

ISTITUTO NAZIONALE DI FISICA NUCLEARE

CONSIGLIO DIRETTIVO

DELIBERAZIONE N. 12100

Il Consiglio Direttivo dell'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, riunito in Roma nei giorni 24 e 25 novembre 2011 alla presenza di n. 31 dei suoi componenti su un totale di 33;

- premesso che, in base all'art. 2 del proprio Statuto, l'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare promuove, coordina ed effettua la ricerca scientifica nel campo della fisica nucleare, subnucleare, astroparticellare e delle interazioni fondamentali, nonché la ricerca e lo sviluppo tecnologico pertinenti all'attività in tali settori, prevedendo forme di sinergia con altri enti di ricerca e il mondo dell'impresa;
- premesso che, nel perseguimento della propria missione, l'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare promuove e partecipa a collaborazioni, stipula convenzioni e contratti in materia di studio, ricerca e servizi con enti, società ed imprese pubbliche e private, promuove e provvede alla formazione scientifica e alla diffusione della cultura nei settori istituzionali anche in collaborazione con le Università;
- premesso che nello svolgimento della sua attività istituzionale, l'INFN ha sviluppato conoscenze, competenze e tecnologie che possono trovare applicazione anche in altri settori e in particolare in quello medicale settore nel quale ha istituito il Progetto Strategico INFN-MED che promuove, coordina e controlla le attività prossime ad una applicazione in medicina a partire da iniziative portate avanti dalle Commissioni Scientifiche Nazionali;
- premesso che l'Università Cattolica del Sacro Cuore, in base all'art. 1 del proprio Statuto, contribuisce allo sviluppo degli studi, della ricerca scientifica e alla preparazione dei giovani alla ricerca, all'insegnamento, agli uffici pubblici e privati e alle professioni libere e, nel perseguimento dei propri fini istituzionali, fornisce il proprio apporto qualificato anche allo sviluppo della ricerca applicata, dell'innovazione tecnologica e organizzativa;
- premesso che, nell'ambito del progetto strategico INFN MED, l'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare e l'Università Cattolica del Sacro Cuore hanno attuato un progetto di ricerca denominato DISO, avente ad oggetto la verifica sperimentale di modelli di ricostruzione di dose in paziente e la realizzazione di moduli di calcolo computerizzato per la ricostruzione in tempo reale della Dose nel punto di ISOCentro del trattamento radioterapico, utilizzando fasci di raggi x conformati;

- considerato l'interesse dell'INFN e dell'Università di Pisa a proteggere l'invenzione mediante il deposito di una domanda di brevetto ed a regolare, con apposito accordo, le rispettive quote di proprietà intellettuale nonché le modalità d'uso e di sfruttamento patrimoniale dell'invenzione stessa;
- preso atto del parere favorevole espresso dal Comitato Nazionale per il Trasferimento Tecnologico nella riunione del 9 marzo 2011;
- premesso che gli oneri a carico dell'Istituto derivanti dall'approvazione dello schema di "Accordo per la gestione, l'utilizzo e lo sfruttamento patrimoniale dell'invenzione dal titolo Crescita di fibre di silicio monocristallino", consistono nella partecipazione, nella misura del 50%, alle spese necessarie al deposito della domanda di brevetto valutate in complessive € 1.400,00, oltre IVA;
- vista la nota del Direttore della Sezione di Pisa del 4 novembre 2011 prot. n. 1402;
- su proposta della Giunta Esecutiva;
- in data 25 novembre 2011 con voti favorevoli n. 31;

#### DELIBERA

- 1) Di approvare lo schema di "Accordo per la gestione, l'utilizzo e lo sfruttamento patrimoniale dell'invenzione dal titolo Crescita di fibre di silicio monocristallino" tra l'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare e l'Università di Pisa, allegato alla presente deliberazione. Il Presidente, o persona da lui delegata, è autorizzato a negoziarlo e sottoscriverlo.
- 2) Di autorizzare il Presidente, o persona da lui delegata, a esercitare i diritti e le facoltà derivanti dallo schema di Accordo di cui al precedente numero 1.
- 3) Gli oneri finanziari derivanti all'Istituto, pari ad € 700,00 oltre IVA, (settecento/00), trovano copertura con i finanziamenti iscritti al capitolo 142610 del Bilancio 2011 dell'Istituto.

## CONVENZIONE

### TRA

Istituto Nazionale di Fisica Nucleare con sede in Frascati, Via Enrico Fermi n. 40, in persona del suo Presidente p.t....., a ciò autorizzato con deliberazione del Consiglio Direttivo n..... del..... (di seguito INFN)

### E

Università Cattolica del Sacro Cuore, con sede in Largo F. Vito 1, 00168 Roma P.I e C.F. 02133120150 in persona del Direttore di sede, ....., (di seguito UCSC)

