

Scuola di Scienze

Corso di Laurea Magistrale in Fisica Applicata

Ottimizzazione di un sistema di calcolo Voxel
Dosimetry e implementazione di grandezze
radiobiologiche per MRT

Relatore:

Prof. Gastone Castellani

Presentata da:

Domenico Finocchiaro

Correlatore:

Dott. Mauro Iori

Sessione II

Anno Accademico 2015/2016

Abstract

Il presente lavoro di tesi nasce in seguito all'esperienza di tirocinio svolta presso l'Arcispedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia. Fulcro di questo lavoro è lo sviluppo di un sistema di pianificazione della dose per il trattamento dei pazienti sottoposti a *Molecular Radionuclide Therapy* (MRT). Presso tale struttura ospedaliera è già stato sviluppato uno strumento che si appoggia all'ambiente di lavoro Matlab per il calcolo dosimetrico. Tale programma è chiamato **VoxelMed**. Si tratta di uno strumento di calcolo che lavora al così detto *voxel-level*, tecnica di sviluppo recente che permette il calcolo della dose assorbita all'interno di un paziente in modo più dettagliato rispetto ai metodi di calcolo basati unicamente sulla stima media per organo, tipicamente impiegati in dosimetria tradizionale. Parte del lavoro di tesi consiste nell'implementare nuove modalità di calcolo ed aggiungere ulteriori accorgimenti all'attuale versione di VoxelMed. In VoxelMed è stata poi integrata ex-novo una componente di calcolo di misure radiobiologiche, in particolare della BED. La dose assorbita non è infatti un parametro sufficiente per valutare gli effetti della radiazione sui tessuti, a parità di tipo ed energia della radioazione gli effetti possono essere molto variabili. La BED è il parametro che tiene conto della risposta del tessuto sano o cancerogeno alla radiazione. Parte del lavoro è stato svolto sperimentalmente, tramite misure con fantocci acquisiti o preparati ad hoc. In particolare si sono utilizzati diverse tipologie di fantocci, per effettuare protocolli di calibrazione dei sistemi di acquisizione, misure di curve di effetto di volume parziale e test finali di verifica. Per un'ulteriore verifica delle prestazioni di calcolo si sono effettuate misurazioni su un gruppo di pazienti e si sono confrontati i risultati con quelli ottenuti dal software maggiormente utilizzato nella pratica clinica, OLINDA/EXM.

Indice

Introduzione	13
1 Fondamenti di MRT	17
1.1 Breve introduzione alla Medicina Nucleare	17
1.2 Concetti generali su radiazioni ionizzanti	18
1.3 Molecular Radionuclide Therapy	19
1.4 Radiobiologia	21
1.5 Terapia con peptidi radiomarcanti (PRRT)	25
2 Calcolo della dose assorbita	27
2.1 Schema MIRD	27
2.2 Metodi pratici per il calcolo della dose assorbita	29
2.3 Attività cumulata nella regione sorgente	30
2.4 Superamento dello schema MIRD	32
2.5 Voxel Dosimetry	33
3 Sistema di calcolo dosimetrico VoxelMed	39
3.1 Importazione delle immagini e <i>contouring</i>	40
3.2 Calcoli dosimetrici	44
3.3 Misure radiobiologiche: BED	50
3.4 Output	51
4 Materiali e metodi	57
4.1 Sistema di acquisizione ed elaborazione delle immagini	57
4.2 Struttura dello studio	58
4.3 Voxel S-value	59
4.4 Fantocci	60

4.5	Software	61
4.5.1	OLINDA/EXM	61
4.5.2	Velocity TM	63
4.5.3	Raydose	64
5	Risultati	67
5.1	Fattore di Calibrazione	67
5.2	Curva di PVE	67
5.3	Validazione del sistema su Fantocci	71
5.3.1	Valutazione del Volume	71
5.3.2	Valutazione dell'Attività	72
5.3.3	Valutazione del tempo di residenza	73
5.3.4	Valutazione della dose	77
5.3.5	Validazione della dose per ⁹⁰ Y	82
5.4	Validazione del sistema su pazienti	83
6	Conclusioni	89
	Bibliografia	93

Elenco delle figure

1.1	Frazione di sopravvivenza cellulare in funzione della dose. Si evidenzia la relazione lineare (L), quella quadratica (Q) e la loro combinazione (LQ).	23
1.2	Andamento della BED al variare di α/β (A) e di T_{rep} (B).	24
2.1	Diversi metodi per calcolare l'integrale della curva A(t). Da sinistra verso destra: fit esponenziale, metodo dei trapezi, metodo di Riemann.	32
2.2	Sorgente circolare (diametro di 10 mm) di attività uniforme (unità arbitraria pari a 100) in background non radiativo. Si nota come parte del segnale emesso dalla sorgente viene visualizzato al di fuori di essa. La massima attività misurata è ridotta all'85%.	36
2.3	L'influenza del campionamento dell'immagine sul PVE. I pixel sui bordi della sorgente contengono sia la sorgente che i tessuti esterni. L'intensità del segnale in tali pixel è la media dell'intensità del segnale nei tessuti circostanti. Parte del segnale emesso dalla sorgente viene visualizzato al di fuori della sorgente, dunque si tratta di spilling out.	36
2.4	L'immagine misurata (D) della distribuzione di attività (A) risultante dall'effetto di spilling out (B) e di spilling in (C). L'immagine risultante è dunque dovuta al contributo di entrambi gli effetti.	37
3.1	Finestra iniziale di CERR.	41

3.2	Immagine CT addominale di un paziente in cui sono già stati eseguiti i contornamenti di alcuni organi. L'immagine è visualizzata dalle tre prospettive (assiale, coronale e sagittale). Come si vede ogni struttura è contrassegnata da una etichetta ed è distinguibile da un determinato colore.	42
3.3	Interfaccia grafica che viene visualizzata al lancio di VoxelMed. Tale finestra permette di inserire i parametri di input e di importare le immagini SPECT.	43
3.4	Interfaccia grafica che permette di selezionare le strutture di interesse per i calcoli dosimetrici.	44
3.5	Esempio di curva con decadimento esponenziale, in cui vengono evidenziate le regioni esterne all'intervallo di acquisizioni, in cui i valori di attività non sono noti sperimentalmente e possono essere ricavati solo tramite estrapolazione dei dati.	45
3.6	Andamento dell'attività in tre voxel arbitrari all'interno dello stesso VOI.	47
3.7	Modello di <i>uptake</i> normale ed <i>uptake</i> istantaneo. L' <i>uptake</i> istantaneo si ha nel caso limite in cui l' <i>uptake</i> normale avviene in un intervallo di tempo nullo. Nei casi reali si tratta di intervalli di tempo molto brevi, tali da poter essere trascurati.	48
3.8	Rappresentazione qualitativa del processo di convoluzione.	49
3.9	Finestra di VoxelMed tramite cui si inseriscono le attività di Itrio e Lutezio somministrate al paziente per il trattamento.	50
3.10	Immagine trasversale per la dose al fegato di un paziente. Si noti come la distribuzione di dose non risulti costante, ma è variabile all'interno dell'organo.	53
3.11	Finestra in cui vengono visualizzati il tempo di residenza totale, il tempo di residenza medio per voxel e la dose media assorbita per tutte le strutture e i vari metodi di integrazione.	54
3.12	DVH cumulativo che mostra la frazione di volume che ha ricevuto una dose minore o uguale al valore in ascissa. In particolare sono mostrate le curve per la dose al rene destro e al fegato.	55

3.13	DVH differenziale che mostra la frazione di volume che ha ricevuto una data quantità di dose. In particolare sono mostrate le curve per la dose al rene destro e al fegato.	55
4.1	Immagini dei fantocci utilizzati, in particolare del fantoccio a sfere (a), Liqui-Phil (b), Raydose PO (c) e Raydose TU (c). . .	62
4.2	Inserti del fantoccio antropomorfo Liqui-Phil che emulano la forma anatomica degli organi.	63
4.3	Esempi di fantocci antropomorfi utilizzati da OLIDNA/EXM. In particolare sono riportati i fantocci di un maschio adulto (a) e una donna in gravidanza (b).	64
4.4	Schermata della piattaforma di contornamento della console Velocity. Tramite le opzioni sulla sinistra è possibile selezionare varie modalità di contornamento.	65
5.1	Curva di Recovery Coefficient per PVE con volume minore di 100 ml.	70
5.2	Curva di Recovery Coefficient per PVE con volume tra 100 e 720 ml.	70
5.3	Mappe di dose di una <i>slice</i> assiale del fantoccio Liqui-Phil. In particolare a sinistra è riportata la mappa ottenuta con Raydose mentre a destra quella ottenuta con VoxelMed. Si nota che Raydose calcola la mappa su tutto il volume, mentre VoxelMed esegue i calcoli solo nelle regioni di interesse.	82
5.4	Mappe di dose di una <i>slice</i> assiale del fantoccio Liqui-Phil ottenuta dalla differenza tra la mappa di Raydose e quella di VoxelMed. Per mettere maggiormente in risalto le differenze si è imposta una soglia minima pari a 0.024 Gy/GBq, così da non visualizzare il background.	83
5.5	Istogramma cumulativo dose-volume per l'inserto 'Reni' e 'Lesione' ottenuti con Raydose e VoxelMed.	84
5.6	Istogramma differenziale dose-volume per l'inserto 'Reni' ottenuto con Raydose e VoxelMed.	84
6.1	Rappresentazione grafica della differenza (in modulo) percentuale dei valori di attività noti e quelli ottenuti con VoxelMed, con e senza correzione di PVE.	91

Elenco delle tabelle

5.1	Fattore di Calibrazione	67
5.2	Valori di RC per il fantoccio a sfere	68
5.3	Valori di RC per il fantoccio Liqui-Phil	69
5.4	Valori dei parametri e test statistici dei due best fit.	71
5.5	Valutazione del volume per il fantoccio Raydose PO	72
5.6	Valutazione del volume per il fantoccio Raydose TU	73
5.7	Valutazione del volume per il fantoccio Liqui-Phil	74
5.8	Valutazione dell'attività (MBq) per il fantoccio Raydose PO	74
5.9	Valutazione dell'attività (MBq) per il fantoccio Raydose TU	75
5.10	Valutazione Attività (MBq) per il Liqui-Phil - 1° acquisizione	75
5.11	Valutazione Attività (MBq) per il Liqui-Phil - 2° acquisizione	76
5.12	Valutazione Attività (MBq) per il Liqui-Phil - 3° acquisizione	76
5.13	Valutazione di τ (h) per il fantoccio Raydose PO	77
5.14	Valutazione di τ (h) per il fantoccio Raydose TU	78
5.15	Valori di τ (h) per il fantoccio Liqui-Phil - No PVE	78
5.16	Valutazione di τ (h) per il fantoccio Liqui-Phil - No PVE	79
5.17	Valori di τ (h) per il fantoccio Liqui-Phil - PVE	79
5.18	Valutazione di τ (h) per il fantoccio Liqui-Phil - PVE	80
5.19	Valutazione della dose (Gy/GBq) per il fantoccio Raydose PO	80
5.20	Valutazione della dose (Gy/GBq) per il fantoccio Raydose TU	81
5.21	Valutazione della dose (Gy/GBq) per il fantoccio Liqui-Phil	81
5.22	Confronto dosimetria con ^{90}Y	82
5.23	Confronto dose Lu su pazienti VoxelMed - Olinda	86
5.24	Confronto dose Y su pazienti VoxelMed - Olinda	87
5.25	Confronto BED (Gy) su pazienti VoxelMed - Olinda	88

Introduzione

La terapia radiometabolica o altrimenti detta *Molecular Radiotherapy* (MRT) è un settore della medicina nucleare che si occupa del trattamento di patologie oncologiche, sfruttando farmaci marcati con isotopi radioattivi che vengono selettivamente captati dalle cellule tumorali. Il principio di queste terapie è quello di distruggere i tessuti patologici attraverso il rilascio localizzato di dose di radiazione da parte di radionuclidi, in genere beta emettitori, veicolati da radiofarmaci somministrati al paziente per ingestione e per via endovenosa. La scelta del radiofarmaco e del radionuclide è essenziale per la buona riuscita della terapia. La scelta del primo sarà dettata dalla biodistribuzione specifica per il tessuto target, il secondo dalle caratteristiche fisiche come tempo di dimezzamento, tipo di radiazione emessa, energia della radiazione. L'obbiettivo è quello di massimizzare il deposito di energia ai tessuti target, minimizzando invece quella ai tessuti sani. Mentre le proprietà fisiche dei radionuclidi utilizzati sono ben note dai dati sperimentali, la biodistribuzione del radiofarmaco all'interno del paziente dipende dalla dinamica biologica caratteristica di ogni singolo individuo. Attualmente la MRT è convenzionalmente prescritta sulla base di una attività standard, al più corretta per il peso del singolo individuo. Si comprende quindi da ciò l'importanza di effettuare studi dosimetrici preliminari il più possibile specifici per il paziente al fine di poter scegliere l'attività effettiva da somministrare, tenendo presenti quindi l'anatomia e la variabilità biologica del paziente.

Alcuni software per il trattamento di terapia MRT, che permettono di elaborare e visualizzare la distribuzione di dose assorbita dal paziente sono già stati sviluppati. La loro disponibilità è tuttavia ancora molto limitata in quanto si tratta di un settore ancora relativamente all'avanguardia. Non avendo

inoltre questi una licenza ufficiale il loro uso è limitato soltanto alle cliniche con obiettivi di ricerca, e sono raramente impiegati nella routine clinica. Molti di questi software inoltre eseguono calcoli di dose assorbita solo a livello di organo Poichè tuttavia nella pratica questa non è uniforme il valore ottenuto sarà solo una media della dose assorbita dall'intero organo, la dose diretta alle zone tumorali potrà così ad esempio essere una sovrastima della dose reale, comportando una minore efficacia della terapia, mentre quella ai tessuti sani essere una sottostima, causando un inutile e potenzialmente dannoso assorbimento di radiazione [2]. Risultati più precisi si ottengono invece sviluppando metodi di calcolo di dose a livello di voxel[3], così da ottenere mappe di dose con risoluzioni dell'ordine della dimensione del voxel stesso.

Vi è dunque un panorama molto variegato, in cui diversi software *home-made*[4][5] sono stati autonomamente sviluppati, e una maggiore cooperazione e collaborazione tra i vari istituti è necessaria. Dopo circa 30 anni di ricerca preclinica e clinica, una serie di recenti sviluppi suggeriscono che la MRT è destinata ad emergere come una modalità terapeutica importante e ampiamente riconosciuta[6]. Anche in ambito di ricerca la sensibilità verso una maggiore accuratezza di calcolo della dose paziente-specifica è fortemente cresciuta e recentemente sono nati diversi progetti[7] volti alla standardizzazione delle tecniche dosimetriche, per ottenere una maggiore omogeneità ed accuratezza nelle procedure e nei risultati.

Presso l'Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico - Arcispedale Santa Maria Nuova (IRCCS - ASMN), con sede a Reggio Emilia, importante centro per quanto riguarda gli studi in campo radiobiologico, è stato parzialmente sviluppato dalla laureanda Valentina Ferri il software VoxelMed che, appoggiandosi all'ambiente di lavoro di Matlab e di CERR (piattaforma software aperta e libera su cui sono già implementati codici per il calcolo e la visualizzazione di mappe di dose) esegue un calcolo della dose assorbita a livello di voxel.

Obiettivo di questo lavoro di tesi è presentare la versione aggiornata e integrata del software di pianificazione dei trattamenti per MRT, VoxelMed, che

è stato completamente rivisto, ottimizzato e modificato al fine di incrementare le prestazioni nel calcolo della dose, sperimentando nuove modalità di calcolo, correggendo per l'effetto di volume parziale, aggiungendo per intero una nuova componente per il calcolo delle grandezze radiobiologiche e integrando i calcoli per nuovi isotopi oltre al ^{177}Lu . Sono stati utilizzati fantocci con inserti di varie geometrie e volumi radioattivi specifici per le prove di calibrazione, quantificazione e studio dell'effetto di volume parziale sul calcolo dosimetrico. VoxelMed verrà poi applicato su un campione di pazienti trattati con PRRT. I risultati sono confrontati con quelli del sistema di calcolo dosimetrico più diffuso in ambito clinico basato sul sistema MIRD a livello di organo (OLINDA/EXM). Per quanto riguarda i calcoli su fantoccio è stato considerato il calcolo con codice Monte Carlo quale ulteriore confronto.

Capitolo 1

Fondamenti di MRT

1.1 Breve introduzione alla Medicina Nucleare

La medicina nucleare è una specialità medica che utilizza composti chimici radioattivi, detti radiofarmaci, a scopo diagnostico e terapeutico. La fase diagnostica studia le dinamiche funzionali nel corpo umano utilizzando imaging con gamma camera o con tomografia ad emissioni di positroni (PET), mentre la fase terapeutica consiste nella somministrazione, secondo adeguati protocolli, di dose di radiazione ionizzante ai tessuti interessati dalla malattia in genere oncologica. La storia dell' imaging diagnostico ebbe inizio nel 1895, con la scoperta dei raggi X a opera dello scienziato tedesco Wilhelm Conrad Röntgen (1845-1923). La radiografia, vale a dire la tecnica di imaging diagnostico che utilizza i raggi X, ha rappresentato l'inizio di una serie di scoperte e invenzioni che negli anni Settanta del XX secolo raggiunge il culmine con l'introduzione della prima tecnica di ricostruzione di immagini diagnostiche realizzata con l'ausilio del computer. Questa tecnica, inventata da Godfrey N. Hounsfield è stata definita tomografia assiale computerizzata (TAC, in seguito TC, tomografia computerizzata). Attualmente sono ormai disponibili numerose tecniche di imaging medico, dalla radiografia convenzionale alla tomografia computerizzata, dall'imaging a risonanza magnetica (MRI, magnetic resonance imaging) e dall'ecografia alle tecniche di medicina nucleare, con la tomografia a emissione di positroni (PET, positron emission tomography) e la tomografia computerizzata a emissione di fotone singolo (SPECT, single photon emission computed tomography).

L'origine dello sviluppo della medicina nucleare terapeutica può invece essere attribuito alla scoperta nel 1896 della radioattività a opera di Antoine Henri Becquerel (1852-1908). Le prime scoperte e i primi studi sulle potenzialità delle sostanze radioattive per scopi medici, in particolare Radio e Polonio, vennero invece eseguiti da Pierre e Marie Curie. In seguito numerosi altri radionuclidi vennero scoperti e utilizzati per la terapia di numerose patologie. Nel 1957 un generatore di ^{99m}Tc venne sviluppato al Brookhaven National Laboratory. La capacità di poter distribuire radionuclidi con vita breve a siti distanti dal punto di produzione rivoluzionò la medicina nucleare [8]. Negli stessi anni venne sviluppato un modello della dose assorbita da parte di Edith Quimby e Leonidas Marinelli. Era il 1958 quando H. Anger inventò la camera a scintillazione, dispositivo alla base del funzionamento delle tecniche di imaging planare e tomografico per la rivelazione della distribuzione di radiofarmaci interni al corpo. Nel 1953 G. Brownell e H. H. Sweet realizzarono un rivelatore basato sulla rivelazione dei fotoni di annichilazione tramite misure di coincidenza. Tuttavia solo a partire dal 1999 i radiofarmaci emettenti positroni divennero di routine negli esami clinici, con la conseguente diffusione della Positron Emission Tomography [8].

1.2 Concetti generali su radiazioni ionizzanti

Le radiazioni ionizzanti sono caratterizzate da un'energia tale da ionizzare gli atomi con cui interagiscono. L'energia minima necessaria per la ionizzazione dipende dall'elemento con cui interagisce. Radiazioni con un'energia superiore ai 5 eV ionizzano la maggior parte degli elementi, ma ad esempio per materiali solidi e soprattutto semiconduttori i processi di ionizzazione si verificano già ad energie minori. La quantità di energia e come essa si trasferisce dalla radiazione ionizzante al mezzo interagente dipende dalle caratteristiche sia della radiazione che del mezzo. Le radiazioni ionizzanti sono classificate in due categorie: le radiazioni direttamente ionizzanti e quelle indirettamente ionizzanti. Le particelle cariche, come elettroni e protoni, sono direttamente ionizzanti, perchè ogni particella interagisce direttamente con il campo coulombiano generato con elettroni e nuclei del materiale che sta attraversando. Di conseguenza

quando attraversano la materia vanno incontro ad un gran numero di collisioni, in ognuna delle quali perdono una frazione della propria energia. Al contrario le particelle non cariche, come i fotoni, sono indirettamente ionizzanti perchè trasferiscono prima tutta o parte della propria energia alle particelle cariche (come gli elettroni atomici) in grado di ionizzare direttamente la materia [9]. Man mano che le particelle cariche si propagano in un materiale perdono costantemente energia, fin quando la loro energia cinetica risulta superiore all'energia minima di ionizzazione in quel mezzo. La perdita di energia, per le particelle cariche, è sostanzialmente dovuta ai processi di diffusione anelastica con gli elettroni atomici e alla diffusione elastica coi nuclei.

Al contrario delle particelle cariche, quando un fotone attraversa un materiale può essere completamente assorbito oppure non interagire ed attraversare tutto il materiale. Per questo in genere si parla di coefficiente di attenuazione, piuttosto che di libero cammino medio. I meccanismi tramite i quali i fotoni ionizzanti possono interagire sono: effetto fotoelettrico, scattering Compton, produzione di coppie e diffusione Rayleigh [9].

Per la loro capacità di ionizzare la materia, le radiazioni ionizzanti vengono utilizzate per diverse attività in medicina, nelle scienze e nell'industria. In particolare in medicina vengono impiegate per la terapia antitumorale e per gli esami diagnostici. Nel primo caso dunque per colpire le cellule del tessuto target, nel secondo invece per identificare e localizzare una determinata malattia. Nel caso della radioterapia a fasci esterni ad esempio le cellule tumorali vengono irraggiate tramite un fascio esterno di particelle (fotoni, elettroni, protoni, ioni pesanti). Spesso tuttavia, a seconda di dove il tumore si è formato, risulta difficile irraggiarlo senza provocare importanti danni ai tessuti sani. In molti casi si è dimostrato essere più efficace il trattamento con *Targated Radionuclide Therapy* o *Molecular Radionuclide Therapy*, in cui la radiazione proviene da radioisotopi iniettati direttamente all'interno del paziente.

1.3 Molecular Radionuclide Therapy

La *Molecular Radionuclide Therapy* è un settore della medicina nucleare, di recente sviluppo rispetto alle terapie a fasci esterni, che si occupa del trattamento

di patologie, per lo più oncologiche, sfruttando le caratteristiche di opportuni isotopi radioattivi somministrati al paziente per ingestione o per via endovenosa. Tali radionuclidi possono essere inseriti nell'organismo o direttamente in forma atomica in soluzione, o più frequentemente coniugate a molecole biologiche (ad esempio anticorpi, peptidi o piccole molecole), e si diffonderanno nei tessuti attraverso meccanismi fisiologici naturali che si verificano principalmente nelle cellule neoplastiche. In tal modo l'energia rilasciata dalle radiazioni sarà principalmente indirizzata ai tessuti patologici, risparmiando in parte quelli sani. Tra i tipi di tumore trattati con questa metodologia vi sono i tumori alla tiroide, i tumori neuroendocrini, e altri tumori solidi. In generale quelli difficilmente operabili.

L'efficacia della MRT si basa sulla capacità di poter selettivamente "consegnare" la radiazione alle cellule tumorali senza causare tossicità letale al tessuto normale. Essa non è invasiva ed è in generale priva di effetti collaterali gravi e acuti, come è stato dimostrato da molti studi condotti su pazienti, se erogata rispettando i limiti dosimetrici.

La dose di radiazione assorbita è la grandezza fisica fondamentale per stimare l'efficacia del trattamento, valutandone rischi e benefici associati. Comprendere la relazione che intercorre tra deposizione non uniforme di energia ai tessuti ed efficacia del trattamento rappresenta un'area importante che si estende trasversalmente a varie tecniche, che includono terapia a fasci esterni, brachiterapia e terapia con radionuclidi. Nel caso in particolare della terapia con radionuclidi la relazione tra risultati della terapia e distribuzione di dose assorbita risulta particolarmente stretta. Si comprende quindi l'importanza, per questo tipo di terapia, di definire dei protocolli terapeutici personalizzati sui singoli pazienti. L'intero protocollo può essere distinto in due differenti fasi:

- Una preliminare fase di **pianificazione del trattamento**, in cui nel paziente vengono introdotte basse dosi di radiazione che hanno lo scopo di valutare distribuzione e biocinetica del radiofarmaco. Questo obiettivo può essere raggiunto utilizzando tecniche di *imaging* come PET, SPECT o scintigrafia planare. Una volta ottenuta la distribuzione del radiofarmaco tramite *imaging* quantitativo, si passa al calcolo della dose assorbita dai tessuti sani e da quelli maligni. Per fare questo dovranno utilizzarsi

degli opportuni software in grado di effettuare i calcoli dosimetrici (ad es. il programma qui presentato VoxelMed). Dalla mappa di dose così ottenuta si potrà valutare l'attività da iniettare, il numero e la frequenza dei trattamenti, e i radioisotopi da utilizzare per massimizzare la risposta terapeutica. Si potrà infine pronosticare l'efficacia della terapia, in maniera da valutare rischi e benefici rispetto ad altre metodologie di terapia.

