indicare che il nucleo in questione è metastabile, cioè decadrà γ , oppure che avrà una conversione interna di energia che porterà ad una successiva eccitazione dell'atomo. Il caso del ${}^{99m}\text{Tc}$ è del primo tipo, cioè un nucleo metastabile che emette un fotone.

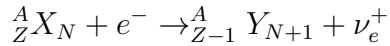
Il decadimento β lascia invariato il numero di nucleoni, quindi il numero di massa A, ma varia il loro numero relativo. Ci sono 3 possibilità:

- un neutrone si trasforma in un protone emettendo una particella β^- , cioè un elettrone;
- un protone si trasforma in un neutrone emettendo una particella β^+ , cioè un positrone;
- il nucleo assorbe un elettrone orbitale in quella che viene chiamata cattura elettronica ϵ o EC (Electronic Capture).

I decadimenti β seguono lo schema:



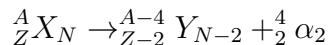
mentre l' ϵ segue lo schema:



dove X ed Y rappresentano gli atomi in esame, A è il numero di massa di entrambi gli atomi che resta invariato in questo tipo di decadimento, Z è il numero di protoni, N il numero di neutroni e ν_e^\mp rappresenta rispettivamente l'antineutrino e il neutrino elettronico, necessario per la conservazione della quantità di moto e per spiegare la forma degli spettri. È molto probabile che in questo tipo di decadimento ci siano anche delle emissioni γ , che tuttavia cambiano solo la frazione di energia che le particelle portano con se. L' ${}^{90}\text{Y}$ presenta un decadimento β^- , con possibile emissione γ a 1760keV e 2186keV (BR $<10^{-3}$ per entrambe), e un decadimento β^+ con BR=(31.86 \pm 0.47) $\cdot 10^{-6}$, mentre nonostante l' ϵ vada annoverato nei decadimenti β , non produce radiazioni ionizzanti a meno di eventuali emissioni γ .

Il decadimento α invece cambia il numero di massa A del nucleo, in quanto la particella α è costituita da 2 protoni e 2 neutroni ed è, di fatto, un nucleo di Elio. In generale, l'unica particella emessa in questo decadimento è proprio la particella α , anche se questo lascia il nucleo del nuovo elemento in uno stato eccitato, e quindi a questo decadimento si associa almeno un'emissione γ .

Lo schema di decadimento è:



dove il significato dei vari termini è identico a quello dei decadimenti precedenti. Un esempio di atomo che decade in questa maniera è il ${}^{223}\text{Ra}$, che ha una vita media di 11.4 giorni e viene recentemente utilizzato nel trattamento delle metastasi ossee.

La fissione nucleare consiste invece nella divisione, spontanea o indotta, di un nucleo di un elemento pesante in 2 nuclei di elementi più leggeri, liberando anche un certo numero di neutroni, fotoni γ e neutrini. L' ${}^{90}\text{Y}$ è prodotto dal decadimento dello ${}^{90}\text{Sr}$ (β^- con vita media di 28.79 anni e Q-value=0.546MeV) che è prodotto per fissione dall' ${}^{235}\text{U}$ per il 5.8%, dall' ${}^{233}\text{U}$ per il 6.8%, e dal ${}^{239}\text{Pu}$ per il 2.1%.

Nel caso del decadimento β^- , gli elettroni emessi producono anche raggi X per Bremsstrahlung con i nuclei degli atomi vicini, mentre nel β^+ il positrone emesso si annichilirà con un elettrone e produrrà 2 fotoni da 511keV.

1.3 Interazione radiazione-materia

Le radiazioni direttamente ionizzanti interagiscono con il campo elettromagnetico generato dagli atomi e possono avere essenzialmente 3 tipi di interazione, a seconda della distanza minima da nucleo a cui passano. Se tale distanza è superiore al raggio atomico, l'interazione sarà con tutto l'atomo e questo porterà, al massimo, alla ionizzazione dello stesso. Se la distanza è dell'ordine del raggio atomico, l'interazione sarà con un elettrone atomico e la conseguente espulsione dello stesso dall'atomo: questi elettroni prendono il nome di raggi δ e l'atomo si riasserterà emettendo radiazione X. Se invece la distanza a cui la particella passa è molto piccola, ci ritroviamo nel caso già visto della radiazione di Bremsstrahlung.

Per quanto riguarda le radiazioni indirettamente ionizzanti, i neutroni interagiscono essenzialmente con la forza nucleare forte presente nel nucleo, venendo assorbiti e provocando vari tipi di decadimenti successivi, mentre i fotoni interagiscono in 4 maniere diverse: la diffusione Rayleigh, l'effetto Compton, l'effetto fotoelettrico e la produzione di coppie. La diffusione Rayleigh consiste nell'assorbimento del fotone da parte dell'atomo e dell'immediata riemissione con la stessa energia ma con una direzione diversa: questo processo non cede energia alla materia. L'effetto Compton si verifica quando un fotone colpisce un elettrone di un guscio esterno dell'atomo che viene espulso assieme ad un altro fotone: in questo modo si cede energia alla materia tramite la ionizzazione e l'eccitazione. Nell'effetto fotoelettrico un fotone colpisce un elettrone di un guscio atomico più interno espellendolo dall'atomo, con un processo analogo a quello della produzione di raggi X caratteristici: in questo caso il trasferimento di energia alla materia avviene tramite l'eccitazione dell'atomo e della sua conseguente diseccitazione. La produzione di coppie invece avviene quando un fotone ha un'energia maggiore di 1.02MeV: in questo caso il fotone si divide in una coppia elettrone-positrone (β^- - β^+) e l'energia eccedente il valore menzionato viene convertita in energia cinetica delle due particelle. In tutti i casi in cui c'è trasferimento di energia alla materia da parte di fotoni, vengono prodotti raggi δ : questi si comportano esattamente come se fossero delle radiazioni direttamente ionizzanti, cedendo la loro energia ad ogni interazione con i campi elettromagnetici degli atomi e possono essere chiamati radiazione secondaria in quanto prodotti dopo l'interazione della radiazione originaria, o primaria.

1.4 La dose assorbita

Finora abbiamo considerato l'interazione tra le radiazioni ionizzanti ed un mezzo qualsiasi, ma interagendo con tessuti biologici, queste radiazioni potrebbero modificare la componente molecolare delle cellule, portandole alla morte. I tessuti biologici sono organizzati in modo che, se anche un certo numero di cellule dovesse morire, continuerebbero a funzionare: maggiore è il numero di cellule che vengono uccise, maggiore è la probabilità di un danno all'organo.

La molecola che, se mutata, è la principale responsabile della morte cellulare è il DNA: la rottura di una sola delle 2 eliche che lo compongono, provoca un danno riparabile, ma se le eliche vengono rotte entrambe, il danno diventa irreparabile e la cellula muore. L'entità del danno dipende dal tipo di radiazione ionizzante che interagisce con il DNA, in quanto si potrebbe avere una doppia rottura in un'unica interazione, fig 1.1. In generale, passa un certo intervallo di tempo tra un'interazione e la successiva: se questo intervallo di tempo è superiore al tempo di riparazione cellulare è molto probabile che la cellula sopravviva.

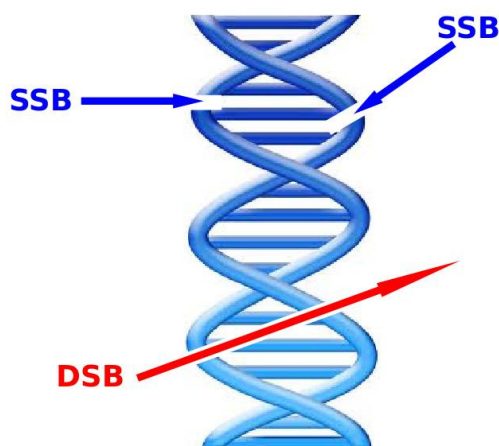


Figura 1.1: Rottura di entrambe le eliche del DNA da un danno causato da una doppia interazione, in blu, e da singola interazione, in rosso.

La grandezza fisica correlata al danno deterministico subito dal DNA di una cellula è la dose assorbita:

$$D = \frac{dE}{dm} \quad (1.1)$$

dove dE è la quantità di energia assorbita dalla massa dm . Nel sistema MKS la dose assorbita è espressa in Gray ($1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$).

1.5 Il calcolo della dose assorbita

Il calcolo della dose assorbita dipende dal tipo di radiazione ionizzante e da come questa interagisce con i diversi organi/tessuti.

In radioterapia con fasci esterni, la dose assorbita può essere misurata tramite camere a ionizzazione [7], mentre in radioterapia metabolica non è possibile misurarla direttamente: in questo caso si usa integrare il rateo di dose assorbita, effettuando quindi una misura indiretta. Questa quantità è espressa in termini dell'attività della sorgente radioattiva, della sua distribuzione in energia, della massa trattata e della frazione di energia emessa che viene assorbita dall'organo.

$$\dot{D}(r_T, t) = \frac{kA(r_S, t) \sum_i n_i E_i \phi_i(r_T \leftarrow r_S, E_i, t)}{M(r_T, t)} \quad (1.2)$$

dove r_T rappresenta la regione target (ad esempio l'organo da trattare o il tessuto a rischio), t rappresenta il tempo trascorso dalla somministrazione, $A(r_S, t)$ è l'attività del radionuclide presente nella regione sorgente r_S al tempo t , n_i rappresenta il numero di particelle che hanno l'energia E_i , $E_i \phi_i(r_T \leftarrow r_S, E_i, t)$ è la frazione di energia che passa dalla regione sorgente alla regione target al tempo t , $M(r_T, t)$ è la massa della regione target al tempo t , mentre k è una costante di proporzionalità.

Integrando nel tempo la 1.2 si ottiene:

$$D(r_T, T_D) = k \int_0^{T_D} \frac{A(r_S, t)}{M(r_T, t)} \sum_i n_i E_i \phi_i(r_T \leftarrow r_S, E_i, t) dt \quad (1.3)$$

dove T_D è l'intervallo di tempo nel quale viene somministrata la dose e, nei trattamenti con sorgenti interne, di solito vale $T_D = \infty$.

La 1.3 può essere riscritta nella seguente maniera:

$$D(r_T, T_D) = \sum_S \tilde{A}(r_S, T_D) S(r_T \leftarrow r_S) \quad (1.4)$$

dove la somma è estesa su tutte le regioni sorgente. $\tilde{A}(r_S, T_D)$ rappresenta l'attività cumulata nella regione sorgente r_S , che tiene conto sia del decadimento fisico della sorgente, sia dell'eventuale metabolismo della stessa. $S(r_T \leftarrow r_S)$ è chiamato *S-value* e raggruppa in se tutti gli altri fattori della 1.3, diventando un fattore di conversione tra il numero di disintegrazioni nella regione sorgente r_S e la dose assorbita dalla regione target r_T . Questo valore è stato introdotto dalla commissione MIRDO (Medical Internal Radiation Dose) nell'omonimo algoritmo per il calcolo della dose da sorgente interna: sviluppato nel 1968, negli anni è diventato uno standard nella dosimetria interna [8].

Il calcolo dell'*S-value* è fatto con metodi di simulazione Montecarlo basandosi su fantocci virtuali antropomorfi, fig 1.2, sotto l'ipotesi di distribuzione uniforme dei radionuclidi in ciascun organo sorgente [8]. Quest'ipotesi è piuttosto vincolante in quanto solo in pochi casi è verificata.

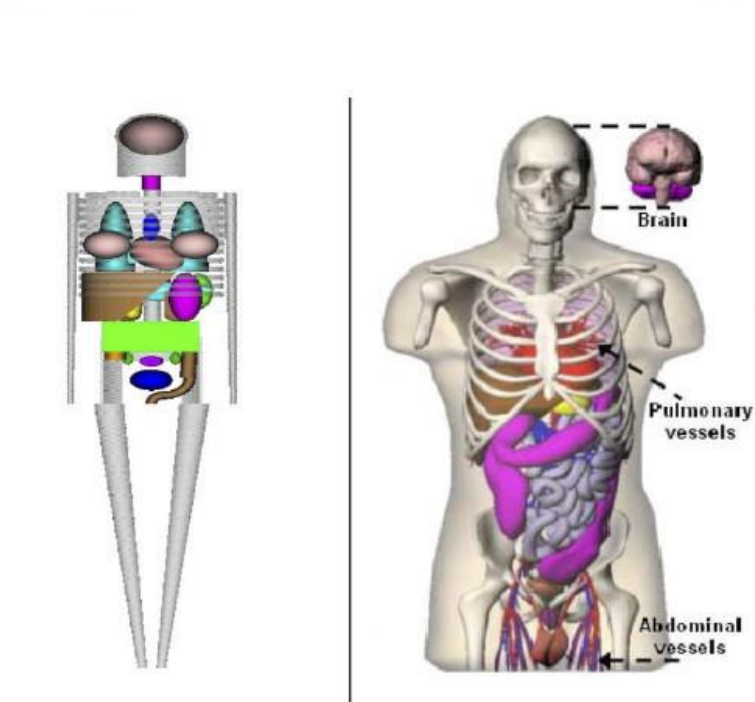


Figura 1.2: Fantocci virtuali, matematico a sinistra e antropomorfo a destra, utilizzati per il calcolo dell'*S-value*.

Parte II

Strumentazione

In questa seconda parte verrà presentata la strumentazione utilizzata, essenzialmente:

- SPECT-CT;
- PET-CT;
- contatore proporzionale;

con una descrizione del principio di funzionamento generale, le specifiche dei tomografi SPECT-CT e PET-CT in dotazione e la relativa taratura.

Capitolo 2

La SPECT-CT

La tomografia computerizzata ad emissione di singolo fotone o Single Photon Emission Computed Tomography (da cui SPECT) è una tecnica tomografica utilizzata in medicina nucleare per la rivelazione di radiazioni ionizzanti di tipo elettromagnetico, prodotte essenzialmente tramite il decadimento γ di radionuclidi presenti nel corpo del paziente, di cui interessa conoscere la distribuzione. Il suo costituente principale è il sistema di rivelazione della radiazione chiamato gamma camera, o Anger camera: la sua configurazione attuale è stata sviluppata dal biofisico e ingegnere elettrico americano Hal Anger nel 1957, da cui prende anche il nome.

2.1 La gamma camera

Una gamma camera è costituita da 2 parti fondamentali: un collimatore ed il sistema di rivelazione vero e proprio.

2.1.1 Il collimatore

Il collimatore è una lastra di materiale assorbente ad alto Z , tipicamente piombo, nella quale sono praticati dei fori che permettono il passaggio di fotoni provenienti da una particolare direzione entro un certo margine che dipende dalle caratteristiche di costruzione. Senza il collimatore non sarebbe possibile ottenere delle immagini proiettive perché non si potrebbe determinare la zona di emissione del fotone rivelato. Si differenziano tra loro per lo più in base alla forma dei fori, a come questi sono disposti sulla lastra ed alla loro direzione relativa, allo spessore dei setti e della lastra: ognuna di queste caratteristiche va ad influire in modo più o meno importante sulla qualità finale dell'immagine che si otterrà.

La direzione reciproca dei fori può essere di 4 tipi: paralleli, a pin-hole, convergenti e divergenti, come visibile in fig 2.1.

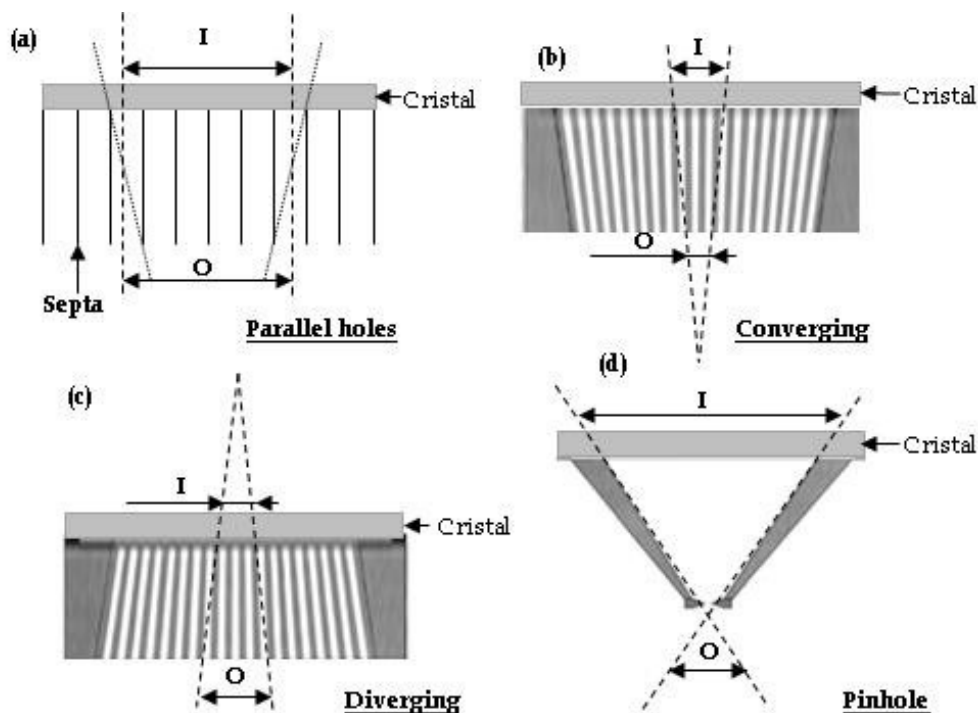


Figura 2.1: Rappresentazione dei 4 tipi di collimatore.