### PREMESSO CHE

- l'INFN, in base all'art. 2 del proprio Statuto, promuove, coordina ed effettua la ricerca scientifica nel campo della fisica nucleare, subnucleare, astroparticellare e delle interazioni fondamentali, nonché la ricerca e lo sviluppo tecnologico pertinenti all'attività in tali settori, prevedendo forme di sinergia con altri Enti di ricerca e il mondo dell'impresa;
  - l'INFN, nel perseguimento della propria missione, promuove e partecipa a collaborazioni, stipula convenzioni e contratti in materia di studio, ricerca e servizi con enti, società ed imprese pubbliche e private, promuove e provvede alla formazione scientifica e alla diffusione della cultura nei settori istituzionali anche in collaborazione con le Università;
  - l'UCSC, in base all'art. 1 del proprio Statuto, contribuisce allo sviluppo degli studi, della ricerca scientifica e alla preparazione dei giovani alla ricerca, all'insegnamento, agli uffici pubblici e privati e alle professioni libere;
  - l'UCSC, nel perseguimento dei propri fini istituzionali, fornisce il proprio apporto qualificato anche allo sviluppo della ricerca applicata, dell'innovazione tecnologica e organizzativa e, a tal fine, può stipulare contratti e convenzioni per attività di ricerca, di consulenza professionale e di servizio a favore di terzi;
  - le Parti, nell'ambito del progetto strategico INFN MED, hanno attuato un progetto di ricerca denominato DISO, avente ad oggetto la verifica sperimentale di modelli di ricostruzione di dose in paziente e la realizzazione di moduli di calcolo computerizzato per la ricostruzione in tempo reale della Dose nel punto di ISOcentro del trattamento radioterapico, utilizzando fasci di raggi x conformati;
  - è interesse delle Parti regolamentare i reciproci rapporti per la migliore realizzazione del suddetto progetto;
- Tutto quanto sopra premesso, le Parti convengono e stipulano quanto segue:

## **Art. 1 – Premessa e Allegati**

1.1 Le premesse e l'Allegato tecnico fanno parte integrante e sostanziale della presente Convenzione.

## **Art. 2 – Oggetto**

2.1 INFN e UCSC con la presente Convenzione definiscono una collaborazione avente ad oggetto la realizzazione del progetto DISO, relativo ad attività di studio, ricerca, e sviluppo di procedure di ricostruzione dosimetrica in paziente facendo uso di sistemi portali "Electronic Portal Imaging Device" (EPID), come meglio indicato nell'Allegato tecnico alla presente Convenzione.

2.2 L'esecuzione della presente Convenzione è affidata, per quanto riguarda l'INFN al Dott.....e, per quanto riguarda UCSC al prof. Angelo Piermattei; eventuali cambi dei nominativi suddetti potranno essere apportati con scambio di corrispondenza.

## **Art. 3 – Impegni delle Parti**

3.1 INFN, compatibilmente con le attività di ricerca programmate e/o in corso e previo assenso del Direttore della Struttura ospitante, metterà a disposizione il personale, le attrezzature, i servizi, le conoscenze e le competenze scientifico-tecnologiche di cui dispone, necessarie per lo svolgimento dell'attività di ricerca oggetto della presente Convenzione.

3.2 UCSC, compatibilmente con le attività di ricerca programmate e/o in corso e previo assenso della Facoltà di Medicina e Chirurgia interessata, metterà a disposizione il personale, le attrezzature, i servizi, le conoscenze e le competenze scientifico-tecnologiche di cui dispone, necessarie per lo svolgimento dell'attività di ricerca oggetto della presente Convenzione.

3.3 Le risorse finanziarie necessarie alla realizzazione delle attività di cui all'Allegato Tecnico, saranno rese disponibili dalle Parti secondo le rispettive procedure interne e in relazione alle ordinarie procedure di programmazione scientifica.

## **Art. 4 – Accesso ai rispettivi locali**

4.1 Le Parti si concedono reciproca autorizzazione ad accedere ai rispettivi locali e laboratori al solo ed esclusivo fine di partecipare alle attività di ricerca di cui alla presente Convenzione.

4.2 Il personale di una Parte che si rechi presso i Laboratori e/o Centri dell'altra è tenuto al rispetto dei regolamenti sanitari e di sicurezza in vigore presso la Parte ospitante.

## **Art. 5 – Diritti di proprietà intellettuale**

5.1 Ciascuna Parte rimane esclusiva proprietaria delle conoscenze e del Know how di cui dispone, che mette gratuitamente a disposizione dell'altra Parte al solo ed esclusivo fine dello svolgimento delle attività oggetto della presente Convenzione.

5.2 I risultati ottenuti nell'ambito delle attività oggetto della presente Convenzione sono di proprietà congiunta delle Parti, in ragione del contributo di risorse apportato da ciascuna.

5.3 Qualora i risultati della ricerca fossero suscettibili di sviluppo industriale o commerciale, le Parti si riservano di definire in apposito accordo il regime da adottare per la protezione dei relativi diritti di proprietà intellettuale e per il loro sfruttamento economico.

## **Art. 6 – Riservatezza**

6.1 Sono soggette a riservatezza, e come tali non potranno essere pubblicate né divulgate in alcun modo, tutte le informazioni disvelate da ciascuna Parte all'altra Parte per lo svolgimento delle attività previste dalla Convenzione e che vengano espressamente indicate come "riservate" o "confidenziali" dalla Parte rivelante.