- Una volta stabiliti nella precedente fase i corretti parametri per il trattamento, valutati appositamente secondo le caratteristiche personali del paziente, ha inizio la fase terapeutica vera e propria. Questa consiste appunto nell'iniettare, internamente al paziente, il radiofarmaco scelto, tramite un certo numero di cicli di trattamento (in genere quattro o cinque). I cicli sono intervallati da un periodo di almeno 6-9 settimane, necessarie a recuperare un'eventuale tossicità ematologica. Durante tutti i cicli può essere utilizzato lo stesso isotopo, oppure un tandem tra diversi radionuclidi.

I radioisotopi scelti dipendono dal tipo di trattamento. Nella prima fase diagnostica si utilizzano degli emettitori puri o ibridi di fotoni per l'acquisizione delle immagini, nella fase terapeutica vengono invece utilizzati degli emettitori beta a medie e alte energie. Le particelle β infatti hanno un range limitato nei tessuti, dell'ordine di qualche millimetro. La distribuzione della dose di radiazione sarà allora totalmente dipendente dalla distribuzione del radiofarmaco.

1.4 Radiobiologia

L'assorbimento di energia nelle cellule viventi, dovuto all'interazione delle radiazioni ionizzanti con i tessuti, può portare alla morte cellulare. In generale la morte di alcune cellule di un tessuto o di un organo non comporta un effetto significativo sul suo funzionamento. Tuttavia all'aumentare dell'energia depositata il numero di cellule morte aumenterà e si potrà avere un effetto visivo ed evidente. Il principale responsabile per gli effetti biologici indotti dalle radiazioni è il DNA [10]. L'interazione della particella ionizzante con il DNA può causare una rottura di singolo o doppio filamento. Nel caso di rottura di singolo filamento nella cellula viene prodotto un danno subletale riparabile, viceversa

per la rottura a doppio filamento il danno non sarà riparabile, e dunque letale. Nel primo caso la probabilità di riparo dipenderà dal tempo che intercorre tra due rotture successive: se l'intervallo di tempo necessario per riparare il danno è maggiore di quello che intercorre tra due rotture successive allora il danno sarà letale, altrimenti è riparabile.

La quantità fisica legata al danno cellulare da radiazione è la **dose assorbita**. La dose assorbita da un certo target può essere definita come:

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

dove $d\epsilon$ è l'energia trasferita dalla radiazione ionizzante al target di massa dm . L'unità di misura della dose assorbita è J/kg , e nel sistema internazionale è nota come *gray* (Gy). Il modello radiobiologico più frequentemente applicato per descrivere la risposta biologica è il **Linear Quadratic Model**¹ (LQM):

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (1.2)$$

dove S è la frazione di sopravvivenza delle cellule che ricevono la dose di radiazione D . La costante α rappresenta la *radiosensibilità intrinseca* del tessuto, mentre β la capacità di riparare il danno sub-letale prodotto dalla radiazione. Il rapporto α/β rappresenta dunque la dose in Gy per la quale si osserva uguale letalità per danno singolo e per somma di subletali. I tessuti che mostrano un rapporto α/β basso hanno una risposta più rapida nei confronti delle radiazioni, viceversa i tessuti con α/β alto hanno una risposta più lenta e tendono ad accumulare danni sub-letali, con un tempo di riparazione maggiore. Gli eventi irreparabili dipendono quindi semplicemente dalla dose D , ed hanno una probabilità proporzionale a D tramite il termine α . Al contrario due eventi di ionizzazione indipendenti (ognuno dei quali riparabile) sono necessari nello stesso punto del filamento di DNA e vicini nel tempo per provocare la morte cellulare. Questa relazione è proporzionale al prodotto delle probabilità, e cioè

¹Linear Quadratic Model: è basato sulla così detta teoria delle 4 R, la risposta dei tessuti alle radiazioni ionizzanti è caratterizzata da 4 processi: riparo, ripopolamento, ri-ossigenazione e redistribuzione. I danni al DNA possono allora essere dovuti ad un singolo evento che provoca un danno non riparabile, o a più eventi in se non letali, che però insieme comportano la morte cellulare. Il primo dipende linearmente da D con costante di proporzionalità α , il secondo invece da quadraticamente con costante β .

a D^2 , tramite il fattore di proporzionalità β .

Una rappresentazione visiva della curva di sopravvivenza cellulare per la componente lineare e quadratica è mostrata in Figura 1.1. Il parametro α corrisponde

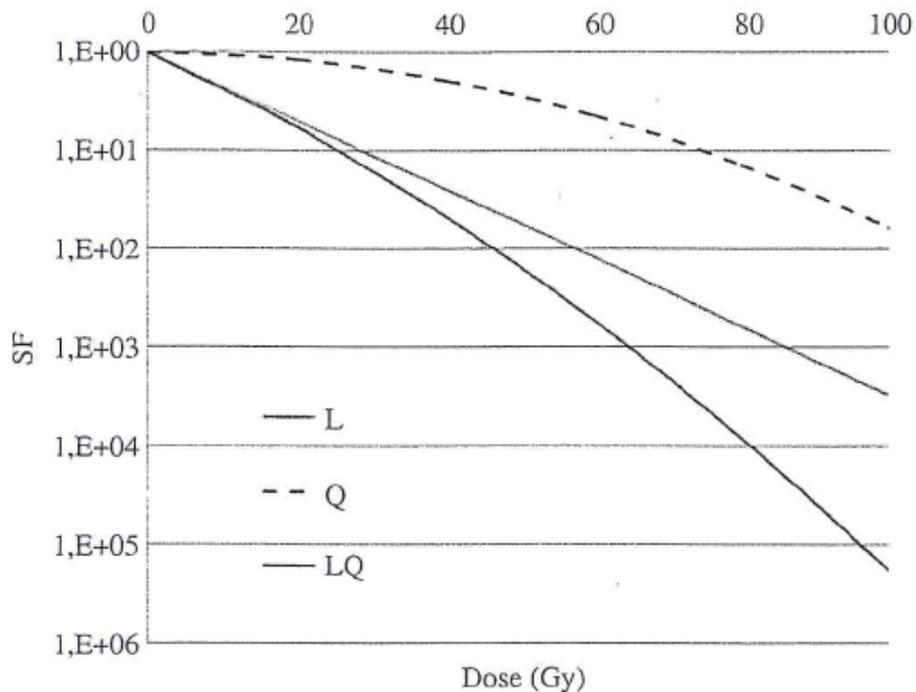


Figura 1.1: Frazione di sopravvivenza cellulare in funzione della dose. Si evidenzia la relazione lineare (L), quella quadratica (Q) e la loro combinazione (LQ).

alla pendenza iniziale della curva (valori di α maggiori corrispondono ad una 'spalla' iniziale più ampia), mentre β determina la rapidità di discesa della curva (valori di β più elevati corrispondono ad una maggiore curvatura).

Quando la dose è rilasciata per un tempo T pari o superiore al tempo di riparazione T_{rep} bisogna tenere conto dei meccanismi di riparazione dei danni subletali, che tendono a compensare i danni da radiazione. Si introduce dunque una funzione correttiva $g(T)$ alla componente quadratica, che assume valori compresi tra 0 e 1. La frazione di sopravvivenza potrà dunque essere scritta come:

$$S = e^{-\alpha D - g(T) \cdot \beta D^2} \quad (1.3)$$

Quando la durata T del rilascio di dose diventa significativamente lunga rispetto al tempo di riparazione ($T \gg T_{rep}$), $g(T)$ può essere approssimato

all'espressione per una dose rilasciata con dose-rate costante:

$$g(T \gg T_{rep}) = \frac{\lambda_e}{\lambda_e + \mu} = \frac{T_{rep}}{T_{rep} + T_{eff}} \quad (1.4)$$

dove μ è il rate di riparazione dei danni sub-letali ($\mu = \log(2)/T_{rep}$) e λ_e è il rate di decadimento effettivo del radioisotopo nel tessuto ($\lambda_e = \log(2)/T_{eff}$). L'effetto biologico delle radiazioni può essere meglio espresso, invece che con la dose assorbita, con la BED (Biological Effective Dose) [11], definita in modo che la frazione di sopravvivenza sia:

$$S = e^{-\alpha BED} \quad (1.5)$$

La BED è una quantità con le dimensioni fisiche della dose assorbita e permette di confrontare condizioni di irradiazione differenti che producono lo stesso effetto biologico in termini di cellule sopravvissute. I valori della BED possono quindi essere utilizzati per quantificare l'impatto del trattamento sia sui tumori che sui tessuti normali. La tossicità o l'efficienza della terapia in MRT possono quindi essere valutate sulla base dei calcoli di BED.

Dopo aver introdotto la BED l'equazione 1.2 diventa:

$$BED = D(1 + \frac{g(T)}{\alpha/\beta} D) \quad (1.6)$$

La BED dipende quindi dai parametri α e β , che sono caratteristici del tessuto e dipendono dai meccanismi di riparazione, come evidenziato in Figura 1.2.

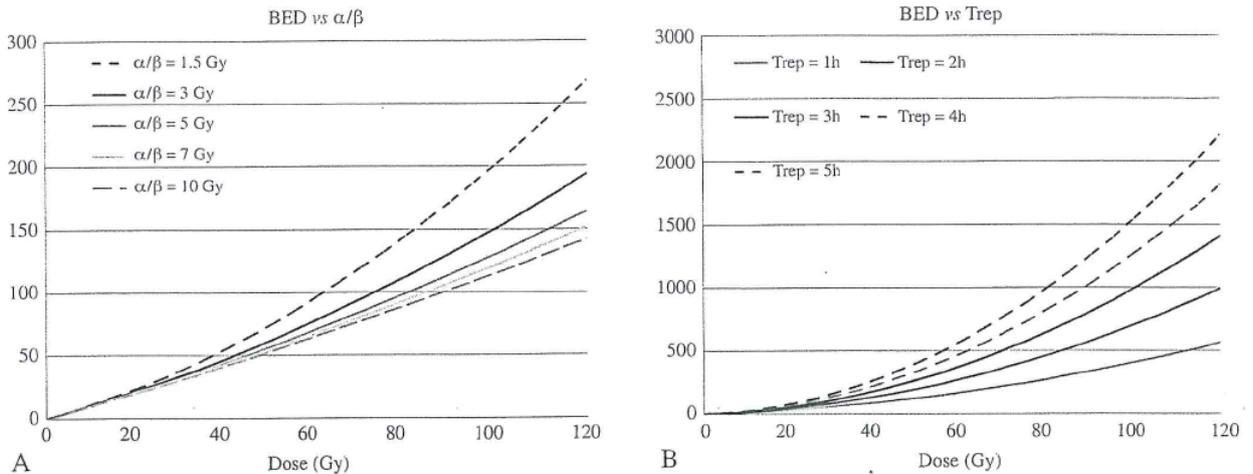


Figura 1.2: Andamento della BED al variare di α/β (A) e di T_{rep} (B).

Tenendo conto della Equazione 1.4 e considerando in generale più cicli di trattamento, la 1.6 può essere scritta come:

$$BED = \sum_i D_i + \frac{\beta}{\alpha} \cdot \frac{T_{rep}}{T_{rep} + T_{eff}} \cdot \sum_i D_i^2 \quad (1.7)$$

dove D_i è la dose erogata nell' i -esimo ciclo.

1.5 Terapia con peptidi radiomarcanti (PRRT)

Uno dei trattamenti di MRT maggiormente diffusi è la *Peptide Receptor Radionuclide Therapy* (PRRT), una forma di terapia che sfrutta un peptide a cui viene associato un radionuclide emettitore di radiazione beta. La PRRT è una terapia relativamente recente, i primi pazienti sono stati trattati nel 1996, per il trattamento sistematico dei tumori neuroendocrini (NET) metastatici. Questi tipi di neoplasie includono tumori gastroenteropancreatici (GEP-NET), al pancreas, al duodeno o allo stomaco, ma anche all'intestino e al polmone. Per questi tipi di tumori la PRRT rappresenta inoltre una delle poche opzioni terapeutiche efficaci. I tumori neuroendocrini in genere evidenziano una elevata affinità per i recettori della somatostatina, analoghi della somatostatina possono dunque essere usati per scopi terapeutici. La somatostatina è un ormone peptide che regola le funzioni del sistema endocrino e influenza la proliferazione cellulare. La PRRT consiste dunque nell'iniettare nel paziente delle molecole analoghe alla somatostatina. Una volta entrato nella cellula tumorale il complesso formato da recettore della somatostatina e radioanalogo tramite la radiazione emessa induce danno al DNA della cellula provocandone l'apoptosi².

Per la terapia radiorecettoriale dei tumori neuroendocrini sono comunemente utilizzati due radioisotopi, ^{90}Y e ^{177}Lu . In particolare in genere vengono alternati cicli col primo isotopo a cicli col secondo. Il vantaggio nell'alternare i due radioisotopi sta nelle loro diverse proprietà fisiche. L'Ittrio-90, con la sua

²In biologia, il termine apoptosi indica una forma di morte cellulare programmata. Al contrario della necrosi, che è una forma di morte cellulare risultante da un acuto stress o trauma cellulare, l'apoptosi è portata avanti in modo ordinato e regolato, richiede consumo di energia e generalmente porta ad un vantaggio durante il ciclo vitale dell'organismo.

emivita di 64 ore, la sua alta energia beta (energia massima e media di 933 keV e 2280 keV rispettivamente), e il range massimo di penetrazione di 11.3 mm, è in grado di contrastare la distribuzione non omogenea della captazione dei peptidi nei tumori solidi sfruttando l'effetto cross-fire. Tuttavia, per lesioni di piccole dimensioni (< 2 cm) rilascia la dose in gran parte al di fuori delle stesse e comporta un importante rischio agli organi sani quali fegato, milza e reni. Il Lutezio-177 invece emette β^- con una energia massima e media di 500 keV e 149 keV rispettivamente. La sua emivita molto lunga, di quasi sette giorni, permette una completa e corretta esecuzione della dosimetria nell'arco della settimana. Inoltre il ridotto range di penetrazione (circa 2 mm) può essere un vantaggio, in quanto un'alta frazione dell'energia beta emessa viene assorbita anche in lesioni di piccole dimensioni. Dato che l'effetto cross-fire risulta ridotto, il ^{177}Lu è più adatto per trattare tumori di piccole dimensioni e micrometastasi. Il Lutezio ha inoltre il vantaggio di emettere oltre agli elettroni anche raggi gamma, e può quindi essere utilizzato come emettitore anche nella fase di imaging, marcato con la medesima molecola di trattamento, garantendo la medesima specificità del radiofarmaco.

Capitolo 2

Calcolo della dose assorbita

In questo capitolo verrà descritto il metodo principale che viene preso in considerazione per il calcolo della dose assorbita e verrà introdotta, presentandone i vantaggi rispetto allo schema classico, la *Voxel Dosimetry*.

La dose di radiazione assorbita è la grandezza fisica fondamentale per stimare l'efficacia del trattamento, valutandone rischi e benefici associati. Le relazioni spaziali e temporali tra le sorgenti di radiazione e i target sono complesse, dinamiche e difficili da misurare, per questo il calcolo della dose assorbita comporta una serie di procedure, misurazioni ed elaborazione dei dati ottenuti, come verrà di seguito descritto.

Le quantità necessarie per calcolare la dose media assorbita sono: energia e numero di particelle per decadimento, attività e massa per la regione target, frazione di energia assorbita, ovvero la frazione dell'energia emessa che viene assorbita dal target.

2.1 Schema MIRD

Il Committee on Medical Internal Radiation Dose (MIRD) è un comitato della Society of Nuclear Medicine. Il MIRD Committee venne fondato nel 1965 con l'obiettivo di standardizzare i calcoli di dosimetria interna, incrementare le informazioni sulle attività dei radionuclidi e aumentare i dati a disposizione sulla farmacocinetica dei radiofarmaci. Un approccio unificato per la dosimetria interna venne pubblicato dal MIRD nel 1968, MIRD Pamphlet No. 1 [13], che è stato in seguito aggiornato diverse volte. Attualmente la versione più nota è il

MIRD Primer del 1991 [14]. L'ultima versione riguardando il formalismo risale invece al 2009 con il MIRD Pamphlet No. 21 [15], che fornisce un formalismo con l'obiettivo di colmare le differenze con l'International Commission on Radiological Protection (ICRP). Qui verrà usato sostanzialmente il formalismo adottato nel MIRD Pamphlet No. 21, anche se con riferimenti a quantità e parametri presentati nel MIRD Primer.

Il formalismo del MIRD ci fornisce l'impalcatura per il calcolo della dose assorbita da una certa regione, detta regione target, dovuta all'attività della regione sorgente. La dose assorbita D è calcolata come prodotto tra l'attività cumulativa \tilde{A} e l' S value:

$$D = \tilde{A} \cdot S \quad (2.1)$$

L'unità di misura della dose assorbita è J/kg , noto come gray (Gy). L'attività cumulata ($Bq \cdot s$) è la somma di tutte le transizioni nucleari che occorrono in una certa regione sorgente, mentre S è la dose media assorbita per unità di attività cumulata ($Gy/Bq \cdot s$). Denotando la regione sorgente come r_S e la regione target come r_T abbiamo:

$$D(r_T) = \tilde{A}(r_S) \cdot S(r_S \rightarrow r_T) \quad (2.2)$$

L'attività cumulata è data dall'area sottesa dalla curva $A(r_S, t)$, l'attività della regione sorgente, dopo la somministrazione del radiofarmaco:

$$\tilde{A}(r_S) = \int A(r_S, t) dt \quad (2.3)$$

L'intervallo di integrazione si estende in linea teorica dalla somministrazione del radiofarmaco ad infinito. Nella pratica è equivalente ad integrare fino ad un tempo T_D che tiene conto del decadimento fisico del radionuclide e biocinetico del farmaco:

$$\tilde{A}(r_S, T_D) = \int_0^{T_D} A(r_S, t) dt \quad (2.4)$$

Spesso risulta utile definire il coefficiente di attività cumulata τ come l'attività cumulata diviso l'attività iniettata A_0 :

$$\tau(r_S) = \frac{\tilde{A}(r_S)}{A_0} \quad (2.5)$$

τ è anche detto tempo di residenza, e ha le dimensioni di un tempo. A volte tuttavia, per non essere confuso con l'emivita del farmaco, viene espresso in $MBq \cdot h / MBq$. Rappresenta dunque il numero totale di decadimenti nella regione sorgente per unità di attività iniettata. L'equazione (2.2) può anche essere espressa in termini di dose media al target per unità di dose somministrata:

$$\frac{D}{A_0} = \tau \cdot S \quad (2.6)$$

In questo modo la dose assorbita viene normalizzata per la particolare attività iniettata, e risulta quindi dipendente solo da due tipi di informazioni: fattori biocinetici tempo-dipendenti, tenuti in conto da \tilde{A} e τ , e da fattori fisici indipendenti dal tempo come S .

La dose media totale assorbita dal tessuto target si ottiene poi sommando il contributo dovuto a tutte le regioni sorgenti r_S :

$$D(r_T) = \sum_{r_S} \tilde{A}(r_S) S(r_S \rightarrow r_T) \quad (2.7)$$

Esplicitando infine l'integrazione nel tempo possiamo scrivere:

$$D(r_T) = \sum_{r_S} \int_0^{T_D} \dot{D}(r_T, t), dt = \sum_{r_S} \int_0^{T_D} A(r_S, t) S(r_S \rightarrow r_T, t), dt \quad (2.8)$$

2.2 Metodi pratici per il calcolo della dose assorbita

L'algoritmo per il calcolo della dose interna $D(r_T)$ è descritto dall'equazione (2.7). Il valore di $S(r_S \rightarrow r_T)$ include le informazioni rispetto al tipo e all'energia della radiazione emessa, gli aspetti geometrici come le dimensioni e la forma di sorgente e target, la loro distanza reciproca e la composizione del materiale assorbitore. L'attività cumulata $\tilde{A}(r_S)$ dipende sia dalle caratteristiche fisiche del radionuclide, che da quelle biocinetiche del radiofarmaco.

In particolare la procedura di misurazione comporta tre fasi:

- Raccolta dei dati: identificazione delle varie regioni sorgenti contenenti attività, determinazione dell'appropriato tempo di campionamento e acquisizione dei conteggi.
- Analisi dei dati: calcolo dell'attività nelle regioni sorgenti come funzione del tempo, utilizzando i dati raccolti e il fattore di calibrazione.
- Elaborazione dei dati: Calcolo dell'attività cumulata, del tempo di residenza ed esecuzione dei calcoli dosimetrici.

2.3 Attività cumulata nella regione sorgente

Molti processi nel corpo seguono una cinetica del primo ordine, normalmente dunque il modello matematico utilizzato per descrivere la curva di attività $A(t)$ è la somma di funzioni esponenziali (Equ. (2.9)), dove j denota il numero di esponenziali, A_j l'attività iniziale del j -esimo esponenziale, λ la costante di decadimento per il radionuclide, λ_j la costante di decadimento biologica e t il tempo trascorso dopo la somministrazione del radiofarmaco. La somma delle A_j è pari dunque all'attività totale nella regione sorgente al tempo di somministrazione ($t=0$).

$$A(r_T, t) = \sum_j A_j e^{-t(\lambda + \lambda_j)} \quad (2.9)$$

La costante di decadimento λ è pari a $\lambda = \frac{\ln 2}{T_{1/2}}$. Il tempo di dimezzamento fisico $T_{1/2}$ e il tempo di dimezzamento biologico $T_{1/2,j}$ possono essere combinati assieme ottenendo il tempo di dimezzamento effettivo:

$$\frac{1}{T_{1/2,eff}} = \frac{1}{T_{1/2,j}} + \frac{1}{T_{1/2}} \quad (2.10)$$

L'attività cumulata si ottiene dunque integrando la $A(t)$:

$$\tilde{A} = \int_0^\infty A(r_S, t) e^{-(\lambda + \lambda_j)t} dt = \frac{A(r_S, 0)}{\lambda + \lambda_j} \quad (2.11)$$

Per determinare la curva $A(t)$ è necessario, in seguito alla somministrazione del radiofarmaco, effettuare delle misure sperimentali. Tali misure possono essere

eseguite tramite tecniche di imaging quantitativo come scintigrafia planare, o imaging tomografico PET/SPECT. Per ciascuna regione sorgente, deve essere eseguito un numero minimo di misure quantitative, normalmente almeno tre misurazioni sono necessarie per ogni termine esponenziale, e anche la frequenza temporale di campionamento dovrà essere opportunamente scelta a seconda del radionuclide utilizzato e dei dati noti in letteratura sulla biocinetica del radiofarmaco.

In generale, nel caso della gamma camera, l'informazione che si ottiene dalle immagini è il numero di conteggi (cts), ognuno dei quali rappresenta un fotone rivelato. Per ottenere il valore della corrispondente attività si introduce un fattore di calibrazione (CF, Calibration Factor). Esso rappresenta il fattore di conversione tra i conteggi e l'attività (Bq). Se A rappresenta l'attività e cts il numero di conteggi nell'immagine o in una regione di interesse:

$$CF = \frac{A}{cts} \quad \left[\frac{Bq}{Counts} \right] \quad (2.12)$$

CF si può determinare ad esempio con un fantoccio che viene riempito con una attività nota.

A questo punto si procede al calcolo dell'integrale sotteso dalle curve attività-tempo per ciascun organo o regione sorgente. Tale quantità si può ottenere con diverse modalità [16]:

Metodo di integrazione numerica: l'integrazione numerica dei valori di attività misurata permette di ottenere direttamente il valore di \tilde{A} senza informazioni specifiche sulla dinamica del sistema. I vantaggi di tale metodo sono dunque la velocità computazionale e la sua generalità di applicazione. I metodi di integrazione più utilizzati sono il Metodo dei Trapezi, che approssima l'area sottesa usando una serie di trapezoidi, o il metodo di Riemann, in cui viene approssimata con dei rettangoli.