I collimatori a fori paralleli sono i più usati e permettono di avere immagini in scala 1:1 con l'oggetto in esame: vengono utilizzati essenzialmente per ottenere immagini di corpi estesi senza distorsione. Una variante sono gli slant-hole, che sono costituiti da fori paralleli tra loro ma con un'inclinazione fissa rispetto al piano del rivelatore.

I collimatori a pin-hole sono utilizzati per strutture piccole, come ad esempio la tiroide, in quanto provvedono ad ingrandire l'immagine: hanno una focalizzazione a breve distanza e questo implica una distorsione di tutto ciò che non è sul piano del fuoco.

Gli altri due tipi di collimatore sono oggi poco usati grazie alle maggiori aree coperte dai rivelatori; i convergenti servivano ad ingrandire strutture piccole, mentre i divergenti servivano a includere campi estesi nelle piccole aree coperte dai rivelatori. Entrambe queste tipologie portavano una distorsione delle immagini e la risoluzione spaziale dipendeva dalla distanza che l'oggetto in esame aveva dal fuoco: questo rendeva difficile l'interpretazione delle immagini, motivo per il quale sono stati abbandonati.

I parametri fondamentali caratterizzanti il sistema di rivelazione sono la risoluzione spaziale e l'efficienza di rivelazione. La risoluzione spaziale si definisce come la larghezza a metà altezza (FWHM, Full Width at Half Maximum) della Point Spread Function (PSF), cioè della risposta del sistema ad una sorgente puntiforme, e vale:

$$FWHM = \frac{D}{L}(z_0 + L + B) \quad (2.1)$$

dove D è il diametro equivalente del foro, L è lo spessore della lastra, z_0 è la distanza tra la sorgente ed il collimatore e B è la distanza tra il collimatore ed il piano del rivelatore. Il parametro B è un parametro determinato da tutto il sistema e non solo dal collimatore: tiene conto del fatto che il collimatore è posto ad una certa distanza dal punto in cui i fotoni interagiranno con il rivelatore [9].

L'efficienza di rivelazione g è invece proporzionale a:

$$g \propto \frac{a_{foro}}{a_{cella}} \frac{a_{foro}}{4\pi L^2} \quad (2.2)$$

dove a_{foro} è l'area del singolo foro, a_{cella} è l'area di una cella elementare che determina la disposizione dei fori sulla lastra, mentre L rappresenta sempre lo spessore del collimatore. Il primo fattore rappresenta la frazione di cella utilizzata da un singolo foro, mentre il secondo è l'angolo solido sotteso da un singolo foro [9]. Le equazioni 2.1 e 2.2 sono valide per un collimatore a fori paralleli, mentre per le altre configurazioni bisogna apportare delle correzioni. La forma del foro e della cella oltre ad altre caratteristiche che non verranno espresse danno dei contributi minimi alla qualità dell'immagine e quindi non verranno trattate.

Un fotone che non incide sul collimatore con la direzione desiderata potrebbe entrare in un foro, attraversare il setto che separa 2 fori ed essere rivelato in corrispondenza di un altro foro: questo aumenterebbe il rumore. Per ovviare a ciò si calcola il cammino minimo (p) che un fotone potrebbe percorrere in quel collimatore e si sceglie il materiale in modo da minimizzare la probabilità di attraversamento, come visibile in fig 2.2.

$$p = \frac{sL}{2D + s} \quad (2.3)$$

dove è stata usata l'approssimazione verificata costruttivamente $L \gg 2D + s$, s è lo spessore del setto, mentre L e D sono definiti come in equazione 2.1.

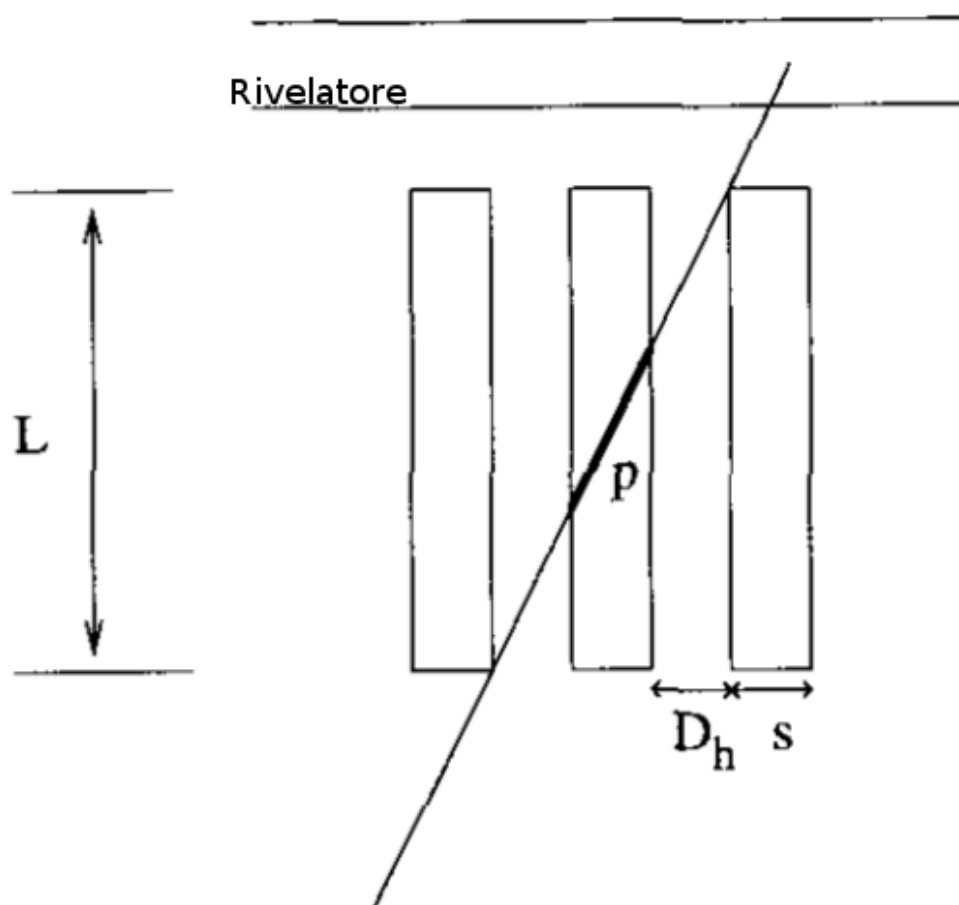


Figura 2.2: Schematizzazione del processo di attraversamento del setto.

2.1.2 Il sistema di rivelazione

I fotoni che superano il collimatore incontrano il sistema di rivelazione vero e proprio: è costituito da un cristallo scintillatore, da alcuni fotomoltiplicatori e dai circuiti di elaborazione che forniscono i dati ad un computer per l'elaborazione e la memorizzazione.

Il cristallo scintillatore è tipicamente costituito da NaI(Tl) , cioè un cristallo di Ioduro di Sodio, attivato al Tallio: quando un fotone γ incide sul NaI , ionizza la molecola per effetto fotoelettrico ed uno degli elettroni della molecola passa in uno stato eccitato; quando decade al livello fondamentale, risente dell'impurità di tallio che permette la diseccitazione su una serie di salti energetici più piccoli di quello iniziale, permettendo la riemissione di più fotoni meno energetici del fotone incidente, ai quali il cristallo è trasparente.

Questi cristalli sono generalmente igroscopici, cioè si deteriorano rapidamente in presenza di umidità, per questo motivo sono avvolti da uno strato di alluminio con una finestra in materiale trasparente; l'alluminio ha anche il compito di riflettere i fotoni di diseccitazione emessi nel verso opposto al rivelatore, in modo da permetterne la rivelazione.

Il cristallo è accoppiato ad una serie di fotomoltiplicatori, PMT da (Photo Multiplier Tube); i fotoni emessi dal cristallo incidono, direttamente o tramite una guida ottica, su del materiale fotosensibile, chiamato fotocatodo: in seguito all'interazione viene rilasciato un numero di elettroni proporzionale all'intensità della radiazione incidente che vengono focalizzati sul primo di una serie di dinodi, in cui ognuno è l'anodo del precedente ed il catodo del successivo. Ogni volta che un elettrone emesso dal dinodo i -esimo, colpisce il dinodo $i+1$ -esimo, permette il rilascio di F elettroni, che vengono focalizzati sul dinodo successivo generando un processo a cascata: il guadagno che si ottiene è esponenziale nel numero N di dinodi e vale $G = F^N$, cioè per ogni elettrone prodotto dal fotocatodo, ne verranno emessi G . I PMT sono schermati dai campi magnetici che potrebbero far deviare gli elettroni dalla loro traiettoria, mentre la finestra temporale con cui il fotocatodo acquisisce i fotoni incidenti è più grande di quella di emissione del cristallo: in questo modo ogni fotocatodo produce un numero di elettroni proporzionale alla somma delle energie di ogni fotone di diseccitazione che è a sua volta proporzionale all'energia del fotone incidente sul cristallo e la proporzionalità del processo è conservata.

Una volta raggiunto l'ultimo dinodo, chiamato semplicemente anodo, gli elettroni vengono inviati ai vari circuiti di elaborazione: questi si occupano essenzialmente di scartare i segnali corrispondenti ad energie troppo diverse da quella attesa e di dare delle coordinate spaziali al segnale stesso. L'intensità luminosa rivelata dal singolo PMT è direttamente proporzionale all'inverso della distanza tra questo ed il punto in cui è avvenuta l'interazione nel cristallo: in questo modo, elaborando i segnali provenienti da PMT vicini, si riesce a risalire alla posizione del punto di interazione. Successivamente si sommano tutti i segnali provenienti dai PMT vicini per permettere di confrontare il segnale rivelato con la finestra impostata dall'operatore: in questo modo si possono discriminare i fotoni in base alla loro energia, per escludere i fotoni Compton e per acquisire contemporaneamente immagini date da più emettitori, purché energeticamente differenti. Successivamente i segnali vengono inviati ad un computer per la creazione della matrice della singola proiezione e l'archiviazione.

2.2 Il tomografo

Il tomografo SPECT è costituito da una gamma camera in grado di ruotare attorno al paziente: per ogni angolo viene acquisita un'immagine e successivamente un computer ricostruisce l'immagine 3D a partire dalle varie proiezioni. Tipicamente viene acquisita un'immagine ogni 3 o 6 gradi di rotazione e la durata complessiva dell'esame è mediamente di 20 minuti; per diminuire questo tempo si usano 2 o 3 gamma camere, chiamate teste, sfasate rispettivamente di 180 gradi o 120: in questo modo ogni testa può compiere solo un mezzo o un terzo di giro per diminuire la durata dell'esame, o far fare l'intero giro a tutte le teste per aumentare la statistica di rivelazione.

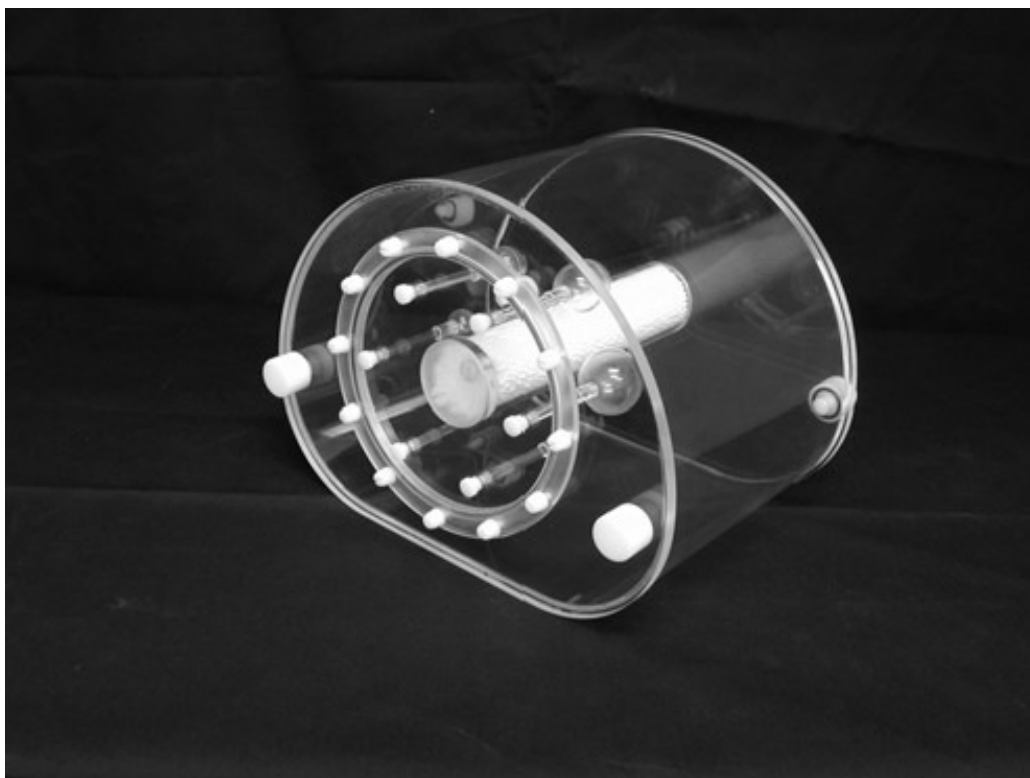
Una volta ultimata l'acquisizione, il lettino sul quale si trova il paziente scorre attraverso un tomografo computerizzato a raggi X: quest'esame ha il duplice compito di correggere il numero di conteggi per attenuazione dei tessuti e lo scattering delle strutture a più alta densità e dare un riferimento anatomico delle immagini funzionali ottenute tramite il tomografo SPECT.

2.2.1 Taratura del tomografo SPECT

Il tomografo SPECT-CT utilizzato è un GE Discovery NM/CT 670 a 2 teste, d'istanza al reparto di medicina nucleare dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana (AOUP), sede di Santa Chiara, che monta un cristallo di NaI(Tl) da 9.525 mm e un collimatore a fori paralleli di tipo LEHR (Low Energy High Resolution), con $D=1.5\text{mm}$, $L=35\text{mm}$ e $B\simeq 40\text{mm}$ dove si è usata la stessa simbologia che in equazione 2.1, ideale per utilizzare il ^{99m}Tc come radionuclide.

Per eseguire la taratura verranno utilizzati 2 tipi di fantocci:

- uno standard NEMA IEC *Body Phantom SetTM* in PMMA (polimetilmetacrilato, o Plexiglas[®]), costituito da un corpo principale nel quale vengono inseriti un tubo di PMMA contenente aria e polistirolo, per simulare il tessuto polmonare, e 6 sferette, sempre in PMMA, di diametro crescente che sono poste in posizioni fisse rispetto al fantoccio;
- 3 flaconi da 500cm^3 di soluzione fisiologica.

Figura 2.3: NEMA IEC *Body Phantom Set*TM

Una volta fissato il tubo che rappresenta il tessuto polmonare, una parte del corpo principale è stata riempita con $(1.5 \pm 0.1) \cdot 10^3 \text{cm}^3$ di acqua, nella quale è stato disciolto il ^{99m}Tc . Parte di questa soluzione è stata prelevata per riempire le 6 sferette e successivamente il fantoccio è stato riempito interamente di acqua e chiuso.

	Volume (cm^3)	Dim eq (cm)
corpo	8900 ± 500	
sfera 1	26 ± 0.2	2.96 ± 0.01
sfera 2	11.4 ± 0.1	2.25 ± 0.01
sfera 3	5.40 ± 0.05	1.75 ± 0.01
sfera 4	2.25 ± 0.05	1.31 ± 0.01
sfera 5	1.05 ± 0.05	1.02 ± 0.02
sfera 6	0.35 ± 0.05	0.71 ± 0.03

Tabella 2.1: Volumi e diametri

In tab. 2.1, il volume del corpo è inteso come tutto il corpo principale ad eccezione del “polmone” e delle sfere, le quali sono numerate in ordine decrescente di volume, mentre con “Dim eq” si intende la dimensione equivalente delle sfere, cioè il lato di un cubo di pari volume.

La vita media del ^{99m}Tc è di 6.04 ore, quindi i tempi di preparazione ed il tempo necessario ad effettuare l’esame cambiano il valore dell’attività. Il tipo di acquisizione è cumulativo: il conteggio per singolo voxel è proporzionale al numero totale di decadimenti avvenuti durante l’acquisizione in quel voxel. Si può considerare un’attività costantemente pari al valor medio calcolato per il periodo di acquisizione: l’attività totale nel fantoccio risulta $A_{^{99m}\text{Tc}} = 3.97 \pm 0.21\text{mCi}$.

Si ricavano pertanto le concentrazioni di attività presente nelle sfere e nel corpo durante l’acquisizione:

$$\begin{array}{l} \hline C_{\text{corpo}} \quad (4.32 \pm 0.50) \cdot 10^{-4} \frac{\text{mCi}}{\text{cm}^3} \\ \\ C_{\text{sfer e}} \quad (2.65 \pm 0.32) \cdot 10^{-3} \frac{\text{mCi}}{\text{cm}^3} \\ \hline \end{array}$$

Tabella 2.2: Concentrazioni SPECT

Per poter comparare i dati del fantoccio con quelli relativi ai pazienti, il tomografo è stato impostato con gli stessi parametri utilizzati con questi ultimi. Gli algoritmi di ricostruzione sono coperti da segreto industriale e pertanto non è possibile conoscere come operano nel dettaglio: l’operazione di taratura è di tipo post-processing. Una volta ottenuta l’immagine SPECT-CT, quest’ultima è stata segmentata con delle ROI (Region Of Interest) sferiche, concentriche rispetto alle immagini delle sfere presenti nell’immagine CT, con diametro circa la metà per evitare effetti di bordo e non avere un errore sui conteggi medi, e 4 ROI più grandi in altrettanti punti del corpo. Per fare ciò, è stato utilizzato il software AMIDE (Amide’s a Medical Imaging Data Examiner, [10]).