6.2 In ogni caso, non potranno venire considerate riservate le informazioni che siano già di pubblico dominio al momento della loro comunicazione, o che lo diventino successivamente, senza che la Parte che le ha ricevute abbia violato la presente Convenzione.

6.3 L'obbligo di riservatezza di cui sopra dovrà essere osservato nel corso della durata della presente Convenzione e per cinque anni dalla scadenza o cessazione per qualunque causa della stessa.

6.4 Il personale delle Parti che viene coinvolto nelle attività oggetto della presente Convenzione sarà direttamente ed esclusivamente responsabile, nei confronti della propria Parte, nonché dell'altra Parte, per eventuali violazioni degli obblighi di segretezza di cui al presente articolo.

6.5 A tal fine, ciascuna Parte è tenuta ad acquisire dal rispettivo personale dipendente, prima di essere coinvolto nelle attività, una apposita dichiarazione di impegno alla riservatezza con riferimento alle attività oggetto della presente Convenzione.

6.6 Le Parti, altresì, considereranno come confidenziali tutti i risultati dell'attività di collaborazione scientifica di cui trattasi e conseguenti allo scambio di informazioni riservate di cui ai commi precedenti.

## **Art. 7 – Pubblicazioni**

7.1 I risultati ottenuti nell'ambito delle attività oggetto della Convenzione non potranno essere comunicati a terzi né oggetto di pubblicazione ad opera di una Parte senza il previo consenso scritto dell'altra.

7.2 Ciascuna Parte si impegna a menzionare l'altra come partner in collaborazione con il quale è stata svolta l'attività di ricerca di cui alla presente Convenzione in ogni pubblicazione, convegno, workshop, conferenza e simili.

## **Art. 8 – Sicurezza sui luoghi di lavoro**

8.1 INFN e UCSC assicurano e garantiscono la conformità alla normativa in tema di sicurezza individuale e collettiva sui luoghi di lavoro dei locali e delle attrezzature messi reciprocamente a disposizione e provvederanno autonomamente alle necessarie coperture assicurative per il proprio personale.

## **Art. 9 – Trattamenti clinici**

9.1 UCSC è diretta ed esclusiva responsabile per le attività cliniche e per gli eventuali trattamenti sanitari che saranno effettuati nello svolgimento delle attività previste dalla presente Convenzione e, pertanto, si impegna a tenere indenne INFN da qualunque richiesta da chiunque avanzata e avente ragione, titolo o causa comunque connessa con i predetti trattamenti impegnandosi altresì ad assicurare gli ulteriori adempimenti di legge e regolamentari connessi a tali trattamenti e alla richiesta delle autorizzazioni eventualmente necessarie.

## **Art. 10 – Privacy**

10.1 Ai sensi del D.Lgs 30 giugno 2003, n. 196, le Parti dichiarano di essere reciprocamente informate che i dati forniti o comunque raccolti, anche verbalmente, in relazione alla presente Convenzione saranno trattati in modo lecito e secondo correttezza esclusivamente per il raggiungimento delle finalità di cui alla presente Convenzione, nonché per quelle previste dalla legge e dai regolamenti e connesse alla stipula della stessa. Le Parti dichiarano, inoltre, di garantire reciprocamente l'esercizio dei diritti di cui all'art. 7 del D.Lgs n. 196/03 e di essere consapevoli che il mancato conferimento dei dati potrà comportare l'impossibilità di dare esecuzione alla Convenzione. Titolari del trattamento sono le Parti come sopra individuate, denominate e domiciliate.

### **Art. 11 – Durata e recesso**

11.1 La presente Convenzione ha la durata di 3 anni a decorrere dalla stipula. Al termine di tale periodo, le Parti procederanno ad una valutazione dei risultati conseguiti e delle ulteriori attività di ricerca realizzabili, allo scopo di prorogare eventualmente la durata della stessa.

11.2 Le Parti, qualora i risultati fossero tali da sconsigliarne il proseguimento, potranno consensualmente risolvere la presente Convenzione.

### **Art. 12 – Foro competente**

12.1 Qualsiasi controversia derivante dall'interpretazione o esecuzione della presente Convenzione dovrà essere risolta amichevolmente dalle Parti. In caso di mancata soluzione, sarà competente in via esclusiva il foro di Roma.

### **Art. 13 – Originali**

13.1 La presente Convenzione è redatta in tre originali, uno per Parte, e sarà sottoposta a registrazione solo in caso d'uso, a cura e spese della Parte interessata.

Per l'Università Cattolica del Sacro Cuore  
Il Direttore di Sede

\_\_\_\_\_

Per l'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare  
Il Presidente p.t.

\_\_\_\_\_

**ALLEGATO TECNICO**

Verifica sperimentale di modelli di ricostruzione di dose in paziente e realizzazione di moduli generalizzati di calcolo computerizzato per la ricostruzione in tempo reale della Dose nel punto di ISOcentro (DISO) del trattamento radioterapico utilizzando fasci di raggi x conformati.

## INTRODUZIONE

La letteratura scientifica internazionale in tema di tecniche radioterapiche più avanzate sollecita costantemente l'uso di procedure di controllo della dose all'interno della neoplasia.

