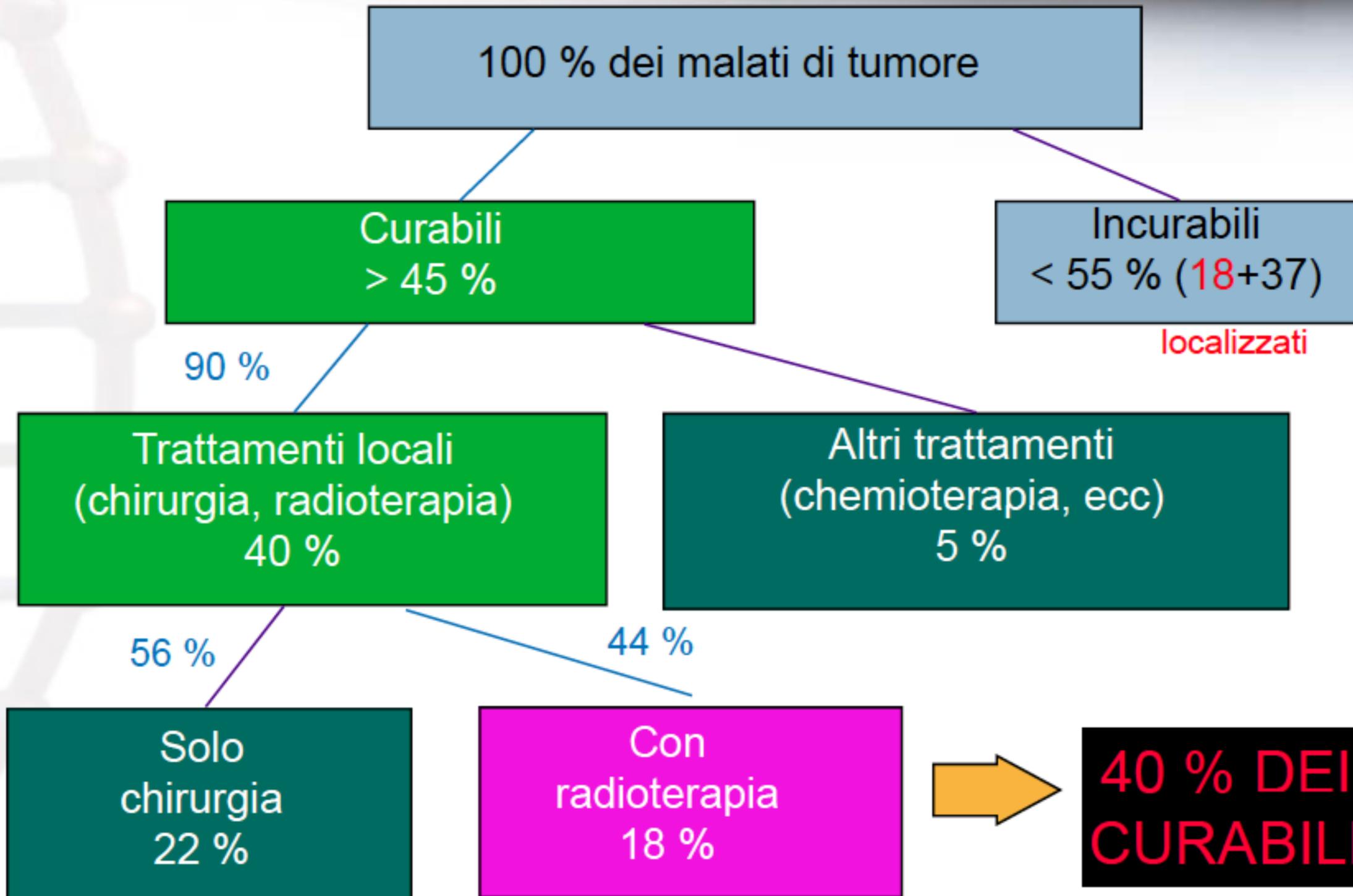


# Efficacia delle terapie ad oggi



# RADIOTERAPIA

Capitolo 9 libro di testo

- ✓ Trattamenti palliativi
- ✓ Trattamenti curativi

## Types of Cancer Treatments

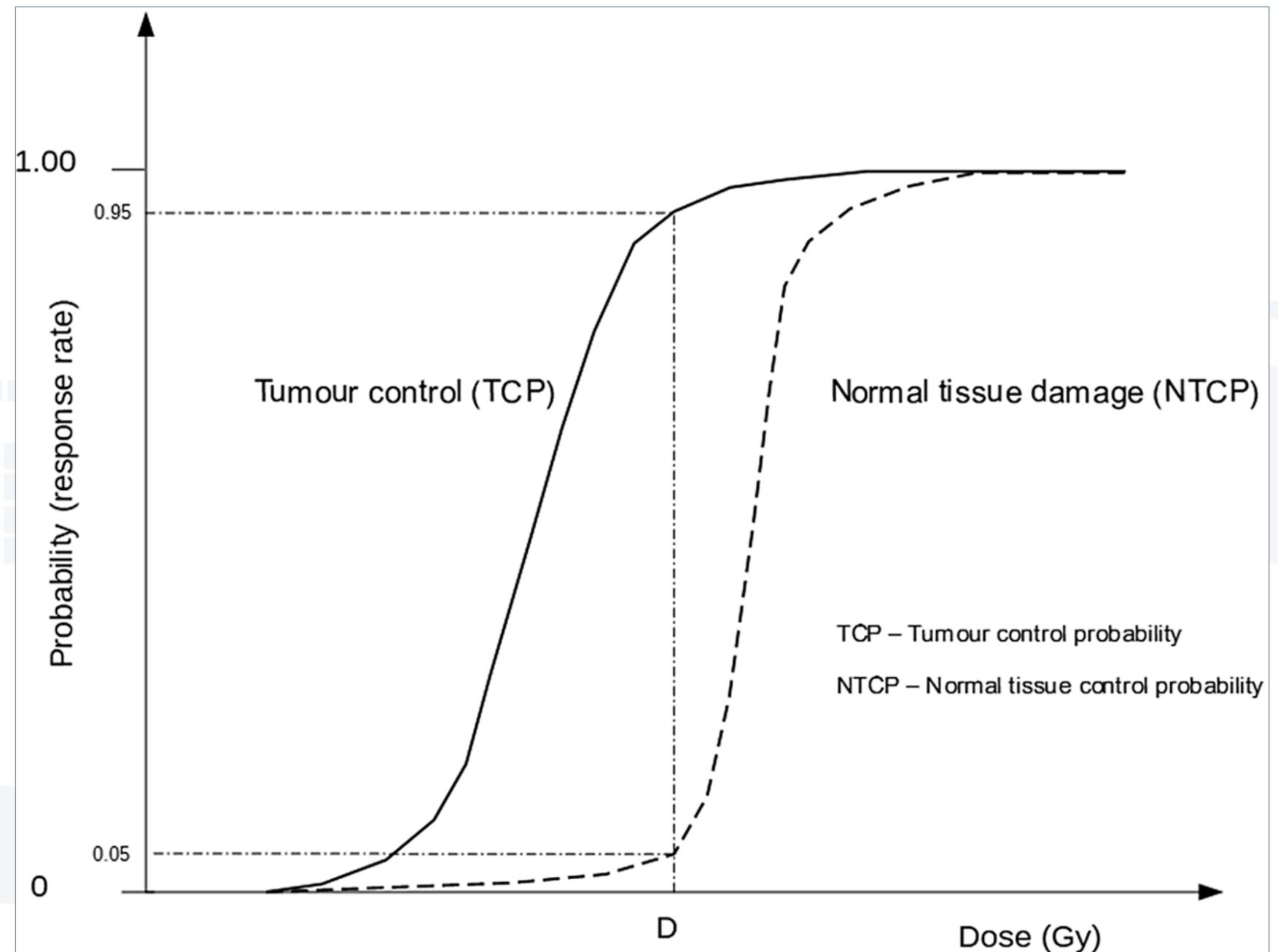
Method	Process	Comments
Surgery	Physical removal	Invasive but very effective if all of the tumour can be located and removed.
Chemotherapy	Anti-cancer drugs	Inhibits the reproduction of cancer cells. Drugs are often combined for synergistic <sup>a</sup> effect. Side effects to some healthy cells but these can recover.
Radiotherapy	Ionising radiation	Direct action on irradiated cancer cells which are sensitive to ionising radiation. Includes external beam, brachytherapy and molecular therapy.
Hormone therapy	Block or lower hormone production	Some cancers such as breast and prostate use hormones to grow and develop and are therefore hormone sensitive. Medicines used to block or lower these hormones slow down or stop the growth of cancer.
Immunotherapy	Boost natural defence mechanisms	‘Wakes up’ or helps the immune system to fight the cancer. Antibodies can be designed to send signals to the immune system to destroy.

<sup>a</sup> Where the combined effect of multiple drugs is greater than the sum of the individual effects.

# CURVE DOSE-RISPOSTA

Bilanciare effetto sui tessuti sani

- ✓ Indice terapeutico: rapporto tra il danno al tumore per un livello di danno fissato ai tessuti normali