	$\frac{\text{Conteggi}}{\text{Voxel}}$	errore
sfera 1	591	32
sfera 2	450	59
sfera 3	310	56
sfera 4	222	26
sfera 5	215	28
sfera 6	113	8

Tabella 2.3: Conteggi sfere

	Volumi[cm^3]	Volumi[Voxel]	$\frac{Conteggi}{V_{voxel}}$	errore
corpo 1	344	3997	97.2	14.2
corpo 2	344	3997	93.1	13.5
corpo 3	66.9	777	98.0	14.1
corpo 4	51	593	91.4	18.8

Tabella 2.4: Conteggi corpo

Nelle tabelle 2.3 e 2.4 i conteggi per voxel ed il relativo errore sono la media e la deviazione standard dei valori per ogni voxel. Nonostante la concentrazione di attività in ciascuna sfera sia costante, si può notare come la concentrazione decresca con il volume delle sfere: questo è dovuto all'effetto di volume parziale (PVE, Partial Volume Effect). Il PVE consiste in una diminuzione dei conteggi misurati quando le dimensioni equivalenti della regione emittente sono minori del doppio della risoluzione dello strumento. Nel caso preso in esame, la risoluzione spaziale del tomografo SPECT segue dall'equazione 2.1 e vale $\simeq 1.3cm$, essendo $z_0 \simeq 23cm$, quindi il PVE si manifesterà in oggetti con dimensioni equivalenti inferiori a 2.6 cm, che nel caso delle sfere è vero per tutte quelle dalla 2 alla 6. La sfera 1 è sufficientemente grande da non risentire del PVE: per verificarlo verrà calcolata a posteriori la concentrazione di attività presente in essa.

Per la taratura si è utilizzato il corpo ed i flaconi di soluzione fisiologica, in modo da non avere il problema del PVE.

	$\frac{Conteggi}{cm^3}$	errore	attività $\frac{mCi}{cm^3}$	errore
flacone1	58953	662	21.2	0.8
flacone1	52831	314	18.8	0.8
flacone1	50670	581	17	0.6
flacone2	32316	383	11.2	0.4
flacone3	12836	407	4.4	0.2
corpo	95	14	$4.3 \cdot 10^{-4}$	$0.50 \cdot 10^{-4}$

Tabella 2.5: Concentrazioni in $\frac{Conteggi}{cm^3}$ e $\frac{mCi}{cm^3}$ con relativi errori.

In tabella 2.5, le prime 3 misure sono state ottenute lasciando decadere il ^{99m}Tc tra un'acquisizione e la successiva e per ottenere i conteggi al cm^3 si è semplicemente diviso il valore dei conteggi per voxel per il volume di un voxel, $v_{voxel} = 8.6 \cdot 10^{-2}cm^3$. I valori relativi al corpo sono stati ottenuti eseguendo la media pesata rispetto al volume dei 4 valori della tabella precedente.

Per ottenere il fattore di taratura, è stato eseguito un fit dei dati con un modello lineare passante per l'origine, in quanto i dati presi su ROI lontane dalle zone emittenti davano valore nullo, ottenendo:

$$T_{SPECT} = (2.86 \pm 0.15) \cdot 10^6 \frac{\text{conteggi}}{\text{mCi}} \quad (2.4)$$

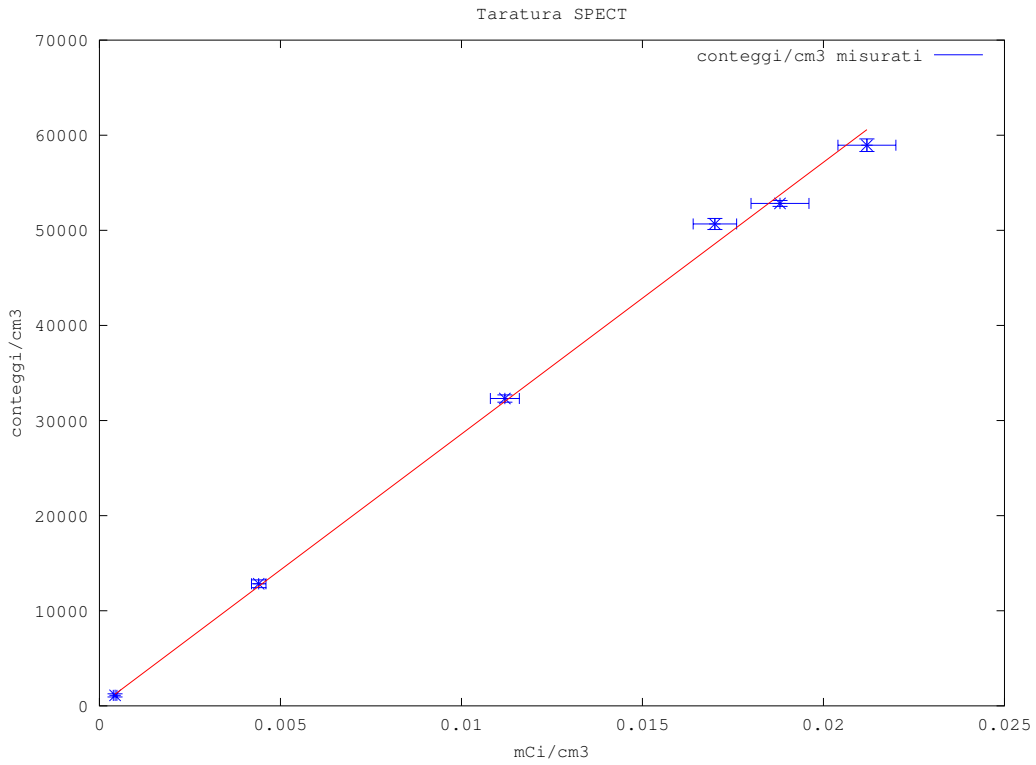


Figura 2.4: Grafico relativo ai dati di tabella 2.5 e retta ottenuta dal fit. Il valore di probabilità del fit è 0.90.

A questo punto si può controllare che il valore di conteggi ottenuti sulla sfera grande non sia affetto da PVE: dividendo tale valore per T_{SPECT} e v_{voxel} si ottiene la concentrazione di attività presente in $\frac{\text{mCi}}{\text{cm}^3}$.

$$C_{sfera1} = \frac{cont_{sfera1}}{T_{SPECT} \cdot v_{voxel}} = (2.43 \pm 0.23) \cdot 10^{-3} \frac{\text{mCi}}{\text{cm}^3} \quad (2.5)$$

compatibile con C_{sfere} presente in tabella 2.2.

Capitolo 3

La PET-CT

La tomografia ad emissione di positrone o Positron Emission Tomography (da cui PET) è una tecnica tomografica utilizzata in medicina nucleare per la rivelazione di radiazioni ionizzanti di tipo elettromagnetico, prodotte tramite il decadimento β^+ da parte dei radionuclidi di cui interessa conoscere la distribuzione all'interno del corpo del paziente. Il positrone emesso, dopo aver percorso una distanza dipendente dalla sua energia cinetica (dell'ordine del mm), si annichilirà con un elettrone, emettendo 2 fotoni che, nel riferimento del centro di massa, hanno entrambi l'energia di 511 keV e stessa direzione ma verso opposto; nel sistema di riferimento del laboratorio questa è solo un'approssimazione, in quanto, per la conservazione della quantità di moto, l'energia cinetica del positrone farà in modo che l'angolo tra i 2 fotoni non sia esattamente 180° [9].

Oltre che per il tipo di decadimento, differisce dalla SPECT anche per il sistema di rivelazione, che in questo è fisso e senza collimatore.

3.1 Il sistema di rivelazione

I 2 fotoni di annichilazione viaggiano con stessa direzione, ma in versi opposti: rivelandoli entrambi si conosce la retta sulla quale giace il punto di annichilazione, detta LOR (Line Of Response). L'emissione dei positroni è isotropa, quindi tutte le LOR rivelate appartenenti alla stessa zona in cui è presente una certa concentrazione di radionuclide si intersecheranno in un'area ben definita. Per questo occorre che il sistema di rivelazione sia costituito da almeno 2 teste diametralmente opposte, che possano girare intorno al paziente; una volta che un rivelatore posto su una delle 2 teste rivela un fotone da 511keV, apre una finestra temporale che verrà chiusa quando un altro fotone da 511keV verrà rivelato dall'altra testa. Contrariamente a quanto

succede con la SPECT, in questo caso la discriminazione della direzione è intrinseca al sistema di rivelazione e non occorre nessun collimatore. Attualmente si usano anelli di rivelatori fissi, disposti circolarmente attorno al lettino che può scorrere attraverso: in questo modo si riesce ad aumentare la statistica di conteggio con tempi sensibilmente inferiori rispetto ad un sistema a teste mobili. Anche in questo caso si utilizzano cristalli scintillatori accoppiati a PMT per il singolo elemento del rivelatore, ed il principio di funzionamento fisico è identico al caso SPECT. Essendo i fotoni PET tipicamente più energetici di quelli usati nella SPECT, si utilizzano altri tipi di cristallo al posto del NaI(Tl), come il BGO (ossido di germanio-bismuto), LSO (ossitortosilicato di lutezio attivato al cerio) o il LYSO (ossitortosilicato di lutezio-ittrio), perché hanno una densità maggiore, uno Z efficace maggiore (definito come la media di potenza (m) pesata sulla percentuale in peso (a_i) dello Z del singolo atomo costituente (i -esimo atomo), dove la potenza dipende dal tipo di interazione che si vuole considerare $Z_{eff} = (\sum_i a_i Z_i^m)^{\frac{1}{m}}$),

non sono igroscopici e sono simili al NaI(Tl) in termini di efficienza, tempi di decadimento e numero di fotoni prodotti per unità d'energia del fotone incidente. La maggiore densità ed il maggiore Z efficace permettono di utilizzare cristalli più corti a parità di area per rivelare lo stesso numero di fotoni: questo è un vantaggio perché, non essendoci schermature o collimazioni, i raggi che non incidono perpendicolarmente con il cristallo potrebbero essere rivelati in un cristallo vicino, creando un errore di multipenetrazione se l'energia del fotone incidente viene rivelata sia dal cristallo in cui entra che da uno o più dei vicini, o di parallasse, se il fotone viene rivelato interamente da un cristallo vicino a quello su cui incide, errori che si riducono se la lunghezza di attenuazione, funzione di densità e z efficace, diminuisce.

Il sistema di elaborazione è anche in grado di discriminare i fotoni in base all'energia, per escludere i fotoni che hanno perso molta energia in vari urti prima di essere rivelati e che quindi non hanno mantenuto la direzione iniziale, e stima le false coincidenze, per diminuire il rumore. Oltre alle multipenetrazioni, sono false coincidenze quelle generate da fotoni che hanno deviato la loro traiettoria iniziale senza perdere energia e quelle generate da fotoni provenienti da punti diversi, chiamate coincidenze random, che possono essere stimate con il numero di fotoni rivelati singolarmente.

Con l'attuale tecnologia, si può migliorare la stima del punto d'emissione considerando il tempo di volo (TOF, Time Of Flight), cioè la differenza temporale tra l'arrivo del primo fotone e l'arrivo del secondo: in questo modo si può limitare la LOR ad un segmento (SOR, Segment of Response) le cui dimensioni dipendono dall'incertezza sulla misura temporale, migliorando molto la qualità dell'immagine.

Nel caso del tomografo PET, la risoluzione spaziale dell'immagine si definisce come la FWHM della Line Spread Function (LSF) e vale:

$$FWHM^2 = a^2 \cdot (FWHM_{DET}^2 + FWHM_{NONCOLL}^2 + FWHM_{RANGE}^2 + FWHM_{CODING}^2 + FWHM_{DOI}^2) \quad (3.1)$$

dove a è il contributo dato dall'algoritmo di ricostruzione, $FWHM_{DET}$ dipende dalle dimensioni transassiali dei cristalli, $FWHM_{NONCOLL}$ dipende dalla non collinearità dei fotoni a 511keV, $FWHM_{RANGE}$ tiene conto del range del positrone, $FWHM_{CODING}$ dipende dal modo in cui i PMT codificano i segnali (tipicamente contribuisce per 1mm) e $FWHM_{DOI}$ dipende dalla Depth Of Interaction, cioè da quanto il punto d'emissione è distante dal centro: se i raggi vengono emessi da una zona vicina al centro del tomografo, colpiranno perpendicolarmente i rivelatori e la regione da cui potrebbero esser stati emessi è più piccola rispetto al caso in cui vengano prodotti in una zona decentrata.

3.2 Il tomografo

Il tomografo PET è costituito dal sistema di rivelazione e da un tomografo a raggi X, attraverso il quale scorre il lettino con il paziente: quest'esame ha il duplice compito di correggere il numero di conteggi per attenuazione dei tessuti e lo scattering delle strutture a più alta densità e dare un riferimento anatomico delle immagini funzionali ottenute tramite il tomografo PET.

3.2.1 Taratura del tomografo PET

Il tomografo PET-CT utilizzato è un GE Discovery PET/CT 710 a 24 anelli di rivelatori per un totale di quasi 14000 cristalli di LYSO (Lutetium Yttrium Orthosilicate), anch'esso al reparto di medicina nucleare dell'AOUP, sede di Santa Chiara. I singoli cristalli hanno dimensioni di 4.2x6.3x25mm e sono accoppiati tramite 1024 PMT.

A causa della bassissima emissione β^+ dell' ^{90}Y , per la taratura del tomografo PET è stato usato il Fluoro-18(^{18}F), che è un β^+ -emettitore puro, con una vita media di 110 minuti [11], e successivamente si ripeterà l'operazione con l' ^{90}Y . Nell'operazione di taratura si è interessati ad associare un valore di attività al relativo valore in conteggi, di conseguenza la differenza tra i vari β^+ emettitori non è importante a questo scopo, in quanto si tratta sempre di rivelare 2 fotoni da 511keV; la differenza nel tipo di radioemettitore andrà ad

influire sulla risoluzione dello strumento, come si può vedere dall'equazione 3.1.

A causa della difficoltà nel reperire i radioemettitori, si è dovuto limitare l'operazione di taratura ad una sola misura con il fantoccio in PMMA per emettitore, senza poter verificare la linearità del tomografo

Il fantoccio è lo stesso utilizzato per la taratura del tomografo SPECT e la procedura seguita è la stessa: una volta fissato il tubo che rappresenta il tessuto polmonare, una parte del corpo principale è stata riempita con $(3.0 \pm 0.2) \cdot 10^3 \text{ cm}^3$ di acqua, nella quale sono stati disciolti 1.68 ± 0.07 mCi di ^{18}F . Parte di questa soluzione è stata prelevata per riempire le 6 sferette e successivamente il fantoccio è stato riempito interamente di acqua e chiuso.

I dati del fantoccio sono riportati in tabella 2.1, nel paragrafo 2.2.1.

Il ^{18}F è uno dei radionuclidi più utilizzati per l'esame PET, motivo per il quale è stato scelto per la prima parte della taratura, grazie alla sua alta affinità con le molecole di interesse biochimico, in particolare viene spesso utilizzato per sostituire un gruppo ossidrilico nella molecola di glucosio: dal punto di vista metabolico, la molecola con il ^{18}F è identica a quella normale e viene captata normalmente dalle cellule. Tuttavia, finché il fluoro non decade, la molecola non può essere utilizzata dalla cellula stessa: è quindi molto probabile che il decadimento avvenga all'interno della cellula che l'ha captata, permettendo di rivelare quali zone utilizzano maggiormente il glucosio, cioè cervello, reni e cellule tumorali. Decadendo, il ^{18}F diventa ossigeno-18, e la molecola torna ad essere un glucosio comune che può quindi essere bruciato per ottenere energia.

La vita media del ^{18}F è tale che i tempi di preparazione ed il tempo necessario ad effettuare l'esame cambiano il valore dell'attività. Anche in questo caso, il tipo di acquisizione è cumulativo: il conteggio per singolo voxel è proporzionale al numero totale di decadimenti che sono avvenuti durante l'acquisizione e si può considerare un'attività costantemente pari al valor medio calcolato per il periodo di acquisizione, cioè 1.40 ± 0.04 mCi. Si ricavano pertanto le concentrazioni di attività presente nelle sfere e nel corpo durante l'acquisizione:

$$\begin{array}{l} \hline C_{\text{corpo}} \quad (4.7 \pm 0.5) \cdot 10^{-4} \frac{\text{mCi}}{\text{cm}^3} \\ \\ C_{\text{sferette}} \quad (1.5 \pm 0.1) \cdot 10^{-4} \frac{\text{mCi}}{\text{cm}^3} \\ \hline \end{array}$$

Tabella 3.1: Concentrazioni PET ^{18}F

L'operazione di taratura è stata di tipo post-processing. Per la scelta delle ROI, sono stati utilizzati gli stessi criteri del caso SPECT, utilizzando

il software AMIDE.