Tali procedure conosciute con il termine di "dosimetria in-vivo" hanno lo scopo di verificare durante il trattamento che i controlli di qualità del complesso sistema di "Quality Assurance" radioterapico, siano stati regolarmente effettuati. Tuttavia inconvenienti di varia natura, che vanno dal non corretto funzionamento delle apparecchiature al non accurato set-up del paziente dovuto anche a cambiamenti morfologici dei tessuti, possono vanificare l'accuratezza del trattamento ed aumentare la tossicità agli organi critici limitrofi.

Va comunque sottolineato che una procedura di controllo di dose in-vivo deve presentare elevate caratteristiche di praticità ed accuratezza. Quando si parla di praticità si intende, facilità di utilizzo e rapidità nel conseguimento dei risultati, quindi la procedura deve prevedere il controllo in tempo reale, in modo che in caso di discordanze dosimetriche, lo staff medico fisico e tecnico possano analizzare e programmare le correzioni più idonee da adottare per le successive frazioni di terapia. Per quanto riguarda l'accuratezza dosimetrica della procedura questa dovrà essere entro il 5%.

Un dispositivo elettronico idoneo per queste tecniche di controllo dosimetrico è oggi offerto dal "Electronic Portal Imaging Device" (EPID) in grado di rilevare la radiazione fotonica trasmessa oltre il paziente a seguito di un trattamento radioterapico.

E' importante sottolineare come gli EPID siano stati realizzati, fino ad oggi, con l'obiettivo di fornire immagini portali, utili a migliorare la riproducibilità della centratura del volume bersaglio nelle varie fasi del trattamento. Comunque solo i più recenti EPID al silicio amorfo, aSi EPID,

(costituiti da matrici di fotodiodi di dimensione tra  $0.4 \times 0.4 \text{ mm}^2$  e  $0.8 \times 0.8 \text{ mm}^2$ ) sono oggi in grado di presentare anche caratteristiche dosimetriche soddisfacenti.

Il presente progetto si inserisce quindi nell'ambito delle ricerche per l'ottimizzazione e sviluppo di sistemi elettronici portali, che da una parte possano offrire immagini di qualità e dall'altra possano offrire anche elevate caratteristiche dosimetriche utili alla ottimizzazione delle procedure di ricostruzione di dose in paziente.

Va ricordato come le tecniche radioterapiche oggi utilizzate siano fortemente diversificate a secondo della modalità di impiego dei fasci. Si parla infatti di:

- 1) campi conformati erogati con tecniche statiche (3D-CRT, Three Dimensional-Conformal Radiotherapy);
- 2) campi conformati erogati con tecniche dinamiche, ottenuti ruotando la testata del linac (DCAT, Dinamic Conformal Arc Therapy );
- 3) campi conformati che seguono il movimento del target durante la fase respiratoria del paziente (4D-RT, Four Dimensional Radiaton Therapy);
- 4) campi conformati e modulati in intensità che utilizzano ratei di fluenza fotonica variabile (IMRT, Intensity Modulated Radiation Therapy).

Tutte queste tecniche necessiterebbero del costante monitoraggio dosimetrico in presenza del paziente. Scopo del progetto è quello di sviluppare procedure di ricostruzione dosimetrica in paziente facendo uso di sistemi portali EPID.

Attualmente alcuni sistemi EPID sono utilizzati per controllare in fase pre-trattamento (quindi in assenza di paziente) l'accordo tra fluenze fotoniche erogate e quelle pianificate dal sistema di calcolo computerizzato per piani di trattamento (TPS). Comunque è opinione diffusa tra i fisici operanti in questo settore che i controlli dosimetrici debbano essere realizzati in presenza del paziente e quindi durante il trattamento.

Infine negli ultimi anni alcune ditte (non nazionali) che operano nel settore della strumentazione dosimetrica, hanno manifestato interesse per i metodi di ricostruzione dosimetrica in vivo.

Recentemente sono stati presentati al livello commerciale alcuni sistemi per la ricostruzione di dose in paziente. Alcuni presentano costi elevatissimi e richiedono tempi di esecuzione e di analisi dei dati non adeguate alle attività di un reparto di radioterapia. In realtà in alcuni centri radioterapici si fa uso di procedure che sono il risultato di ricerche locali. In altre parole nessuno dei metodi di ricostruzione della dose è in grado, oggi, di offrire quelle caratteristiche di accuratezza e praticità d'uso richieste da un centro radioterapico ospedaliero.

### **PRIMA FASE DEL PROGETTO E BASI DI PARTENZA**

In riferimento alle tecniche che fanno uso di campi altamente conformati erogati con tecniche statiche 3D-CRT (che rappresentano circa il 80% delle tecniche radioterapiche oggi realizzate con fasci di fotoni) il progetto prevede in una prima fase la ricostruzione di dose isocentrica, DISO, ed in particolare lo sviluppo di una procedura generalizzata per la ricostruzione della dose nel punto di isocentro del trattamento con fasci 3D-CRT statici di raggi x erogati dai linac delle ditte Varian, Elekta e Siemens ed equipaggiati con sistemi portali aSi EPID.