Metodo dei minimi quadrati: consiste nel *fit* i dati con una curva teorica, cui si ipotizza descrivere la biocinetica del radiofarmaco. In genere si tratta di curve mono- o multi-esponenziali, che risultano anche di facile integrazione. Per il fit si ricercano dunque i parametri della curva che minimizzano la somma quadratica delle distanze tra i punti sperimentali

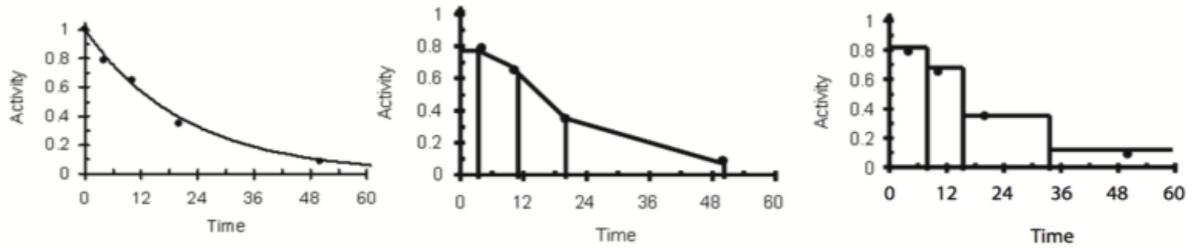


Figura 2.1: Diversi metodi per calcolare l'integrale della curva $A(t)$. Da sinistra verso destra: fit esponenziale, metodo dei trapezi, metodo di Riemann.

e la curva di riferimento. Ottenute le stime per i coefficienti, si calcola analiticamente l'integrale di $A(t)$ tra 0 ed ∞ oppure tra gli estremi temporali desiderati.

L'accuratezza del fit dipende da quanto l'attività reale segua effettivamente l'andamento ipotizzato (esponenziale). Se dunque non si ha a disposizione un modello teorico sufficientemente preciso è consigliabile utilizzare il primo metodo.

2.4 Superamento dello schema MIRD

Lo schema MIRD precedentemente descritto viene oggi denominato come *Organ Dosimetry*, ed è ormai ritenuto troppo limitato e impreciso per i protocolli di MRT. L'uso di modelli anatomici standard e non specifici per il paziente e valori S definiti a livello di organo consentono infatti di valutare solo la dose media assorbita dall'organo, e non permettono di valutare quella diretta alle zone tumorali.

Tumori e tessuti sani sappiamo in realtà che presentano distribuzioni di attività non uniformi, e di conseguenza anche i profili di dose assorbita non saranno uniformi lungo tutta la regione dell'organo. In particolare aree del tumore potranno ricevere una dose minore di quella stimata, comportando una rigenerazione del tumore dalle cellule oncologiche sopravvissute, mentre aree di tessuto sano una dose maggiore, provocando effetti collaterali anche acuti. Per questo motivo non è sufficiente considerare la dose media assorbita dagli organi per valutare i risultati clinici della terapia.

Comunque sia, non c'è nulla di intrinseco nello schema MIRD che possa precludere la sua estensione a regioni minori delle dimensioni degli organi. A questo scopo, il MIRD Pamphlet No. 17[17] ha introdotto la *Voxel Dosimetry* che permette proprio di eseguire i calcoli non più a livello dell'organo, ma a livello di singolo voxel. Le caratteristiche peculiari di questo metodo, il MIRD per la dosimetria voxel, verranno descritte nella prossima sezione.

2.5 Voxel Dosimetry

Sempre più spesso, per il calcolo della dose assorbita, si sceglie di impiegare metodi di dosimetria a livello di voxel piuttosto che a livello di organo. Poiché infatti questa non è uniforme il valore ottenuto sarà solo una media della dose assorbita dall'intero organo, la dose diretta alle zone tumorali potrà così ad esempio essere minore di quella stimata, comportando una minore efficacia della terapia, mentre quella ai tessuti sani essere maggiore, comportando maggiori effetti collaterali [2].

La dosimetria a livello di voxel è una tecnica piuttosto recente, resa possibile dalla crescente disponibilità di strumenti per l'imaging anatomico e funzionale ad alta risoluzione tridimensionale. Le immagini 3D ottenute da sistemi SPECT/PET-CT forniscono infatti dati molto affidabili, con una maggiore accuratezza rispetto a quelle 2D, soprattutto se applicate le opportune correzioni (correzioni per attenuazione, scatter, etc.). Tali sistemi forniscono una doppia informazione, da un lato di tipo anatomico tramite le immagini ottenute con la CT, dall'altra funzionale tramite la SPECT o la PET. Le immagini CT permettono di valutare densità e composizione del tessuto, e di definire le *Regions of Interest* (ROIs) degli organi. Le immagini SPECT/PET ci danno informazioni sulla distribuzione del radiofarmaco in ogni voxel, fornendo la possibilità di calcolare l'attività e il tempo di dimezzamento effettivo del radionuclide all'interno del corpo.

La pubblicazione MIRD No. 17 descrive i tre principali metodi per sviluppare la dosimetria a livello di voxel: la Dose-Point Kernel Convolution, simulazioni tramite Metodo Monte Carlo e l'approccio S-Voxel Dosimetry.

La **Dose Point-Kernel** rappresenta la distribuzione radiale di dose assor-

bita attorno ad una sorgente isotropa puntiforme in un mezzo omogeneo ed infinito (tipicamente acqua). Per facilità computazionale è normalmente fornita come una funzione analitica, piuttosto che tramite dati tabulati. Se si considera allora l'attività della regione sorgente come una griglia tridimensionale di sorgenti puntiformi, la dose assorbita dal tessuto target si ottiene come convoluzione del contributo di tutte tali sorgenti puntiformi con i punti del target. La Dose Point-Kernel è computazionalmente più veloce rispetto alle simulazioni Monte Carlo, tuttavia rimane comunque un processo lento a causa del processo di convoluzione.

Negli ultimi anni l'incremento della potenza computazionale dei moderni computer e la maggiore diffusione (facile accesso) dei codici del trasporto, ha incrementato l'uso delle **simulazioni Monte Carlo** per la dosimetria 3D. I calcoli tramite metodo Monte Carlo sono più accurati rispetto agli altri due metodi, ed è inoltre l'unico che tiene conto della disomogeneità dei tessuti, tuttavia poiché richiede più tempo e maggiori risorse di calcolo fin'ora è stato impiegato solo in fase di ricerca e non per gli esami di routine.

Infine vi è il metodo della **S-voxel Dosimetry**, che applica il formalismo del MIRD ai dati quantitativi su distribuzioni non uniformi di attività sui volumi target. Definendo un voxel come un piccolo elemento di volume nel target, lo schema MIRD può essere applicato per valutare la dose media assorbita a livello di ogni singolo voxel. L'equazione (2.7) può allora essere scritta come:

$$D_{voxel_k} = \sum_i^N \tilde{A}_{voxel_i} \cdot S(voxel_i \rightarrow voxel_k) \quad (2.13)$$

La dose assorbita dal voxel target k è dunque ottenuta considerando il contributo degli N voxel sorgenti circostanti, considerando anche il contributo del voxel target stesso (i=0). In questo caso un voxel rappresenta dunque una regione con distribuzione di attività uniforme. Gli S-values sono valutati a livello di voxel, un voxel S-value è definito come la dose media assorbita dal voxel target per decadimento radioattivo in un voxel sorgente, sotto l'ipotesi che target e sorgente sono contenuti in un mezzo omogeneo ed infinito. Di conseguenza l'approccio S-value è affetto dalle stesse limitazioni del metodo Dose-Point Kernel, ovvero non può essere applicato nel caso di evidente disomogeneità. L'approccio S-voxel è quello maggiormente applicato per la sua semplicità e

stabilità in termini computazionali. L'utilizzo di questo metodo talvolta può essere ostacolato a causa della mancanza di valori S tabulati per le dimensioni di voxel e radionuclidi differenti da quelli pubblicati dal MIRD. Esistono studi esclusivamente mirati a fornire dataset di valori liberamente utilizzabili per studi in ambito di dosimetria voxel in terapia con radionuclidi.

Partial Volume Effect (PVE)

La PET e la SPECT permettono di misurare qualitativamente in vivo la distribuzione di un tracciante in maniera molto accurata. Grazie ai sistemi ibridi SPECT/CT o PET/CT ed agli algoritmi di ricostruzione iterativi, l'imaging funzionale è diventato una realtà clinica. Le correzioni per attenuazione e scatter hanno ridotto di molto l'incertezza quantitativa delle immagini. Tuttavia vi è ancora un altro effetto che produce un'incertezza dello stesso ordine di grandezza, si tratta dell'effetto di volume parziale.

Il termine effetto di volume parziale si riferisce in realtà a due differenti fenomeni che rendono l'intensità delle immagini differente dal valore reale che dovrebbe avere.

Il primo effetto è il *3-dimensional image blurring*, dovuto alla finita risoluzione spaziale del sistema di imaging [18]. La risoluzione spaziale risulta quindi limitata dalle caratteristiche del rivelatore e dal processo di ricostruzione delle immagini. Il 3D blurring comporta lo *spillover* (fuoriuscita) tra regioni, come illustrato in Figura 2.2, sebbene nel nostro caso l'effetto è tridimensionale. Parte del segnale dunque fuoriesce dalla sorgente e quindi viene visualizzato al di fuori di essa. Il secondo effetto che causa PVE è il campionamento dell'immagine. La distribuzione del radiotracciante è infatti campionata su di una griglia di voxel. Ovviamente il contorno dei voxel non coincide esattamente con il contorno del tracciante. La Figura 2.3 illustra questo effetto in 2 dimensioni. Tale fenomeno è spesso noto come effetto di frazionamento dei tessuti. Oltre a tali effetti nelle misure con i pazienti bisogna tenere conto anche del movimento dei pazienti durante il processo di misura, ad esempio dovuto alla respirazione, che introduce un ulteriore effetto di *blurring*, seppure in maniera ridotta rispetto agli altri due.

L'effetto di volume parziale è particolarmente importante quando di visualizza-

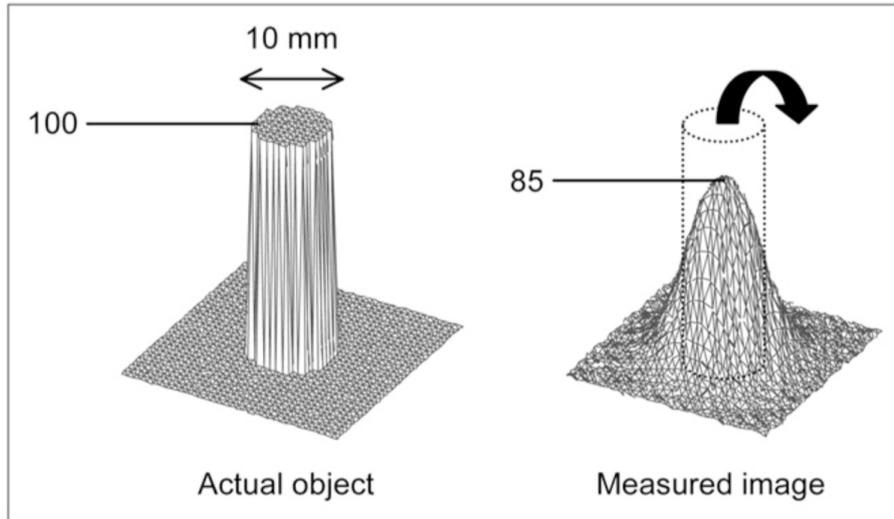


Figura 2.2: Sorgente circolare (diametro di 10 mm) di attività uniforme (unità arbitraria pari a 100) in background non radiativo. Si nota come parte del segnale emesso dalla sorgente viene visualizzato al di fuori di essa. La massima attività misurata è ridotta all'85%.

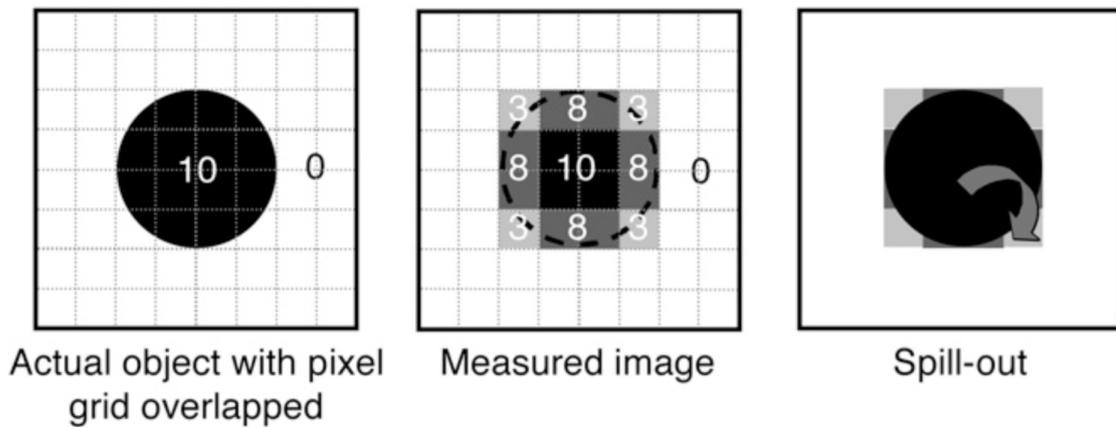


Figura 2.3: L'influenza del campionamento dell'immagine sul PVE. I pixel sui bordi della sorgente contengono sia la sorgente che i tessuti esterni. L'intensità del segnale in tali pixel è la media dell'intensità del segnale nei tessuti circostanti. Parte del segnale emesso dalla sorgente viene visualizzato al di fuori della sorgente, dunque si tratta di spilling out.

no le lesioni di piccole dimensioni. Tipicamente si ha quando la dimensione del tumore è minore di circa tre volte la FWHM (Full Width at Half Maximum) dell'immagine ricostruita. Il valore di intensità misurata nel tumore sarà dun-

que minore di quella reale.

Oltre agli effetti finora visti, che tendono a diminuire l'intensità del segnale nella ROI, bisogna tenere conto anche di un effetto opposto, lo *spill in*, ovvero della attività presente al di fuori della ROI che viene invece misurata all'interno. Poichè tuttavia la concentrazione del radiofarmaco nel tumore è in genere molto più alta di quella dei tessuti circostanti l'effetto di spill-in è considerevolmente minore, e non bilancia lo spill-out (Figura 2.4).

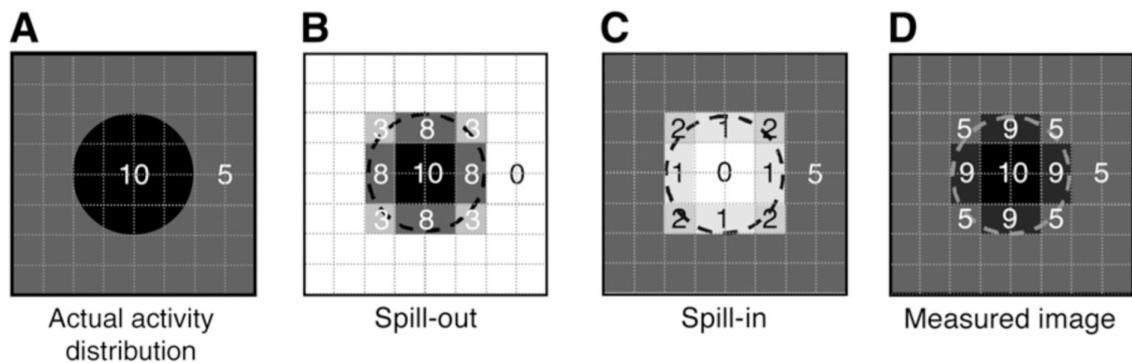


Figura 2.4: L'immagine misurata (D) della distribuzione di attività (A) risultante dall'effetto di spilling out (B) e di spilling in (C). L'immagine risultante è dunque dovuta al contributo di entrambi gli effetti.

Il PVE dipende da diversi fattori. Una dipendenza molto forte si ha dalle dimensioni del tumore (o in generale della ROI). Differenti tumori con la stessa attività ma di differenti dimensioni producono immagini con differenti livelli di intensità [19]. La correlazione tra PVE e dimensione del tumore non è inoltre lineare. Oltre che dalle dimensioni il PVE dipende anche dalla forma del tumore, e più precisamente da quanto il tumore è 'compatto'. Il termine compatto indica quanto in un tumore è la superficie esterna in proporzione al suo volume. Maggiore essa è, meno compatto è il tumore. La forma sferica rappresenta la forma più compatta in assoluto. Per un dato volume tumori meno compatti presentano dunque un PVE maggiore poiché una parte maggiore del tumore risulta vicino ai bordi e quindi è soggetto ai fenomeni di spilling-in e spilling-out. Un altro parametro che determina il PVE è l'attività di background dei tessuti circostanti, che determinano l'effetto di spilling-in. Infine importante è anche la risoluzione spaziale dell'immagine ricostruita. Questa determina quanto il segnale si diffonde intorno alla posizione reale (Fig. 2.2). Risoluzioni spaziali

maggiori comportano basso *spread* (diffusione) e dunque di basso PVE, al contrario basse risoluzioni un alto ammontare di *spread* e quindi elevato PVE.

Il metodo più diffuso per correggere l'effetto di volume parziale è tramite il coefficiente di recupero (RC). Consiste nel determinare il fattore RC con cui moltiplicare l'attività misurata per ottenere quella reale. Il valore RC va calcolato in precedenza per un oggetto con dimensioni e forma simili alla struttura di interesse. In tal modo il PVE tra i due sarà simile. Tale calcolo va però effettuato con il preciso scanner in uso, dipende infatti anche dalla risoluzione del sistema. Poichè inoltre in genere i tumori sono di forma sferica, è possibile considerare una singola curva che rappresenta il valore di RC per oggetti sferici al variare della dimensione delle sfere.

Capitolo 3

Sistema di calcolo dosimetrico

VoxelMed

In questo capitolo è riportato lo schema di lavoro del software **VoxelMed**, sviluppato per il calcolo della dose assorbita e dei parametri radiobiologici, a partire dalle immagini SPECT/CT e dal piano di trattamento del paziente. Il codice è stato sviluppato in Matlab con l'ausilio del tool software del modulo CERR.

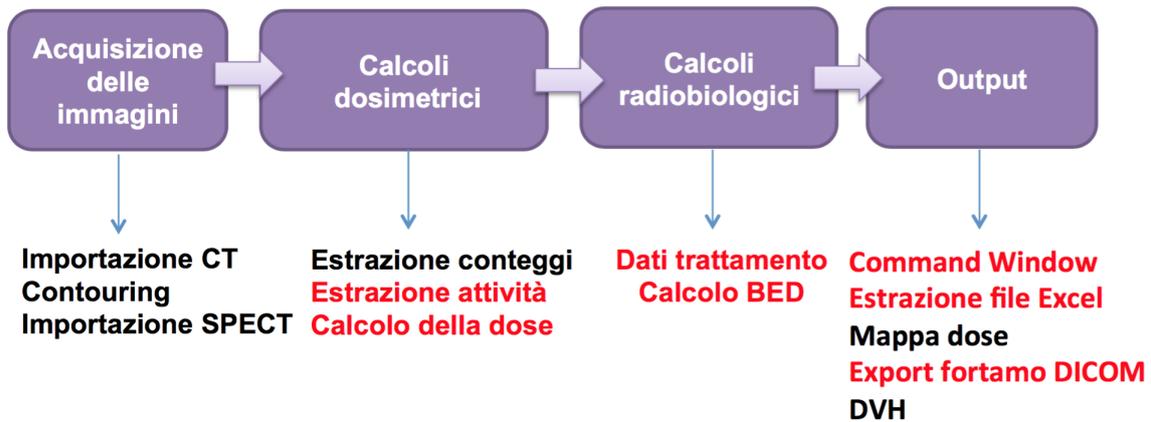
CERR

CERR (Computational Environment for Radiotherapy Research) è una piattaforma software aperta per lo sviluppo e la condivisione di strumenti di ricerca nel campo della pianificazione dei trattamenti in radioterapia. È implementato in linguaggio Matlab (versione 7.0 o successive) e consente perciò lo sviluppo a basso costo di strumenti di visualizzazione ed analisi.

Il software permette di importare e visualizzare i piani di trattamento prodotti da un'ampia varietà di sistemi di pianificazione dei trattamenti, sia commerciali che accademici, includendo entrambi i formati DICOM-RT e RTOG. Inoltre permette di elaborare e visualizzare immagini tridimensionali e multimodali e di visualizzare e confrontare piani di trattamento IMRT. Consente di visualizzare l'immagine nelle tre direzioni (trasversale, coronale e sagittale) e di poterla sovrapporre ad un piano di dose oppure ad un'altra immagine. Ognuna di queste operazioni può essere eseguita in modo semplice ed intuitivo grazie al sistema di finestre e Menu con cui è stato sviluppato il software.

CERR è un ambiente con grandi potenzialità di sviluppo e ampliamento, proprio per la caratteristica peculiare di essere un sistema aperto e modificabile. Diverse funzioni incluse nel pacchetto di CERR sono state usate per il funzionamento del software VoxelMed.

Di seguito vengono rappresentati schematicamente gli step eseguiti da VoxelMed:



In particolare si sono evidenziate in rosso le componenti che sono state modificate o implementate ex-novo rispetto alla versione precedente a questo lavoro di tesi. Nel paragrafo seguente vengono descritti in maniera più dettagliata.

3.1 Importazione delle immagini e *contouring*

Importazione della CT in CERR

La piattaforma CERR viene richiamata da Matlab digitando il comando **CERR** dal prompt dei comandi. All'apertura si apre una finestra (Figura 3.1) da cui è possibile eseguire tre comandi: **Import Study**, **Export Study** o **Review Study**. Selezionando il comando **Import Study** si potrà acquisire l'immagine in formato DICOM ottenuta dal sistema d'acquisizione. Una volta importata CERR scansiona l'immagine e salva le informazioni in un Cell Array di nome *planC*. La variabile *planC* ha una struttura a celle in cui vengono salvate le informazioni presenti nell'header DICOM, l'immagine in un array tridimensionale, e tutte le informazioni relative ad essa (coordinate tridimensionali,

orientamento, ecc.). Anche le informazioni che verranno estratte in seguito nello studio, come il set delle strutture e le mappe di dose verranno salvate tutte nel planC. Una struttura di questo tipo permette all'utente di estrarre le informazioni relative allo studio in modo semplice, poter apportare modifiche e salvarle in modo semplice e veloce.



Figura 3.1: Finestra iniziale di CERR.

Contornamento delle strutture

Una volta importata la CT sarà necessario definire i VOIs (Volumes Of Interest), ovvero le regioni di interesse (organi, lesioni, parti del fantoccio) su cui effettuare i calcoli di dose. Questa operazione può essere eseguita tramite le funzionalità fornite da CERR, andando a definire delle ROIs sulle slices della CT. Una volta contornate tutte le slices CERR procederà all'estrazione dei VOIs tramite interpolazione dei vari contorni. Ad ogni contornamento così eseguito dovrà essere assegnata un'etichetta che verrà poi salvata nel planC. La Fig. 3.2 mostra l'immagine CT toracica di un paziente su cui sono già stati eseguiti i contornamenti di alcuni organi.

Una volta disegnati tutti i contorni la CT con le strutture dovrà essere salvata come file *.mat*.

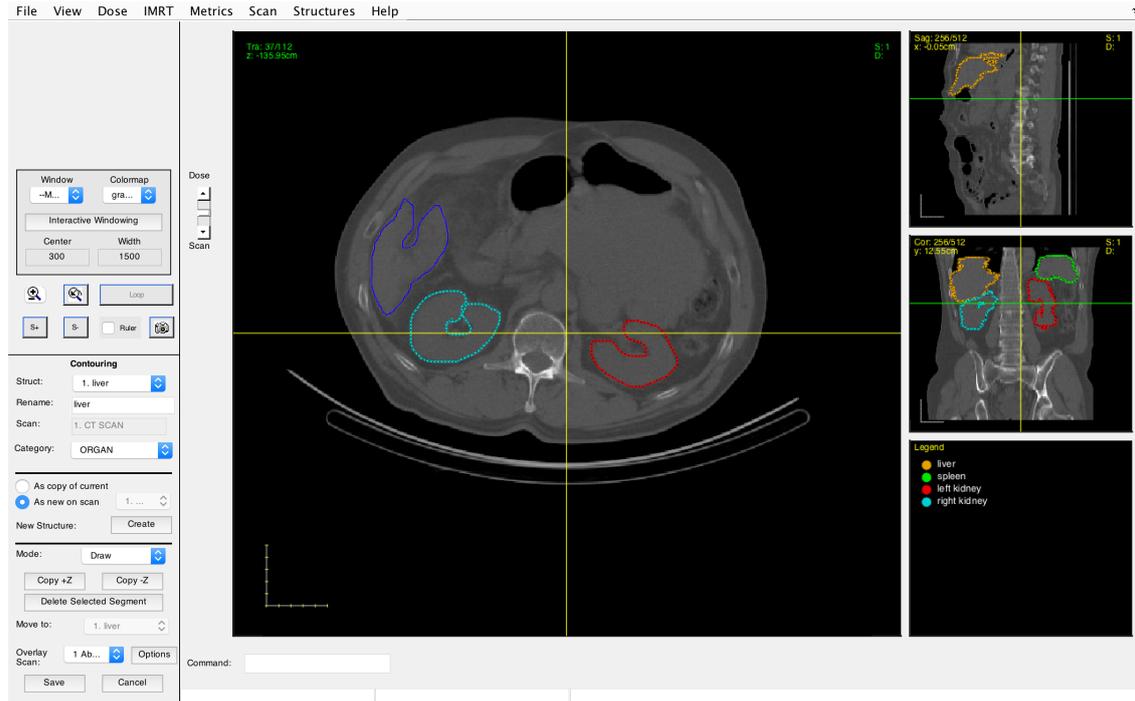


Figura 3.2: Immagine CT addominale di un paziente in cui sono già stati eseguiti i contorni di alcuni organi. L'immagine è visualizzata dalle tre prospettive (assiale, coronale e sagittale). Come si vede ogni struttura è contrassegnata da una etichetta ed è distinguibile da un determinato colore.