	$\frac{Conteggi \cdot 10^3}{Voxel}$	errore
sfera 1	11.7	0.3
sfera 2	11.6	0.8
sfera 3	12.6	0.6
sfera 4	12.3	1.3
sfera 5	9.1	0.6
sfera 6	7.5	0.6

	Volumi[cm^3]	Volumi[Voxel]	$\frac{Conteggi \cdot 10^3}{Voxel}$	errore
corpo 1	128	5247	3.6	0.4
corpo 2	128	5247	3.6	0.4
corpo 3	68	3741	3.7	0.4
corpo 4	42	3643	3.6	0.4

dove i conteggi per voxel ed il relativo errore sono la media e la deviazione standard dei valori per ogni voxel. È nuovamente visibile il PVE, ma grazie all'alta risoluzione dell'immagine, quindi alla bassa FWHM, per il ^{18}F si manifesta su volumi più piccoli rispetto al caso SPECT.

Per la taratura è stato utilizzato il corpo del fantoccio: facendo la media pesata dei conteggi rispetto ai volumi in voxel e dividendo per il volume del voxel ($v_{voxel} = 2.4 \cdot 10^{-2} cm^3$) e per la concentrazione si ottiene:

$$T_{PET^{18}F} = (9.6 \pm 1.8) \cdot 10^8 \frac{conteggi}{mCi} \quad (3.2)$$

È possibile calcolare la concentrazione all'interno delle sferette per constatare l'entità del PVE; con una formula analoga alla 2.5 si ottiene:

	$\frac{mCi \cdot 10^{-4}}{cm^3}$	errore
sfera 1	5.0	1.1
sfera 2	5.0	1.2
sfera 3	5.4	1.3
sfera 4	5.3	1.6
sfera 5	3.9	1.0
sfera 6	3.2	0.8

Nonostante la diminuzione di concentrazione misurata nelle ultime 2 sfere, tutte e 6 le sfere danno dei risultati attendibili entro l'errore sperimentale.

A riprova dell'ipotesi di indipendenza del fattore di taratura, si è eseguita la stessa operazione con l' ^{90}Y ; il fantoccio ed il modus operandi sono identici ai casi precedenti, ad eccezione delle concentrazioni: in questo caso sono stati sciolti $84 \pm 3\text{mCi}$ di ^{90}Y in $(1.3 \pm 0.1) \cdot 10^3\text{cm}^3$ di acqua. Le concentrazioni risultano essere:

$$\begin{array}{l} \hline C_{\text{corpo}} \quad (6.5 \pm 0.7) \cdot 10^{-2} \frac{\text{mCi}}{\text{cm}^3} \\ \\ C_{\text{sphere}} \quad (9.1 \pm 0.9) \cdot 10^{-3} \frac{\text{mCi}}{\text{cm}^3} \\ \hline \end{array}$$

Tabella 3.2: Concentrazioni PET ^{90}Y

In maniera analoga ai casi precedenti, si procede a prendere i dati dalle immagini PET-CT.

	$\frac{\text{Conteggi} \cdot 10^6}{\text{Voxel}}$	errore
sfera 1	2.3	0.9
sfera 2	2.9	0.9
sfera 3	2.5	0.5
sfera 4	1.5	0.5
sfera 5	1.3	0.3
sfera 6	0.46	0.07

	Volumi[cm^3]	Volumi[Voxel]	$\frac{\text{Conteggi} \cdot 10^5}{\text{Voxel}}$	errore
corpo 1	302	8567	3.2	1.6
corpo 2	302	8567	3.4	1.7
corpo 3	132	3748	3.3	1.9
corpo 4	132	3748	3.4	2.0

In questo caso, il valore del fondo non è 0, ma vale $886 \pm 1833 \frac{\text{conteggi}}{\text{voxel}}$: tale valore risulta trascurabile in questa operazione di taratura portando una correzione di 2 ordini inferiori rispetto agli errori sulle singole misure.

Per la taratura è stato utilizzato il corpo del fantoccio: facendo la media pesata dei conteggi rispetto ai volumi in voxel e dividendo per il volume del voxel ($v_{\text{voxel}} = 3.5 \cdot 10^{-2}\text{cm}^3$) e per la concentrazione si ottiene:

$$T_{\text{PET}^{90}\text{Y}} = (1.03 \pm 0.66) \cdot 10^9 \frac{\text{conteggi}}{\text{mCi}} \quad (3.3)$$

Confrontando la 3.3 con la 3.2, si vede che il fattore di taratura è uguale nei limiti dell'errore e quindi verrà utilizzato 3.2.

È possibile calcolare la concentrazione all'interno delle sferette per constatare l'entità del PVE, ottenendo:

	$\frac{mCi \cdot 10^{-2}}{cm^3} (T_Y)$	errore	$\frac{mCi \cdot 10^{-2}}{cm^3} (T_F)$	errore
sfera 1	6.4	6.5	6.9	3.9
sfera 2	8.0	7.5	8.6	4.2
sfera 3	6.9	5.8	7.4	2.9
sfera 4	4.1	4.0	4.5	2.3
sfera 5	3.6	3.1	3.7	1.6
sfera 6	1.3	1.0	1.4	0.5

dove le colonne 2 e 3 sono calcolate utilizzando il fattore calcolato in equazione 3.3, mentre le colonne 4 e 5 utilizzando il fattore in equazione 3.2.

Nel primo caso abbiamo errori dell'ordine del 100%: l'unica sfera che risulta affetta dal PVE è la 6, mentre la 5 ha solo una piccola sovrapposizione nella misura. Nel secondo caso possiamo affermare che sia la sfera 5 che la sfera 6 sono affette da PVE e che la 4 ha una piccola sovrapposizione. Si vede come a parità di condizioni operative e nonostante una concentrazione d'attività molto maggiore, la peggiore risoluzione delle immagini ottenute dall' ^{90}Y comporta una sottostima significativa dei conteggi. Nei casi di interesse clinico, il volume della regione target è sempre molto maggiore rispetto al volume della sfera 1 (26 cm^3) e quindi non si presenta il problema della stima del PVE.

Capitolo 4

Il contatore proporzionale

Il contatore proporzionale è un rivelatore di radiazioni ionizzanti a gas, in grado di convertire l'energia delle particelle in impulso elettrico. Questo tipo di rivelatore è costituito da una camera in cui è presente un gas sottoposto ad un forte campo elettrico: quando una particella ionizzante attraversa il gas, produce delle coppie ione-elettrone e quest'ultimo, risentendo del campo elettrico, viene attirato verso l'anodo. Nel suo percorso, ionizza altre molecole del gas, e gli elettroni prodotti subiranno lo stesso destino, provocando quella che è nota come valanga di Townsend: in questo modo l'energia rilasciata dalla particella al primo elettrone viene amplificata. A seconda dell'intensità del campo elettrico, i rivelatori a gas si dividono in 3 grandi categorie: camere a ionizzazione, contatori proporzionali e contatori di Geiger-Müller [5].

Le prime lavorano in quella che viene chiamata la regione di saturazione (zona B in figura 4.1): gli effetti di moltiplicazione sono bilanciati da quelli di ricombinazione, sono piuttosto ridotte come dimensioni e non hanno una risposta molto rapida, quindi vanno bene per misurare flussi costanti e sufficientemente energetici.

I contatori proporzionali lavorano in quella che viene chiamata regione proporzionale (zona C): il valore del segnale rivelato è proporzionale all'energia della radiazione incidente. Sono più grandi delle camere a ionizzazione e permettono sia la rivelazione di radiazione poco energetica che la rivelazione di impulsi, grazie all'alta velocità di risposta.

Il contatore di Geiger-Müller invece lavora in una nuova regione di saturazione (zona D): il campo elettrico è tale da provocare una cascata completa ogni volta che avviene una ionizzazione. Per questo motivo viene utilizzato solo come rivelatore di particelle, senza nessuna informazione sulla qualità della radiazione o la sua energia.

Per campi applicati minori di quelli della prima regione di saturazione non tutte le cariche vengono raccolte perché il processo di ricombinazione è

più veloce di quello di migrazione (zona A), mentre per campi superiori alla seconda zona di saturazione la probabilità di avere un scarica spontanea è molto elevata e quindi l'impulso in uscita non dipenderà più dalla presenza o meno di radiazioni ionizzanti (zona E).

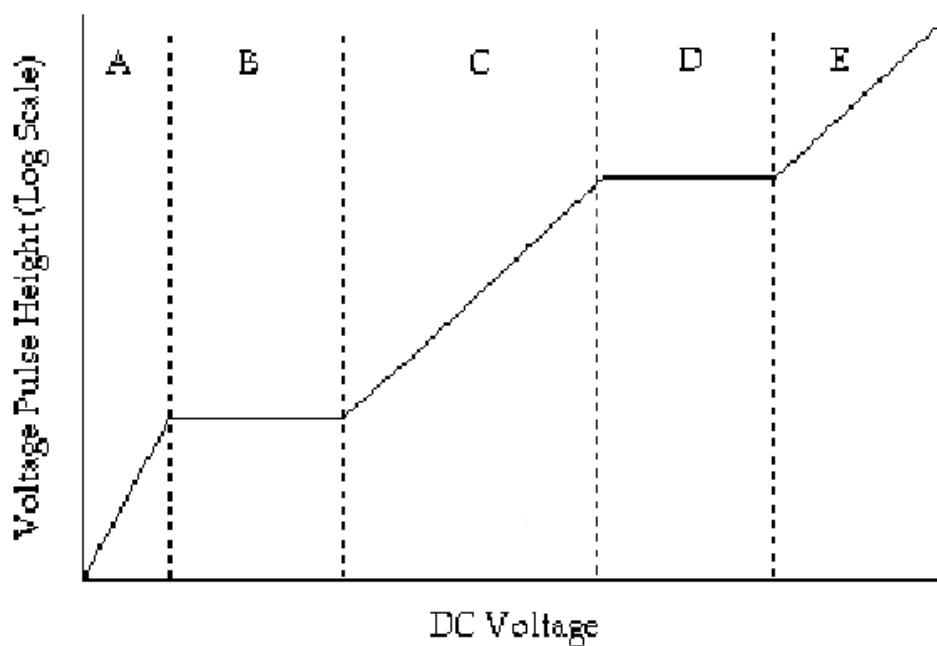


Figura 4.1: Grafico della risposta del contatore proporzionale

4.1 Taratura del contatore proporzionale

Si è approfittato dei dati acquisiti durante l'utilizzo del contatore proporzionale in sala operatoria per calcolarne il fattore di taratura relativo all' ^{90}Y nelle condizioni standard d'impiego: sorgente centrale a 40cm dal contatore. L'errore sulla posizione reciproca di contatore e sorgente non influisce in maniera rivelabile sulla misura.

conteggi	1819	1119	4309	1436	2406	2415	3358	1250	3522
attività (MBq)	743	479	1730	555	945	950	1350	470	1440
conteggi	3000	1525	2718	3178	3868	1950	1850	3600	1357
attività (MBq)	1230	623	1110	1260	1534	770	710	1444	550
conteggi	1803	863	948	1268	2130	1190	3060		
attività (MBq)	700	350	380	520	832	460	1230		

Tabella 4.1: L'errore sui conteggi è ± 3 , mentre quello sull'attività è il %3.

Effettuando un fit dei dati in tabella 4.1 con un modello lineare passante per l'origine si ottiene il coefficiente di taratura:

$$T_{cont^{90Y}} = (4.00 \pm 0.11) \cdot 10^{-4} \frac{MBq}{conteggio} \quad (4.1)$$

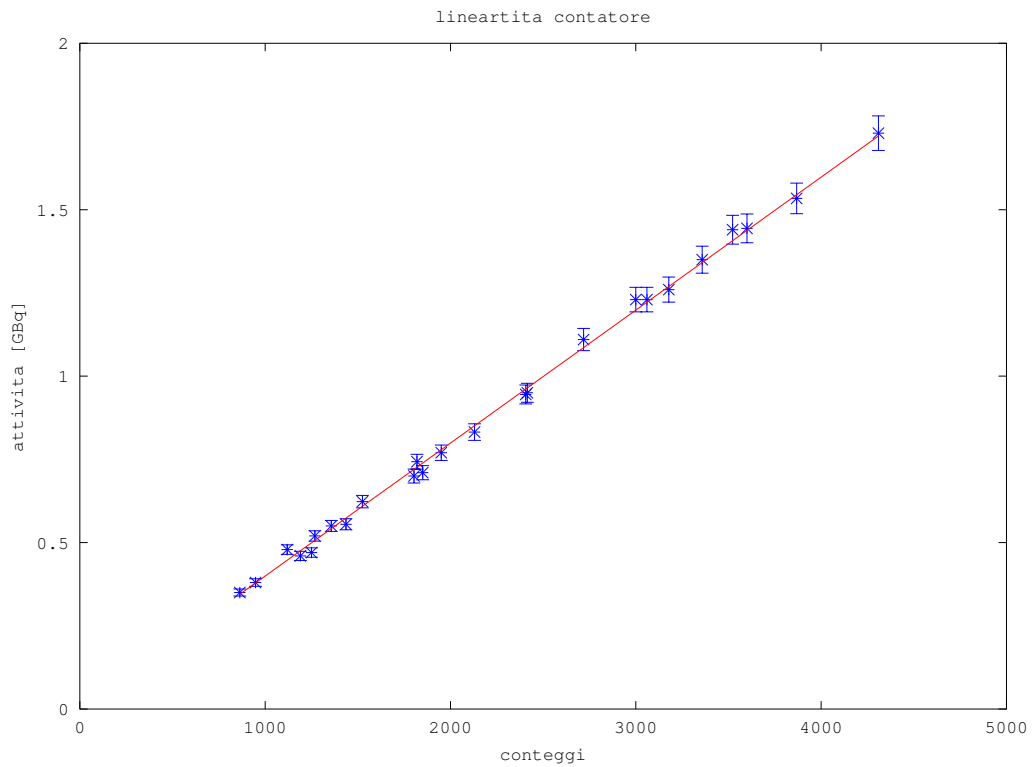


Figura 4.2: Grafico della linearità per il contatore proporzionale. Il valore della probabilità del fit è 0.68.

Parte III

Il protocollo medico: generalità ed approccio tradizionale

In questa terza parte verrà presentato il protocollo medico seguito in questo trattamento.

Capitolo 5

La radioembolizzazione epatica

Presso l'AOUP, un paziente che presenti lesioni focali epatiche, primitive o secondarie, evidenziate con un esame TC con mezzo di contrasto (mdc-CT), viene valutato in sede di consulto multidisciplinare (GOM, Gruppo Oncologico Multidisciplinare) che prevede la presenza di diversi specialisti (radiologi, radiologi interventisti, oncologi, chirurghi, epatologi) al fine di individuare la migliore strategia terapeutica per il paziente stesso.

Recentemente, la radioembolizzazione epatica è stata introdotta come opzione terapeutica per pazienti con lesioni neoplastiche epatiche avanzate, primitive o secondarie.

La radioembolizzazione epatica consiste nel somministrare al paziente delle microsferi di materiale biologicamente inerte, caricate con ^{90}Y , tramite cateterizzazione arteriosa. Grazie alle loro piccole dimensioni, poco più grandi del diametro di un capillare sanguigno ($20\mu\text{m}$ per le sfere contro i 5 dei capillari), le microsferi raggiungono le lesioni epatiche grazie alla circolazione arteriosa e, a tale livello, il decadimento β^- dell' ^{90}Y rilascerà un'alta dose radiante, risparmiando il tessuto epatico sano circostante.

La procedura di radioembolizzazione prevede l'esecuzione di due fasi operative successive.

La prima fase, detta diagnostica, consiste nell'esecuzione di uno studio angiografico della vascolarizzazione epatica e della lesione target, al fine di individuare (ed eventualmente embolizzare) i vasi arteriosi che porterebbero le microsferi fuori dalla regione target ed individuare il sito migliore in cui collocare il catetere per la somministrazione delle microsferi simulandola mediante iniezione di macroaggregati di albumina tecneziati ($^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$). I $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ sono costituiti essenzialmente da albumina umana liofilizzata; il radiofarmacista reidrata questa polvere con una soluzione di Tecnezio di Sodio ($\text{Na}^{99\text{m}}\text{Tc}$) contenente l'attività da iniettare al paziente, dell'ordine di 5 mCi, e successivamente diluisce questa soluzione fino a farla diventare

isotonica al sangue: il diametro dei ^{99m}Tc -MAA varia mediamente dai 10 ai 90 μm e, una volta iniettati, si distribuiscono nel fegato e nelle lesioni target simulando il comportamento delle microsfele. Il paziente viene quindi trasferito dalla sala angiografica al Reparto di Medicina Nucleare, dove esegue una scintigrafia planare TotalBody per verificare che i ^{99m}Tc -MAA non siano migrati in zone lontane dalla regione target, una scintigrafia planare del tratto comprendente fegato e polmoni per la valutazione dello shunt polmonare e/o con altri organi vicini ed infine un esame SPECT-CT per verificare in maniera qualitativa che la regione target sia tutta irrorata dai ^{99m}Tc -MAA.

In caso affermativo, si provvede a calcolare l'attività da somministrare: questo calcolo verrà fatto con una delle modalità descritte in [12], basate sul valore di dose media da somministrare alla lesione.