Per le tecniche radioterapiche con fasci conformati statici 3D-CRT il progetto prevede l'uso di funzioni di correlazione ottenute dal rapporto tra i segnali di transito misurati dai sistemi portali al silicio amorfo, aSi EPID, e le dosi misurate a metà spessore di fantocci solidi acqua equivalenti (simulanti il paziente), lungo l'asse centrale del fascio. L'accuratezza della ricostruzione dosimetrica è stata testata in studi pilota, per tecniche 3D-CRT per tumori del capo, del torace, della pelvi e della mammella ed i livelli di accuratezza del metodo sono risultati essere compresi tra il 4% e 5% in funzione del tipo di distretto anatomico interessato.

Tuttavia tale procedura, come d'altra parte anche altre procedure riportate in letteratura, richiede ai fisici operanti negli ospedali un notevole carico di lavoro sia per le misure di implementazione del metodo (mediante misure dosimetriche con fantocci che prevedono un tempo di circa 30 ore per linac) e sia per l'analisi dei segnali dagli EPID per la ricostruzione della dose in paziente (che

attualmente prevede circa 20 minuti per paziente). Tali tempistiche sono l'elemento di scoraggiamento per l'uso di tali metodi dosimetrici di controllo.

La procedura generalizzata proposta dal progetto eviterebbe le misure per l'implementazione del metodo presso il centro ospedaliero. In allegato A è riportato il modello dosimetrico sviluppato per la realizzazione della procedura generalizzata di ricostruzione della dose isocentrica implementata con fasci di tre differenti linac.

In questa prima fase del progetto sarà necessario sviluppare misure dosimetriche presso alcuni centri che fanno uso di fasci di diversa qualità, generati da linac equipaggiati con sistemi aSi EPID. La metodica sperimentale che si intende adottare permetterà di verificare l'accuratezza dosimetrica del modello di ricostruzione di dose anche per fasci di fotoni non modulati e modulati in fluenza con filtri a cuneo prodotti da qualsiasi tipo di linac.

Al fine di ottenere il confronto dosimetrico in tempo reale (3 o 4 minuti dopo il termine dell'intera frazione radioterapica giornaliera) si intende sviluppare un software che possa interfacciarsi con i software utilizzati in un reparto di Radioterapia per il controllo e la gestione delle informazioni. Di norma la gestione di tutte le informazioni all'interno di un reparto di Radioterapia è effettuata per mezzo di software dedicati e chiusi. Questi software sfruttano la rete LAN (Local Area Network) dell'ospedale, utilizzano il protocollo TCP/IP e sono conosciuti con il nome generico di sistemi "record and verify" (R&V). Il recupero, da parte dell'utente, delle informazioni presenti all'interno di questi sistemi, è reso possibile in generale, utilizzando i formati standard per l'esportazione delle informazioni stesse. In radioterapia questi formati standard sono rappresentati dai formati DICOM (Digital Imaging and COmmunications in Medicine) e DICOM-RT (Digital Imaging and COmmunications in Medicine - RadioTherapy). Il primo viene utilizzato per la trasmissione delle immagini (prodotte dalla TAC e dell'EPID) mentre il secondo è utilizzato per la trasmissione di tutte le informazioni concernenti il piano di trattamento radioterapico prodotto dal TPS.

In allegato B è riportata l'architettura della procedura software generalizzata che si interfacerà con i sistemi R&V.

Il confronto tra il valore di dose  $D_{iso}$  ricostruita, e quella calcolata  $D_{iso,TPS}$  dal TPS, sarà visualizzato sullo schermo di un computer al termine di ogni seduta radioterapica al fine di verificarne l'accuratezza entro i livelli di tolleranza fissati. La procedura sarà in grado di fornire confronti tra profili di segnale o matrici di segnale EPID al fine di ottenere informazioni relative alla riproducibilità dell'irraggiamento anche fuori dell'asse centrale del fascio. I risultati ottenuti saranno poi archiviati per una analisi dettagliata degli errori dosimetrici individuati e delle cause che li hanno generati.

In conclusione il metodo permetterà di ottenere dopo 3 o 4 minuti dalla fine del trattamento, la ricostruzione della dose all'isocentro con un'accuratezza del 5%. Inoltre le misure in fantoccio per l'implementazione del metodo presso il centro saranno del tutto evitate.

Il livello di accuratezza della ricostruzione dosimetrica raggiungibile, la riduzione dei tempi di implementazione del metodo e la possibilità di ottenere il risultato in tempo reale sono gli elementi caratterizzanti della procedura generalizzata qui proposta.

Una volta realizzata la procedura dosimetrica generalizzata, è previsto che 8 centri di Radioterapia potranno verificare l'efficacia dei controlli in tempo reale effettuati presso 11 linac per un totale di circa 70 fasci radioterapici modulati e non modulati con filtri a cuneo. Se la procedura si dimostrerà pratica ed accurata sarà possibile prevedere un'ampia diffusione del metodo anche in centri fuori dei confini nazionali.

Tra i possibili sviluppi del metodo è da evidenziare quello relativo ai controlli dosimetrici effettuati sul tumore polmonare. Sarà possibile avviare uno studio dedicato per la verifica dell'efficacia del metodo nella tempestiva ri-pianificazione del trattamento, con l'obiettivo di aumentare la dose al residuo di malattia e ridurre la tossicità agli organi sani limitrofi.