- ✓ Spesso i trattamenti sono combinati tra loro
  - Chirurgico
  - Chemioterapico
  - Radioterapico



# RADIOTERAPIA

Per un trattamento sicuro ed efficace

## Key Stages in the Patient Pathway

Stage of Pathway	Description
Pre-treatment simulation	Patient is set up on a CT scanner in the intended treatment position using immobilisation equipment appropriate for the site being treated. Images are acquired and sent to the treatment planning system.
Planning	Tumour volume to be treated and the organs at risk to be avoided are defined. Optimal radiation beam arrangement is determined and treatment planned. Radiation dose distribution is evaluated and final treatment plan approved.
Verification	Images are acquired before treatment to confirm the patient is in the intended position. Patient position adjusted as required.
Treatment	Treatment delivered



# I SISTEMI PER RADIOTERAPIA CON FASCI ESTERNI

Per trattamenti frazionati

- ✓ Tubi per la produzione di raggi X
  - Tensioni applicate di kV
- ✓ Acceleratori lineari (linac)
  - Testata a C
- ✓ Sistemi per tomoterapia
- ✓ Linac integrati con scanner MRI
- ✓ Proton terapia
  - In generale adroterapia



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI TRIESTE

# I SISTEMI PER RADIOCHIRURGIA

Per trattamenti di precisione a singola somministrazione

- ✓ Cyberknife
- ✓ Gammaknife
  - Basato su sorgenti di  $^{60}\text{C}$
- ✓ Linac ad alta intensita'