Importazione delle immagini SPECT tramite VoxeMed

Tramite il comando **Import Study** la CT con le relative strutture viene importata da CERR. Digitando **VoxelMed** dal prompt dei comandi di CERR verrà eseguita la funzione *myControlFrame.m* e apparirà l'interfaccia grafica in Fig. 3.3. Da qui sarà possibile importare le relative immagini SPECT eseguite in sequenza (solitamente sono quattro o cinque), coregistrate precedentemente alla prima CT tramite il software *IntelliSpace*. Il contornamento disegnato sulle CT viene a questo punto trasposto sulle SPECT. Data la differente dimensione delle immagini SPECT, le coordinate corrispondenti ai punti del contorno dovranno essere opportunamente riscalate. Il risultato finale sarà una matrice (nota come maschera) delle stesse dimensioni dell'immagine SPECT, con valori non nulli in corrispondenza dei pixel di interesse della ROI. Trasponendo il contornamento direttamente dalla CT si evita di dover ripetere l'operazione per tutte le SPECT, risparmiando all'operatore una notevole quantità di tempo.

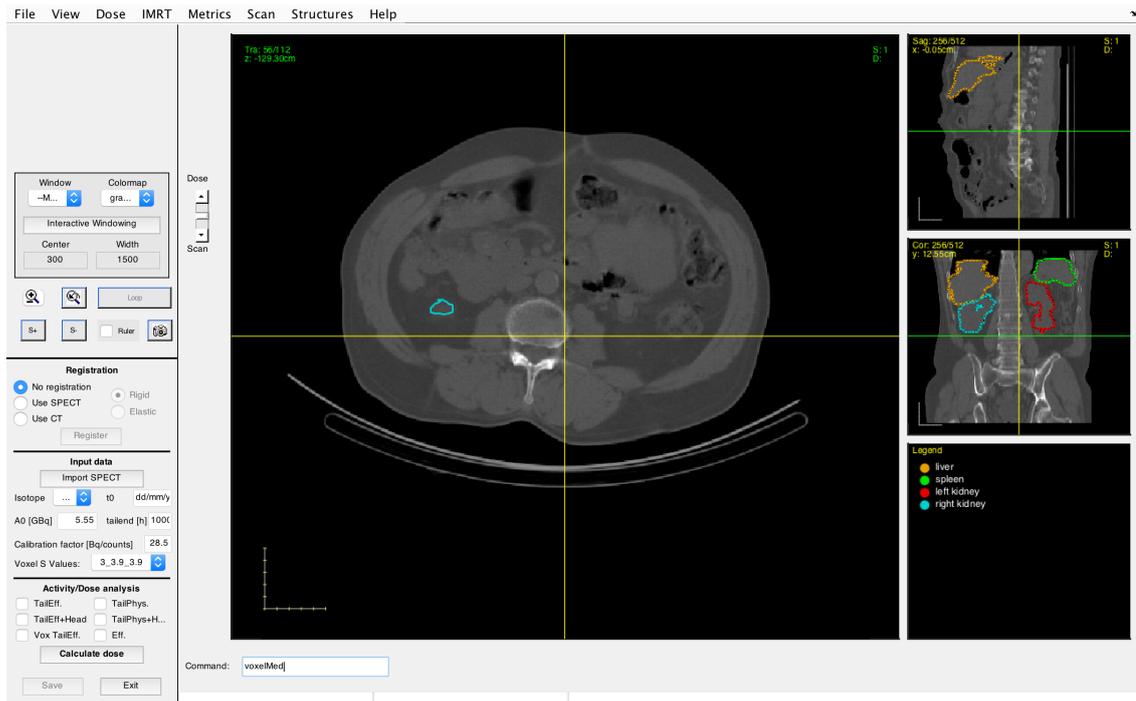


Figura 3.3: Interfaccia grafica che viene visualizzata al lancio di VoxeMed. Tale finestra permette di inserire i parametri di input e di importare le immagini SPECT.

Prima di procedere con i calcoli si dovranno inserire, sempre tramite l'interfaccia in Fig. 3.3, i parametri di input come la data e l'ora di iniezione del radiofarmaco, l'isotopo utilizzato, l'attività totale iniettata, l'estremo di integrazione della curva attività-tempo, il fattore di calibrazione e la dimensione dei voxel per la selezione dei corretti file S-value. Tali parametri sono già impostati di default in base ai valori più frequentemente utilizzati, quindi di solito non necessitano di essere modificati. Vi è inoltre anche la spunta **RC**, che di default risulta selezionata, che permette di scegliere se eseguire le correzioni sul fattore di calibrazione per tenere conto dell'effetto di volume parziale o meno (vedi paragrafo 2.5). Eseguire i calcoli senza tale correzione può risultare utile nel confronto con altri software in cui non viene eseguita.

Digitando a questo punto il pulsante **Calculate dose** verrà richiamata la funzione *calculateDoseGui.m* e si aprirà una finestra come quella in Fig. 3.4, in cui si possono selezionare le strutture di cui si vuole procedere con i calcoli dosimetrici.

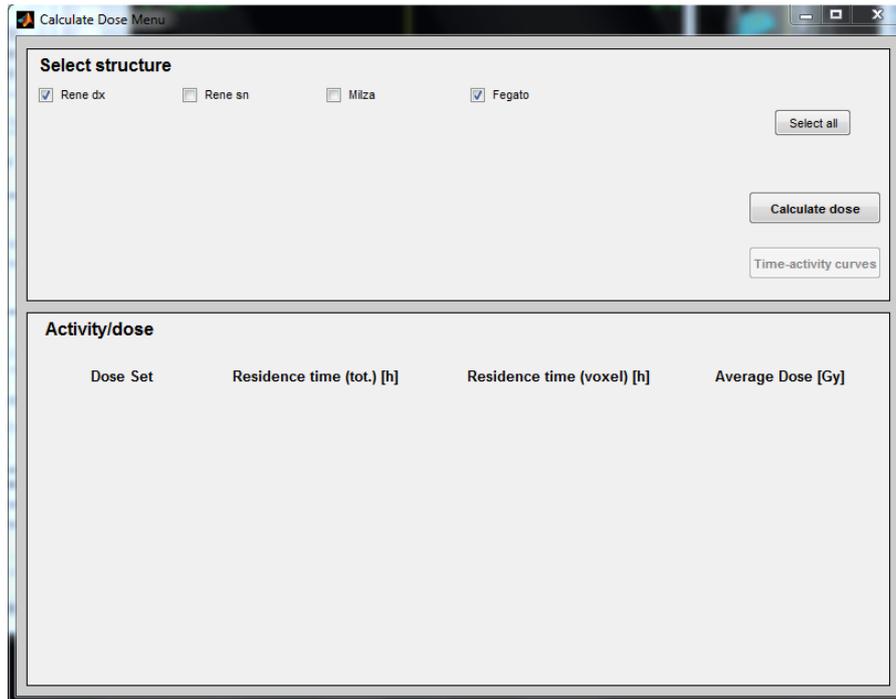


Figura 3.4: Interfaccia grafica che permette di selezionare le strutture di interesse per i calcoli dosimetrici.

3.2 Calcoli dosimetrici

Estrazione dei conteggi

Per la costruzione delle curve attività-tempo e per il calcolo dell'attività del radiofarmaco si procede innanzitutto moltiplicando la maschera corrispondente ad ogni regione di interesse con le immagini SPECT. Il risultato produce una matrice tridimensionale i cui elementi non sono altro che il numero dei conteggi in ogni voxel. Sommando a questo punto per ogni slice tutti gli elementi della matrice, si ottiene il numero totale di conteggi del volume di interesse. Dal numero di elementi della matrice non nulli si ricava il numero di voxel per i vari VOIs e dunque, conoscendo la dimensione di ogni voxel, il volume.

Il risultato dell'estrazione dei conteggi viene salvato in un array chiamato **product** che contiene il numero di conteggi per ogni voxel, ed in **counts** che contiene invece il numero totale di conteggi per i volumi di interesse.

Estrazione dell'attività cumulata e del tempo di residenza per voxel

Noto il fattore di calibrazione della macchina si ricavano le attività totali e quelle voxel per voxel, moltiplicando i conteggi per il Fattore di Calibrazione (CF). A questo punto, noti i valori di attività misurati durante l'acquisizione delle immagini SPECT si dovrà calcolare l'integrale delle curve attività-tempo. Per fare questo viene utilizzato il metodo dei trapezi, come descritto nella sezione 2.3. Il metodo dei trapezi permette di integrare numericamente in maniera semplice e veloce le curve, tuttavia tale integrale è limitato soltanto all'intervallo di valori temporali compresi tra la prima e l'ultima acquisizione (si tratta in genere di un periodo di alcuni giorni). L'attività residua presente nei tessuti in seguito all'ultima acquisizione non è in genere ancora trascurabile, e il contributo della coda all'attività cumulativa totale risulta quindi importante. Per tale ragione si è deciso di estrapolare la curva di attività oltre l'ultima acquisizione eseguita. In particolare sono state implementate due diverse modalità di estrapolazione,

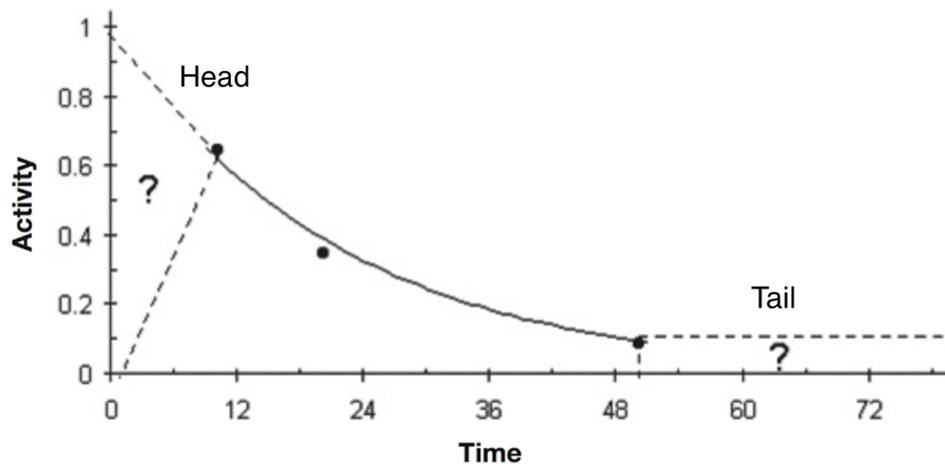


Figura 3.5: Esempio di curva con decadimento esponenziale, in cui vengono evidenziate le regioni esterne all'intervallo di acquisizioni, in cui i valori di attività non sono noti sperimentalmente e possono essere ricavati solo tramite estrapolazione dei dati.

una denominata 'Effective' e l'altra 'Physical'. Una volta ottenuta la funzione analitica della curva potrà essere eseguito l'integrale nell'intervallo scelto. In particolare si può scegliere di calcolarlo a partire dall'ultima acquisizione fino ad un certo tempo prescelto (aggiungendo così nel calcolo la 'Tail' della curva)

o la prima parte della curva dal tempo di iniezione del radiofarmaco fino alla prima acquisizione (in tal caso si parla di 'Head'). Un esempio di Tail e Head estrapolate dalla curva sperimentale sono riportate in Figura 3.5. In totale si hanno quindi a disposizione quattro diverse modalità per il calcolo dell'integrale tramite estrapolazione della curva, che potranno essere selezionati tramite le caselle presenti nell'interfaccia principale (Fig. 3.3):

- **TailEff**: metodo *Effective* per aggiunta della *Tail*
- **TailEff + Head**: metodo *Effective* per aggiunta della *Head* e della *Tail*
- **TailPhys**: metodo *Physical* per aggiunta della *Tail*
- **TailPhys + Head**: metodo *Physical* per aggiunta della *Head* e della *Tail*

Il metodo *Effective* consiste in particolare nell'eseguire un best fit bi-esponenziale dei punti di attività tramite la funzione *fit* del toolbox *cftool* di Matlab. In tal modo si ottiene una funzione analitica della curva attività-tempo, che potrà così essere integrata tramite la funzione *integ*. Tale best fit non viene tuttavia eseguito sui punti di attività dei singoli voxel, ma a livello della intera struttura, si è infatti constatato che tali valori risutano avere un andamento variabile, sia a causa di problemi di allineamento tra le varie immagini SPECT, che a causa delle dinamiche e degli scambi biologici nei tessuti. L'andamento dei conteggi a livello di voxel presenta dunque molte differenze da caso a caso, e risulta difficilmente modellizzabile, come si evidenzia in Figura 3.6. Ricavato il fattore esponenziale tramite *fit* si impone poi il passaggio per l'ultimo punto acquisito nel caso della Tail, e per il primo punto nel caso della Head. Nel caso della Head inoltre, come ulteriore controllo si impone poi che il valore di attività estrapolata al tempo zero non superi l'attività somministrata, in tal caso si considererà una funzione costante pari al valore di attività della prima acquisizione. La validità di questo procedimento è sostenuta dal fatto che le differenze a livello di voxel nella fase di *wash-out* sono contenute, quindi adoperare come costante di decadimento il valore medio su tutto l'organo risulta un'approssimazione accettabile. Le differenze da voxel a voxel per la Tail sono comunque dovute al valore di attività dell'ultimo punto acquisito. Un discorso

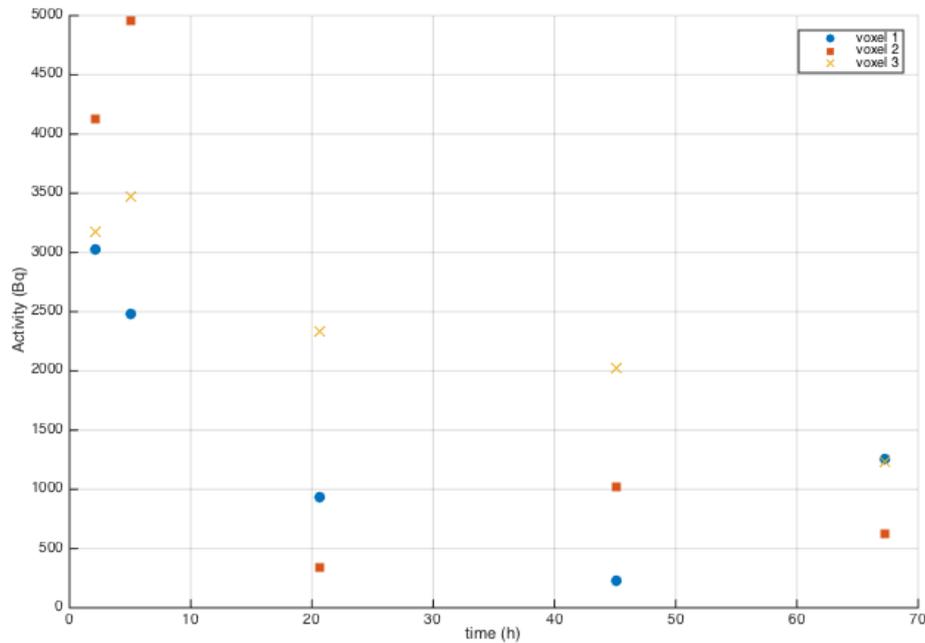


Figura 3.6: Andamento dell'attività in tre voxel arbitrari all'interno dello stesso VOI.

analogo vale anche per la Head calcolata col metodo *Effective*, ottenuta sempre come valore medio su tutti i voxel dell'organo.

Per quanto riguarda il metodo *Physical* si tratta sempre di estendere ai punti sperimentali una curva con andamento esponenziale imponendo il passaggio attraverso il primo o l'ultimo punto dei dati sperimentali, a seconda della Head o della Tail. In tal caso però la costante di decadimento dell'esponenziale è data dal tempo di dimezzamento fisico del radionuclide utilizzato. In pratica viene trascurato il decadimento biologico del radiofarmaco. In generale dunque l'attività ottenuta in tal modo risulterà una sovrastima di quella reale, eccetto nel caso dei fantocci in cui è effettivamente presente solo il decadimento fisico. Il motivo per cui si è deciso di poter aggiungere solo la Tail oppure la Head + Tail è che secondo alcuni modelli la Head può effettivamente essere trascurata. Si tratta dei cosiddetti modelli di *Uptake* istantaneo, in cui cioè la prima fase di crescita dell'attività avviene in un lasso di tempo tanto breve da poterla trascurare e considerare solo la fase di decadimento, vedi Figura 3.7. In genere questo dipende dagli organi considerati, che possono avere una fase di *uptake*

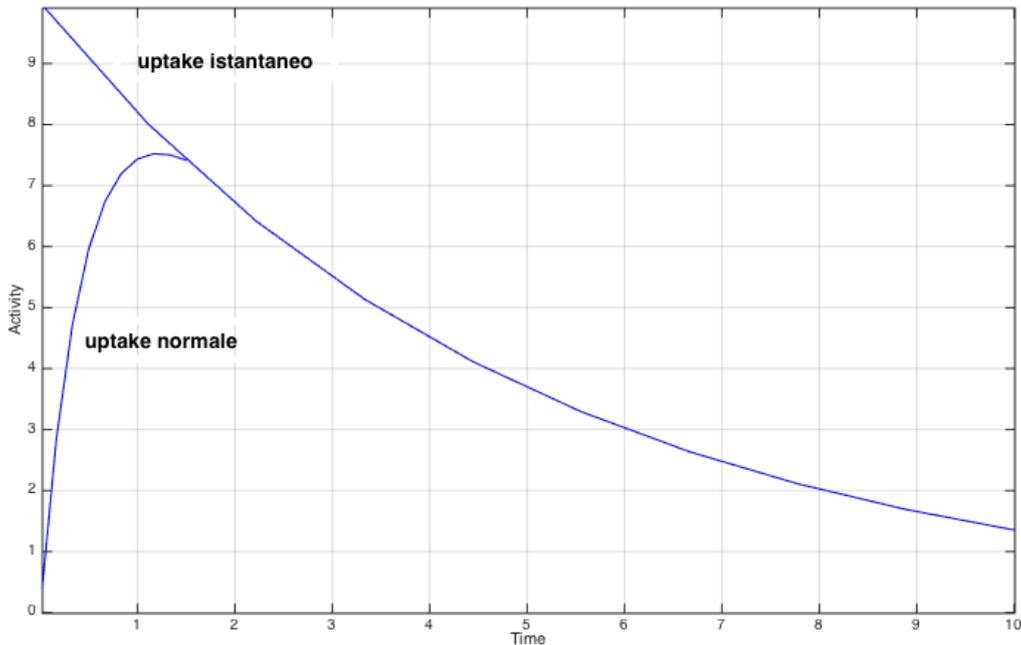


Figura 3.7: Modello di *uptake* normale ed *uptake* istantaneo. L'*uptake* istantaneo si ha nel caso limite in cui l'*uptake* normale avviene in un intervallo di tempo nullo. Nei casi reali si tratta di intervalli di tempo molto brevi, tali da poter essere trascurati.

più o meno breve.

Nel caso della Tail l'intervallo di integrazione è stato settato di default fino ad un tempo di 1000 ore dalla somministrazione del radiofarmaco, infatti oltre questo intervallo di tempo il farmaco risulta completamente o per gran parte smaltito grazie ai processi fisiologici del paziente. Tale valore può comunque essere facilmente modificato di volta in volta inserendo quello desiderato nell'apposita casella *TailEnd* presente nell'interfaccia grafica in Figura 3.3.

Una volta ricavata l'attività cumulativa \tilde{A} si calcola il tempo di residenza τ del radiofarmaco come $\tau = \tilde{A}/A_0$, con A_0 attività somministrata.

Estrazione della mappa di dose

I calcoli dosimetrici vengono eseguiti tramite la funzione **calculateDose.m**. Tale funzione prende in input il valore del fattore di calibrazione, il tempo

di somministrazione del radiofarmaco, l'attività somministrata, la `tail_end`, la vita media dell'isotopo selezionato, i file txt contenenti i valori degli S-value, le strutture e i metodi di estrapolazione selezionati. In output restituisce invece il valore del tempo di residenza, il tempo di residenza medio per voxel e la dose media assorbita per le varie strutture e i vari metodi selezionati, mentre altre informazioni come le mappe di dose vengono salvate all'interno della variabile `planC`.

Per il calcolo della dose viene seguito lo schema dei voxel S-value descritto nel paragrafo 2.5, ed in particolare l'equazione (3.1). Una volta calcolati i tempi di residenza τ si esegue una convoluzione tra la matrice τ e la matrice contenente gli S-value:

$$D_k = \sum_i \tau_i \cdot S_i \quad (3.1)$$

ripetendo tale operazione per tutti i voxel si ottiene la matrice di dose. Nel caso dei pazienti la matrice τ e la matrice D hanno dimensioni $128 \times 128 \times 112$, mentre il kernel S che scorre su tutti i voxel ha dimensioni $6 \times 6 \times 6$. Un esempio di processo di convoluzione è rappresentato in Figura 3.8.

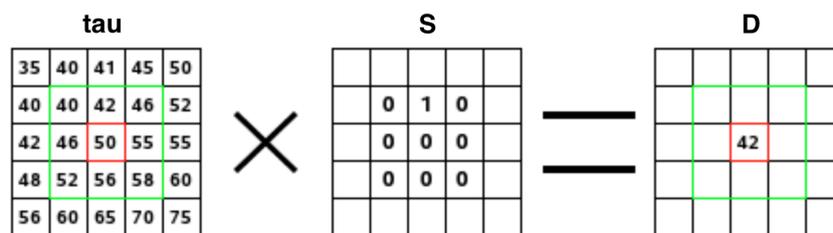


Figura 3.8: Rappresentazione qualitativa del processo di convoluzione.

Il programma è stato sviluppato in maniera tale che, selezionando tramite il menù a tendina della finestra in Fig. 3.3 un isotopo tra Lutezio-177 e Itrio-90, tutti i calcoli vengono eseguiti per entrambi gli isotopi. Conoscendo infatti i tempi di dimezzamento dei due radionuclidi le attività possono essere riscalate e i calcoli rieseguiti per entrambi gli isotopi. I trattamenti di questi pazienti avvengono secondo uno schema a tandem tra i due isotopi.

3.3 Misure radiobiologiche: BED

Diversi studi hanno dimostrato che considerare soltanto la dose assorbita come parametro di controllo nel valutare l'esito della terapia non è sufficiente. L'effetto delle radiazioni dipende infatti anche da fattori biologici come la capacità di riparazione delle cellule 'bombardate', oltre che dalle caratteristiche fisiche come rateo di dose e regime di frazionamento. Per tali ragioni è stata implementata nel programma una componente che esegue calcoli radiobiologici. In particolare il parametro che viene calcolato è la BED, tramite l'equazione 1.7. Il valore di T_{eff} si ricava dal fit dei valori di attività dell'organo, mentre gli altri parametri della formula sono quelli noti in letterature. Poiché si è dimostrato che gli organi limitanti in questo tipo di terapia sono i reni, il calcolo della BED è in particolare limitato soltanto a tale organo.

Una volta eseguiti tutti i calcoli di dose viene lanciata la funzione **calculate-BedGui.m** che apre la finestra in Figura 3.9 tramite cui è possibile inserire le

Figura 3.9: Finestra di VoxMed tramite cui si inseriscono le attività di Itrio e Lutezio somministrate al paziente per il trattamento.

attività di ^{177}Lu e ^{90}Y previste dal piano di trattamento. Digitando il tasto **Calculate BED** presente nella finestra viene richiamata la funzione **calcula-**

teBed.m, che restituisce in output la BED media per i due reni e le relative mappe di BED, che vengono salvata nel planC.