## SVILUPPO DEL PROGETTO DISO PER TECNICHE PIU' COMPLESSE

I risultati ottenuti dalla prima fase del progetto daranno indicazioni utili allo sviluppo di ulteriori modelli di ricostruzione di dose per quelle tecniche radioterapiche più complesse (citate nell'Introduzione) ed utilizzanti:

- campi conformati erogati con tecniche dinamiche (DCAT);
- campi che seguono il movimento del target durante la respirazione del paziente (4D-RT);
- campi modulati in fluenza (IMRT).

Le tecniche DCAT prevedono in alcuni casi frazionamenti di dose in un numero limitato di sessioni, il che comporta la necessità di assicurare nelle poche frazioni del trattamento un elevato livello di accuratezza dosimetrica.

Le tecniche 4D-RT, sono state sviluppate per tener conto del movimento degli organi dovuto alla respirazione del paziente. Lo spostamento geometrico del bersaglio comporta la perdita della corretta balistica del fascio radiante. Alcuni metodi sono stati recentemente proposti per assicurare la riproducibilità della posizione del bersaglio. Uno di questi, ad esempio, utilizza il blocco respiratorio del paziente programmato in base al volume di aria inalata. Questo metodo (come altri) non assicura sempre un'ottima riproducibilità della posizione del tumore a causa della scarsa riproducibilità delle fasi respiratorie di questi pazienti portatori di una patologia polmonare. In questo caso il metodo di ricostruzione dosimetrica permetterebbe di controllare la riproducibilità dell'irraggiamento.

Per le tecniche IMRT, usate essenzialmente nelle terapie dei tumori del distretto testa-collo, è necessario estendere il controllo dosimetrico sull'intero piano passante per l'isocentro del trattamento.

Comunque, per le tre tecniche qui richiamate è stato possibile approfondire la problematica della ricostruzione di dose per tecniche dinamiche utilizzando i segnali in corrente ottenuti da camere a ionizzazione poste sugli EPID.

Questa fase del progetto prevede lo studio delle modalità di acquisizione dei segnali EPID, non più integrati sull'intero trattamento ma ottenuti durante l'erogazione del fascio radiante. Alcuni sistemi portali sono in grado oggi di registrare fino a 3 immagini per secondo rendendo quindi possibile il monitoraggio dosimetrico durante l'intera erogazione dinamica del fascio.

Per quanto riguarda l'IMRT si prevede lo sviluppo di un metodo generalizzato con caratteristiche simili a DISO ma che possa prevedere la ricostruzione della dose anche fuori dell'asse centrale.

Pertanto in questa seconda fase del progetto sono previsti una serie di esperimenti condotti con diversi fasci radioterapici incidenti su fantocci omogenei acqua equivalenti e fantocci disomogenei (cioè contenenti materiali che simulano l'assorbimento di dose anche in tessuti differenti da quello muscolare, come il polmone) al fine di verificare l'accuratezza del modello generalizzato di ricostruzione dosimetrica al di fuori dell'asse centrale del fascio e durante la fase di irraggiamento dinamico.

In altre parole, l'idea di tarare i segnali EPID con una modalità simile a quella riportata in allegato A, ed identificando opportuni rapporti di correlazione tra segnale portale e dose in fantoccio (che saranno ora funzione non solo dell'indice di qualità TPR del fascio ma anche della distanza dall'asse centrale del fascio) renderà possibile la verifica dell'accuratezza del modello di ricostruzione dosimetrica basato sulle misure di fluensa fotonica ottenuta dagli EPID anche per la ricostruzione di dose per fasci più complessi.

Inoltre, i tempi di presentazione dei risultati potranno mantenersi entro qualche minuto, cioè in un intervallo di tempo accettabile nell'ambito delle attività di un centro radioterapico utilizzando software in grado di interagire con i sistemi R&V.

Anche per questo problema il gruppo di ricerca ha le competenze adeguate circa il funzionamento dei vari sistemi R&V. I software da realizzare dovranno essere anche qui generalizzati ed in grado di poter utilizzare le informazioni dalle tre unità: TAC, TPS ed EPID in modo rapido ed efficace.

In conclusione, va ribadito come le misure sperimentali che si intendono programmare e la realizzazione dei software dedicati, si inseriscono nell'ambito di una attività di ricerca finalizzata

alla ottimizzazione dell'impiego degli EPID nel campo della ricostruzione dosimetrica in paziente durante il trattamento.

### ALLEGATO A

I proponenti il progetto DISO hanno preliminarmente sviluppato una fase di fattibilità realizzando la caratterizzazione dosimetrica di 8 fasci di raggi x e dei relativi sistemi aSi EPID operanti in tre differenti centri radioterapici (tabella 1A). La procedura generalizzata di ricostruzione dosimetrica, si è basata su misure di dose sull'asse centrale del fascio a metà spessore di un fantoccio di acqua solida (FAS), un RMI model 457 della Gammex, e misure di segnali di transito per mezzo degli aSi EPID posizionati sotto il FAS a distanze fisse.