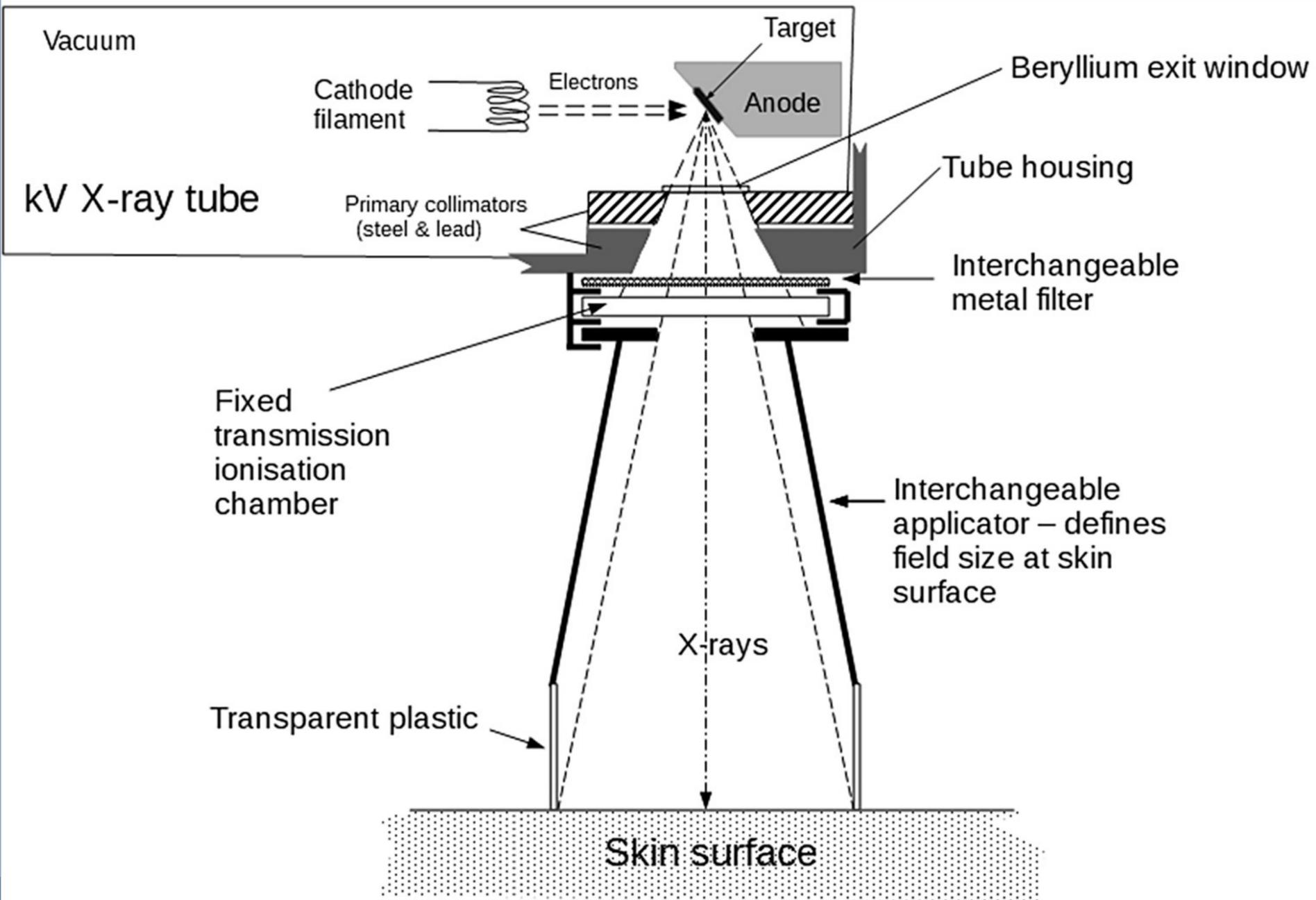
Istituto Nazionale di Fisica Nucleare



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI TRIESTE

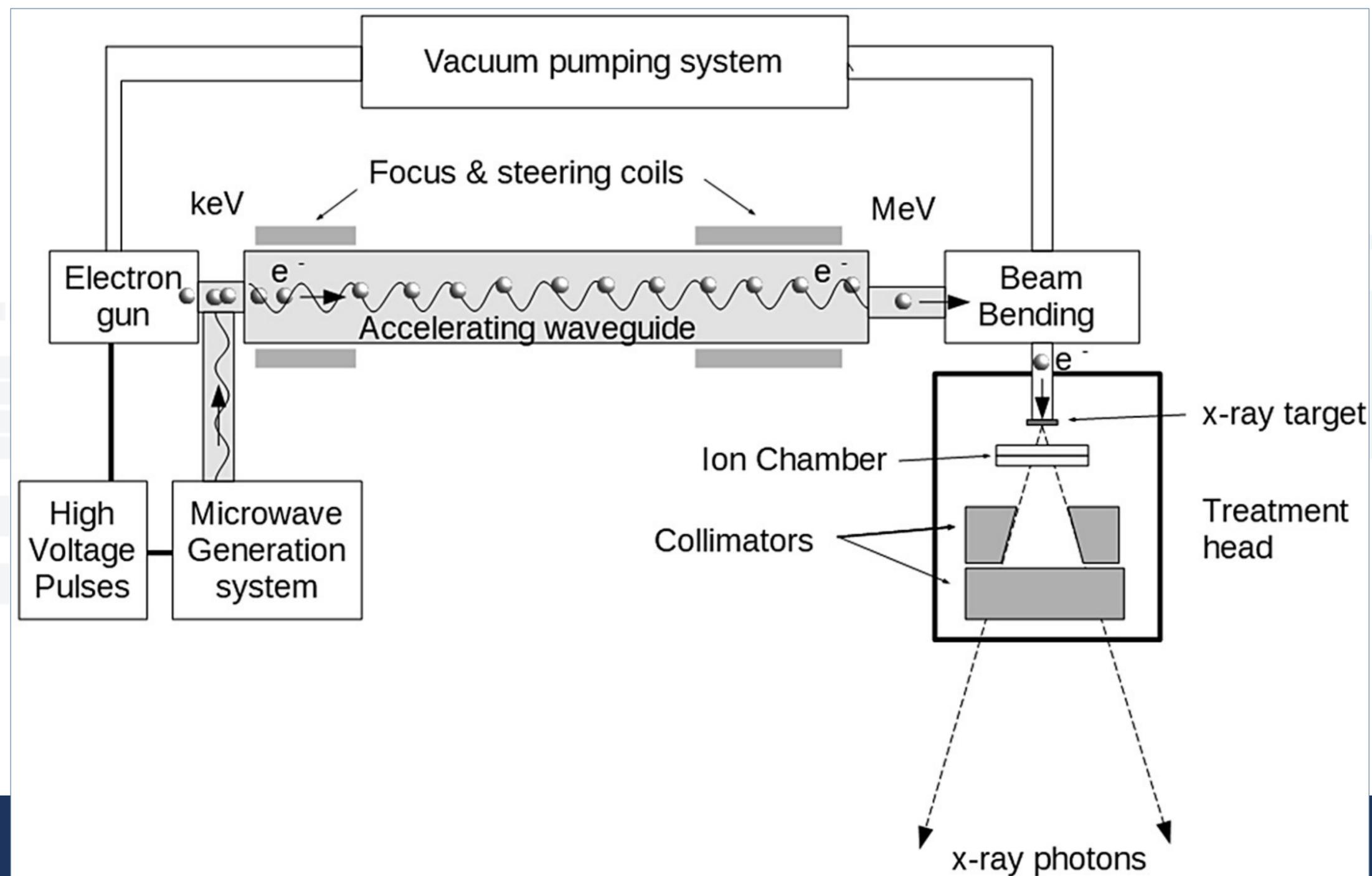