Viene quindi effettuata la seconda fase del trattamento. Il paziente, nuovamente in sala angiografica, verrà sottoposto ad iniezione per via arteriosa transcaterale delle microsfele, posizionando l'apice del catetere nel punto esatto dal quale sono stati precedentemente iniettati i ^{99m}Tc -MAA. In commercio esistono 2 tipi di sfere, le cui caratteristiche sono descritte di seguito.

	materiale	diametro (μm)	attività specifica (Bq)
SIR-Spheres [®]	resina	20-60	50
TheraSphere [®]	vetro	20-30	2500

Tabella 5.1: Principali caratteristiche delle microsfele.

Le sfere di tipo TheraSphere[®] [13] vengono consegnate in un vial schermato e iniettate direttamente, mentre le sfere di tipo SIR-Spheres[®] [14] arrivano in un flacone schermato che può essere frazionato per effettuare più infusioni, anche a pazienti diversi, nello stesso giorno.



Figura 5.1: Sistema di infusione SIR-Spheres[®]: la sostanza color ocra sul fondo del vial è costituita dalle microsferre.

Prima di collegare il vial nel quale sono state inserite le microsferre al sistema di iniezione, come visibile in fig 5.1, il fisico medico provvede a misurare l'attività presente con un contatore proporzionale.

Al termine della procedura viene rimossa la via arteriosa di accesso ed il fisico medico esegue nuovamente una misura con il contatore proporzionale per calcolare l'attività iniettata al paziente, sottraendo l'attività residua rimasta nel catetere e nel flacone, considerando anche che una prematura embolizzazione dei vasi potrebbe impedire la somministrazione completa, al valore precedentemente misurato; il paziente viene invece ricoverato nel reparto di Medicina Nucleare dove eseguirà un esame PET-CT per valutare la distribuzione intraepatica e lesionale del radio farmaco, fattore predittivo di buon esito del trattamento.

5.1 Alcune considerazioni

Le varie valutazioni effettuate dal medico nucleare servono per evitare casi drammatici, purtroppo avvenuti in passato, in cui una minima parte delle microsferi abbia interessato organi vicini: ha avuto abbastanza risonanza mediatica il caso di un paziente a cui è stato necessario rimuovere un tratto dell'intestino perché completamente danneggiato da una quantità irrisoria di microsferi.

Nonostante le diverse caratteristiche delle sfere utilizzate, si è visto che la simulazione con i ^{99m}Tc -MAA è attendibile per entrambe: il motivo è da ricercarsi nel gran numero di sfere iniettate (da 1 a 40 milioni) che, seppur diverso per 2 ordini di grandezza tra le 2 tipologie, è sufficiente ad avere una distribuzione omogenea all'interno dei capillari interessati.

Questo tipo di trattamento viene eseguito sul fegato e non su altri organi perché l'embolizzazione di alcuni vasi non ne compromette in maniera significativa la funzionalità grazie alla sua doppia circolazione: embolizzare alcuni vasi non significa isolare una parte dell'organo dal circolo sanguigno, ma comporta solo una diminuzione dell'afflusso, fintantoché la naturale rivascularizzazione non provvederà a bypassare le vie embolizzate.

Sia i ^{99m}Tc -MAA che le microsferi, una volta raggiunta la loro posizione finale non verranno più rimossi, anche dopo esser decaduti completamente: per questo motivo è importante che i vettori della radiazione siano di materiale biologicamente inerte.

I metodi di calcolo dell'attività basati sulla dose media alla lesione ed alla regione target, considerano una dose distribuita uniformemente, assunzione molto lontana dalla realtà nel caso di questo tipo di trattamento, come si può notare dalla figura 5.2 che dà un'idea della reale distribuzione.

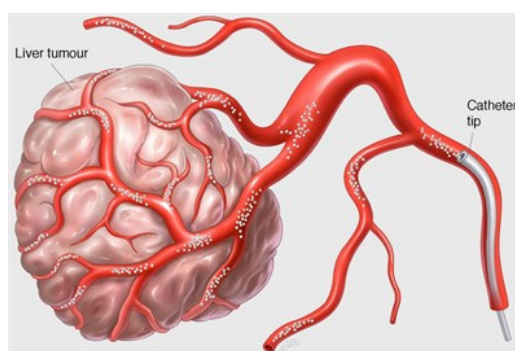


Figura 5.2: Rappresentazione della distribuzione delle microsferi all'interno dei capillari.

Parte IV

Il protocollo medico: contributo
della dosimetria 3D al calcolo dei
parametri radiobiologici

L'obiettivo principale di questo lavoro di tesi è dare una stima del parametro α del modello lineare-quadratico per le lesioni epatiche trattate con microsfere di ^{90}Y , ai fini di incrementare l'efficacia del trattamento. In questa parte verranno presentati e discussi i modelli fisici d'interesse, con particolare attenzione al metodo descritto in [4] per il calcolo della dose ed al modello lineare quadratico, ed il modo in cui sono stati usati per il calcolo effettivo di α .

Capitolo 6

Dosimetria 3D: calcolo con il metodo della rinormalizzazione della dose media

Nel capitolo precedente si è visto che le microsfere vanno a embolizzare i capillari, esattamente come i $^{99m}\text{Tc-MAA}$. La radiazione emessa da queste sorgenti viene rivelata tramite gli esami SPECT-CT, per i $^{99m}\text{Tc-MAA}$, e PET-CT, per l' ^{90}Y , fornendo una distribuzione 3D dell'attività voxel per voxel.

Per il calcolo della dose assorbita da ciascun voxel si utilizza il metodo presentato in [4], che si avvale del *S-value* macroscopico e quindi risulta poco oneroso dal punto di vista computazionale.

6.1 Il metodo della rinormalizzazione della dose media: formula teorica

Il metodo descritto in [4] consiste nel calcolare il fattore di proporzionalità che permette di passare dai conteggi rivelati in un voxel alla dose assorbita in quel voxel, grazie alla seguente espressione:

$$d_i = \frac{S \cdot A \cdot N}{\lambda_{eff}} \frac{c_i}{C_{tot}} \quad (6.1)$$

dove d_i è la dose assorbita nel voxel i -esimo, S è l'*S-value* macroscopico relativo alla massa della lesione del paziente ed al radioisotopo utilizzato, A è l'attività somministrata, N il numero totale di voxel nella ROI, λ_{eff} la vita

media effettiva del radioisotopo, che tiene conto sia del decadimento fisico che del metabolismo del vettore, C_{tot} è la somma di tutti i c_i , che rappresentano il valore dei conteggi nel voxel i -esimo rivelati durante l'esame.

Nel caso della radioembolizzazione, le microsfele non vengono metabolizzate, quindi λ_{eff} è funzione del solo decadimento fisico dell' ^{90}Y e nel seguito verrà omessa questa distinzione.

Prima di analizzare i singoli fattori è importante notare come l'equazione 6.1 possa essere riscritta in forma matriciale come $\vec{D} = p \cdot \vec{C}$, dove \vec{D} e \vec{C} rappresentano le matrici 3D delle dosi assorbite e dei conteggi, mentre p è un fattore di proporzionalità che dipende dal paziente, riducendo le convoluzioni del MIR17 o i calcoli dei metodi MonteCarlo ad una semplice moltiplicazione.

Questo metodo risulta contemporaneamente molto specifico, in quanto permette di calcolare la dose 3D assorbita caso per caso, portando ad una dosimetria personalizzata, e molto generale, in quanto può essere utilizzato per diversi tipi di trattamento variando solo pochi parametri.

6.1.1 S-value

Una volta effettuata la SPECT-CT sul paziente iniettato con i ^{99m}Tc -MAA, le immagini CT relative a quest'esame vengono sovrapposte alla mdc-CT tramite il software di coregistrazione Elastix [15]: in questo modo è possibile "ritrovare" le lesioni tumorali sull'immagine SPECT. Quest'operazione è piuttosto delicata e non sempre va a buon fine: una volta ottenuto il miglior risultato possibile, il radiologo controllerà che la sovrapposizione delle immagini sia accettabile. In caso negativo, non sarà possibile effettuare la dosimetria ed il paziente verrà escluso dallo studio; per decidere il valore di attività da somministrare, il medico nucleare si avvarrà di uno dei metodi presentati in [12] che tuttavia non portano ad un trattamento personalizzato: in questo modo la terapia rischia di essere meno efficace. Se invece il medico radiologo ritiene accettabile il lavoro di coregistrazione, procede identificando le lesioni, segmentando l'immagine.

L'operazione di coregistrazione introduce due fonti d'errore: da un lato non è possibile sapere come opera nel dettaglio l'algoritmo, dall'altro si vanno a sovrapporre delle immagini del paziente prese in tempi e condizioni diverse. Una delle ipotesi di lavoro è che il volume della lesione resti invariato nel tempo che passa tra l'mdc-CT e la SPECT-CT, mentre l'anatomia dell'addome del paziente varia proprio a causa della presenza della lesione. Una terza fonte d'errore è introdotta proprio durante il procedimento di segmentazione, in quanto i voxel dell'immagine SPECT sono più grandi di quelli dell'immagine mdc-CT.

Dimensioni voxel		
mdc-CT	SPECT	PET
0.6x0.6x2.5	4.4	3.3

Tabella 6.1: Le dimensioni dei voxel sono in mm. SPECT e PET hanno dei voxel cubici, contrariamente alla mdc-CT, in cui la dimensione assiale è più grande delle altre.

Non è al momento possibile stimare il peso relativo dei 3 errori, tuttavia è stato possibile dare una stima dell'errore complessivo paragonando il valore della massa della lesione ricavato da AMIDE [10] su immagini SPECT segmentate e lo stesso valore ricavato da software dedicato utilizzato dai medici radiologi, considerato il gold-standard. Questa operazione è stata eseguita su alcuni pazienti e si è visto che la variazione relativa è del 16%: questo valore verrà usato per stimare l'errore sulla massa della lesione.

Nell'equazione 6.1 si utilizza l'*S-value* macroscopico, il sito RADAR (Radiation Dose Assessment Resource, [16]) fornisce questo valore per ^{90}Y al variare della massa:

massa (g)	S-value $\frac{mGy}{MBq\cdot h}$
10	47.9
20	24.5
40	12.5
80	6.34
100	5.08
300	1.73
400	1.30
500	1.04
600	0.871
1000	0.526

Tabella 6.2: *S-value* (in $\frac{mGy}{MBq\cdot h}$) per sfere di acqua ($\rho = 1\frac{g}{cm^3}$) di masse differenti. I valori riportati per ^{90}Y possono essere consultati su [16].

È stato eseguito un fit dei dati tra 10 e 1000 g con una funzione del tipo:

$$S_{value} = a \cdot m^{-b} \quad (6.2)$$

dove a e b rappresentano i parametri del fit, ottenendo $a=0.448\pm 0.004 \frac{Gy}{MBq \cdot h}$ e $b = 0.971 \pm 0.003$, con la massa espressa in grammi, ed un valore di probabilità pari a 1.

È pertanto possibile calcolare l'errore relativo del fattore S come la somma degli errori relativi dei parametri e di quello della massa, e vale:

$$\frac{\Delta S}{S} = \frac{\Delta a}{a} + b \frac{\Delta m}{m} + \ln(m) \frac{\Delta b}{b} \approx 0.17 \quad (6.3)$$

dove è stato utilizzato un valore di $m=1000g$ per la stima.

6.1.2 L'attività iniettata

Le modalità con cui viene calcolata l'attività da somministrare verranno discusse a breve, per ora verrà analizzata la misura di questo valore.

La differente modalità di somministrazione delle due tipologie di sfere interviene anche in questa misura: il vial di TheraSphere[®] infatti non può in alcun modo essere manipolato e, a causa della schermatura del prodotto, non è possibile fare una misura attendibile dell'attività. Nonostante ciò, la soluzione nella quale sono sospese le microsfele permette di iniettare l'intero quantitativo di radioattività senza il rischio di chiusura precoce dei vasi, quindi il valore di A sarà quello riportato dalla ditta, con il relativo errore.

Per quanto riguarda le sfere SIR-Spheres[®], l'attività viene misurata per mezzo di un AtomlabTM 500 Dose Calibrator, il cui errore è pari al 3% del valore letto. Per calcolare l'attività effettivamente somministrata al paziente, si misura il contenuto della fiala all'interno del sistema di somministrazione, consistente in una scatola di PMMA, prima dell'intervento, mentre, una volta terminata l'infusione, tutti i materiali caldi, comprendenti anche i cateteri arteriosi, vengono riposti nella stessa scatola e si misura il valore residuo, preservando la geometria della prima misura; si sottrae quindi questo valore a quello misurato in precedenza per avere l'attività somministrata nelle unità di misura del contatore proporzionale. A questo punto, utilizzando il valore ottenuto in equazione 4.1, si ottiene il valore dell'attività somministrata in MBq.

6.1.3 C_{tot} e c_i

c_i è il valore dei conteggi rivelati nel voxel i -esimo, che corrispondono ai decadimenti avvenuti in quel voxel, pertanto si tratta di una variabile Poissoniana e l'errore sarà pari alla sua radice quadrata. C_{tot} è invece la somma di tutti

i c_i e corrisponde al valore dei conteggi relativi a tutta l'attività iniettata e può quindi essere considerato anch'esso una variabile Poissoniana.

6.2 Il metodo della rinormalizzazione della dose media: formula operativa

Da un punto di vista operativo, l'equazione 6.1 presenta un punto critico importante: il valore di C_{tot} è inficiato dall'algoritmo di ricostruzione. Un voxel che non contiene attività dovrebbe avere un valore di c_i pari a 0, tuttavia questo non è sempre vero a causa del rumore. Nel caso della SPECT il rumore elettronico e quello dovuto al cristallo sono trascurabili nelle zone di fondo (il valor medio dei conteggi è 0 con una deviazione standard di 1), ma vicino alle zone calde non è più possibile garantire ciò perché non è noto come opera l'algoritmo di ricostruzione: questi algoritmi sono generalmente basati sulla FBP (Filtered Back Projection) [9], che permette di ottenere una maggior risoluzione dell'immagine all'aumentare del numero di iterazioni. Tuttavia in questo modo si amplifica anche il rumore, in maniera tanto maggiore quanto minore è il valore di attività presente. Nel caso della PET, oltre a questo non è più vero che i conteggi nel fondo sono pari a zero.

Per questo motivo è stato necessario sostituire il valore C_{tot} con $T_{SPECT} \cdot A_D$ e $T_{PET} \cdot A_T$ nell'espressione 6.1: nel caso ideale in cui non si presentasse il problema della ricostruzione questi 2 valori sarebbero identici. Il valore di A dipende dall'esame considerato: A_D è l'attività di $^{99m}\text{Tc-MAA}$ somministrata per eseguire l'esame di diagnostica (D) SPECT-CT, mentre A_T è l'attività di ^{90}Y realmente somministrata nel trattamento (T) ed utilizzata nell'esame di controllo PET.

L'equazione 6.1 si modifica in questo modo:

$$d_i = \frac{S \cdot A_T \cdot N}{\lambda \cdot T_{SPECT} \cdot A_D} \cdot c_i \quad (6.4)$$

$$d_i = \frac{S \cdot N}{\lambda \cdot T_{PET}} \cdot c_i \quad (6.5)$$

L'equazione 6.5 ci permette di calcolare la dose effettivamente assorbita da ogni voxel, mentre la 6.4 permette di effettuare la dosimetria predittiva.

A causa dell'effetto di distribuzione casuale delle microsfere e dei $^{99m}\text{Tc-MAA}$, sarebbe impossibile che 6.4 e 6.5 fossero uguali per ogni i , tuttavia è lecito pensare che la dose all'intera ROI sia la stessa. Definendo la frazione di attività come

$$f(A_{D/T}) = \frac{C(le_{SPECT/PET})}{T_{SPECT/PET} \cdot A_{D/T}} \quad (6.6)$$

l'affermazione precedente richiede che

$$f(A_D) = f(A_T) \quad (6.7)$$

Quest'equazione è stata verificata a posteriori in 7 casi.