Linac	Clinac 2100 Varian					Elekta Precise					Siemens Oncor	
Potenziale nominale (MV)	6	10	15			6	10	15			6	15
TPR <sub>20,10</sub>	0,666	0,736	0,764			0,687	0,727	0,760			0,671	0,760
Rateo UM/min	100	200	300	<u>400</u>	600	80	160	240	320	<u>400</u>	50	<u>200</u>
aSi EPID risoluzione pitch (µm)	aS1000 1024×768 392					XRD 1640 AL5 1024×1024 400					OptiVue 1000ST 512×512 800	

Tabella 1A

Alcune caratteristiche geometriche e dosimetriche dei sistemi portali aSi-EPID e dei fasci forniti dai linac di recente realizzazione da parte di Varian, Elekta and Siemens. I ratei delle UM utilizzati nella pratica clinica sono sottolineati in tabella.

Le misure sono state eseguite erogando 100 UM con i ratei di UM/min riportati in tabella 1A, ed irraggiando differenti FAS di spessore,  $w= 10, 22, 30, 42$  cm, con differenti campi quadrati di lato 4, 8, 10, 12, 16, 20 cm mediante fasci di raggi x caratterizzati dall'indice di qualità TPR<sub>20,10</sub> d'ora in avanti denominato TPR.

Per tener conto della diversa modalità di taratura delle unità monitor (UM) dei fasci, adottata presso i centri, un fattore di taratura del fascio,  $k_0$ , è stato definito dal rapporto:

$$k_0 = D_{\text{DSA}}^0 / D_{\text{DSA}} \quad (1)$$

dove  $D_{\text{DSA}}^0 = 1 \text{cGy/UM}$  è la dose per UM alla distanza sorgente asse di rotazione (DSA) coincidente con la profondità di riferimento,  $d_{\text{ref}} = 10 \text{cm}$  in fantoccio d'acqua per un campo  $10 \times 10 \text{ cm}^2$ , e  $D_{\text{DSA}}$  è la dose misurata presso il centro nelle stesse condizioni. In questo modo le dosi a metà spessore  $D(\text{TPR}, w, L)$  in Gy/UM ottenute con differenti fasci sono state normalizzate:

$$D^0(\text{TPR}, w, L) = D(\text{TPR}, w, L) \cdot k_0 \quad (2)$$

in modo da risultare indipendenti dalla modalità di taratura delle UM adottata presso i centri.

Per quanto riguarda gli EPID dei centri, le immagini DICOM sono state ottenute alla stessa distanza EPID-sorgente,  $\text{DES} = 159 \text{ cm}$ . In particolare il segnale è stato ottenuto dal valor medio dei pixel contenuti in un' area  $4 \times 4 \text{ mm}^2$  intorno all'asse centrale del fascio. Queste misure sono state realizzate in presenza del FAS di spessore  $22 \text{cm}$  con un campo  $10 \times 10 \text{cm}^2$  alla DSA. La stabilità di tale segnale per un lungo periodo (circa 6 mesi) in termini di unità arbitrarie (u a) per UM (ua/UM) ha permesso di determinare un valore di segnale di transito di riferimento  $s_{t,r}$  con una variazione di  $1,5\%$  (2SD). La taratura degli EPID è stata quindi realizzata determinando per ogni EPID e per ogni fascio, i fattori di taratura,  $k_s$ , in termini di 1 unità di calibrazione (UC) per ogni valore di  $s_{t,r}$ :

$$k_s = 1 / s_{t,r} \quad (3)$$

Quindi il segnale di transito  $s_t(\text{TPR}, w, L)$  in ua/UM fornito dagli EPID di differenti case costruttrici, operanti alla stessa DES, erano moltiplicati per  $k_s$  ottenendo i segnali in termini di UC/UM:

$$s_t^0(\text{TPR}, w, L) = s_t(\text{TPR}, w, L) \cdot k_s \quad (4)$$

che risultavano indipendenti sia dalla sensibilità dell'EPID che dalla modalità di taratura delle UM adottata dal centro.

Quindi sono stati definiti i rapporti di correlazione in termini di UC/Gy:

$$F^0(\text{TPR}, w, L) = \frac{s_t^0(\text{TPR}, w, L)}{D^0(\text{TPR}, w, L)} \quad (5)$$

ed i valori  $s_t^0(\text{TPR}, w, L)$  e  $D^0(\text{TPR}, w, L)$  ottenuti sperimentalmente, sono stati fittati da equazioni di superficie come quelle riportate in figura 1A.