# TUBI PER LA PRODUZIONE DI RAGGI X

Il tubo per la produzione di raggi X

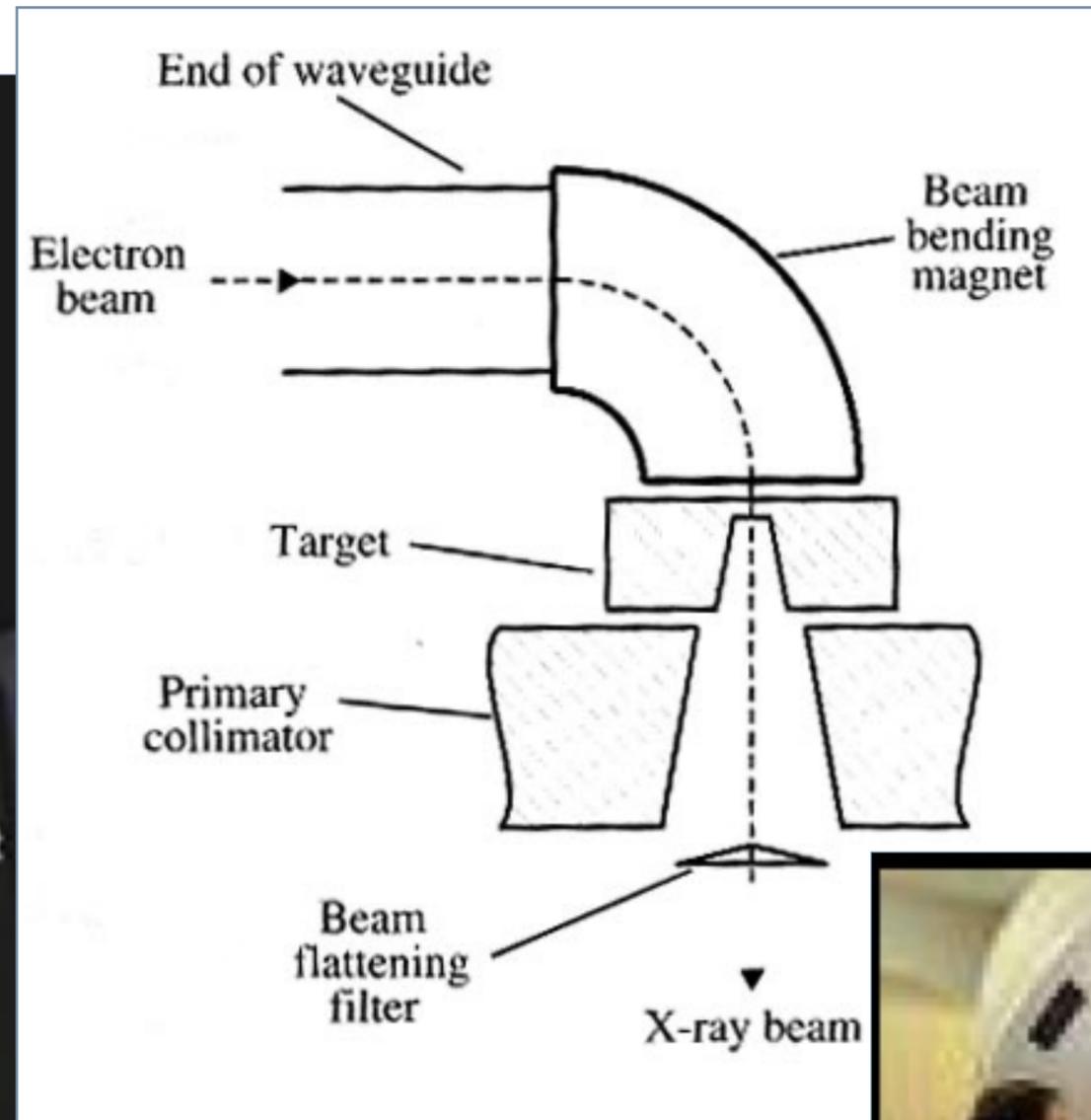
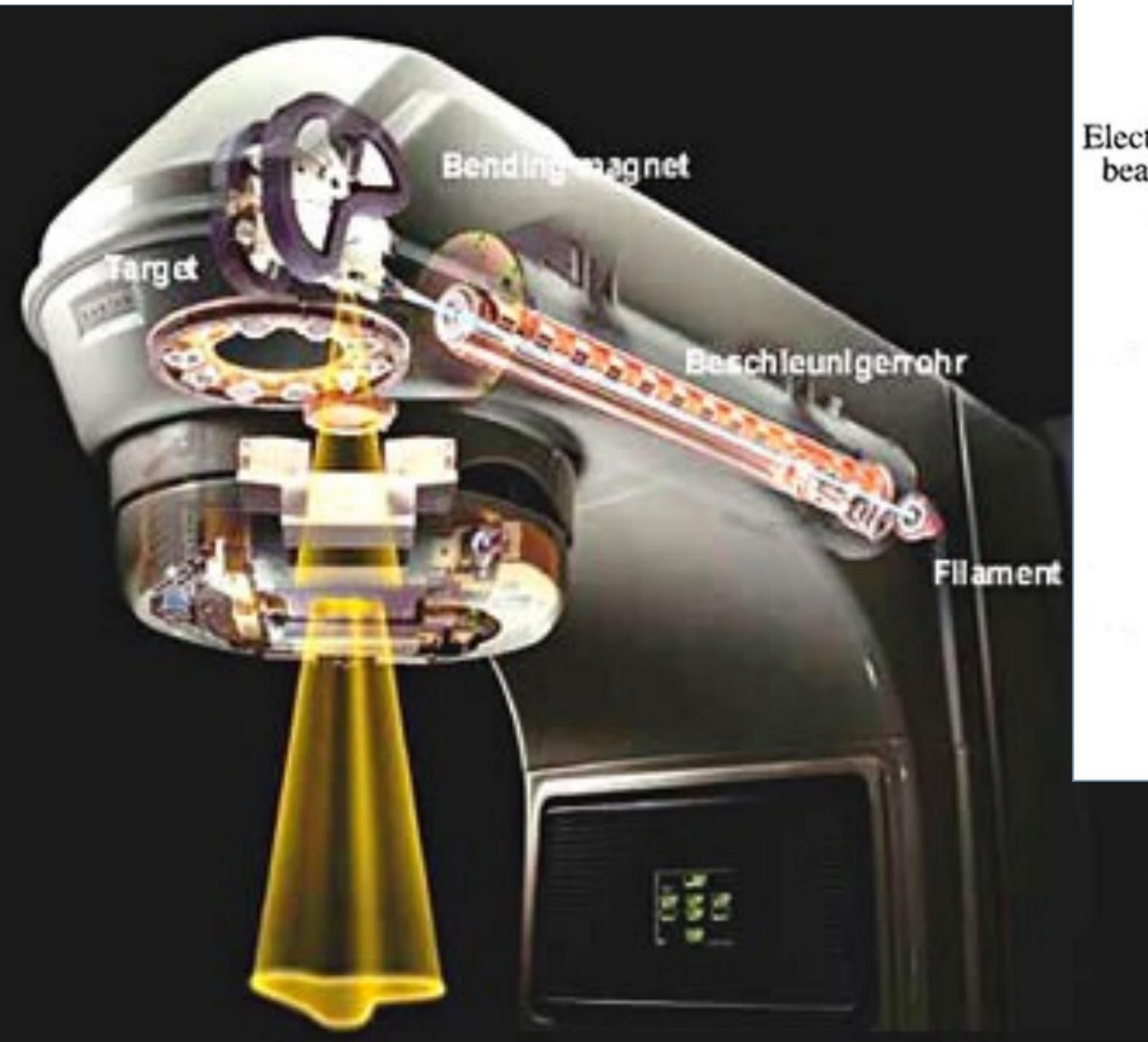