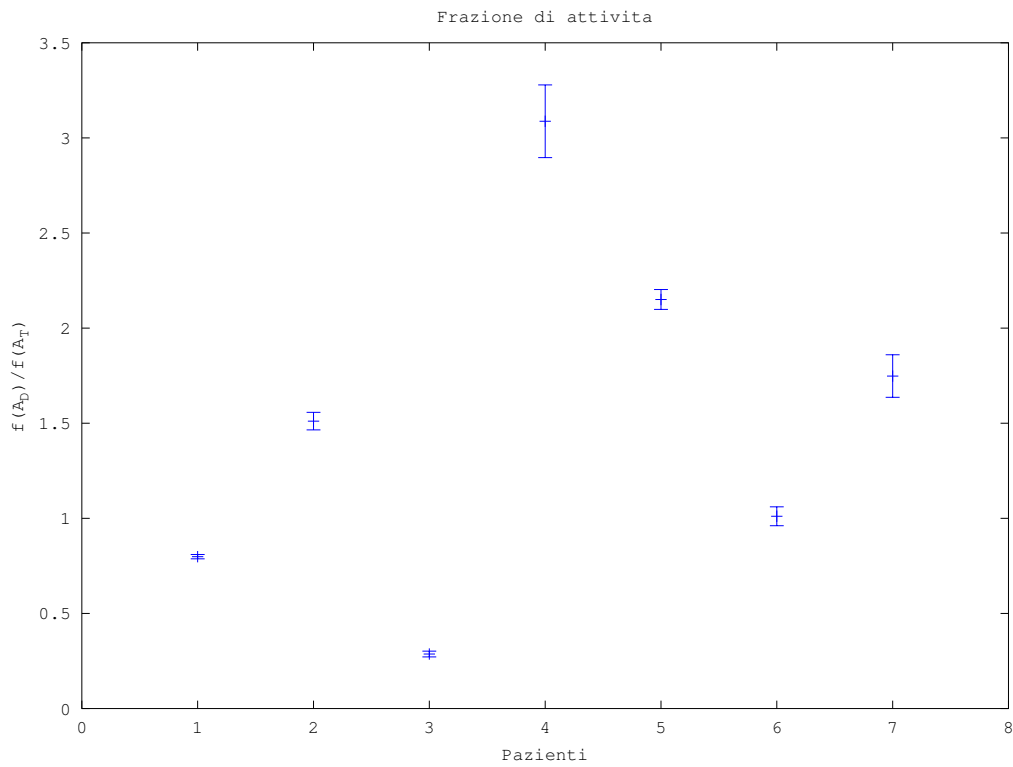


Figura 6.1: Rapporto delle frazioni d'attività diagnostica e di trattamento per 7 pazienti

In figura 6.1 si nota come il rapporto tra le 2 frazioni di attività non sia sempre pari ad 1: si è scelto di considerare accettabile il valore compreso tra 0.5 e 2 e quindi di escludere i pazienti 3, 4 e 5 dal nostro studio.

6.2.1 La formula operativa

Il valore della massa della ROI è calcolata moltiplicando il numero di voxel nella ROI per il volume del singolo voxel per la densità del tessuto. La densità del tessuto si considera identica a quella dell'acqua sia per il tessuto sano, sia per il tessuto neoplastico, mentre il volume del voxel dipende dal tipo di esame che considero; questo significa che l'errore calcolato precedentemente sulla massa è in realtà l'errore sul numero di voxel. Considerando tutto quanto detto fin'ora, la formula 6.1 diventa:

$$d_i = \frac{a \cdot m^{1-b}}{\lambda \cdot m_{voxel}} \frac{A_T}{A_D} \frac{c_i}{T_{SPECT}} \quad (6.8)$$

nel caso della SPECT, e

$$d_i = \frac{a \cdot m^{1-b}}{\lambda \cdot m_{voxel}} \frac{c_i}{T_{PET}} \quad (6.9)$$

nel caso della PET, dove m_{voxel} è la massa del voxel del relativo esame espressa in grammi.

Capitolo 7

DVH e dose media

Una volta applicata l'equazione 6.8 o la 6.9 si ottiene una distribuzione di dose assorbita voxel per voxel, tuttavia gli effetti della radioattività sono effetti cumulativi sull'intera regione: per lo scopo prefissato è opportuno creare l'istogramma dose-volume (DVH, Dose-Volume Histogram) dei dati che permette di visualizzare in un grafico 2D l'informazione relativa al volume che assorbe un determinato valore di dose.

Esistono 2 tipi di DVH: il DVH differenziale e quello cumulativo.

Il DVH differenziale presenta sull'asse delle ascisse i valori di dose, mentre sulle ordinate ha il numero di voxel che hanno ricevuto quella dose: da informazioni su qual è la percentuale di tessuto che ha ricevuto ogni valore di dose. A partire dal DVH differenziale si ottiene il DVH cumulativo semplicemente sommando tutte le occorrenze e sottraendo il numero di voxel che hanno ricevuto un valore di dose minore di quello considerato. Anch'esso ha sull'asse delle ascisse i valori di dose mentre sulle ordinate compare il numero di voxel che hanno ricevuto una dose minore o uguale a quella considerata.

Dividendo ogni valore di occorrenza per il massimo delle occorrenze si ottengono i DVH normalizzati, in particolare il DVH cumulativo normalizzato permette di ottenere immediatamente l'informazione relativa a quale percentuale di tessuto assorbe almeno la dose presa in esame o a quanto corrisponde la dose assorbita da almeno una certa percentuale di tessuto: per questi motivi è molto più utilizzato del DVH differenziale. Inoltre l'integrale sotto la curva del DVH cumulativo normalizzato è proprio il valore di dose media assorbita dal tessuto preso in considerazione: fissare la dose media assorbita dalla lesione è uno dei modi in cui si è calcolata l'attività da somministrare al paziente.

Nell'espressione 6.8 compare A_T che è l'attività somministrata durante il trattamento: dividendo per questo valore entrambi i membri dell'equazione si ottiene la dose per unità di attività in $\frac{Gy}{MBq}$. Se si costruisce il DVH

cumulativo normalizzato con $\frac{d_i}{A_T}$ al posto di d_i , si ottiene la dose media assorbita per unità di attività: fissando la dose media assorbita si ricava l'attività da somministrare al paziente.

Questo metodo sfrutta le informazioni generali sulla distribuzione di attività all'interno della zona target, quindi lo stesso tipo di ragionamento si può fare per la parte sana del fegato: in questo modo si ottiene anche la dose media al tessuto sano, che nel caso del fegato deve essere minore di 25Gy per non avere complicazioni nel caso di radioterapia a fasci esterni [17].

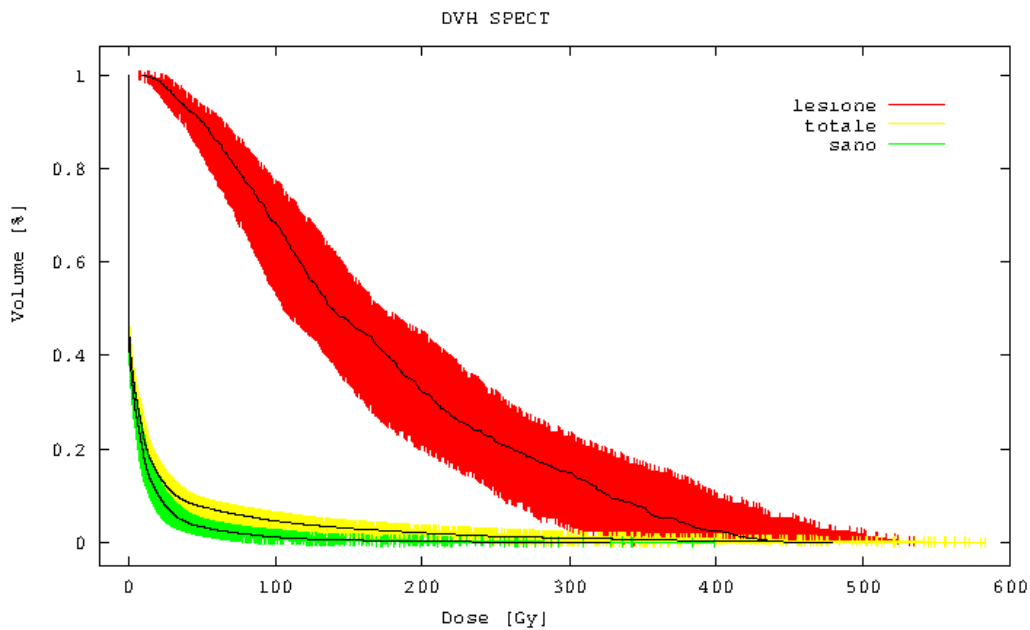


Figura 7.1: Esempio di DVH cumulativo per un paziente coinvolto nello studio.

Capitolo 8

Uso del modello lineare-quadratico nei trattamenti di radioembolizzazione epatica con microsfere di ^{90}Y

Il calcolo dell'attività da iniettare basato sulla dose media, routinariamente effettuato è personalizzato ma non tiene conto della distribuzione che le microsfere avranno nel paziente preso in esame: in questo modo non è possibile garantire la massima efficacia del trattamento. Inoltre il valore di dose imposto è un dato empirico, proveniente da studi che hanno dimostrato una certa efficacia, ma che comunque non rappresenta il miglior metro di valutazione della dose assorbita. Lesioni diverse in pazienti diversi potrebbero rispondere in maniera differente ad attività calcolate per somministrare la stessa dose media perché in questo modo non viene considerata la distribuzione dell'attività stessa. Supponiamo ad esempio che 2 pazienti abbiano i DVH cumulativi normalizzati presentati di seguito:

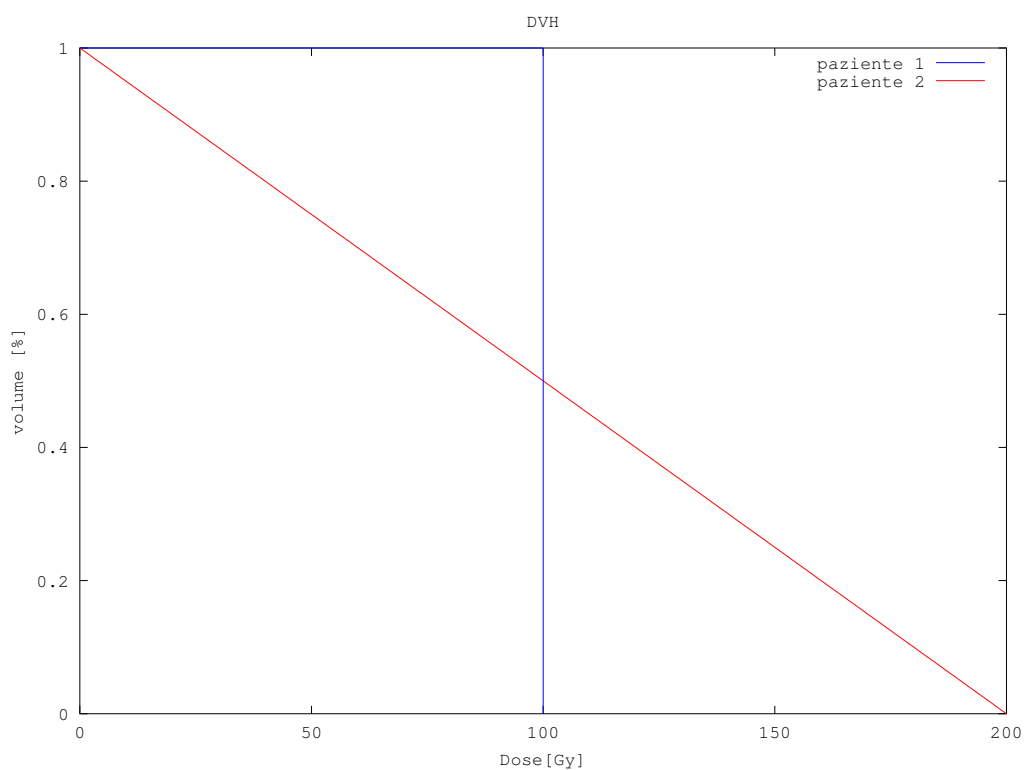


Figura 8.1: DVH d'esempio per 2 ipotetici pazienti: il DVH del paziente 1 può essere un caso ideale di radioterapia con fasci esterni.

In entrambi i casi la dose media alla lesione è 100Gy, ma nel primo caso tutta la lesione prende 100Gy, mentre nel secondo caso il 50% della lesione ha preso meno di 100Gy e l'altro 50% ne ha presi di più. La differenza fondamentale tra i due andamenti è che nel secondo molti voxel hanno ricevuto una dose piuttosto bassa, che quindi lascia illese le cellule tumorali presenti in essi.

Il motivo di questa discordanza è che un calcolo basato sulla dose media non tiene conto del modo in cui le cellule reagiscono alla dose ricevuta: il fatto che le cellule siano bersagli vivi deve essere considerato.

Si definisce quindi la frazione di sopravvivenza come:

$$S = e^{-(\alpha D + G\beta D^2)} \quad (8.1)$$

che rappresenta l'equazione fondamentale del modello lineare-quadratico, dove α è il coefficiente relativo al danno letale (rottura di entrambe le eliche di

DNA), β è il coefficiente relativo al danno non letale (rottura di una sola delle eliche) e G è il fattore di Lea-Catcheside, che tiene conto della probabilità di danno letale causata da più interazioni di tipo non letale. Nel caso di radiazioni con dose-rate monoesponenziale si approssima con

$$G = \frac{\lambda}{\mu + \lambda} \quad (8.2)$$

dove nell'espressione 8.2, λ è la vita media dell'isotopo considerato mentre μ è il rate di riparazione del DNA da parte delle cellule .

Per questo tipo di trattamento $\lambda = 1.1 \cdot 10^{-2} h^{-1}$ e $\mu = 1.4 h^{-1}$, mentre $\frac{\beta}{\alpha} \simeq 10^{-1} Gy^{-1}$ e la dose massima è dell'ordine dei 100Gy. Nel caso estremo di alte dosi il termine quadratico contribuirà per $\sim 10\%$ del termine lineare e pertanto si è deciso di trascurarlo.

L'espressione 8.1 diventa:

$$S = e^{-\alpha D} \quad (8.3)$$

Tornando agli ipotetici pazienti 1 e 2 della figura 8.1 dell'esempio precedente, considerando $\alpha = 0.15 Gy^{-1}$, si ottiene che $S_{paziente1} \simeq 3 \cdot 10^{-7}$ mentre $S_{paziente2} \simeq 4 \cdot 10^{-2}$, cioè nel primo caso il numero di cellule sopravvissute al trattamento è molto minore che nel secondo, nonostante la dose media assorbita sia 100Gy in entrambi i casi. In altri termini l'ipotetico paziente del primo caso avrebbe una probabilità molto più alta di essere guarito rispetto al secondo.

Per aumentare le probabilità di guarigione del secondo paziente bisognerebbe aumentare la dose assorbita, ma questo potrebbe portare una maggiore dose al tessuto sano, fino a farne superare i limiti con il paradossale peggioramento delle condizioni del paziente indotto dal trattamento.

8.1 TCP, NTCP, UTCP

La differenza fondamentale tra il tessuto sano ed il tessuto malato è che il tessuto sano svolge dei compiti per l'organismo, mentre quello malato parasita energie e risorse impedendo alle cellule sane di svolgere il loro compito. Il parametro α lega la dose assorbita alla frazione di sopravvivenza per un dato tipo di cellule: nel caso di cellule neoplastiche, la frazione di sopravvivenza

deve essere prossima a 0 per avere una probabilità alta di controllare il tumore. Per quanto riguarda le cellule sane, la morte di un certo numero di queste non comporta necessariamente un danno al paziente: si possono considerare come divise in piccoli gruppi chiamati sub-unità funzionali e la probabilità di danno al paziente può essere valutata in termini della sopravvivenza di queste ultime.

In generale sarebbe opportuno che si riuscisse ad uccidere il maggior numero di cellule neoplastiche, intaccando il minor numero di sub-unità funzionali.

8.1.1 TCP

Denotando con n il numero di cellule sopravvissute ad una determinata dose ed ammettendo che questa sia una variabile casuale con distribuzione $P(n)$, si definisce la probabilità di controllo del tumore (TCP, Tumor Control Probability) come:

$$TCP = P(0) \quad (8.4)$$

Si può assumere inoltre che S , calcolato con l'espressione 8.3, sia una buona stima per $n/n_{iniziale}$ e che $P(n)$ sia di tipo Poissoniano [18], pertanto l'espressione 8.4 si può riscrivere nella seguente maniera:

$$TCP = e^{-n_{iniziale} \cdot S} \quad (8.5)$$

Nel caso di distribuzione 3D della dose, il numero di cellule sopravvissute nel voxel i -esimo è $n_i = n_0 e^{-\alpha d_i}$, dove n_0 è il numero di cellule presenti in ogni voxel. Di conseguenza

$$S = \frac{\sum_i n_i}{n_0 \cdot N} = \frac{n_0 \sum_i e^{-\alpha d_i}}{n_0 \cdot N} \quad (8.6)$$

con N pari al numero di voxel nella ROI e il TCP può essere scritto nel seguente modo:

$$TCP = e^{-n_0 \cdot \sum_i e^{-\alpha d_i}} \quad (8.7)$$

Riprendendo sempre i DVH in figura 8.1 e considerando un numero di cellule per voxel pari a $n_0 = 10^5$, i relativi valori del TCP sono:

- $TCP_1 = 0.047$
- $TCP_2 = 0$

da cui si vede che seppur bassa, la probabilità che il primo paziente venga curato esiste, mentre per il secondo tale probabilità è 0.

Lo scopo del trattamento tuttavia non è solo quello di curare i pazienti, in quanto in alcuni casi questo non è possibile date le condizioni avanzate della malattia, ma è anche quello di migliorarne le condizioni in modo che altri tipi di trattamento (chirurgici o chemioterapici) divengano attuabili. A tale scopo è importante poter prevedere quale sarà la massa della lesione dopo il trattamento per cercare di rientrare negli standard delle terapie originariamente scartate: tale previsione è possibile solo conoscendo la dose assorbita voxel per voxel ed il parametro α .

8.1.2 NTCP

Dal punto di vista delle sub-unità funzionali, si possono distinguere gli organi in paralleli e seriali: inattivando un piccolo numero di sub-unità, gli organi paralleli non hanno alcun danno importante, mentre i seriali rischiano di essere completamente inattivati. Fanno parte del primo gruppo organi come il fegato ed i polmoni, mentre nel secondo gruppo possiamo trovare il midollo spinale: si può arrivare a vivere con un solo polmone o con il 5% del fegato, ma basta un semplice taglio al midollo spinale per perderne la funzionalità.