3.4 Output

Una volta svolti tutti i calcoli il programma restituisce in output i risultati ottenuti. Nel Command Window di Matlab sarà possibile visualizzare alcuni dei dati di input e i risultati dei calcoli ordinati per le varie strutture selezionate, come è riportato di seguito come esempio:

```
=====
A0 = 3.62 GBq
Calibration factor = 28.50 Bq/Counts
PVE Recovery Coefficient = 0.7733-0.7209*exp(-0.182*volume) for volume < 100
                        = 0.1172*log(volume)+0.265           for 100 < volume < 720
Tail end = 1000 h

The time and data acquisition for SPECT scans are:
02/05/2016 15:05:28
03/05/2016 08:13:16
03/05/2016 15:47:03
04/05/2016 11:10:53
05/05/2016 08:22:28

-----
Lu-177
-----

>>>> Structure : Rene dx

VOI volume (ml):          192.072
VOI avg counts per vox:  752.173 708.558 613.591 478.537 448.922
Total Activity (Bq):      4.224908e+07   3.979925e+07   3.446501e+07   2.687913e+07   2.521565e+07
Effective decay constant (1/h):  8.894145e-03

Tau_tot trap (h):         5.877388e-01
Tau_avg_voxel trap (h):   1.628988e-04
Dose_avg_voxel trap (Gy/GBq): 2.708066e-01

TAIL_EFF:
Tau_tot (h):              1.270431e+00
Tau_avg_voxel (h):        3.521151e-04
Dose_avg_voxel (Gy/GBq):  5.841244e-01

>>>> Structure : Fegato

VOI volume (ml):          1613.074
```

52 *CAPITOLO 3. SISTEMA DI CALCOLO DOSIMETRICO VOXELMED*

VOI avg counts per vox: 1111.006 1151.354 1050.799 891.243 766.256
Total Activity (Bq): 4.618402e+08 4.786126e+08 4.368126e+08 3.704858e+08 3.185292e+08
Effective decay constant (1/h): 5.980360e-03

Tau_tot trap (h): 7.351041e+00
Tau_avg_voxel trap (h): 2.426006e-04
Dose_avg_voxel trap (Gy/GBq): 4.167308e-01

TAIL_EFF:

Tau_tot (h): 1.770510e+01
Tau_avg_voxel (h): 5.843075e-04
Dose_avg_voxel (Gy/GBq): 1.003890e+00

Y-90

>>>> Structure : Rene dx

Total Activity (Bq): 3.723083e+07 3.507199e+07 3.037134e+07 2.368649e+07 2.222060e+07
Effective decay constant (1/h): 8.894145e-03

Tau_tot trap (h): 5.179286e-01
Tau_avg_voxel trap (h): 1.435500e-04
Dose_avg_voxel trap (Gy/GBq): 2.386408e-01

TAIL_EFF:

Tau_tot (h): 1.119532e+00
Tau_avg_voxel (h): 3.102917e-04
Dose_avg_voxel (Gy/GBq): 5.147435e-01

>>>> Structure : Fegato

Total Activity (Bq): 4.618402e+08 4.786126e+08 4.368126e+08 3.704858e+08 3.185292e+08
Effective decay constant (1/h): 5.980360e-03

Tau_tot trap (h): 7.351041e+00
Tau_avg_voxel trap (h): 2.426006e-04
Dose_avg_voxel trap (Gy/GBq): 4.167308e-01

TAIL_EFF:

Tau_tot (h): 1.770510e+01
Tau_avg_voxel (h): 5.843075e-04
Dose_avg_voxel (Gy/GBq): 1.003890e+00

=====

Tutte le mappe di dose e di BED potranno essere visualizzate dall'interfaccia principale, vedi Figura 3.10. In automatico verrà creato un file excel per ogni

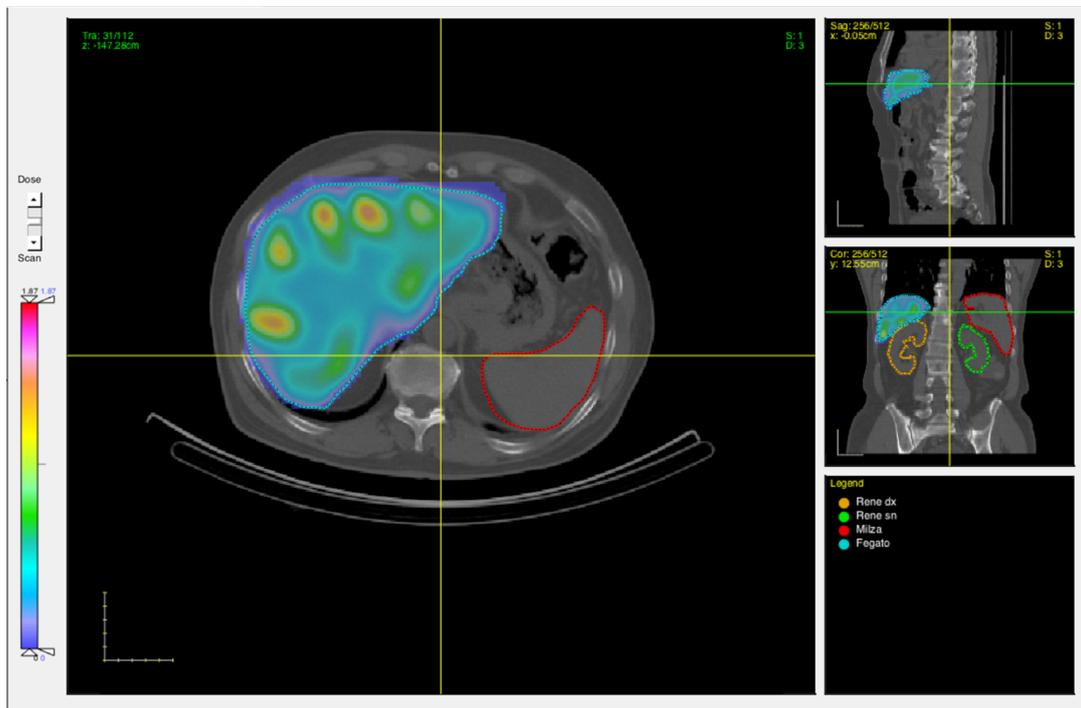


Figura 3.10: Immagine trasversale per la dose al fegato di un paziente. Si noti come la distribuzione di dose non risulti costante, ma è variabile all'interno dell'organo.

struttura selezionata in cui saranno presenti tante sheet quanti sono i metodi di integrazione selezionati, in cui sono riportati i valori numerici della mappa di dose. In un altro file excel sono invece riportati, per ogni struttura, volumi, attività totale emessa e dose assorbita. I risultati dosimetrici a livello di organo saranno inoltre visibili anche nell'interfaccia della *calculateDoseGui*, vedi Figura 3.11. È inoltre stata implementata una funzione di *Export* che permette di esportare tutte le mappe di dose e di BED in formato DICOM, in maniera che possa essere facilmente 'letta' da altre piattaforme di imaging (come ad esempio Velocity 3.2.0, Varian Medical System, USA). Infine grazie alle funzionalità messe a disposizione dal tool di CERR è possibile anche visualizzare i DVH (Dose Volume Histogram) delle mappe di dose, come si vede nelle Figure 3.12 e 3.13.

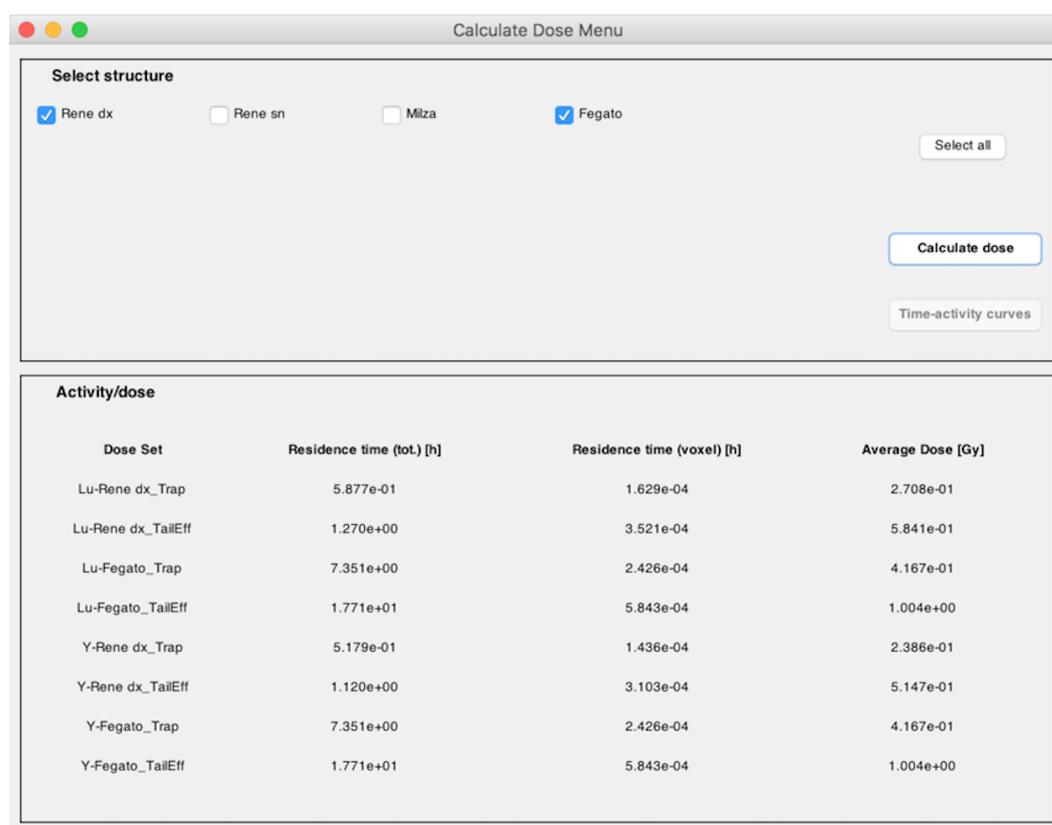


Figura 3.11: Finestra in cui vengono visualizzati il tempo di residenza totale, il tempo di residenza medio per voxel e la dose media assorbita per tutte le strutture e i vari metodi di integrazione.

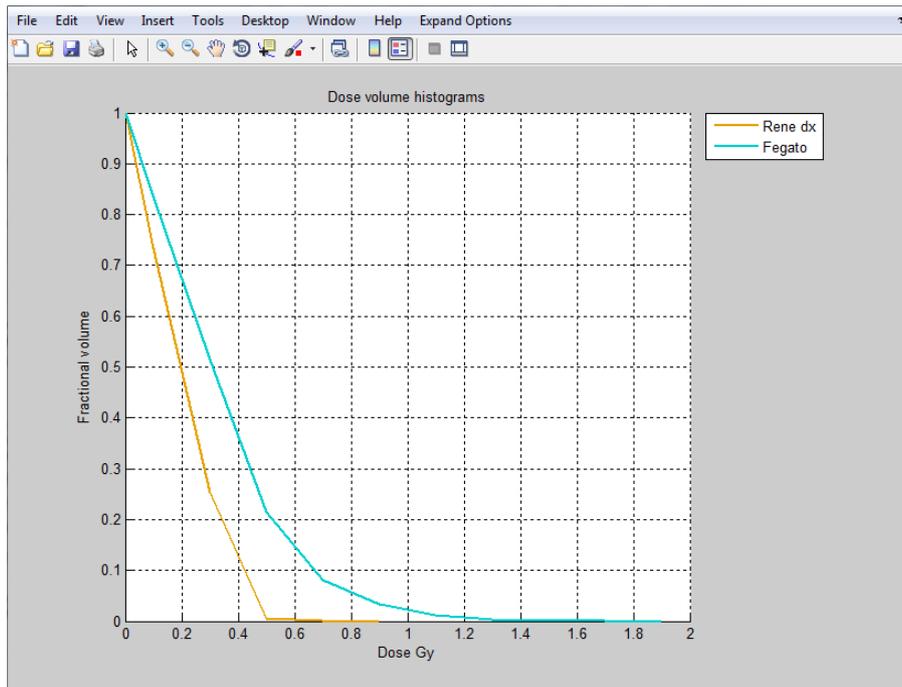


Figura 3.12: DVH cumulativo che mostra la frazione di volume che ha ricevuto una dose minore o uguale al valore in ascissa. In particolare sono mostrate le curve per la dose al rene destro e al fegato.

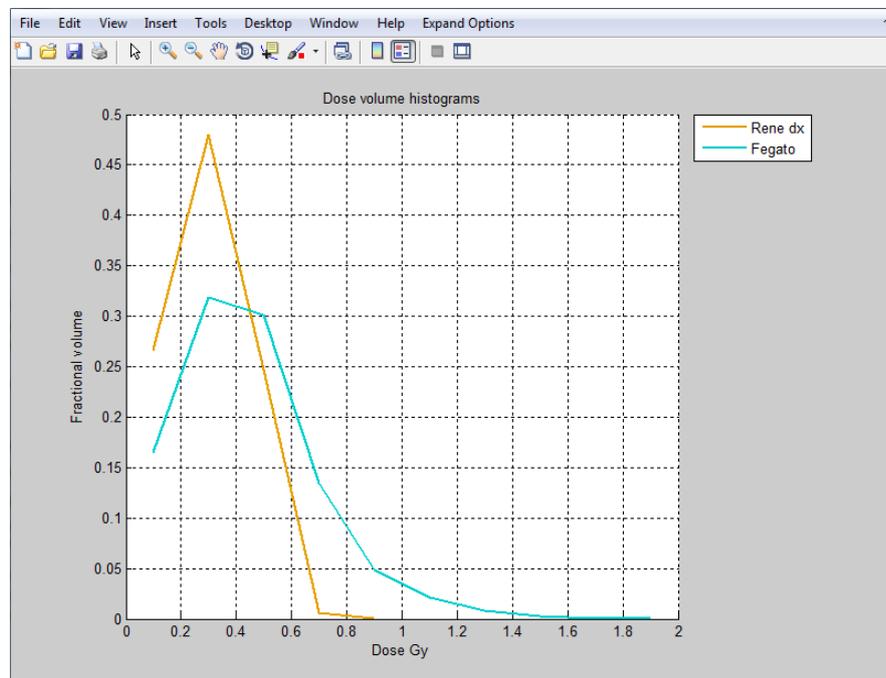


Figura 3.13: DVH differenziale che mostra la frazione di volume che ha ricevuto una data quantità di dose. In particolare sono mostrate le curve per la dose al rene destro e al fegato.

Capitolo 4

Materiali e metodi

In questo capitolo sono descritti gli strumenti realizzati e impiegati nella fase di sviluppo di VoxelMed per la fase sperimentale di confronto e validazione del software.

4.1 Sistema di acquisizione ed elaborazione delle immagini

Il sistema di acquisizione delle immagini utilizzato per questo lavoro è lo scanner ibrido SPECT/CT a doppia testa Siemens Symbian T2, dotato di un rivelatore NaI(Tl) a doppia testa, tramite cui è possibile acquisire sia l'immagine CT che la SPECT. Le finestre energetiche di fotopicco del ^{177}Lu sono settate a $113 \text{ keV} \pm 7.5\%$ ed a $208.4 \text{ keV} \pm 7.5\%$. Una volta acquisite, le immagini vengono elaborate tramite la Workstation E-soft della Siemens. Le immagini SPECT vengono così ricostruite tramite l'algoritmo iterativo Flash 3D e risultano già registrate alle relative immagini CT. Questo è in particolare un algoritmo di ricostruzione OSEM (Ordered Subset Expectation Maximization) che esegue 10 iterazioni, 8 subsets ed applica un filtro gaussiano con cut-off 4.8 mm. L'algoritmo stesso include le correzioni per l'attenuazione e lo scatter. In particolare per eseguire la correzione di attenuazione per la finestra energetica più bassa utilizza una TEW (Triple Energy Window - finestra di scatter inferiore a 87.58 e 104.53 keV, peso 0.5; la finestra di scatter superiore 121.47 e 130.51 keV, peso 0.9375); mentre per la finestra superiore una DEW (Double Energy Window -

finestra inferiore 171.60 e 192.40 keV, weight 0.75).

Il protocollo di acquisizione utilizzato nel lavoro è il Protocollo Addominale - Toracico.

4.2 Struttura dello studio

Questo lavoro nasce innanzitutto dall'esperienza di sviluppo del programma di calcolo dosimetrico VoxelMed. Dopo una prima fase di lavoro dedicata allo sviluppo del programma è seguita una fase sperimentale per testare le performance di calcolo di VoxelMed tramite misure su fantocci e confrontarlo con altri programmi utilizzati nella ricerca clinica tramite misure su dei pazienti. Diversi fantocci sono stati utilizzati a seconda dei diversi obiettivi perseguiti. Alcuni realizzati appositamente in loco mentre altri, con caratteristiche più specifiche, sono stati acquisiti. Le misure con fantocci hanno in particolare permesso di ottenere il Fattore di Calibrazione per il sistema di acquisizione utilizzato e di ottenere la curva dei coefficienti di recupero per l'effetto di volume parziale (PVE). Altri fantocci più complessi sono invece poi stati utilizzati per confrontare il tempo di residenza ottenuto tramite VoxelMed con quello noto. La dose assorbita ottenuta è invece stata confrontata con quella ricavata tramite simulazioni Monte Carlo eseguite col software **Raydose** sviluppato alla Cardiff University.

Si è infine effettuato un confronto con il programma maggiormente utilizzato per i calcoli dosimetrici, **OLINDA/EXM**. Per fare questo sono stati presi in considerazione nove pazienti analizzati tramite protocollo addominale.

Riassunto si riportano nella seguente tabella le misure effettuate e l'obiettivo perseguito:

Misura	Obiettivo
Fantoccio omogeneo	Fattore di Calibrazione
Fantoccio a sfere e Liqui-Phil	Recovery Coefficient PVE
Fantoccio Raydose e Liqui-Phil	Confronto τ reale Confronto dose tramite MC e OLINDA/EXM
Pazienti	Confronto dose tramite OLINDA/EXM

4.3 Voxel S-value

Come si vede dall'equazione (3.1) il voxel S value (vSv) è definito come la dose media assorbita dal voxel target per decadimento radioattivo in un voxel sorgente, sotto l'ipotesi che target e sorgente siano contenuti in un mezzo omogeneo ed infinito. In genere i valori di S vengono calcolati tramite metodo Monte Carlo. I valori vengono così tabulati e potranno essere direttamente utilizzati senza bisogno di eseguire ulteriori calcoli di volta in volta. Il valore dei vSv dipenderà dall'isotopo in questione (in particolare dalle particelle e dalla loro energia emessa) e dalla dimensione dei voxel di interesse. L'equazione di riferimento per il calcolo del valore di S è [3]:

$$S(\text{voxel}_h \rightarrow \text{voxel}_k) = \sum_i \Delta_i \cdot \frac{\phi_i(\text{voxel}_h \rightarrow \text{voxel}_k)}{m_{\text{voxel}_k}} \quad (4.1)$$

dove Δ_i è l'energia media per transizione della particella i , $\phi_i(\text{voxel}_h \rightarrow \text{voxel}_k)$ è la frazione assorbita al voxel target per emissione di radiazione dalla particella i dal voxel sorgente h ed m_{voxel_k} è la massa del tessuto all'interno del voxel target k . I vSv sono espressi in $mGy \cdot MBq^{-1} \cdot s^{-1}$.

I valori di S sono reperibili dal sito http://www.medphys.it/down_svoxel.html e sono disponibili per sette diversi radionuclidi e tredici diverse dimensioni di voxel cubici (da 2.21 a 9.28 mm) [20]. In particolare poichè in VoxelMed vengono registrate le immagini SPECT con le CT, si ottiene una matrice di voxel non cubici. In particolare a seconda del protocollo considerato vengono utilizzati voxel da $2 \times 2.344 \times 2.344 \text{ mm}^3$ per quello cerebrale o da $3.5 \times 3.906 \times 3.906 \text{ mm}^3$ per quello addominale. È stato necessario quindi ricalcolare i fattori S tramite simulazioni Monte Carlo. Tale calcolo è stato gentilmente effettuato dal Dott. Nico Lanconelli del Dipartimento di Fisica dell'Università di Bologna.

4.4 Fantocci

A seconda dunque dell'obbiettivo perseguito diversi fantocci con caratteristiche e proprietà differenti sono stati utilizzati in questo studio, come riportato nella tabella precedente. Di seguito sono riportate le diverse caratteristiche delle varie tipologie di fantocci impiegati, mentre in Figura 4.1 sono riportate le rispettive immagini.

- **Fantoccio omogeneo:** si tratta di un contenitore cilindrico che viene riempito con una soluzione di H_2O e HCl . Nella soluzione viene poi aggiunta una quantità nota di attività, miscelandolo con una soluzione contenente l'isotopo radioattivo. La presenza del cloruro di idrogeno è importante per evitare i processi di sedimentazione dell'isotopo sulle pareti del contenitore. Il volume del fantoccio, 5640 ml, è scelto in maniera tale da poter trascurare la perdita di conteggi per effetto di volume parziale. Nota dunque l'attività reale del fantoccio si ricava il Fattore di Calibrazione tramite l'equazione in formula 2.12.
- **Fantoccio a sfere:** tale fantoccio è costituito da un corpo cavo a forma cilindrica (volume di 4490 ml) al cui interno sono inseriti sette inserti di forma sferica e due di forma cilindrica, entrambi cavi e di differente diametro (1, 1.3, 1.7, 2.2, 2.8, 3.7, 5.7 mm, mentre i due cilindri un diametro equivalente pari a 4.7 e 4.8 mm). Gli inserti sono stati riempiti con la stessa soluzione acquosa avente concentrazione di attività pari a 0.905 MBq/ml. Anche la cavità del fantoccio è stata riempita con una soluzione radiattiva con concentrazione di attività pari a 0.032 MBq/ml.
- **Fantoccio Raydose:** si tratta in questo caso di due fantocci, ognuno costituito da vari inserti inseriti in un contenitore cavo di forma cilindrica. In ognuno in particolare sono inseriti sei inserti di forme varie (piramidale, toroidale, cilindrica, ovoidale) e volumi differenti (nel primo 1.50, 2.80, 4.15, 9.75, 14.79, 28.53 ml, nel secondo 2.80, 28.60, 28.85, 29.17, 30.10, 31.22 ml). Gli inserti sono riempiti con una stessa concentrazione di attività pari a 1.53 MBq/ml, mentre il fondo è in questo caso stato lasciato "freddo" (ovvero la cavità cilindrica esterna agli inserti non è riempita con soluzione radiattiva).

- **Fantoccio Liqui-Phil:** è un fantoccio antropomorfo che simula un addome umano emulandone forma e dimensione con elevata fedeltà e accuratezza anatomica. In particolare è costituito da un corpo cavo con forma simile ad un torso umano, all'interno del quale sono inseriti degli inserti cavi a forma di fegato, milza, pancreas e reni (vedi Figura 4.2). Ogni organo è stato riempito con una concentrazione di attività differente, in maniera da essere il più vicino possibile a quella presente in un paziente reale. Tale fantoccio è a fondo caldo, la cavità toracica esterna agli organi è infatti stata riempita con materiale radiattivo.

I primi tre fantocci sono stati appositamente realizzati e assemblati, inserendo gli inserti nei rispettivi contenitori cilindrici. Il fantoccio Liqui-Phil, realizzato direttamente a mano per emulare il più possibile le caratteristiche anatomiche di un torso umano, è stato invece interamente acquistato. In entrambi i casi si è provveduto a riempire inserti e spazi esterni con il materiale radiattivo, misurandone accuratamente la concentrazione tramite un attivimetro da laboratorio. Il volume degli inserti è invece stato misurato pesando tramite una bilancia digitale la soluzione $H_2O - HCl$ con cui sono stati riempiti.

4.5 Software

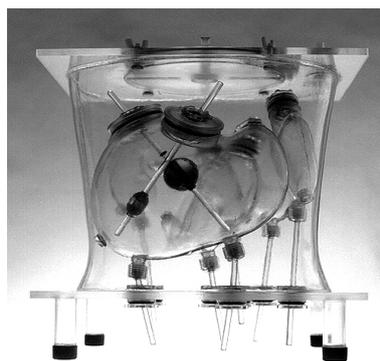
4.5.1 OLINDA/EXM

OLINDA/EXM, che sta per Organ Level INternal Dose Assessment/EXponential Modeling, è un programma per il calcolo della dose assorbita agli organi. Il codice del software è stato scritto dal PhD Micheal Stabin, Vanderbilt University, Nashville (Tennessee).