# ACCELERATORI LINEARI (LINAC)

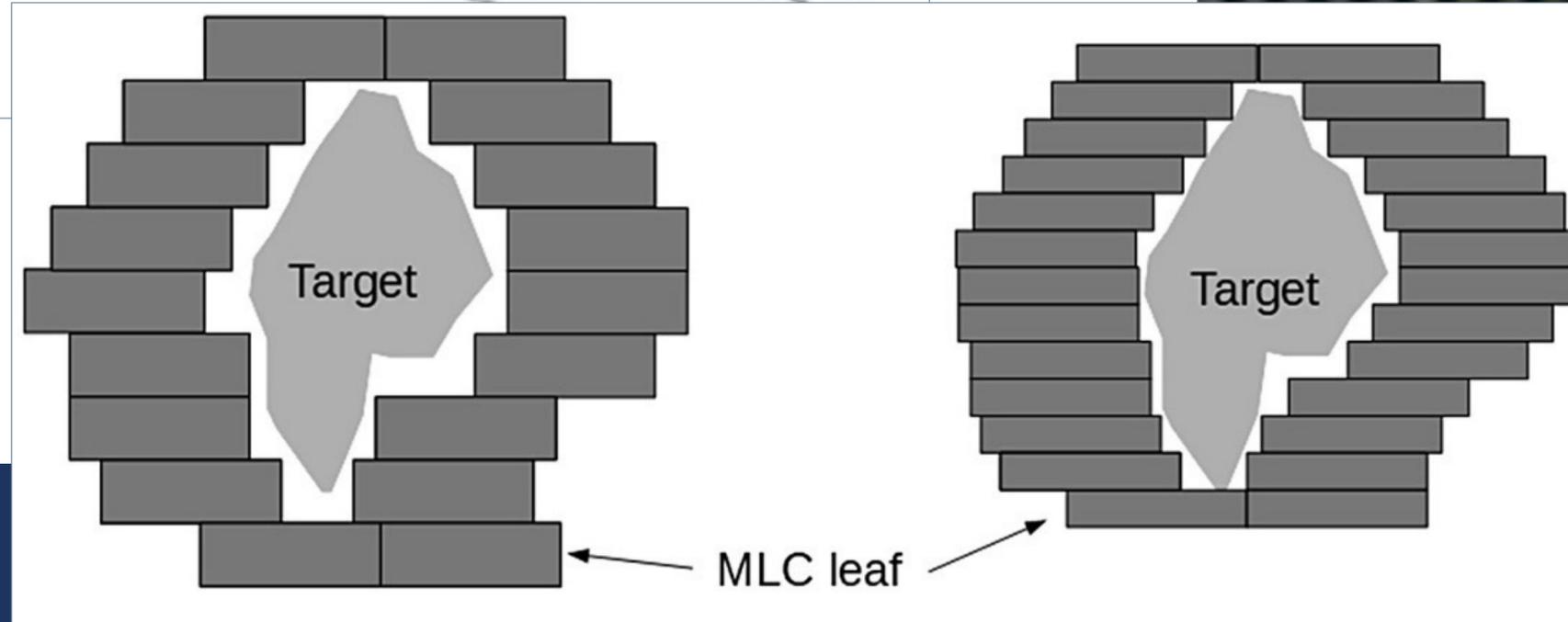
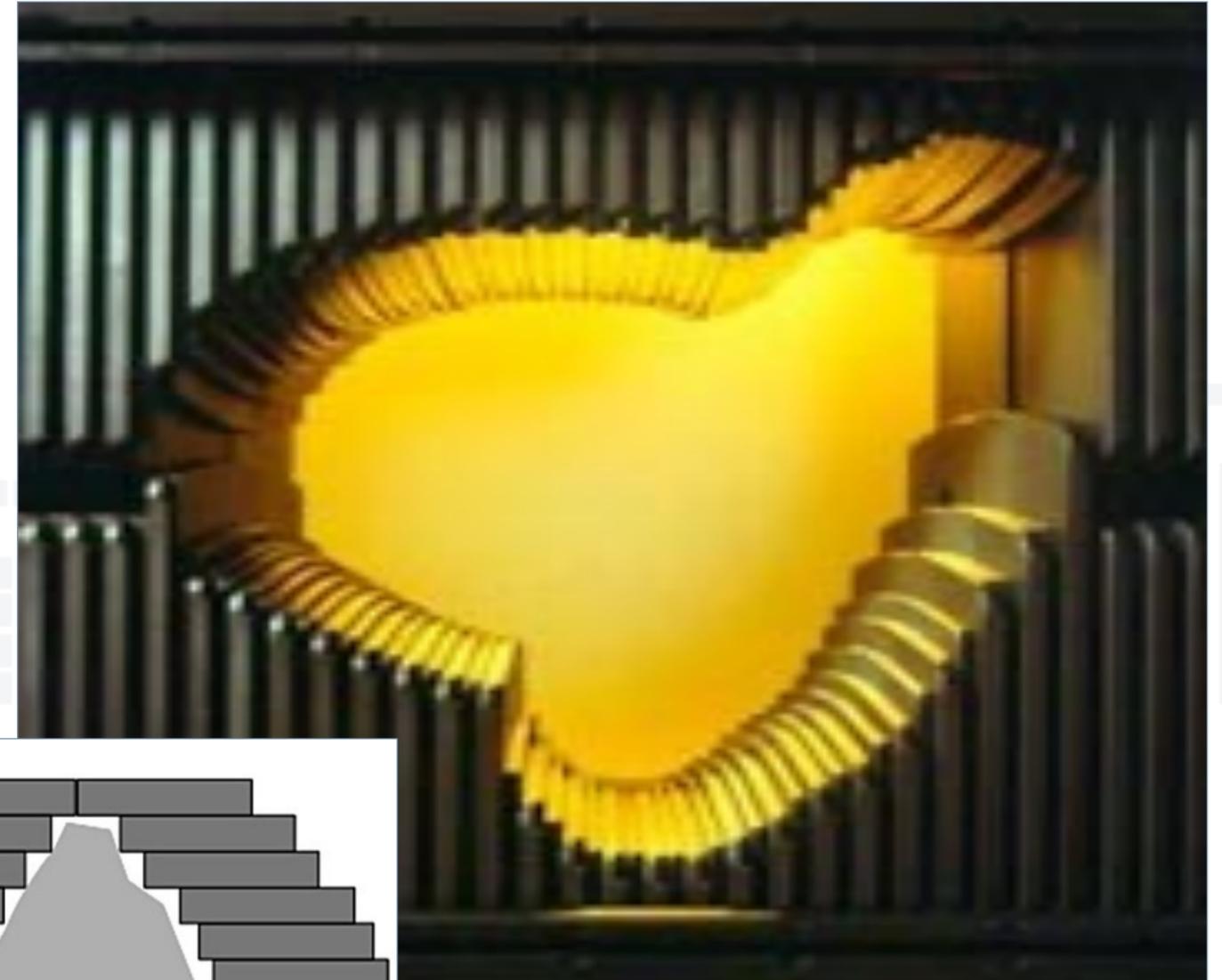
- ✓ Trattamenti con elettroni o con fotoni
- ✓ Camera a ionizzazione permette una verifica della fluenza durante il trattamento stesso