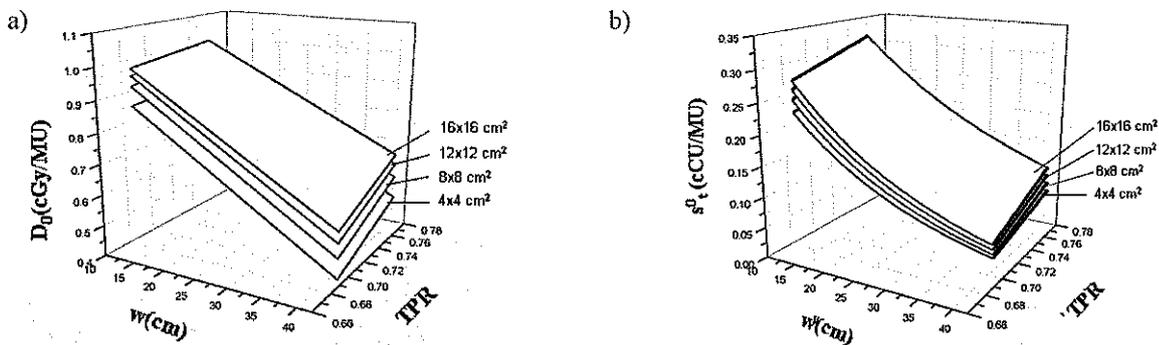


Figura 1A. Superfici utilizzate per fittare i dati (a) di  $D^0(\text{TPR}, w, L)$  e (b) di  $s_t^0(\text{TPR}, w, L)$ , per campi quadrati di lato  $L=4,8,12,16$  cm

Seguendo il formalismo adottato nei precedenti lavori il calcolo della dose alla profondità dell'isocentro,  $w_{\text{iso}}$ , è valutabile per ogni fascio utilizzato nella tecnica 3D-CRT dall'espressione:

$$D_{\text{iso}}(\text{TPR}, w_{\text{iso}}, L) = S_t(\text{TPR}, w, L) \cdot \frac{k_s k_{\text{lin}}}{k_0} \cdot \left[ \frac{f_{\text{MV}}(d, L)}{F^0(\text{TPR}, w, L)} \cdot \text{TMR}_{w/2}^{w_{\text{iso}}} \right] \quad (6)$$

dove:

- $S_t(\text{TPR}, w, L)$  in  $u_a$  è il segnale integrale ottenuto per un generico numero di UM;
- $k_{lin}$  è un fattore correttivo per la linearità del segnale portale integrale  $S_t$  con differenti UM e UM/min;
- $F^0(\text{TPR}, w, L)$  è il rapporto ottenuto dalla equazione 5;
- $f_{MV}(d, L)$  è un fattore (espresso per tutti i fasci con lo stesso potenziale in MV) che tiene conto del diverso contributo di radiazione diffusa che raggiunge l'EPID quando l'isocentro è posto ad una distanza,  $d$ , rispetto alla metà spessore radiologico del paziente;
- $TMR_{w/2}^{w_{iso}}$  è il rapporto tra i TMR (tissue maximum ratios) determinati alla profondità  $w_{iso}$  e  $w/2$ , per il calcolo della dose in  $w_{iso}$  dalla dose in  $w/2$ .

Quindi i fattori  $k_0$ ,  $k_s$  e  $k_{lin}$  rappresentano le uniche misure che vanno realizzate per ogni fascio, di indice di qualità TPR utilizzato nel centro ospedaliero. Tali misure rientrano comunque nell'ambito delle attività di controllo di qualità dosimetrica sviluppate di routine dai fisici presso i centri.

I risultati ottenuti in questa prima fase di misure eseguite su fasci non filtrati indicano che è possibile ottenere i valori di  $F^0(\text{TPR}, w, L)$ , dalla equazione 5 per ogni coppia di valori ( $w$ ,  $L$ ) in funzione del TPR del fascio, con un'accuratezza migliore del 3% (2SD).

## ALLEGATO B

Il formato DICOM e quello DICOM-RT sono in realtà dei formati flessibili che prevedono la definizione all'interno dell'intestazione del file dei record personalizzati da parte del produttore. Questo fa in modo che le interconnessioni tra i software, che in linea di principio dovrebbero poter dialogare senza nessun problema, in realtà rendono necessarie l'individuazione della struttura dei file DICOM e DICOM-RT prodotti dei diversi sistemi "record and verify".

In conclusione il software che si intende sviluppare dovrà interfacciarsi con i software di "record and verify" presenti sul mercato permettendo la lettura:

- delle immagini radiografiche del paziente, prodotte dai sistemi tomografici computerizzati (TAC), esportate dal sistema “record and verify” in formato DICOM;
- dei segnali portali acquisiti dall’ EPID, esportati dal sistema “record and verify” in formato DICOM;
- dei piani di trattamento radioterapico del paziente esportati dal sistema “record and verify” in formato DICOM-RT.

Il software dovrà inoltre prevedere un modulo di configurazione che permetta all’utente di introdurre:

- i dati caratteristici dei fasci, come i fattori di normalizzazione del rendimento di dose  $k_0$  e l’indice TPR specifico della qualità del fascio utilizzato;
- i fattori di taratura  $k_s$  e di correzione  $k_{lin}$  che permettono di ottenere per ogni qualità del fascio i segnali di transito in termini di unità di calibrazione UC.

L’utente, una volta scelto il proprio set-up sperimentale, potrà, mediante il modulo di calcolo che utilizzerà le informazioni tomografiche e quelle del piano di trattamento, valutare per ogni fascio di trattamento i parametri caratteristici del paziente come gli spessori  $w$  e  $w_{iso}$  ed il campo quadrato equivalente. Tali parametri sono infatti necessari al calcolo della  $D_{iso}$  dall’espressione 6 in Allegato A.