Dal punto di vista radiobiologico, si segue una strada simile a quella del TCP, in cui il ruolo di α è svolto da D_0 , cioè il valore di dose necessario ad inattivare una sub-unità, e si calcola la probabilità di avere complicazioni al tessuto sano (NTCP, Normal Tissue Complication Probability):

$$NTCP = e^{-N_0 \cdot e^{-\frac{D}{D_0}}} \quad (8.8)$$

dove N_0 è il numero totale di sub-unità funzionali presenti nel tessuto sano e D è la dose totale assorbita dal tessuto sano.

L'espressione 8.8 è valida per una dose distribuita in maniera uniforme su tutta l'area sana: nel caso di distribuzione di dose non uniforme è necessario ragionare in maniera leggermente diversa.

Data la difficoltà nel definire e calcolare il numero delle sub-unità funzionali, per il calcolo dell'NTCP si utilizzerà la formula semi-empirica proposta da Lyman in [19].

Al posto dell'espressione 8.8 si utilizzerà quindi:

$$NTCP(x) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^x e^{-\frac{t^2}{2}} dt \quad (8.9)$$

dove

$$x = \frac{EUD - TD50}{mTD50} \quad (8.10)$$

Nell'espressione 8.10, EUD è la dose uniforme equivalente che avrebbe prodotto lo stesso danno biologico della dose somministrata, mentre TD50 è la dose uniforme necessaria per uccidere il 50% delle sub-unità ed m è un parametro fenomenologico: nel caso di radioterapia a fasci esterni, $TD50=40$ Gy e $m=0.12$ [20], mentre nella radioembolizzazione il valore di m resta invariato, ma $TD50=58$ Gy, come giustificato alla fine della prossima sezione.

EUD

Alla fine degli anni 90, Nemierko propose di utilizzare un parametro che permettesse di confrontare vari tipi di trattamento radioterapico in relazione alla loro efficacia radiobiologica, si tratta cioè di capire qual è quel valore di dose che, se dato con distribuzione uniforme, permette di ottenere la stessa frazione di sopravvivenza [21].

Si indica con EUD (Equivalent Uniform Dose) e, nel caso del tessuto neoplastico, viene ricavato eguagliando l'espressione 8.3 ($S=e^{-\alpha D}$) alla seguente:

$$S_u = e^{-\alpha EUD} \quad (8.11)$$

ottenendo

$$EUD = -\frac{1}{\alpha} \ln\left(\frac{1}{N} \sum_i e^{-\alpha d_i}\right) \quad (8.12)$$

dove N è il numero di voxel nella ROI.

Quest'espressione tiene conto della distribuzione della dose e dell'estensione della zona irraggiata; facendo sempre riferimento ai 2 casi ipotetici in figura 8.1, l'EUD per il primo paziente vale 100Gy, trattandosi di una dose uniforme, mentre nel secondo paziente vale $\simeq 22$ Gy: è evidente che il tipo di risultato sarà diverso nonostante il pari valore di dose media assorbita.

Come indicato in [17], nel caso del tessuto sano si utilizzerà la seguente formula:

$$EUD = \left(\frac{1}{N} \sum_i d_i^{\frac{1}{n}} \right)^n \quad (8.13)$$

dove N è il numero di voxel della ROI sana mentre n è un parametro fenomenologico calcolato da Dawson et al. in [20] che determina la dipendenza dal volume.

In [17] è possibile trovare una tabella riportante i valori di EUD relativi ad alcuni valori di NTCP, per il trattamento frazionato standard di radioterapia con fasci esterni (20 frazioni da 2Gy per frazione), che può essere convertita per il trattamento di radioembolizzazione epatica eguagliando il BED (Biological Effective Dose) per entrambi i trattamenti.

Il BED si definisce come il rapporto tra l'effetto biologico della radiazione, i termini tra parentesi nell'espressione 8.1, ed il parametro α :

$$BED(D) = D \left(1 + \frac{D}{\alpha/(G\beta)} \right) \quad (8.14)$$

Nell'espressione 8.14, D e G variano a seconda del trattamento che viene considerato: nel caso della radioterapia tradizionale a fasci esterni (EB, External Beam) $D=d$, cioè la dose per frazione, mentre $G=1$, perché si considera la dose come somministrata istantaneamente, mentre nel caso delle microsfele D è uguale al dose-rate diviso per λ , che rappresenta proprio l'EUD, e $G=\lambda/(\mu + \lambda)$.

Si possono pertanto scrivere i BED per i 2 trattamenti come:

$$BED_{EB}(D) = Nd \left(1 + \frac{d}{\alpha/\beta} \right) \quad (8.15)$$

$$BED_{90Y}(EUD) = EUD \left(1 + \frac{\lambda EUD}{(\mu + \lambda)(\alpha/\beta)} \right) \quad (8.16)$$

Nell'espressione 8.15, N rappresenta il numero di frazioni.

Eguagliando le 2 espressioni e sostituendo $N=20$, $d=2\text{Gy}$, che sono i valori utilizzati nella radioterapia a fasci esterni, e $\alpha/\beta = 3\text{Gy}^{-1}$ perché si tratta di tessuto sano, si può convertire l' EUD_{EB} in EUD_{90Y} , ottenendo il già citato valore per TD50. I valori di EUD calcolati per vari NTCP sono riportati in tabella 8.1.

Trattamento	EUD per gli NTCP indicati												
	0.01	0.02	0.03	0.05	0.1	0.2	0.3	0.4	0.5	0.6	0.7	0.8	0.9
EB	25.5	27.3	28.4	29.9	32.2	35.0	36.9	38.5	40.0	41.5	43.1	45.0	47.8
^{90}Y	38.6	41.1	42.6	44.7	47.7	51.5	53.9	56.0	58.0	59.9	61.9	64.3	67.7

Tabella 8.1: Valori di EUD, in Gy, per il fegato che producono gli NTCP indicati. I valori relativi all'EB sono presi da [17], mentre quelli relativi a ^{90}Y sono calcolati come descritto precedentemente.

8.2 UTCP

Una volta ottenuti il TCP e l'NTCP si può procedere al calcolo dell'attività da somministrare al paziente: ci interessa sapere qual è quel valore che massimizza la probabilità di cura minimizzando i danni al tessuto sano.

Si definisce quindi la probabilità di controllo del tumore senza complicazioni (UTCP, Uncomplicated Tumor Control Probability) come:

$$UTCP = TCP \cdot (1 - NTCP) \quad (8.17)$$

Al variare dell'attività somministrata, varieranno i valori del TCP e dell'NTCP e di conseguenza l'UTCP: il TCP e l'NTCP hanno la forma di 2 sigmoidi sfasate, quindi l'UTCP avrà sempre un massimo, tanto più prossimo ad 1 quanto più le 2 curve sono distanti, nel caso in cui la lesione assorbe una dose maggiore rispetto al tessuto sano. Questo massimo rappresenta il miglior valore per l'attività da somministrare ad un paziente per ottenere il miglior risultato possibile dal trattamento in termini di costi/benefici.

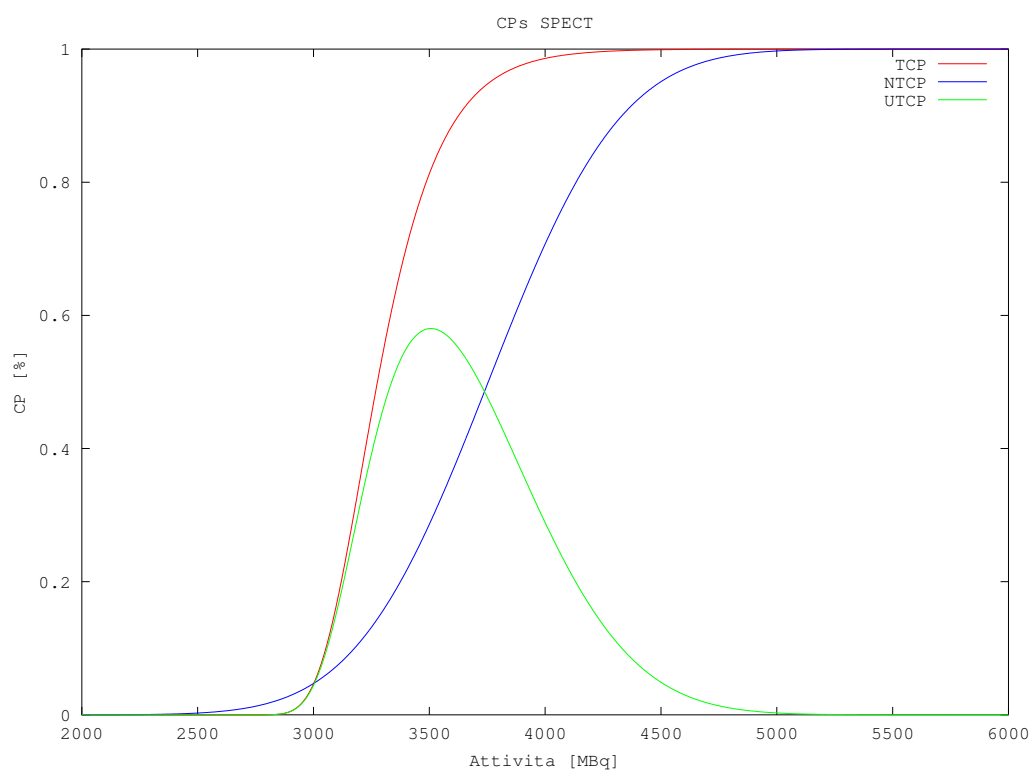


Figura 8.2: Esempio di grafico contenente TCP, NTCP e UTCP per lo stesso paziente di figura 7.1.

Capitolo 9

Calcolo dei parametri radiobiologici fondamentali e loro applicazione

La radioembolizzazione epatica non ha attualmente un protocollo dosimetrico ben definito e per il calcolo dell'attività da iniettare si usa la seguente formula [12]:

$$A(GBq) = (BSA - 0.2) + \frac{V_T}{V_S + V_T} \quad (9.1)$$

dove il BSA è un indice che tiene conto dell'altezza e del peso del paziente, mentre V_T e V_S sono rispettivamente il volume tumorale (T) ed il volume del fegato sano (S).

Lo shunt polmonare (quantità di attività che potrebbe andare a finire nel polmone) non compare nell'espressione 9.1: questo calcolo, effettuato dal medico nucleare sulla base della scintigrafia planare, rappresenta solo un vincolo all'eseguitabilità del trattamento (ineseguitabile se $> 20\%$, e con riduzione arbitraria dell'attività se $> 10\%$).

La scintigrafia non è altro che una proiezione 2D della distribuzione di ^{99m}Tc -MAA nel corpo del paziente: in questo modo si ha una sovrapposizione dei tessuti sui vari piani assiali.

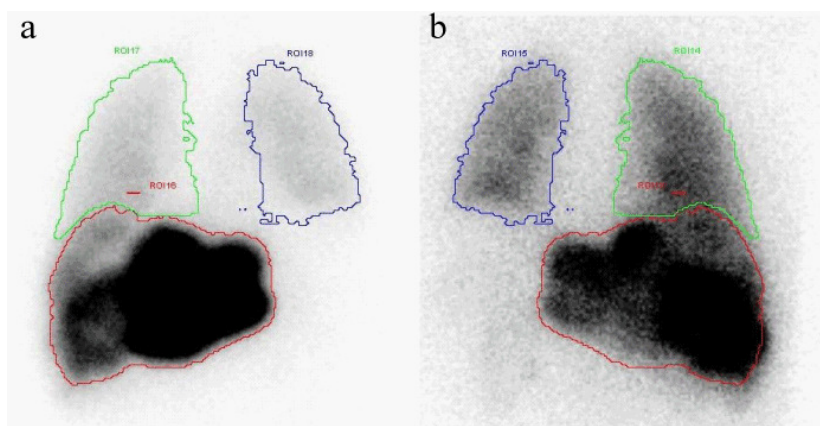


Figura 9.1: Scintigrafia planare anteriore(a) e posteriore (b) ottenuta nella fase diagnostica del trattamento in cui è presente un significativo shunt polmonare (19%) e le ROI utilizzate per la stima.

Operando in questo modo non è possibile determinare il reale valore di attività che raggiunge i polmoni, in quanto la captazione nella ROI polmonare potrebbe essere dovuta a strutture epatiche vicine (dato il basso range dei β^- questo non comporterebbe un problema per il paziente), e si potrebbero escludere dal trattamento pazienti che invece sarebbero idonei. Dal punto di vista del fegato invece si esclude completamente la distribuzione al suo interno.

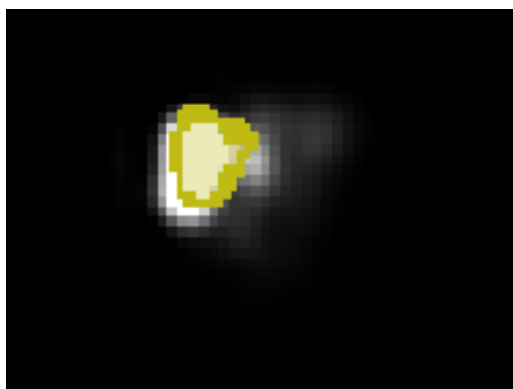


Figura 9.2: Esempio di buona distribuzione dell'attività rispetto alla lesione.



Figura 9.3: Esempio di cattiva distribuzione dell'attività rispetto alla lesione.

Confrontando le immagini 9.2 e 9.3, si vede come nel primo caso la distribuzione di attività sia quasi completamente all'interno della ROI della lesione, mentre nel secondo l'attività si distribuisce prevalentemente all'esterno. Un calcolo basato sull'attività presente nella sola regione captante non può essere considerato attendibile in quanto la distribuzione dell'attività stessa gioca un ruolo fondamentale.

I pazienti trattati con microsferi sono stati 46, ma per questo tipo di studio ne verranno utilizzati solo 16, i cui dati sono riportati nelle tabelle 9.1 e 9.2, divisi per tipologia di trattamento nel seguente modo:

- 3 pazienti trattati con SIR-Spheres[®] per colangio carcinoma;
- 7 pazienti trattati con SIR-Spheres[®] per epatocarcinoma (HCC);
- 6 pazienti trattati con TheraSphere[®] per HCC.

I motivi di esclusione sono stati:

- entrambi gli esami SPECT e PET sono stati svolti su tomografi diversi da quelli tarati in parte II;
- irreperibilità delle immagini mdc-CT;
- la coregistrazione delle CT non ha dato esito positivo;
- la captazione della lesione era troppo bassa (lesione al di fuori della zona captante);
- il trattamento è stato eseguito da meno di 4 mesi e pertanto non sono presenti dati sull'efficacia dello stesso.

9.1 Elaborazione delle immagini

Per raggiungere l'obiettivo prefissato, è stato necessario utilizzare una procedura di elaborazione dei dati non ancora applicata a questo tipo di trattamento, consistente nella coregistrazione e segmentazione di immagini mediche provenienti da varie modalità di acquisizione e nell'estrazione ed elaborazione dei dati così ottenuti.

9.1.1 Coregistrazione delle immagini

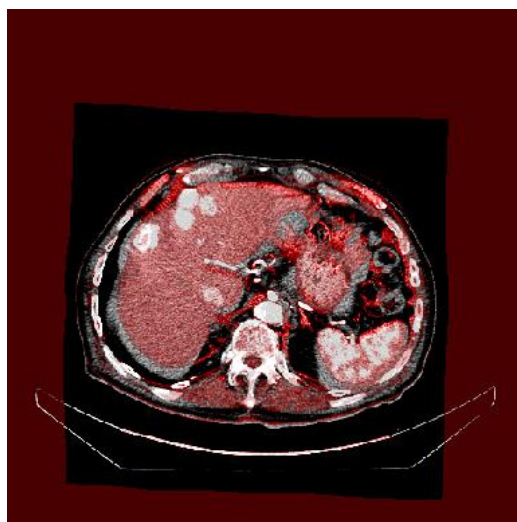
Una volta che il paziente selezionato per il trattamento esegue la SPECT-CT diagnostica con ^{99m}Tc -MAA, il fisico esegue la coregistrazione delle immagini CT relative a SPECT e mdc-CT. Si utilizza il pacchetto open source xMed-Con [22] per convertire la sequenza di immagini CT in un unico file: lo standard DICOM (Digital Imaging and COmmunications in Medicine) permette di lavorare con immagini provenienti da modalità di acquisizione diverse senza problemi di compatibilità. Una volta ottenuti i file 3D delle immagini si utilizza il pacchetto open source Elastix [15] per eseguire la coregistrazione. Elastix permette vari tipi di coregistrazione: sono state utilizzate la coregistrazione di tipo "affine" e quella di tipo "bSpline" in sequenza.

La coregistrazione di tipo "affine" consiste in una serie di operazioni geometriche che traslano, ruotano, riscaldano ed eventualmente tagliano l'immagine mobile, minimizzando la somma dei quadrati della differenza voxel a voxel tra l'immagine mobile, l'mdc-CT, e l'immagine fissa, la CT relativa alla SPECT-CT.