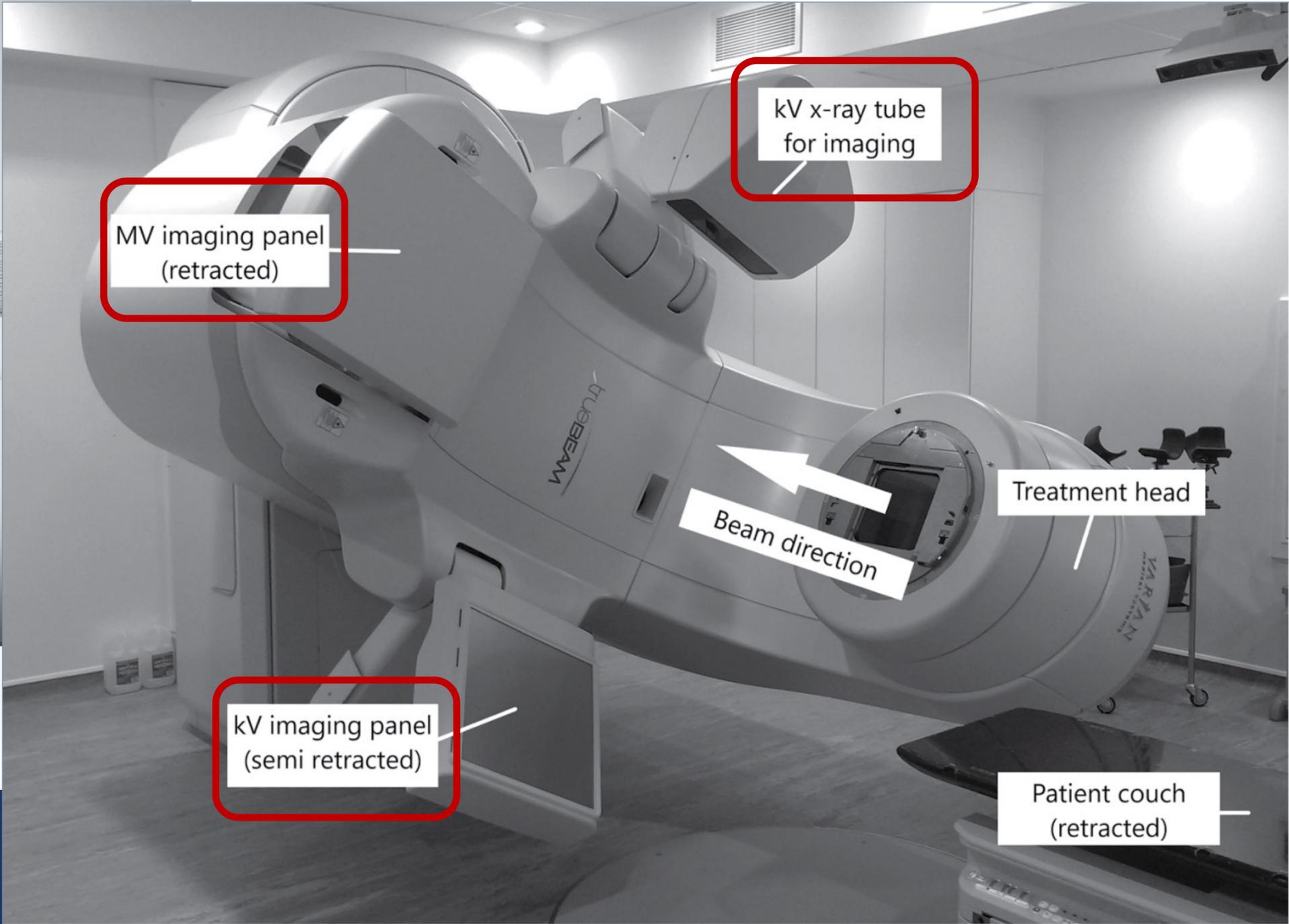
# LA TESTATA DELL'ACCELERATORE



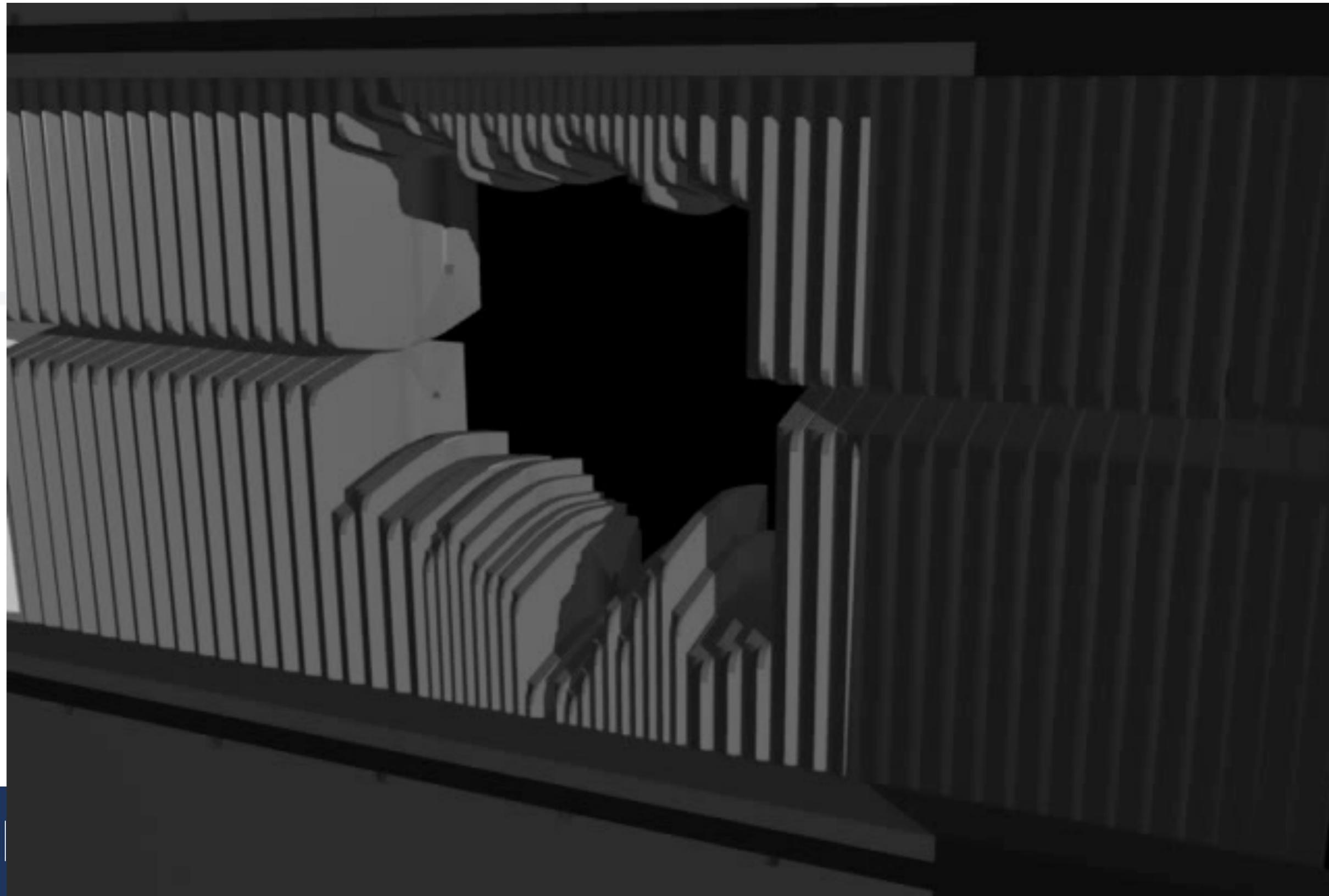
# IL COLLIMATORE MULTILEAF



# ACCELERATORI LINEARI (LINAC)



# TOMOTHERAPY



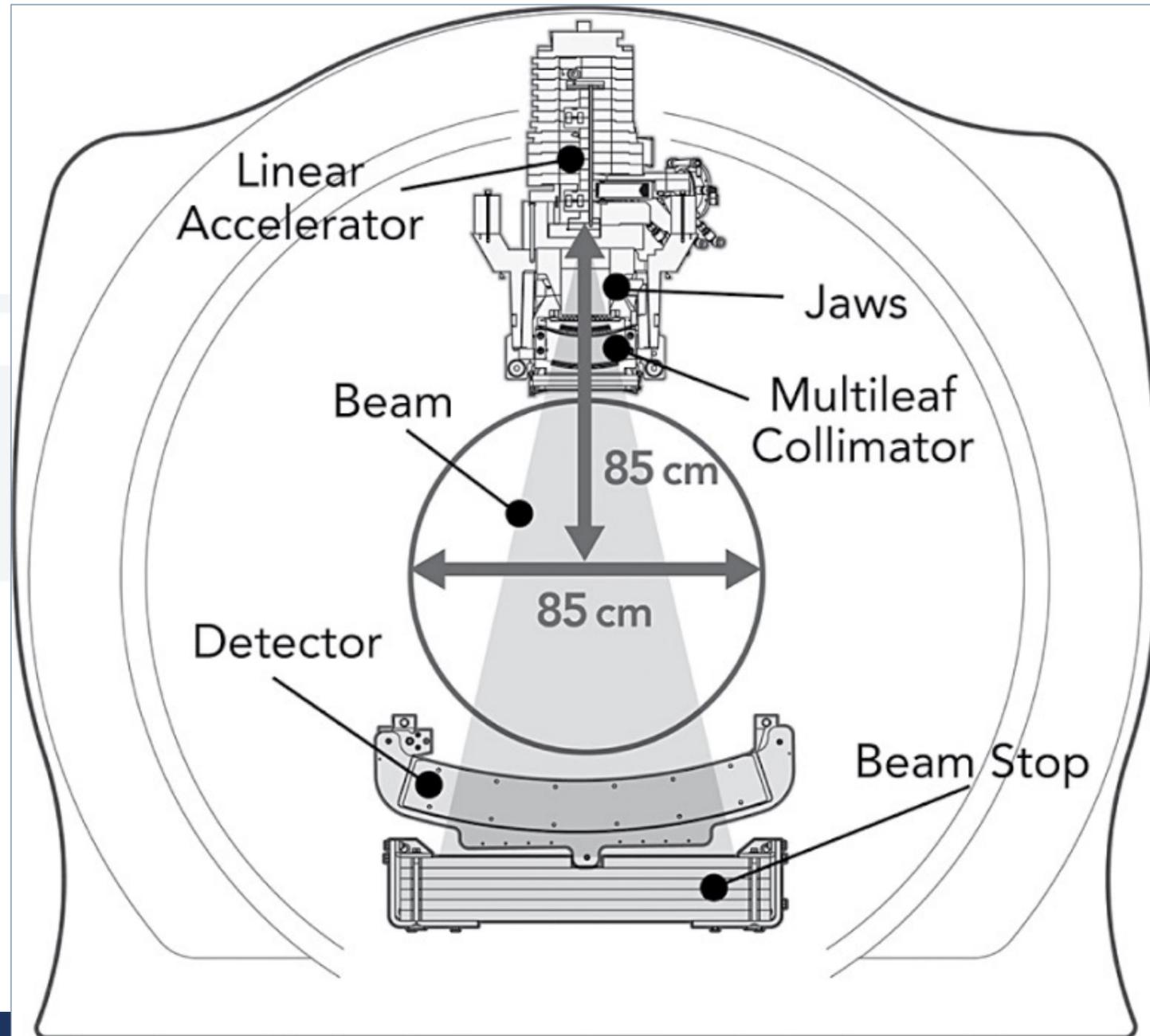