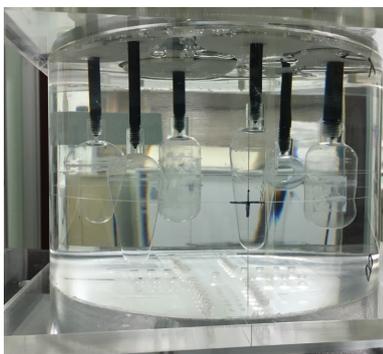
Il calcolo della dose è basato sullo schema proposto dal MIRD. In particolare è basato su dei modelli di corpo umano di individui standard, quindi la dosimetria risultante è semplice e veloce, ma non è specifica per il paziente. Il programma necessita di selezionare i parametri di input prima di eseguire i calcoli. OLINDA/EXM permette all'utente di scegliere tra più di 600 radionuclidi e diversi modelli di fantocci, come maschio adulto, femmina adulta (includente diversi stadi di gravidanza), e diversi fantocci pediatrici (vedi Figura 4.3). L'unica personalizzazione che può essere fatta si ha inserendo il peso del paziente



(a)



(b)



(c)



(d)

Figura 4.1: Immagini dei fantocci utilizzati, in particolare del fantoccio a sfere (a), Liqui-Phil (b), Raydose PO (c) e Raydose TU (c).



Figura 4.2: Inserti del fantoccio antropomorfo Liqui-Phil che emulano la forma anatomica degli organi.

e il volume dei rispettivi organi (ottenuto dalle immagini TC).

Il software permette anche di stimare la dose assorbita dalle lesioni, tramite il cosiddetto modello a sfere. Il tumore viene in pratica modellizzato come una sfera caratterizzata da un materiale di densità uniforme. Inserendo il valore del tempo di residenza calcolato, OLINDA restituisce i valori tabulati di dose assorbita corrispondenti a sfere di vario volume, che spaziano da 0.01 a 6000 ml. Per ottenere risultati più precisi, si è poi effettuata una interpolazione lineare tra i dati corrispondenti alle sfere col volume più vicino rispettivamente minore e maggiore, così da ottenere un risultato specifico per il volume della lesione considerata.

OLINDA/EXM non gestisce direttamente l'imaging, ma utilizza come input le attività delle ROI.

4.5.2 Velocity TM

Velocity è un software sviluppato dalla Varian Medical System per la gestione dell'imaging multimodale, che permette di integrare tutte le immagini e le informazioni sul trattamento in un'unica piattaforma. Tra le varie risorse che mette a disposizione permette ad esempio di eseguire la registrazione elastica

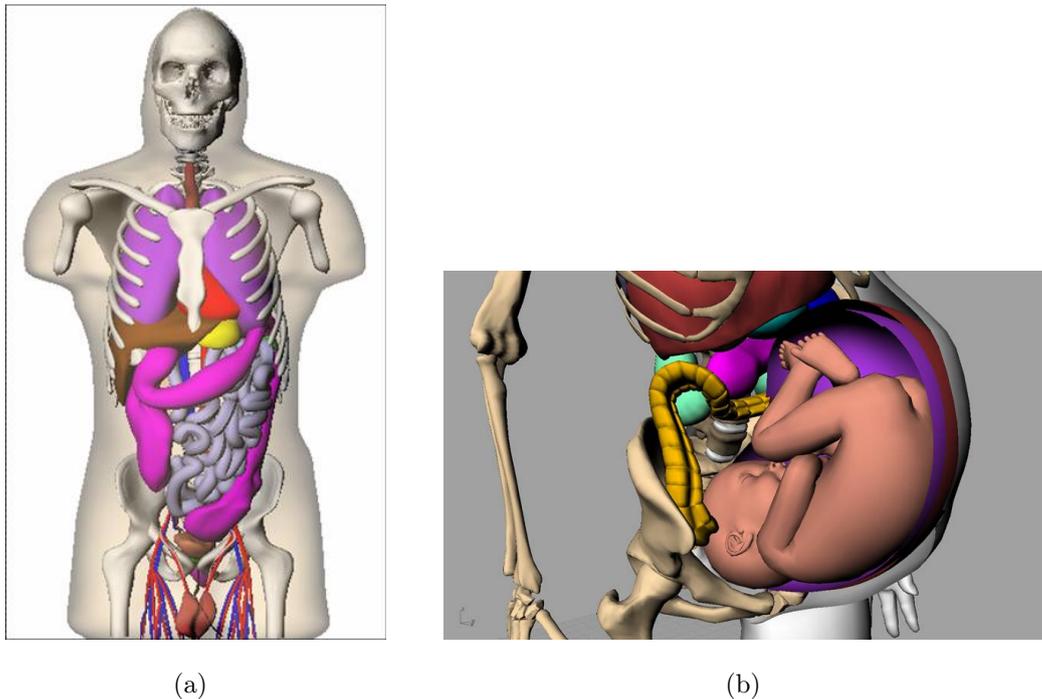


Figura 4.3: Esempi di fantocci antropomorfi utilizzati da OLIDNA/EXM. In particolare sono riportati i fantocci di un maschio adulto (a) e una donna in gravidanza (b).

delle immagini SPECT/CT e PET/CT, di deformare le immagini, confrontare diverse mappe di dose e contornare le ROI in maniera semplice e veloce. In particolare in questo lavoro la console di Velocity è stata utilizzata proprio per eseguire il contornamento delle immagini. Rispetto al software di CERR infatti Velocity permette di eseguire il *contouring* in maniera molto più efficace e veloce. Tra le varie opzioni disponibili Velocity permette di disegnare i bordi delle ROI in automatico secondo gli *edges* delle immagini CT, ottimizzandoli poi a mano dall'operatore. In Figura 4.4 è riportata la schermata di Velocity durante la fase di contornamento.

Si prevede di implementare su Velocity la registrazione elastica delle immagini sequenziali di dosimetria, ad oggi eseguita rigidamente in ambiente Siemens.

4.5.3 Raydose

Raydose è un software sviluppato alla Cardiff University per il calcolo della dose assorbita. Il calcolo della dose viene eseguito tramite simulazioni Monte Carlo basate sul toolkit per le simulazioni di Geant4. Il programma acquisisce

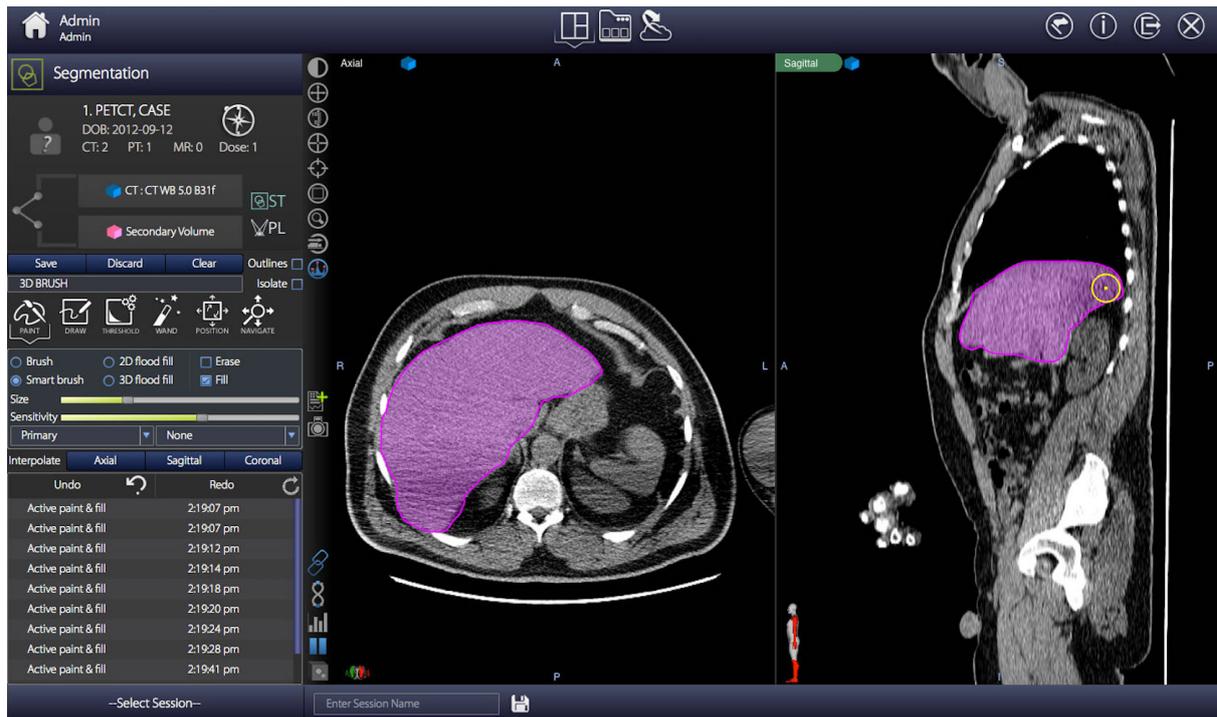


Figura 4.4: Schermata della piattaforma di contornamento della console Velocity. Tramite le opzioni sulla sinistra è possibile selezionare varie modalità di contornamento.

in input le immagini CT e SPECT già registrate. Per il calcolo dell'attività cumulata l'area delle curve attività-tempo viene eseguita tramite metodo dei trapezi e 'attaccando' una coda fisica, ovvero un esponenziale con costante di decadimento del radioisotopo selezionato. Trattandosi di simulazioni i calcoli eseguiti sono molto precisi, tuttavia sono costosi in termini computazionali e necessitano di parecchie ore per processare un intero paziente.

Capitolo 5

Risultati

Nel seguente capitolo vengono riportati tutti i risultati ottenuti dalle misure effettuate.

5.1 Fattore di Calibrazione

La prima misura eseguita è stata quella con il Fantoccio omogeneo, nella seguente tabella vengono riportati i valori misurati dei conteggi e dell'attività:

Conteggi	Attività nota (MBq)
$3.72 \cdot 10^7$	1054.6
$1.42 \cdot 10^7$	413.7
$6.20 \cdot 10^6$	185.8
$3.16 \cdot 10^6$	90.3
$1.65 \cdot 10^6$	44.2

Tabella 5.1: Fattore di Calibrazione

Tramite la formula 2.12 si è ricavato il CF per tutte le misure, ottenendo il valore medio di 28,5 Bq/cts, con una incertezza pari al 4% ottenuta tramite la deviazione standard delle misure.

5.2 Correzione per Effetto di Volume Parziale

Una volta ottenuto il CF si è ricavata la curva di recovery coefficient per l'effetto di volume parziale. Per fare questo si sono utilizzati il fantoccio a sfere e quello

Liqui-Phil, entrambi a fondo caldo. Come discusso nel paragrafo 2.5 il fattore RC dipende principalmente dalla dimensione e dalla forma della struttura di interesse. Per quanto riguarda la forma sappiamo che le strutture con volume inferiore ai 100 ml che vengono analizzate nei pazienti saranno principalmente delle lesioni, che presentano spesso forma ellissoidale. Le strutture con volume maggiore di 100 ml invece sono in genere gli organi, che presentano una forma più eterogenea. Per questo motivo si sono utilizzati questi due fantocci per costruire la curva di PVE: per volumi inferiori ai 100 ml si sono considerati gli inserti sferici, mentre per volumi maggiori gli inserti Liqui-Phil, così da utilizzare delle forme il più vicine possibili a quelle degli organi.

Il fattore RC per ognuno degli inserti si è ricavato tramite la seguente formula:

$$RC = \frac{\text{Attività misurata} - \text{Attività fondo misurata}}{\text{Attività nota} - \text{Attività fondo nota}} \quad (5.1)$$

già precedentemente utilizzata in letteratura [21]. Il fattore RC così calcolato include non soltanto l'effetto di spill-out, ma anche quello di spill-in, dato che all'attività della struttura di interesse viene sottratta quella del fondo. I valori dei volumi e di RC sono riportati nelle tabelle 5.2 e 5.3:

Fantoccio a sfere				
Inserto	Volume ± 0.1 (ml)	Attività nota ± 5% (MBq)	Attività misurata ± 6% (MBq)	RC
Sfera 1	26.8	24.2	18.4	0.75±0.06
Sfera 2	11.6	10.5	7.3	0.68±0.06
Sfera 3	5.7	5.2	2.5	0.47±0.05
Sfera 4	2.6	2.3	0.9	0.34±0.03
Sfera 5	1.2	1.1	0.2	0.19±0.03
Sfera 6	0.6	0.5	0.1	0.10±0.02
Sfera 8	98.6	89.2	74.6	0.83±0.01
Falcon 1	58.5	52.9	38.4	0.71±0.06
Falcon 2	58.5	53.3	42.5	0.79±0.06

Tabella 5.2: Valori di RC per il fantoccio a sfere

Fantoccio Liqui-Phil				
Inserto	Volume ± 1 (ml)	Attività nota ± 5% (MBq)	Attività misurata ± 6% (MBq)	RC
Pancreas	92	11.5	7.5	0.65±0.05
Rene destro	141	14.6	10.8	0.74±0.06
Rene sinistro	142	14.6	10.8	0.74±0.06
Milza	156	21.7	20.5	0.95±0.07
Fegato	1470	99.1	93.3	0.97±0.07

Tabella 5.3: Valori di RC per il fantoccio Liqui-Phil

Per ottenere la curva di PVE in funzione del volume si è eseguito, tramite Matlab, un best fit dei valori di RC ricavati per tutti gli inserti. Da una prima analisi dei dati si è notato che i punti di RC ottenuti dagli inserti sferici risultano meglio descritti da una relazione di tipo esponenziale presentata in equazione (5.2):

$$Y = a \cdot e^{-b \cdot X} + c \quad (5.2)$$

dove a, b, e c sono i parametri del fit mentre X e Y le variabili indipendente e dipendente. Gli inserti Liqui-Phil sono invece meglio descritti da una relazione di tipo logaritmico, come in equazione (5.3):

$$Y = a \cdot \log(X) + b \quad (5.3)$$

dove a, b sono i parametri del fit mentre X e Y sempre le variabili indipendente e dipendente. Si sono quindi eseguiti due diversi fit per i due gruppi di punti sperimentali, ottenendo quindi un'unica curva discontinua nel punto $X = 100$. Il salto di discontinuità risulta comunque molto piccolo dato che le due curve quasi si sovrappongono in $X = 100$. In Figura 5.1 e 5.2 sono riportati i punti sperimentali e le rispettive curve ottenute dal fit. Nella tabella 5.4 si riportano invece i valori dei parametri ottenuti dal best fit, il coefficiente di correlazione di Bravais-Pearson e la *Root Mean Square Deviation* (RMSD).

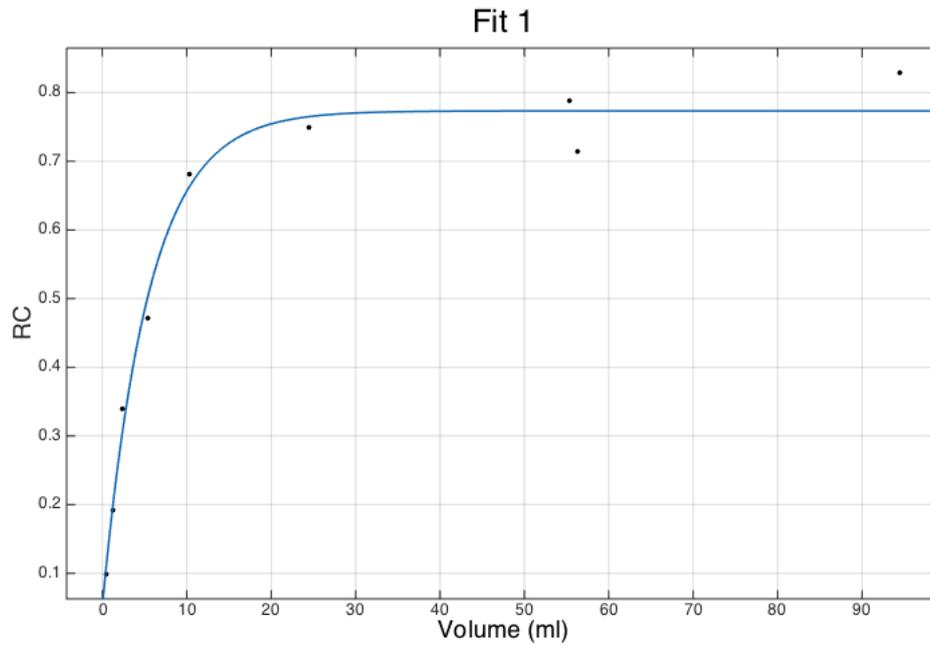


Figura 5.1: Curva di Recovery Coefficient per PVE con volume minore di 100 ml.

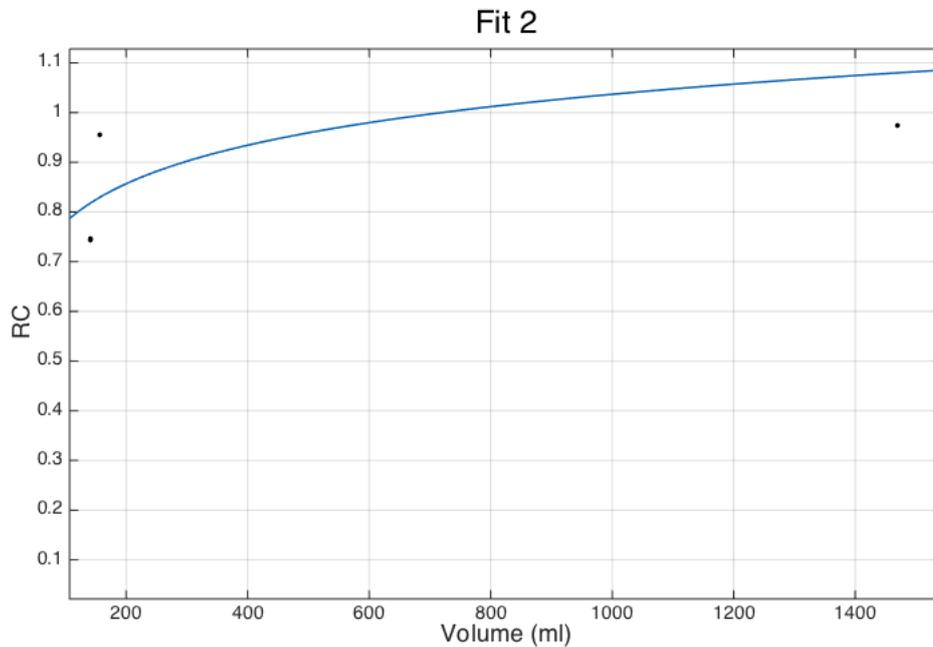


Figura 5.2: Curva di Recovery Coefficient per PVE con volume tra 100 e 720 ml.

La curva di RC così ottenuta ha equazione:

$$\left\{ \begin{array}{ll} RC = -0.72 \cdot e^{-0.18 \cdot Vol} + 0.77 & \text{per } 0 < Volume(ml) < 100 \\ RC = 0.1 \cdot \log(Vol) + 0.3 & \text{per } 100 < Volume(ml) < 720 \\ RC = 1 & \text{per } Volume(ml) > 720 \end{array} \right. \quad (5.4)$$

	$Y = a \cdot e^{-b \cdot X} + c$	$Y = a \cdot \log(X) + b$
Correlazione	0.9843	0.5287
RMSD	0.03961	0.113
Curva di fit	$a = -0.72 \pm 0.09$ $b = 0.18 \pm 0.06$ $c = 0.77 \pm 0.05$	$a = 0.1 \pm 0.2$ $b = 0.3 \pm 0.8$

Tabella 5.4: Valori dei parametri e test statistici dei due best fit.

Oltre il valore del volume di 720 ml la curva ottenuta dal fit supera il valore di 1. Oltre tale valore non è più presente l'effetto di volume parziale e si è quindi fissato il valore di RC costante pari a 1.

5.3 Validazione del sistema su Fantocci

In questa fase sono state testate le performance di VoxelMed utilizzando due fantocci, uno a fondo freddo ed uno a fondo caldo: i due fantocci Raydose e il fantoccio Liqui-Phil. Precisiamo che il fantoccio Liqui-Phil è stato utilizzato anche per costruire la curva di PVE, tuttavia in fase di validazione sono state nuovamente effettuate altre misurazioni, quindi rieseguiti i contornamenti sulle nuove immagini CT ed utilizzate differenti concentrazioni di attività. Le due misure sono quindi da considerarsi indipendenti, e lo stesso fantoccio lo si è potuto utilizzare per entrambi gli scopi.

Per validare il sistema si sono verificati i risultati ottenuti dalle misure con i fantocci in tutti gli step: volume, attività, tempo di residenza e dose assorbita. In ogni confronto effettuato, con i valori noti o con i software prima menzionati, come parametro di confronto si è valutata la differenza percentuale, data da:

$$Differenza \% = \frac{A - B}{B} \cdot 100$$

dove A è la misura ottenuta con VoxelMed mentre B la misura di confronto.

5.3.1 Valutazione del Volume

Nelle tabelle 5.5 5.6 e 5.7 si riportano i risultati del confronto tra il volume ottenuto con VoxelMed e quello reale noto, per i tre fantocci. I contornamenti

delle immagini sono stati effettuati tutti tramite il software Velocity.

Si vede come VoxelMed fornisce una stima del volume con una incertezza mediamente inferiore al 10% del valore reale. Si nota inoltre come i contornamenti risultino più precisi, in percentuale, per il fantoccio Raydose PO piuttosto che per il TU, che presenta inserti di dimensioni minori. Nel caso del fantoccio Liqui-Phil le differenze si mantengono dello stesso ordine di grandezza anche per gli inserti più grandi in quanto gli inserti presentano forme più articolate, e quindi di più difficile contornamento, rispetto alle semplici forme geometriche degli inserti Raydose.

Tabella 5.5: Valutazione del volume per il fantoccio Raydose PO

Inserto	Volume noto ± 0.1 (ml)	Volume VoxelMed $\pm 3\%$ (ml)	Differenza (%)
Toroidale medio	2.8	3.0	8.3
Piramide grande	29.2	27.2	-6.9
Cilindro medio	28.6	5.16	2.0
Cilindro grande	29.4	2.35	2.0
Piramide piccola	30.1	31.5	4.7
Piramide media	31.2	32.9	5.4
MEDIA			2.6
DEVIAZIONE STANDARD			5.2
MEDIA VALORI ASSOLUTI			4.9

La valutazione del volume è importante anche perchè un eventuale errore di contornamento si ripercuote sulla quantificazione dell'attività.

5.3.2 Valutazione dell'Attività

La misura di attività rappresenta il primo step nel calcolo della dose assorbita. Valutare le stime di attività permette di verificare i parametri ottenuti nella preliminare fase di calibrazione, ovvero CF e RC di PVE.

I dati riguardanti l'attività sono riportati nelle tabelle 5.8 a 5.12. In tali tabelle si mostrano i valori di attività ottenuti senza e con la correzione dell'effetto di volume parziale. In questo modo si è potuto verificare che le discrepanze con i valori noti risultano nettamente minori nel caso in cui la correzione viene

Tabella 5.6: Valutazione del volume per il fantoccio Raydose TU

Inserito	Volume noto ± 0.1 (ml)	Volume VoxelMed (ml) $\pm 3\%$	Differenza (%)
Toroidale piccolo	1.5	1.8	16.3
Toroidale medio	2.8	2.0	-25.8
Ovoidale piccolo	4.1	4.1	0.0
Toroidale grande	9.7	10.6	9.2
Ovoidale medio	14.8	14.4	-2.4
Ovoidale grande	24.4	32.9	-14.5
MEDIA			-2.8
DEVIAZIONE STANDARD			15.4
MEDIA VALORI ASSOLUTI			11.4

applicata. Le differenze di attività risultano in media inferiori al 20%. Nel caso del Liqui-Phil per l'attività corretta per PVE si è ottenuta una elevata discrepanza media in entrambe le acquisizioni a causa dell'inserito a sfere. Va però notato che tale inserto risulta 'particolare' rispetto a tutti gli altri, si trova infatti posto internamente ad un altro inserto, quello del Fegato. Risulta pertanto maggiormente soggetto ad effetti di spill-in. Il volume molto piccolo ne rende inoltre difficile il contornamento. Per questo si è deciso di non tenerlo in considerazione nel calcolo dei valori medi. Nella seconda e terza acquisizione del Liqui-Phil in generale si hanno avuto risultati peggiori rispetto alla prima in quanto le strutture sono state contornate sulla prima CT, dunque l'errore sul contornamento risulta in esse maggiore.