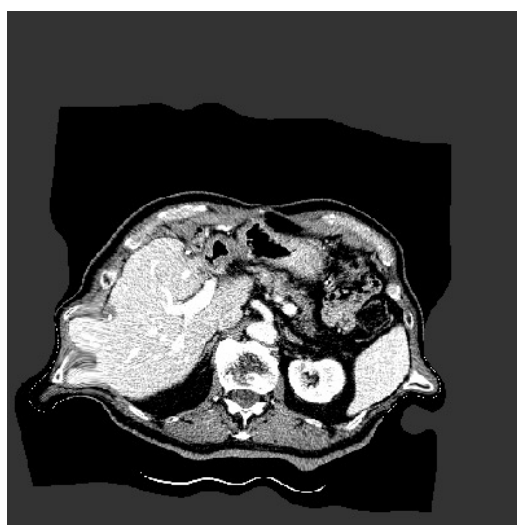
L'operazione di tipo "bSpline" invece non ha vincoli geometrici e punta direttamente alla minimizzazione della misura di differenza scelta. Per quanto più precisa rispetto all'"affine", quest'operazione potrebbe dare esiti imprevisti a causa di minimi non assoluti nella misura: per questo si è deciso di eseguire le operazioni in sequenza, in modo da utilizzare il risultato dell'"affine" come punto di partenza per la "bSpline".

Elastix utilizza un file di parametri molto complesso, la maggior parte dei quali è modificabile dall'utente in base al risultato che vuole ottenere. I tipi di coregistrazione necessari a perseguire lo scopo della tesi hanno nel parametro "MaximumStepLength" il loro punto critico: questo parametro è legato alla risoluzione delle immagini ed è espresso in mm. Nell'applicare la sequenza di operazioni di tipo "bSpline", si è visto che riducendo progressivamente questo parametro da 20 mm a 3, tra un'iterazione e la successiva, si raggiungeva un risultato migliore rispetto al lasciarlo invariato.

Nonostante questo, non sempre è possibile ottenere un risultato accettabile per motivi dipendenti dalla posizione del paziente nei 2 tipi di esame, come visibile in fig 9.4.



(a)



(b)

Figura 9.4: Nell'immagine (a) è possibile vedere un buon risultato di coregistrazione: l'immagine in grigio è la CT associata alla SPECT mentre quella in rosso è il risultato della coregistrazione con l'mdc-CT. Nell'immagine (b) si può vedere una coregistrazione non accettabile, causata dalla presenza delle braccia del paziente nell'immagine CT associata alla SPECT.

Per la coregistrazione di immagini CT associate all'esame PET-CT non è stato possibile utilizzare Elastix, perché le 2 risoluzioni sono molto diverse tra loro: si è ricorso ad un altro software opensource, Osirix [23].

Osirix utilizza un sistema di coregistrazione basato sulla minimizzazione di una misura della differenza tra le 2 immagini, avendo però come vincoli almeno 3 punti che un operatore identifica come comuni tra le immagini prese in esame: quest'operazione è effettuata in presenza di un medico radiodiagnosta che identifica da 20 a 30 strutture comuni su più slices delle tomografie e controlla personalmente la bontà della coregistrazione per valutare se cambiare alcuni punti per migliorare un risultato non soddisfacente.

9.1.2 Segmentazione delle immagini

Una volta ottenuta l'approvazione del medico radiodiagnosta al processo di coregistrazione, le immagini vengono segmentate per mezzo di ROI che individuano le lesioni ed, in alcuni casi, l'intero fegato del paziente in esame. Per far questo, è stato utilizzato il software opensource AMIDE [10].

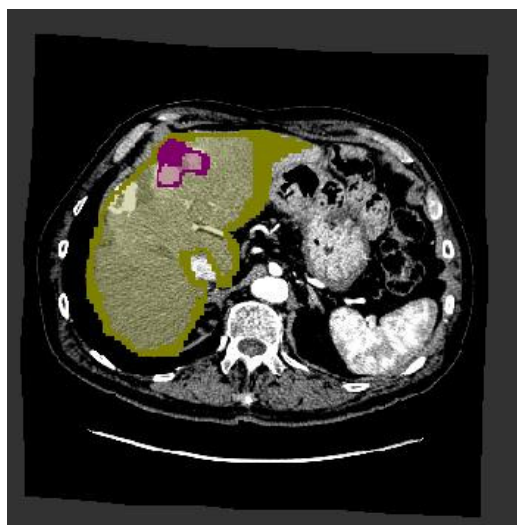


Figura 9.5: Esempio di segmentazione dell'immagine risultata dalla coregistrazione. Si possono notare la ROI relativa alla lesione, in magenta, e quella relativa all'intero fegato, in giallo.

A causa della differente risoluzione tra le immagini CT, contenenti l'informazione anatomica e quindi segmentate, e di medicina nucleare, contenenti l'informazione funzionale da cui estrarre i dati, alcuni voxel sul bordo delle ROI non vengono selezionati per intero e questo genera delle ambiguità nel calcolo della dose: AMIDE non fornisce apertamente l'algoritmo con cui

risolve questo problema, limitandosi ad indicare un valore di occupazione relativa del voxel, compreso tra 0 e 1.

9.1.3 Elaborazione dei dati

Il numero di voxel di una lesione varia da qualche decina a diverse centinaia, mentre per la parte sana del fegato si arriva a superare la decina di migliaia: è pertanto stato necessario scrivere un algoritmo di elaborazione dati, utilizzando il software open-source Octave [24].

Una volta ottenuti i dati dalle immagini, l'algoritmo permette di calcolare i valori di d_i , con i quali costruire i DVH.

Tale algoritmo ha permesso di stimare il peso dei voxel parzialmente considerati nella ROI risultando in una variazione del numero inferiore a quella stimata in sezione 6.1.1.

9.2 Calcolo del parametro α

Come visto nel capitolo precedente e nella prima parte di questo, il parametro α del modello lineare quadratico è di fondamentale importanza per la dosimetria predittiva, perché permette di ottenere la curva dell'UTCP e calcolare un valore di attività da somministrare.

Supponendo che tale parametro dipenda solo dal tipo di cellula e non dal paziente, l'equazione 8.3 può essere scritta, in termini della dose voxel per voxel, nel seguente modo:

$$N_f = N_0 \cdot \sum_i e^{-\alpha d_i} \quad (9.2)$$

dove N_0 è il numero di cellule presenti in un singolo voxel e N_f è il numero totale di cellule presenti alla fine della somministrazione della dose.

Sotto l'ipotesi di densità del tessuto epatico simile a quella dell'acqua sia per il tessuto sano che per quello neoplastico e considerando un volume unitario per cellula pari a $v_{cell} = 3.9 \cdot 10^{-9} cm^3$ [25], si può passare dalla formula 9.2 alla seguente:

$$m_f = m_0 \cdot \sum_i e^{-\alpha d_i} \quad (9.3)$$

dove $m_{0/f} = N_{0/f} \cdot v_{cell} \cdot \rho_{acqua}$ rappresentano rispettivamente la massa di un singolo voxel e la massa finale.

Considerando i valori di m_f presi dai follow-up dei pazienti, abbiamo risolto per via iterativa l'equazione 9.3, ottenendo:

	A_T (MBq)	m_i (g)	m_f (g)	α (Gy^{-1})
Colangio Carcinoma SIR-Spheres [®]				
1	887	83	25	0.04
2	400	101	38	0.36
HCC SIR-Spheres [®]				
3	480	49	1	0.06
4	1700	165	590	0.04
5	715	366	40	0.32
6	460	180	26	0.31
7	1030	320	72	0.67
8	1120	261	210	0.01
9	950	98	23	0.04
HCC TheraSphere [®]				
10	3094	244	14	0.60
11	1770	573	320	0.01
12	4017	43	15	0.01
13	1670	150	40	0.02
14	2940	13	1	0.49
15	3060	220	90	0.02

Tabella 9.1: Dati pazienti ottenuti tramite esame SPECT.

	A_T (MBq)	m_i (g)	m_f (g)	α (Gy^{-1})
Colangio Carcinoma SIR-Spheres [®]				
16	1140	4	2	0.01
HCC SIR-Spheres [®]				
3	480	45	1	0.43
6	460	200	26	0.03

Tabella 9.2: Dati pazienti ottenuti tramite esame PET.

Nelle tabelle 9.1 e 9.2, il valore m_i è la massa iniziale della lesione.

Prendendo media e deviazione standard dei valori di α si ottiene:

	α (Gy^{-1})	err
Colangio Carcinoma	0.20	0.23
HCC	0.22	0.22

Tabella 9.3: Valori di α_{medio} relativi a 9.1.

	α (Gy^{-1})	err
Colangio Carcinoma	0.01	
HCC	0.23	0.28

Tabella 9.4: Valori di α_{medio} relativi a 9.2.

A questo punto è possibile confrontare i valori di EUD, calcolati con un valore costante di $\alpha = 0.22Gy^{-1}$, e la dose media assorbita dalle lesioni dei pazienti presi in esame: dalle tabelle 9.5 e 9.6, è evidente la differenza tra questi 2 valori, a riprova del fatto che la dose media assorbita non è un buon indicatore di efficienza del trattamento.

A_T (MBq)	EUD (Gy)	DM(Gy)	errDM (Gy)	
Colangio Carcinoma SIR-Spheres [®]				
1	887	16.4	51	11
2	400	3.8	14	3
HCC SIR-Spheres [®]				
3	480	31	156	34
4	1700	12.2	45	10
5	715	9	32	7
6	460	7.3	36	8
7	1030	4.9	35	8
8	1120	15.9	65	14
9	950	15.2	126	28
HCC TheraSphere [®]				
10	3094	10.2	123	27
11	1770	12.8	163	36
12	4017	33	274	60
13	1670	12.5	140	31
14	2940	7.8	55	12
15	3060	10.4	162	36

Tabella 9.5: Dati relativi all'esame SPECT.

A_T (MBq)	EUD (Gy)	DM(Gy)	errDM (Gy)	
Colangio Carcinoma SIR-Spheres [®]				
16	1140	18.5	73	16
HCC SIR-Spheres [®]				
3	480	12.5	158	35
6	460	23.4	74	16

Tabella 9.6: Dati relativi all'esame PET.

Parte V

Conclusioni e commenti

Il valore di m_f è misurato dal medico radiologo su immagini mdc-CT di follow-up: a distanza di circa 1, 3, 6 e 9 mesi dalla data del trattamento il paziente ripete quest'esame per controllare la dimensione della lesione. L'equazione 9.3 non dipende dal tempo: non potendo prevedere in maniera precisa l'andamento temporale delle dimensioni della lesione utilizzeremo come valore di m_f il minimo ottenuto nei vari follow-up. In questo modo diamo una sottostima di α perché non è possibile conoscere il valore minimo del volume della lesione, cioè quello che porterebbe al risultato corretto in quanto i pazienti che rispondono positivamente al trattamento vengono molto spesso ritrattati senza aspettare che la terapia faccia interamente effetto (ovvero senza aspettare che il valore della massa della lesione raggiunga effettivamente il minimo prima di cominciare a ricrescere per effetto della proliferazione cellulare della lesione). Nonostante questo, il valore di α_{HCC} è compreso tra 0.1 ed 1 Gy^{-1} come proposto dall'AAPM (American Association of Physicists in Medicine) in [26].

Il basso numero di pazienti finora trattati ed il fatto che m_f non sia il più piccolo possibile non consentono un calcolo accurato del parametro α , il cui valore deve essere considerato attendibile come ordine di grandezza. Va comunque precisato che non sono presenti in letteratura studi riguardanti il calcolo di tale parametro e che il numero di pazienti utilizzato in studi statistici va da 1 a 5. Solo in pochissimi casi e per studi concernenti le curve di sopravvivenza si superano i 50 pazienti.

Si può notare che i pazienti 3 e 6 delle tabelle 9.1 e 9.2 presentano i rispettivi valori per α diversi per un ordine di grandezza nonostante le frazioni di attività siano vicine ad 1 (si tratta dei pazienti 1 e 2 del grafico 6.1): questo fatto apre una discussione sulla sovrapponibilità della fase diagnostica a quella terapeutica, tenendo conto, tra l'altro, che un lavoro in tal senso non è mai stato fatto e quindi nulla è presente in letteratura.

In 1.3, il valore della massa è dipendente dal tempo mentre nello svolgimento del lavoro si è utilizzato un valore della massa fisso durante il tempo di somministrazione dell'attività per 2 motivi:

- dai follow-up ad un mese dalla data del trattamento non si sono registrate riduzioni significative delle masse delle lesioni, al punto che non è stato possibile utilizzare tali dati, mentre il valore di attività si riduce al 10% dopo solo 9 giorni;
- per motivi radioprotezionistici non è possibile far eseguire al paziente il numero di esami mdc-CT necessari per seguire l'andamento temporale della dimensione della lesione.

Utilizzando il solo esame SPECT-CT per eseguire le valutazioni dosimetriche, si otterrebbe una velocizzazione delle procedure di medicina nucleare ed un incremento della precisione della valutazione degli shunt con gli organi a rischio con conseguenti vantaggi sia in termini di tempo che in termini economici.

Lo scopo di questo lavoro di tesi era quello di implementare una nuova metodologia dosimetrica per il trattamento di radioembolizzazione epatica con microsfere di ^{90}Y . Questa metodologia ha ottenuto il consenso dei medici, pertanto si è iniziato a trattare alcuni pazienti con valori di attività personalizzati, calcolati basandosi sulla fase diagnostica effettuata con l'iniezione dei ^{99m}Tc -MAA.

Il lavoro ha inoltre fornito dati e spunti per successive migliorie applicabili anche in altri trattamenti con problematiche di dosimetria 3D.

Bibliografia

- [1] <http://nucleardata.nuclear.lu.se/toi/nuclide.asp?iZA=390090> 0.1, 1.1
- [2] http://physics.nist.gov/cgi-bin/Star/e_table.pl 0.1
- [3] Selwyn R.G., Nickles R.J., Thomadsen B.R., DeWerd L.A., Micka J.A. *A new internal pair production branching ratio of ^{90}Y : the development of a non-destructive assay for ^{90}Y and ^{90}Sr* , *Appl Radiat Isot.* 2007 Mar;65(3):318-27. 0.1
- [4] Traino A.C., Marcatili S., Avigo C., Sollini M., Erba P.A., Mariani G., *Dosimetry for nonuniform activity distributions: a method for the calculation of 3D absorbed-dose distribution without the use of voxel S-values, point kernels, or Monte Carlo simulations*, *Med. Phys.* 2013 Apr;40(4):042505. doi: 10.1118/1.4794473. 0.1, IV, 6, 6.1
- [5] Laitano R.F., *Fondamenti di dosimetria delle radiazioni ionizzanti*, ed. ENEA 2011. 1, 4
- [6] <http://nucleardata.nuclear.lu.se/toi/nuclide.asp?iZA=430399> 1.1
- [7] IAEA TRS 398, *Adsorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy*, International Atomic Energy Agency, Vienna, 2000. 1.5
- [8] Bolch W.E. et al., *MIRD Pamphlet No. 17: The Dosimetry of Nonuniform Activity Distributions-Radionuclide S Values at the Voxel Level*, *J Nucl Med.* 1999;40:11S-36S. 1.5
- [9] Del Guerra A., *Ionizing Radiation Detector for Medical Imaging*, ed. World Scientific Publishing Co. Re. Ltd. 2004. 2.1.1, 2.1.1, 3, 6.2
- [10] <http://amide.sourceforge.net/> 2.2.1, 6.1.1, 9.1.2
- [11] <http://nucleardata.nuclear.lu.se/toi/nuclide.asp?iZA=90018> 3.2.1

- [12] *Terapia interna selettiva con microsfere marcate con ^{90}Y , Fisica in Medicina*, AIFM n. 2/2006 Aprile-Giugno. 5, 6.1.1, 9
- [13] http://www.therasphere.com/home_intl/index.asp 5
- [14] <http://www.sirtex.com/eu/> 5
- [15] <http://elastix.isi.uu.nl/> 6.1.1, 9.1.1
- [16] <http://www.doseinfo-radar.com/RADARphan.html> 6.1.1, 6.2
- [17] Gary Luxton, Paul J Keall and Christopher R King, *A new formula for normal tissue complication probability (NTCP) as a function of equivalent uniform dose (EUD)*, Phys. Med. Biol. 53 (2008) 23–36. 7, 8.1.2, 8.1.2, 8.1
- [18] Dawson A., Hillen T., *Derivation of the tumour control probability (TCP) from a cell cycle model*, Journal of Theoretical Medicine, June 22, 2006. 8.1.1
- [19] Lyman J.T., *Complication probability as assessed from dose–volume histograms*, Radiat. Res. 104,S13–9,1985. 8.1.2
- [20] Dawson LA, Normolle D, Balter JM, McGinn CJ, Lawrence TS, Ten Haken RK, *Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model*, Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002 Jul 15;53(4):810-21. 8.1.2, 8.1.2
- [21] Niemierko A., *Reporting and analyzing dose distributions: a concept of equivalent uniform dose*, Med. Phys. 24, 103–10, 1997. 8.1.2
- [22] <http://xmedcon.sourceforge.net/> 9.1.1
- [23] <http://www.osirix-viewer.com/> 9.1.1
- [24] <http://www.gnu.org/software/octave/> 9.1.3
- [25] Lodish H., Berk A., Zipursky S.L., Matsudaira P., Baltimore D., Darnell J.E., *Molecular Cell Biology (Fifth Edition)*, ed. W. H. Freeman and Company. New York, 2000, pp 10. 9.2
- [26] *The Use and QA of Biologically Related Models for Treatment Planning*, AAPM REPORT NO.166, 2012. V