5.3.3 Valutazione del tempo di residenza

Vengono qui riportati i risultati ottenuti per il tempo di residenza, per tutti e tre i fantocci. In particolare nel caso dei fantocci Raydose, essendo stata eseguita una sola acquisizione, il tempo di residenza lo si è calcolato aggiungendo una coda fisica. Nel caso del Liqui-Phil invece si sono eseguiti tre scan, si sono utilizzati tutti e quattro i metodi esposti nel paragrafo 3.2. In tal modo si è potuto eseguire un primo confronto tra i vari metodi per valore quale di essi risulti più preciso. Tutti i risultati sono stati calcolati sia con la correzione per

Tabella 5.7: Valutazione del volume per il fantoccio Liqui-Phil

Inserto	Volume noto ± 0.1 (ml)	Volume VoxelMed ± 3% (ml)	Differenza (%)
Lesione	2	1.9	-6.8
Pancreas	92	84.6	-8.0
Rene destro	141	137.4	-2.52
Rene sinistro	142	136.3	-4.0
Milza	156	153.4	-1.69
Fegato	1470	1456.5	-0.8
MEDIA			-4.0
DEVIAZIONE STANDARD			2.9
MEDIA VALORI ASSOLUTI			4.0

Tabella 5.8: Valutazione dell'attività (MBq) per il fantoccio Raydose PO

Inserto	Attività nota ± 5%	Attività no PVE ±6%	Attività PVE ±6%	Diff (%) no PVE	Diff (%) PVE
Toroidale medio	4.2	1.1	3.1	-73.4	-25.9
Piramide grande	43	33	44	-22.9	0.6
Cilindro medio	42	36	47	-15.1	10.3
Cilindro grande	43	35	46	-17.3	7.5
Piramide piccola	45	37	49	-15.9	9.2
Piramide media	46	39	50	-16.7	8.1
MEDIA				-26.9	1.6
DEVIAZIONE STANDARD				22.9	13.9
MEDIA VALORI ASSOLUTI				26.9	10.5

PVE che senza correzione, così da valutarne l'incidenza sui valori dei risultati.

I risultati ottenuti sono esposti nelle tabelle 5.13 - 5.18.

Per quanto riguarda la correzione di PVE, anche per il tempo di residenza si replicano le conclusioni dedotte per i valori di attività, ovvero che applicare la correzione di PVE sui dati sperimentali ci permette di ottenere una discrepanza dai dati teorici, in media, sostanzialmente inferiore. Solo nel caso del fantoccio

Tabella 5.9: Valutazione dell'attività (MBq) per il fantoccio Raydose TU

Inserito	Attività	Attività	Attività	Diff (%)	Diff (%)
	nota ± 5%	no PVE ±6%	PVE ±6%	no PVE	PVE
Toroidale piccolo	2.2	0.4	1.6	-81.8	-26.9
Toroidale medio	4.2	0.9	3.3	-78.1	-21.7
Ovoidale piccolo	6.2	4.6	10	-26.1	70.1
Toroidale grande	14.6	7.8	12	-46.5	-20.1
Ovoidale medio	22	18	25	-18.1	13.5
Ovoidale grande	42	35	46	-17.5	7.8
MEDIA				-44.7	3.7
DEVIAZIONE STANDARD				29.3	36.5
MEDIA VALORI ASSOLUTI				44.7	26.7

Tabella 5.10: Valutazione Attività (MBq) per il Liqui-Phil - 1° acquisizione

Inserito	Attività	Attività	Attività	Diff (%)	Diff (%)
	nota ± 5%	no PVE ±6%	PVE ±6%	no PVE	PVE
Lesione	16.7	10	41	-36.3	145.1
Pancreas	91	58	75	-36.3	-17.6
Rene destro	115	89	105	-22.5	-8.9
Rene sinistro	115	88	106	-23.3	-8.0
Milza	172	170	199	-0.8	16.0
Fegato	783	754	754	-3.7	-3.7
MEDIA*				-20.5	-4.44
DEVIAZIONE STANDARD*				15.4	12.5
MEDIA VALORI ASSOLUTI*				20.5	10.8

*I dati sulla Lesione non sono considerati

Liqui-Phil la discrepanza media risulta maggiore per i dati a cui è applicata la correzione di PVE, tuttavia anche in questo caso bisogna tenere conto che essa è dovuta in gran parte dall'elevato valore ottenuto con l'inserito a sfera, per le considerazioni già fatte per l'attività.

Tabella 5.11: Valutazione Attività (MBq) per il Liqui-Phil - 2° acquisizione

Inserito	Attività	Attività	Attività	Diff (%)	Diff (%)
	nota ± 5%	no PVE ±6%	PVE ±6%	no PVE	PVE
Lesione	6.7	3.7	14.2	-45.2	111.0
Pancreas	37	23	28	-37.9	-21.6
Rene destro	46	36	39	-21.6	-15.6
Rene sinistro	46	33	43	-29.0	-6.9
Milza	69	62	72	-10.8	4.3
Fegato	316	315	315	-0.6	-0.6
MEDIA*				-24.2	-8.07
DEVIAZIONE STANDARD*				16.7	10.6
MEDIA VALORI ASSOLUTI*				16.7	9.8

*I dati sulla Lesione non sono considerati

Tabella 5.12: Valutazione Attività (MBq) per il Liqui-Phil - 3° acquisizione

Inserito	Attività	Attività	Attività	Diff (%)	Diff (%)
	nota ± 5%	no PVE ±6%	PVE ±6%	no PVE	PVE
Lesione	2.1	1.1	4.1	-49.2	95.5
Pancreas	11.4	3.3	4.3	-71.0	-62.4
Rene destro	14.5	9.7	11.6	-33.2	-19.6
Rene sinistro	14.5	9.8	11.5	-32.4	-20.7
Milza	21.5	18.8	22.0	-12.6	2.2
Fegato	98	96	96	-2.6	-2.6
MEDIA*				-33.5	-20.6
DEVIAZIONE STANDARD*				24.7	25.5
MEDIA VALORI ASSOLUTI*				33.5	21.5

*I dati sulla Lesione non sono considerati

Per quanto riguarda il confronto tra i vari metodi di integrazione, si evince che i risultati meno precisi si ottengono applicando soltanto il metodo dei trapezi. L'extrapolazione dei dati con l'aggiunta della Tail, e ancora più con la Head

+ Tail, ci fornisce risultati migliori. In particolare la coda fisica risulta più accurata di quella efficace. Tuttavia tale risultato va contestualizzato, abbiamo infatti eseguito misure con dei fantocci, in cui l'evoluzione dell'attività è dovuta al solo decadimento fisico. L'obiettivo del programma è invece la sua applicazione per la quantificazione sui pazienti, in cui, oltre al decadimento fisico, la cinetica dell'attività è governata dai processi fisiologici di smaltimento del radiofarmaco. In questo contesto dunque l'applicazione della coda fisica comporterebbe una sovrastima dell'attività, e dunque della dose.

Tabella 5.13: Valutazione di τ (h) per il fantoccio Raydose PO

Inserito	τ noto	τ VM	τ VM	Diff (%)	Diff (%)
	$\pm 5\%$	no PVE	PVE	no PVE	PVE
		$\pm 8\%$	$\pm 8\%$		
Toroidale medio	4.14	1.1	3.1	-73.4	-25.9
Piramide grande	43.49	33.2	43.1	-22.9	0.4
Cilindro medio	42.25	35.9	46.6	-15.1	10.3
Cilindro grande	42.62	35.3	45.8	-17.3	7.5
Piramide piccola	44.46	37.4	48.5	-15.9	9.1
Piramide media	46.12	38.4	49.8	-16.7	8.0
MEDIA				-26.9	1.6
DEVIAZIONE STANDARD				23.0	13.9
MEDIA VALORI ASSOLUTI				26.9	10.5

5.3.4 Valutazione della dose

L'ultimo step eseguito dall'algoritmo è il calcolo della dose assorbita. In questo caso, a differenza degli step precedenti, non conosciamo il valore reale con cui poter confrontare i risultati e valutare in maniera precisa le performance di calcolo. Per poter testare dunque l'algoritmo si sono confrontati i risultati con quelli ottenuti da altri programmi. In particolare il confronto è stato fatto con i software Raydose e Olinda, descritti in breve nel paragrafo 4.5.

Il software Raydose, facendo delle simulazioni tramite metodo Monte Carlo, restituisce i valori di dose voxel per voxel. Il confronto tra i risultati dei due programmi di *voxel dosimetry* è stato fatto sia in maniera visiva, confrontando

Tabella 5.14: Valutazione di τ (h) per il fantoccio Raydose TU

Inserto	τ noto	τ VM	τ VM	Diff (%)	Diff (%)
	$\pm 5\%$	no PVE $\pm 8\%$	PVE $\pm 8\%$	no PVE	PVE
Toroidale piccolo	5.48	0.4	4.0	-81.8	-26.9
Toroidale medio	10.16	2.2	7.9	-78.1	-21.7
Ovoidale piccolo	15.06	11.1	25.6	-26.1	70.1
Toroidale grande	35.38	18.9	28.2	-46.5	-20.1
Ovoidale medio	53.68	43.9	60.9	-18.1	13.5
Ovoidale grande	103.54	85.4	111.7	-17.5	7.8
MEDIA				-44.7	3.8
DEVIAZIONE STANDARD				29.3	36.5
MEDIA VALORI ASSOLUTI				44.7	25.1

Tabella 5.15: Valori di τ (h) per il fantoccio Liqui-Phil - No PVE

Inserto	τ Noto	τ VM	τ VM	τ VM	τ VM	τ VM
	$\pm 5\%$	Trap $\pm 8\%$	TailEff $\pm 8\%$	TailPhys $\pm 8\%$	HTailEff $\pm 8\%$	HTailPhys $\pm 8\%$
Lesione	2.51	1.4	1.5	1.5	1.5	1.6
Pancreas	13.68	7.7	8.1	8.1	8.2	8.3
Rene dx	17.36	12.6	15.7	13.9	14.1	14.1
Rene sx	17.36	12.0	13.2	13.3	13.5	13.5
Milza	25.85	22.8	25.2	25.3	25.6	25.8
Fegato	117.91	108.5	121.5	121.3	123.6	123.4

le mappe di dose e gli istogrammi dose-volume, sia quantitativa considerando i valori di dose media. Inoltre mentre Raydose prende in input direttamente le immagini SPECT, ricavando le rispettive attività tramite il CF, per Olinda sono stati inseriti direttamente i valori di attività forniti da VoxelMed. Le attività di partenza con cui si sono eseguiti i calcoli sono state dunque le stesse per tutti i programmi, dato che si è utilizzato lo stesso CF.

Poichè i calcoli di Raydose sono stati fatti considerando l'attività iniziale ottenuta dall'imaging ed estrapolando la curva attività-tempo secondo decadi-

Tabella 5.16: Valutazione di τ (h) per il fantoccio Liqui-Phil - No PVE

Inserto	Diff (%) Trap	Diff (%) TailEff	Diff (%) TailPhys	Diff (%) HTailEff	Diff (%) HTailPhys
Lesione	-44.7	-39.6	-39.1	-38.5	-37.9
Pancreas	-43.8	-40.9	-40.6	-39.7	-39.4
Rene dx	-27.5	-9.5	-20.1	-18.7	-18.6
Rene sx	-30.9	-23.8	-23.4	-22.3	-21.9
Milza	-11.6	-2.6	-1.9	-0.8	-0.1
Fegato	-8.0	3.0	2.8	4.8	4.6
MEDIA	-27.7	-18.9	-20.4	-19.2	-18.9
DEV. STANDARD	15.5	18.8	18.1	18.5	18.4
MEDIA VALORI ASSOLUTI	27.8	19.9	21.3	20.8	20.4

Tabella 5.17: Valori di τ (h) per il fantoccio Liqui-Phil - PVE

Inserto	τ Noto $\pm 5\%$	τ VM Trap $\pm 8\%$	τ VM TailEff $\pm 8\%$	τ VM TailPhys $\pm 8\%$	τ VM HTailEff $\pm 8\%$	τ VM HTailPhys $\pm 8\%$
Lesione	2.51	5.3	5.8	5.9	5.9	6.0
Pancreas	13.68	9.9	10.5	10.5	10.7	10.7
Rene dx	17.36	14.9	15.7	16.5	16.8	16.8
Rene sx	17.36	14.3	15.7	15.8	16.0	16.1
Milza	25.85	26.7	29.4	29.6	30.0	30.2
Fegato	117.91	108.5	121.5	121.3	123.6	123.4

mento fisico esponenziale, le stesse condizioni si sono applicate con gli altri due software, per poter effettuare il confronto a parità di condizioni iniziali. In VoxelMed non è inoltre stata attivato il coefficiente di recupero dell'attività (RC), poichè una correzione di questo tipo non è prevista dal codice di Raydose. Nelle tabelle 5.19 - 5.21 vengono riportati i dati ottenuti. Per VoxelMed sono riportate due misure, una ottenuta dalla media aritmetica della dose per ogni voxel, l'altro (VoxelMed Hist) dal valore medio ottenuto dall'istogramma effettuato con CERR. I due valori presentano lievi differenze a causa del processo

Tabella 5.18: Valutazione di τ (h) per il fantoccio Liqui-Phil - PVE

Inserito	Diff (%)				
	Trap	TailEff	TailPhys	HTailEff	HTailPhys
Lesione	112.9	132.4	134.6	137.0	139.1
Pancreas	-27.4	-23.6	-23.2	-22.0	-21.7
Rene dx	-13.9	-9.5	-5.1	-3.5	-3.4
Rene sx	-17.8	-9.3	-8.9	-7.7	-7.2
Milza	3.35	13.9	14.7	16.1	16.8
Fegato	-8.0	3.0	2.8	4.8	4.6
MEDIA	8.2	17.8	19.2	20.8	21.4
DEV. STANDARD	52.3	57.6	57.9	58.3	59.1
MEDIA VALORI ASSOLUTI	30.5	32.0	31.5	31.8	32.1

di 'binnaggio' proprio dell'istogramma. È stato necessario considerare il valore ottenuto con l'istogramma poichè l'output ottenuto da Raydose è la mappa di dose, e l'unico strumento che si aveva a disposizione per il calcolo della dose media a partire dalla mappa di dose era l'istogramma di CERR.

Tabella 5.19: Valutazione della dose (Gy/GBq) per il fantoccio Raydose PO

Inserito	VoxelMed	VoxelMed	Raydose	Olinda	Diff (%)	Diff (%)
	$\pm 10\%$	Hist $\pm 10\%$	$\pm 10\%$	$\pm 10\%$	VM - RD	VM - OL
Toroide medio	24.2	16.0	23.2	45.9	-31.0	-47.1
Piramide grande	91.2	87.5	77.8	109.6	12.6	-16.8
Cilindro medio	93.2	88.2	82.9	107.7	6.4	-13.5
Cilindro grande	90.6	86.8	86.6	117.8	0.2	-23.1
Piramide piccola	89.7	87.5	89.6	120.5	-2.4	-26.6
Piramide media	88.3	86.8	84.6	118.5	2.7	-25.4
MEDIA					-1.9	-25.2
DEVIAZIONE STANDARD					15.2	11.8
MEDIA VALORI ASSOLUTI					9.2	25.2

In figura 5.3 sono riportate le mappe di dose ottenute con Raydose e VoxelMed per il fantoccio Liqui-Phil, mentre in Figura 5.4 la mappa ottenuta facendo

Tabella 5.20: Valutazione della dose (Gy/GBq) per il fantoccio Raydose TU

Inserito	VoxelMed	VoxelMed	Raydose	Olinda	Diff (%)	Diff (%)
	$\pm 10\%$	Hist $\pm 10\%$	$\pm 10\%$	$\pm 10\%$	VM - RD	VM - OL
Toroide piccolo	34.0	15.9	38.1	63.2	-58.1	-46.2
Toroide medio	69.2	31.9	62.4	75.5	-48.8	-8.3
Ovoidale piccolo	189.5	199.2	186.6	231.1	6.7	-18.0
Toroide grande	119.9	95.3	113.7	167.0	-16.2	-28.2
Ovoidale medio	286.0	220.3	222.3	286.0	-0.9	-20.2
Ovoidale grande	263.8	171.6	251.7	287.8	-31.8	-8.4
MEDIA					-18.9	-21.5
DEVIAZIONE STANDARD					28.1	14.3
MEDIA VALORI ASSOLUTI					22.5	21.5

Tabella 5.21: Valutazione della dose (Gy/GBq) per il fantoccio Liqui-Phil

Inserito	VoxelMed	VoxelMed	Raydose	Olinda	Diff (%)	Diff (%)
	$\pm 10\%$	Hist $\pm 10\%$	$\pm 10\%$	$\pm 10\%$	VM - RD	VM - OL
Lesione	58.9	43.2	48.1	66.5	-10.2	-11.4
Pancreas	7.7	7.3	7.9	8.2	-7.8	-5.7
Reni	7.4	7.2	7.6	8.1	5.3	-9.2
Milza	12.6	12.3	13.1	14.1	-6.0	-10.4
Fegato	6.0	5.9	6.3	6.7	-6.0	-10.6
MEDIA					-6.5	-9.5
DEVIAZIONE STANDARD					1.8	2.2
MEDIA VALORI ASSOLUTI					6.5	9.5

la differenza tra le mappe di dose dei due software. Le due mappe di dose presentano poche differenze spaziali e la loro differenza risulta infatti piuttosto uniforme, a prova del fatto che la distribuzione di dose ottenuta con i due software si conservi.

In Figura 5.6 è invece riportato il DVH cumulativo ottenuto con entrambi i software per il fantoccio Liqui-Phil. Si sono in particolare rappresentati gli inserti 'Reni' e 'Lesione', che sono rispettivamente quelli che presentano differenze minori e maggiori nella dose media. In Figura si è rappresentato il DVH

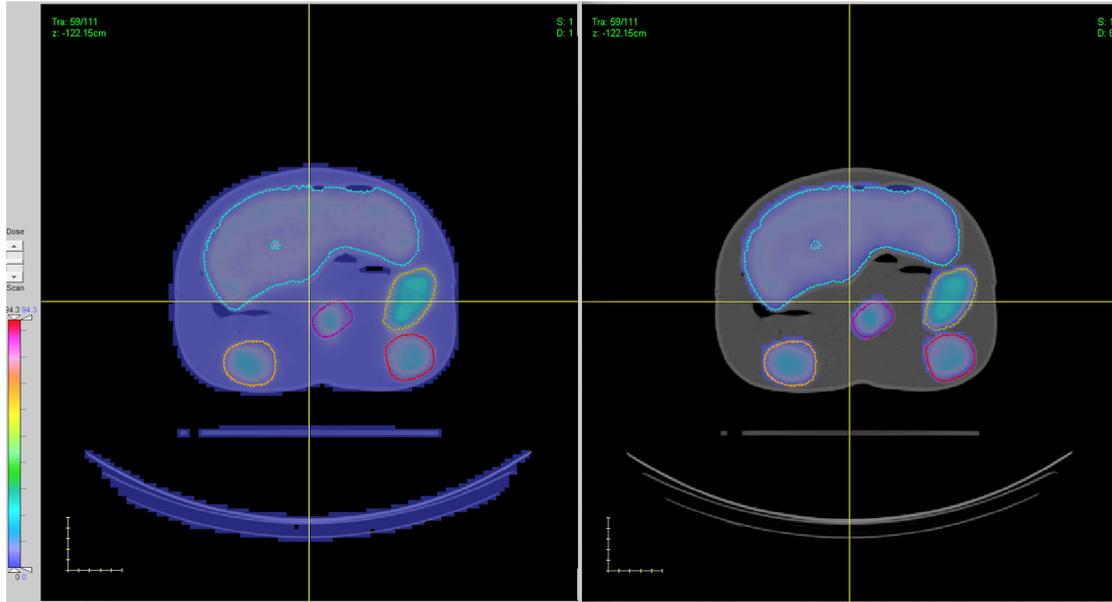


Figura 5.3: Mappe di dose di una *slice* assiale del fantoccio Liqui-Phil. In particolare a sinistra è riportata la mappa ottenuta con Raydose mentre a destra quella ottenuta con VoxelMed. Si nota che Raydose calcola la mappa su tutto il volume, mentre VoxelMed esegue i calcoli solo nelle regioni di interesse.

differenziale per l'inserito 'Reni'. Anche con i DVH possiamo dedurre che le distribuzioni ottenute presentano poche disuniformità spaziali, infatti le due curve hanno andamenti molto simili.

5.3.5 Validazione della dose per ^{90}Y

Prima di procedere con le misure sui pazienti, con cui si sono effettuate misure dosimetriche di ^{90}Y , si sono testate le performance di calcolo con il fantoccio omogeneo già utilizzato in precedenza. Nella tabella vengono riportate le dosi ottenute con i tre software, e le relative differenze percentuali.

VoxelMed ± 10%	VoxelMed Hist ± 10%	Raydose ± 10%	Olinda ± 10%	Diff (%) VM-RD	Diff (%) VM-OL
5.09	4.96	5.84	5.21	-4.8	-0.1

Tabella 5.22: Confronto dosimetria con ^{90}Y

La misura con il fantoccio ci ha dunque dato conferma della validità di calcolo con Itrio-90, data la piccola differenza dei risultati dei calcoli ottenuti con i

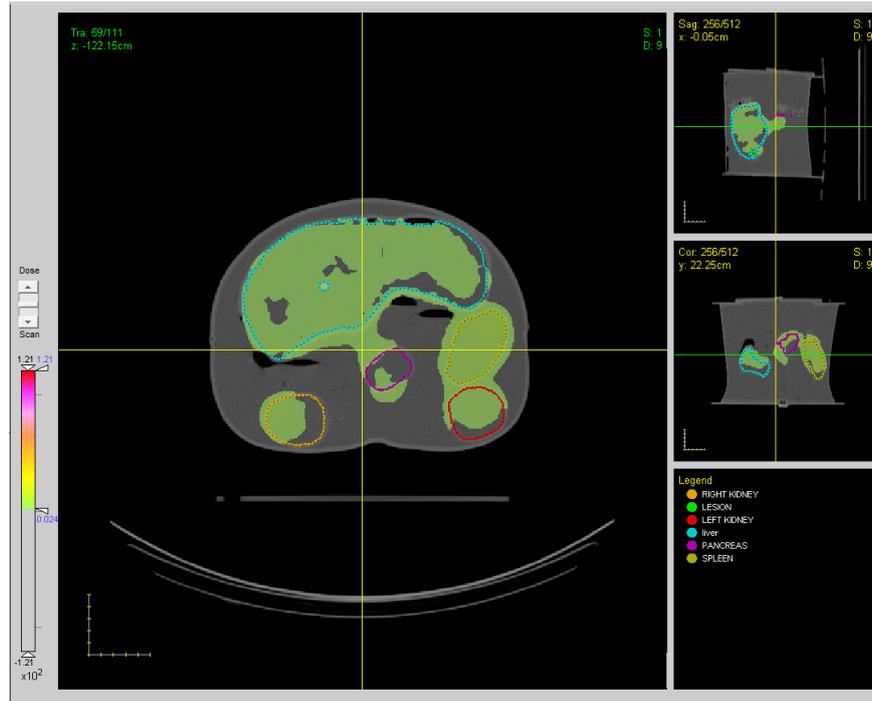


Figura 5.4: Mappe di dose di una *slice* assiale del fantoccio Liqui-Phil ottenuta dalla differenza tra la mappa di Raydose e quella di VoxelMed. Per mettere maggiormente in risalto le differenze si è imposta una soglia minima pari a 0.024 Gy/GBq, così da non visualizzare il background.

tre software.

5.4 Validazione del sistema su pazienti

Una volta analizzati i risultati ottenuti con i fantocci, e aver appurato l'accuratezza di calcolo dosimetrico, si è eseguita un'ulteriore validazione del sistema direttamente con delle misure su pazienti. In totale sono stati presi in considerazione 9 pazienti che coprono una casistica quanto più variegata ed eterogenea delle peculiarità anatomiche. Il confronto è in particolare stato eseguito utilizzando il software OLINDA/EXM, con cui si sono ricavati i dati da comparare. Le misure con VoxelMed si sono ottenute con il metodo HeadTailEff, che si è appurato essere il più preciso per i pazienti. I valori di attività, corretti da VoxelMed per tenere conto del PVE, sono stati inseriti in Olinda per lo svolgimento dei calcoli dosimetrici. Oltre alla dose sono stati confrontati anche i risultati della BED. La BED viene direttamente calcolata da VoxelMed, mentre

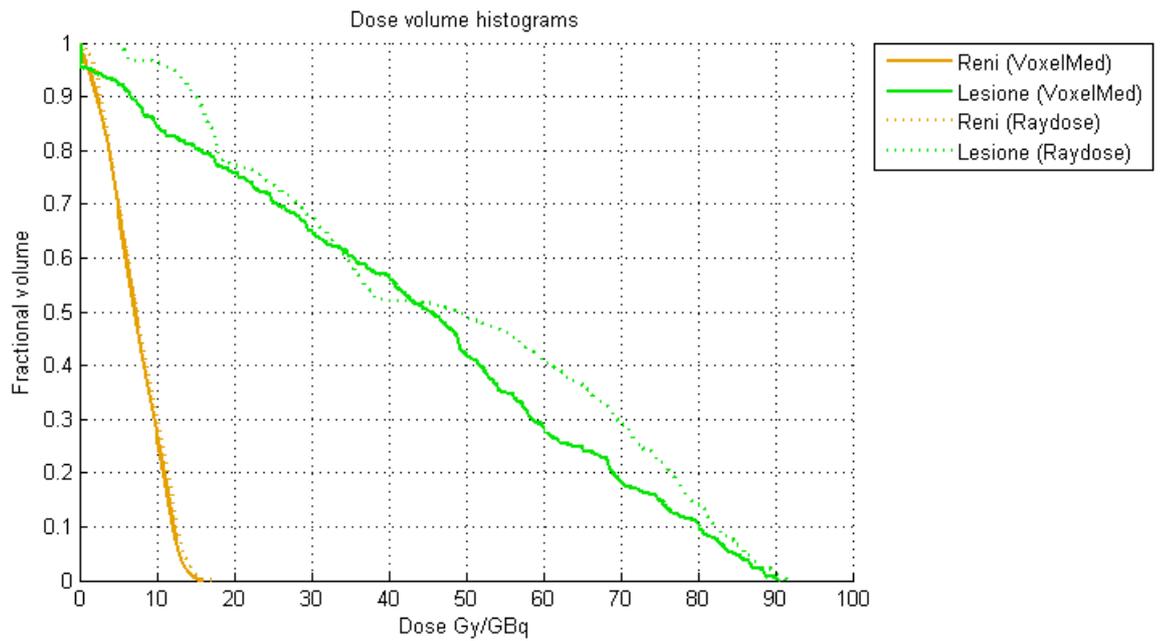


Figura 5.5: Istogramma cumulativo dose-volume per l'inserto 'Reni' e 'Lesione' ottenuti con Raydose e VoxelMed.

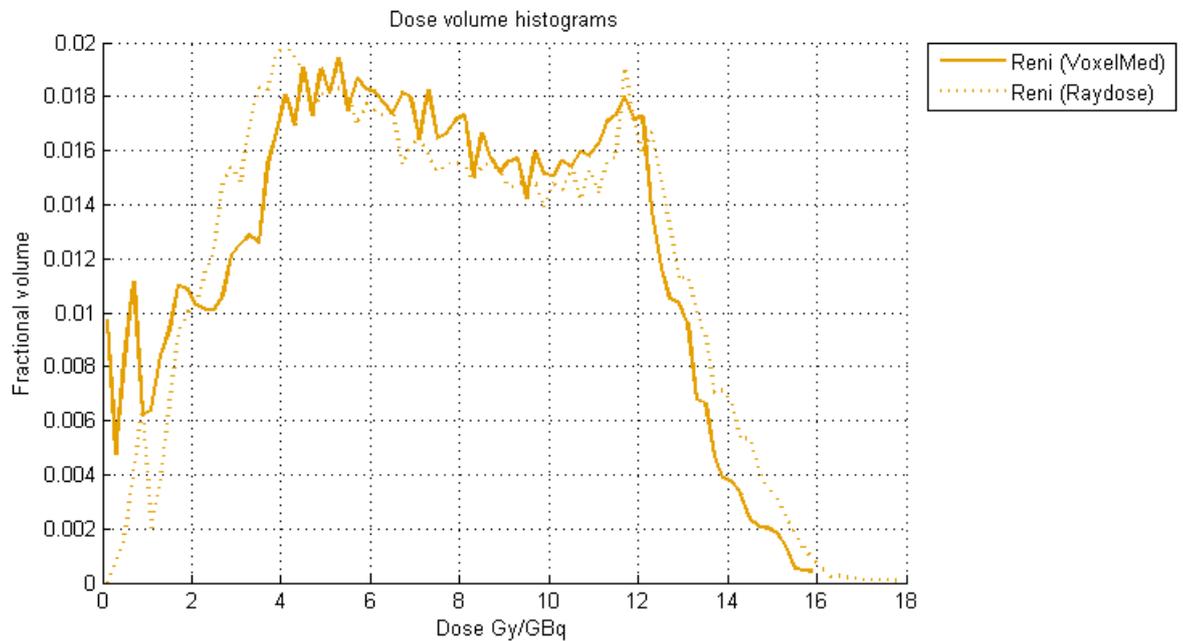


Figura 5.6: Istogramma differenziale dose-volume per l'inserto 'Reni' ottenuto con Raydose e VoxelMed.

la si è ricavata tramite la formula 1.7 a partire dalle dosi ottenute con Olinda. Riportiamo nella Tabella 5.23 i dati per il ^{177}Lu , mentre in Tabella 5.24 quelli

per l' ^{90}Y . Infine in Tabella 5.25 sono riportati i valori di BED ottenuti con i due software (Nota: per uno dei pazienti non sono riportati valori di BED con Y in quanto non previsti dal trattamento).

Le differenze nella dose sono risultate in questo caso molto variabili, e in alcuni casi anche oltre il 30%. Queste differenze possono però essere giustificate dal diverso metodo di calcolo che viene eseguito dai due programmi. Nella dosimetria sui pazienti inoltre, la variabilità dei dati dovuta alla biocinetica del radiofarmaco, rende meno robusto il fit dei punti di attività, comportando un'incertezza molto elevata sui valori di dose stimati (anche oltre il 20%[23]). Con la dosimetria con Itrio in generale si sono trovati risultati con un accordo maggiore, probabilmente dovuto alla maggiore energia degli elettroni emessi, e al loro maggiore range nella materia [24]. Le differenze nella Bed si sono mantenute dello stesso ordine di grandezza della dose (anche in questo caso migliori per l' ^{90}Y), nonostante entrano in gioco altri parametri come il frazionamento della dose e la radiobiologia dei tessuti.

Tabella 5.23: Confronto dose Lu su pazienti VoxelMed - Olinda

Organo	Paziente	τ	τ	Dose	Dose	Diff (%)	Diff (%)
		VoxelMed	Olinda	VoxelMed	Olinda	τ	Dose
Fegato							
	Paz. 1	1.10	1.07	0.07	0.08	2.5	-5.3
	Paz. 2	3.71	5.56	0.18	0.25	-33.2	-28.1
	Paz. 3	2.18	2.14	0.19	0.16	1.9	19.7
	Paz. 4	7.25	7.49	0.42	0.43	-3.2	-1.2
	Paz. 5	11.13	18.7	0.30	0.46	-40.5	-34.3
	Paz. 6	1.74	3.96	0.09	0.20	-56.1	-55.4
	Paz. 7	1.52	1.50	0.11	0.11	1.3	3.0
	Paz. 8	25.37	25.60	1.29	1.56	-0.9	-17.2
	Paz. 9	1.11	1.50	0.06	0.11	-25.7	-45.7
Milza							
	Paz. 1	1.19	1.42	0.23	0.26	-16.2	-14.9
	Paz. 2	0.71	1.04	0.29	0.41	-31.9	-27.6
	Paz. 3	3.04	2.70	1.06	0.93	12.5	13.9
	Paz. 4	1.28	1.40	0.46	0.48	-8.5	-5.7
	Paz. 5	0.92	1.48	0.22	0.33	-37.5	-31.9
	Paz. 6	1.19	1.10	0.59	0.53	8.5	11.4
	Paz. 7	1.31	1.38	0.72	0.74	-5.0	-2.7
	Paz. 8	0.62	0.63	0.29	0.36	-1.3	-21.7
	Paz. 9	1.17	1.38	0.44	0.74	17.2	-40.4
Reni							
	Paz. 1	1.43	1.64	0.42	0.55	-12.7	-24.4
	Paz. 2	1.50	1.60	0.36	0.38	-6.4	-3.7
	Paz. 3	2.43	2.47	0.69	0.70	-1.6	-0.8
	Paz. 4	3.49	3.54	0.84	0.83	-1.5	0.5
	Paz. 5	4.71	3.81	0.84	0.62	23.5	-35.8
	Paz. 6	2.64	2.55	0.60	0.54	8.2	11.1
	Paz. 7	1.95	2.00	0.46	0.46	-2.3	0.0
	Paz. 8	1,71	1.65	0.40	0.46	3.9	-12.3
	Paz. 9	2.35	2.00	0.54	0.46	17.6	17.2
MEDIA						-8.1	-9.6
DEVIAZIONE STANDARD						18.8	21.8
MEDIA VALORI ASSOLUTI						14.1	18.1

Tabella 5.24: Confronto dose Y su pazienti VoxelMed - Olinda

Organo	Paziente	τ	τ	Dose	Dose	Diff (%)	Diff (%)
		VoxelMed	Olinda	VoxelMed	Olinda	τ	Dose
Fegato							
	Paz. 1	0.63	0.60	0.26	0.26	4.1	1.1
	Paz. 2	2.09	2.33	0.63	0.63	-10.3	-0.5
	Paz. 3	1.27	1.23	0.71	0.55	13.2	27.5
	Paz. 4	4.57	4.67	1.68	1.62	-2.2	3.7
	Paz. 5	6.69	11.20	1.17	1.66	-39.4	-29.7
	Paz. 6	1.23	1.64	0.40	0.51	-25.3	-21.7
	Paz. 7	1.02	0.99	0.47	0.44	2.5	6.8
	Paz. 8	14.35	14.30	4.61	5.53	0.4	-16.5
	Paz. 9	0.80	0.76	0.26	0.29	5.1	-9.1
Milza							
	Paz. 1	0.58	0.59	0.68	0.66	-1.3	3.6
	Paz. 2	0.41	0.43	1.04	1.00	-4.8	4.5
	Paz. 3	1.52	1.49	3.27	3.09	2.2	5.8
	Paz. 4	0.89	0.92	1.96	1.91	-3.4	2.9
	Paz. 5	0.58	0.92	0.87	1.23	-36.8	-29.4
	Paz. 6	0.73	0.66	2.23	1.91	10.8	16.8
	Paz. 7	0.74	0.74	2.51	2.41	-0.2	4.0
	Paz. 8	0.44	0.44	1.25	1.49	0.4	-16.0
	Paz. 9	0.86	1.23	2.02	2.98	-29.7	-32.2
Reni							
	Paz. 1	1.10	1.19	1.97	2.43	-7.3	-18.9
	Paz. 2	1.08	1.11	1.61	1.59	-2.5	1.3
	Paz. 3	1.54	1.58	2.67	2.69	-2.6	-0.7
	Paz. 4	2.25	2.28	3.33	3.25	-1.4	2.4
	Paz. 5	2.27	2.86	2.49	2.80	-20.8	-11.1
	Paz. 6	1.79	1.62	02.53	2.17	10.8	16.4
	Paz. 7	0.67	1.34	1.95	1.89	-0.6	3.4
	Paz. 8	1.21	1.16	1.71	1.89	4.0	-9.6
	Paz. 9	1.96	2.70	1.70	2.86	15.6	-5.7
MEDIA						-4.8	-3.7
DEVIAZIONE STANDARD						13.9	14.6
MEDIA VALORI ASSOLUTI						9.2	11.1

Tabella 5.25: Confronto BED (Gy) su pazienti VoxelMed - Olinda

Paziente	BED Lu	BED Lu	BED Y	BED Y	Diff (%)	Diff (%)
	VoxelMed	Olinda	VoxelMed	Olinda	Lu	Y
Paz. 1	4.30	5.51	1.91	2.42	-21.9	-21.20
Paz. 2	4.34	4.40	8.34	5.87	-1.40	42.00
Paz. 3	5.31	5.36	21.12	21.41	-1.00	-1.40
Paz. 4	6.92	6.71	3.04	3.07	3.0	-0.9
Paz. 5	40.20	17.94	\	\	124.12	\
Paz. 6	9.79	8.14	5.89	5.00	20.2	17.8
Paz. 7	6.26	6.11	9.87	9.81	2.5	0.6
Paz. 8	8.86	8.97	5.57	5.52	-1.2	-6.3
Paz. 9	2.02	1.71	4.01	5.44	18.1	-26.2
MEDIA					15.82	0.54
DEVIAZIONE STANDARD					42.42	21.58
MEDIA VALORI ASSOLUTI					21.52	14.56

Capitolo 6

Conclusioni

La diffusione di tecnologie di imaging avanzato sta portando ad una crescente richiesta di programmi per il calcolo della dose, a supporto della pratica clinica, che richiede stime dosimetriche sempre più accurate e precise. La dosimetria interna con approccio tomografico rappresenta il *gold standard* verso cui gli strumenti di calcolo dosimetrico stanno tendendo. In questo ambito il lavoro di tesi mi ha permesso di comprendere a fondo i principi e le tecniche di voxel-dosimetria, e di contribuire allo sviluppo e al miglioramento di uno dei software del settore. Obiettivo di questo lavoro di tesi, oltre all'ottimizzazione dello strumento di calcolo VoxelMed, sta nella validazione tramite misure su dei fantocci e nel confronto con altre piattaforme che utilizzano differenti modalità di calcolo.

L'implementazione di un coefficiente di recupero per correggere il numero di conteggi misurati, affetti da PVE, e l'aggiunta di nuove modalità per il calcolo del numero totale di disintegrazioni del radionuclide, ha permesso di migliorare la stima della dose. L'aggiunta di una componente per il calcolo delle grandezze radiobiologiche, e la possibilità di eseguire i calcoli dosimetrici per entrambi gli isotopi (^{90}Y e ^{177}Lu), ha accresciuto ancor più le potenzialità di utilizzo del software VoxelMed.

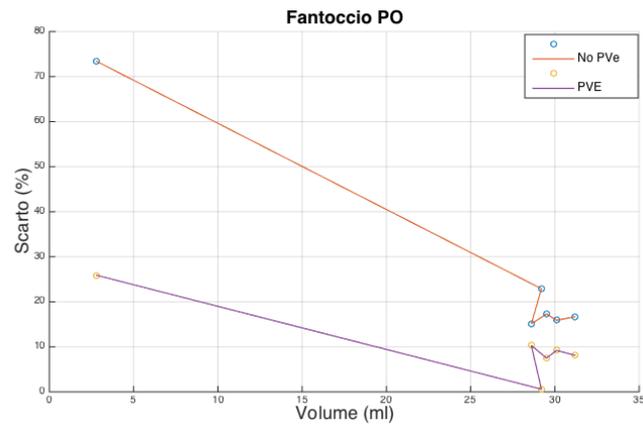
Le misure su fantocci, in particolare uno antropomorfo e due con inserti di varie forme, hanno permesso di validare il sistema di calcolo su geometrie che emulano le caratteristiche anatomiche degli organi e delle lesioni, di cui però conosciamo l'attività reale.

La correzione di PVE ha permesso di stimare l'attività dei fantocci con un errore medio complessivo del 16%, contro il 31% dei dati non corretti. In Figura 6.1 viene rappresentato l'errore percentuale dell'attività ottenuta con VoxelMed, per tutti gli inserti dei tre fantocci. La valutazione dell'attività rappresenta uno degli step più critici nei calcoli dosimetrici, ed il PVE una delle sorgenti più importanti di errore [22].

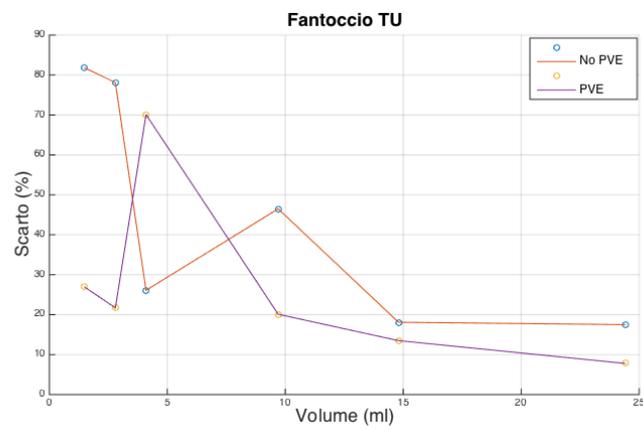
Il confronto con Raydose tramite le misure sui fantocci ha mostrato in media una differenza percentuale sulla dose di circa il 12%. Si è inoltre constatato, visivamente tramite le mappe di dose e i DVH, un alto grado di accordo sulla distribuzione spaziale della dose. Lo studio sui pazienti, invece, ha fornito in media una differenza percentuale con i risultati di Olinda intorno al 18% per il Lutezio, e all'11% per l'Ittrio. Questi studi hanno dimostrato dunque una buona corrispondenza tra i tre software, se si tiene in considerazione l'elevata incertezza a cui sono associate le misure di dose (intorno al 15% [23]). Tuttavia l'approccio a livello di organo non consente lo studio della distribuzione di dose, compromettendo l'accuratezza della stima dosimetrica dal punto di vista radiobiologico. L'approccio tramite Metodo Monte Carlo è invece affetto da una elevata complessità in termini computazionali, il che comporta tempi di calcolo troppo lunghi per l'utilizzo nella pratica clinica. VoxelMed impiega invece solo pochi minuti per l'esecuzione di tutti i calcoli dosimetrici.

L'implementazione infine di una componente per i calcoli della Bed, grandezza di riferimento per tenere conto degli effetti delle radiazioni sui tessuti, fornisce sicuramente un importante valore aggiuntivo al software VoxelMed.

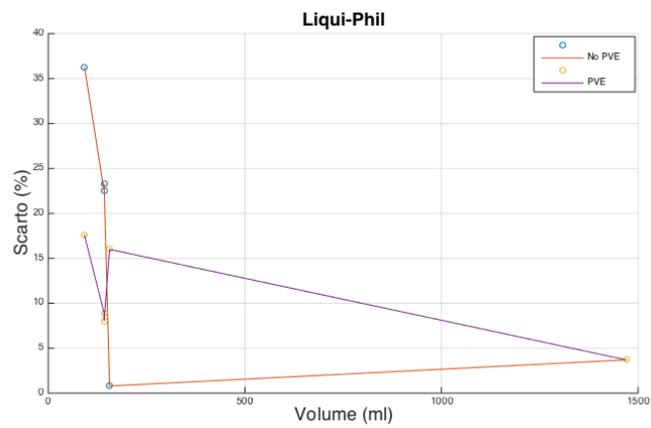
In conclusione le terapie per il trattamento del cancro che utilizzano farmaci radiomarcanti sono aumentate, e ci si aspetta che questo tipo di terapia diverrà più importante nella pratica clinica negli anni a venire. L'importanza di una accurata stima dosimetrica per la buona riuscita del trattamento è stata dimostrata da numerosi studi presenti in letteratura [2], e VoxelMed rappresenta oggi un pacchetto completo e competitivo per il calcolo delle grandezze dosimetriche e radiobiologiche.



(a)



(b)



(c)

Figura 6.1: Rappresentazione grafica della differenza (in modulo) percentuale dei valori di attività noti e quelli ottenuti con VoxelMed, con e senza correzione di PVE.

Bibliografia

- [1] L.Bodei, M.Cremonesi, C.Grana, et al., *Receptor radionuclide therapy with ^{90}Y -[DOTA]-Tyr-octreotide in neuroendocrine tumors*, European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Vol. 31 No. 7, July 2004.
- [2] J.A.O'Donoghue, *Implication of nonuniform tumor doses for radioimmunotherapy*, Journal of Nuclear Medicine, 1999.
- [3] W.E.Bolch, L.G.Bouchet, J.S.Robertson, et al., *MIRD Pamphlet No. 17: The Dosimetry of Nonuniform Activity Distribution-Radionuclide S Values at the Voxel Level*, Journal of Nuclear Medicine, 1999.
- [4] G.J, U.C, C.Ajada, *A graphical user interface for comprehensive internal dose assessment in nuclear medicine* Med Phys 2013 Jul;40(7). <http://dx.doi.org/10.1118/1.4810963>. 072501.
- [5] P.A.Jackson, J.M.Beauregard, M.S.Hofman, et al., *An automated voxelized dosimetry tool for radionuclide therapy based on serial quantitative SPECT/CT imaging*, Med Phys 2013;40(11). 112503/1e112503/8.
- [6] G.Sgouros, R.F. Hobbs, *Dosimetry of Radiopharmaceutical Therapy*, Semin Nucl Med. 2014 may, 44(3):171-178.
- [7] JRP Coordinator: Dr Vere Smyth, *MetroMRT: Metrology for Molecular Radiotherapy*, Final publishable JRP report, <http://projects.npl.co.uk/metromrt/>

- [8] M. Stabin, *Nuclear medicine dosimetry*, Physics in Medicine and biology v.51 R187-R202, 2006.
- [9] G.F.Knoll, *Radiation detection and measurements*, Fourth Edition, John Wiley & Sons., Inc.
- [10] A.I.Kassis, *Therapeutic radionuclide: biophysical and radiobiological principles*, Seminars in nuclear medicine, v.38 358-366, 2008.
- [11] E.Kalogianni, G.D.Flux, A.Malaroda, *The Use of BED and EUD Concepts in Heterogeneous Radioactivity Distributions on a Multicellular Scale for Targeted Radionuclide Therapy*, Cancer Biother Radiopharm, 2007.
- [12] A.T.Stelson, E.E.Watson, R.J.Cloutier, *A history of medical internal dosimetry*, health Phys. 69 (1995) 766–782.
- [13] R.Loewinger, R.M..Berman, R.J.Cloutier, *A schema for absorbed-dose calculations for biologically-distributed radionuclides*, Mird Pamphlet No. 1, J. Nucl. Med. 9 suppl. 1 (1968) 7–14.
- [14] R.Loewinger, R.M.Berman, E.E. Watson, *Mird Primer for absorbed dose calculations (revised edition)*, The society of Nuclear Medicine, Mird, reston, Va (1991).
- [15] W.E.Bolch, E.F.Eckerman, G.Sgouros, S.R.Thomas, *A generalized schema for radiopharmaceutical dosimetry — standardization of nomenclature*, Mird Pamphlet No. 21, J. Nucl. Med. 50 (2009) 477–484.
- [16] M.Stabin, *Radiation Protection and Dosimetry*, Capitolo 13, Radiation Dosimetry Methods for Therapy, Springer, 2007.
- [17] W.E.Bolch, L.G.Bouchet, J.S.Barry et al., *MIRD Pamphlet No. 17: the dosimetry of nonuniform activity activity distributions-radionuclide S values at the voxel level*, J Nucl Med 1999, 40:11S-36S.

- [18] W.Moses, S.Derenzo, *Empirical observation of resolution degradation in positron emission tomographs utilizing block detectors.*, J Nucl Med 1993;34(suppl):101P.
- [19] E.J.Hoffmann, SC.Huang, M.E.Phelps, *Quantitation in positron emission computed tomography, 1: effect of object size.*, J Comput Assist Tomogr. 1979; 3:299-308.
- [20] N.Lanconelli, M.Pacilio, S.Lo Meo et al., *A free database of radionuclide voxel S values for the dosimetry of nonuniform activity distributions*, Physics in Medicine and Biology, Vol. 57, (2012) 517-533.
- [21] R.M.Kessler, J.K.Ellis, M.Eden, *Analysis of emission tomographic scan data: limitations imposed by resolution and background.*, J Comput Assist Tomogr. 1984; 8:514-22.
- [22] J.Gustafsson, G.Brolin, M.Cox, *Uncertainty propagation for SPECT/CT-based renal dosimetry in ^{177}Lu peptide receptor radionuclide therapy*, Physics in Medicine and Biology, 60 (2015) 8329-8346.
- [23] P.Ritt, H.Vija, J.Hornegger, et al., *Absolute quantification in SPECT*, Eur J Nucl Med Mol Imaging (2011) 38 (Suppl 1):S68-S77.
- [24] M.Pacilio, N.Lanconelli, S.LoMeo, et al., *Differences among Monte Carlo codes in the calculations of voxel S values for radionuclide targeted therapy and analysis of their impact on absorbed dose evaluations*, Medical Physics, Vol. 36, No. 5, 2009.

Ringraziamenti

Al termine di questo percorso di tesi desidero ringraziare il mio relatore il Prof. Gastone Castellani e il Dott. Mauro Iori, Direttore della struttura di Fisica Medica dell'Arcispedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia, per avermi permesso la realizzazione di questo lavoro.

Un sentito ringraziamento va poi alla Dott.sse Elisa Grassi, Federica Fioroni e Valentina Ferri, per i loro consigli, i loro suggerimenti, e il loro supporto. Ringrazio tutta la S. C. di Fisica Medica per l'ambiente professionale e sereno dove ho potuto svolgere il mio lavoro e il Prof. Nico Lanconelli del Dipartimento di Fisica di Bologna per la disponibilità dimostratami.

Grazie alla mia famiglia, perchè se sono arrivato a questo punto è merito vostro, a Letizia, ai miei compagni di corso e a tutti gli amici che mi hanno seguito, da vicino e da lontano, durante l'intero corso di studi.