Istituto Nazionale di Fisica Nucleare



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI TRIESTE

# TOMOTHERAPY

Con tecnologia a elica



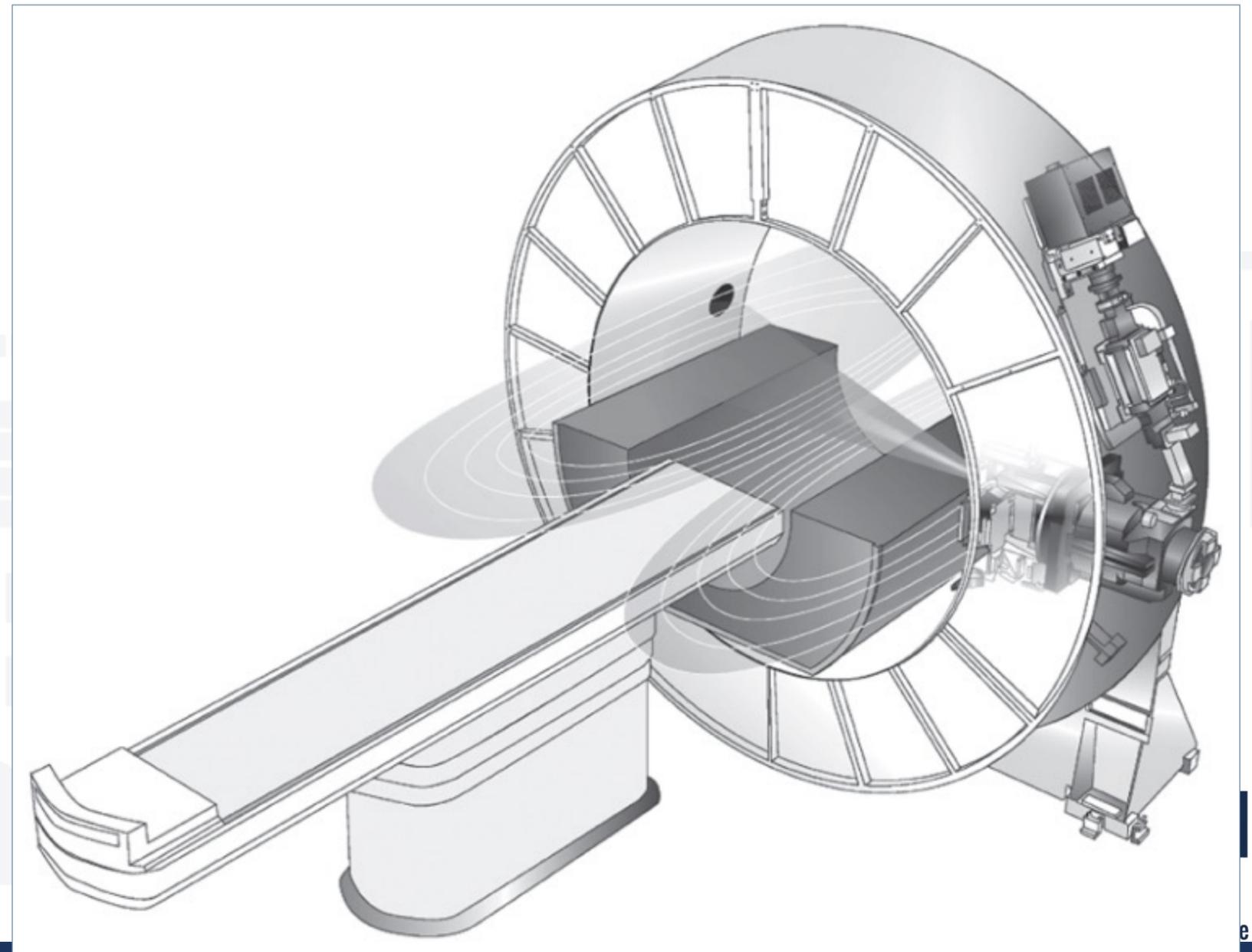
UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI TRIESTE



nucleare

# MRI LINAC

- ✓ Il sistema di verifica di centraggio e' realizzato con la risonanza magnetica nucleare
- ✓ Grande qualita' delle immagini e grossa sfida tecnologica



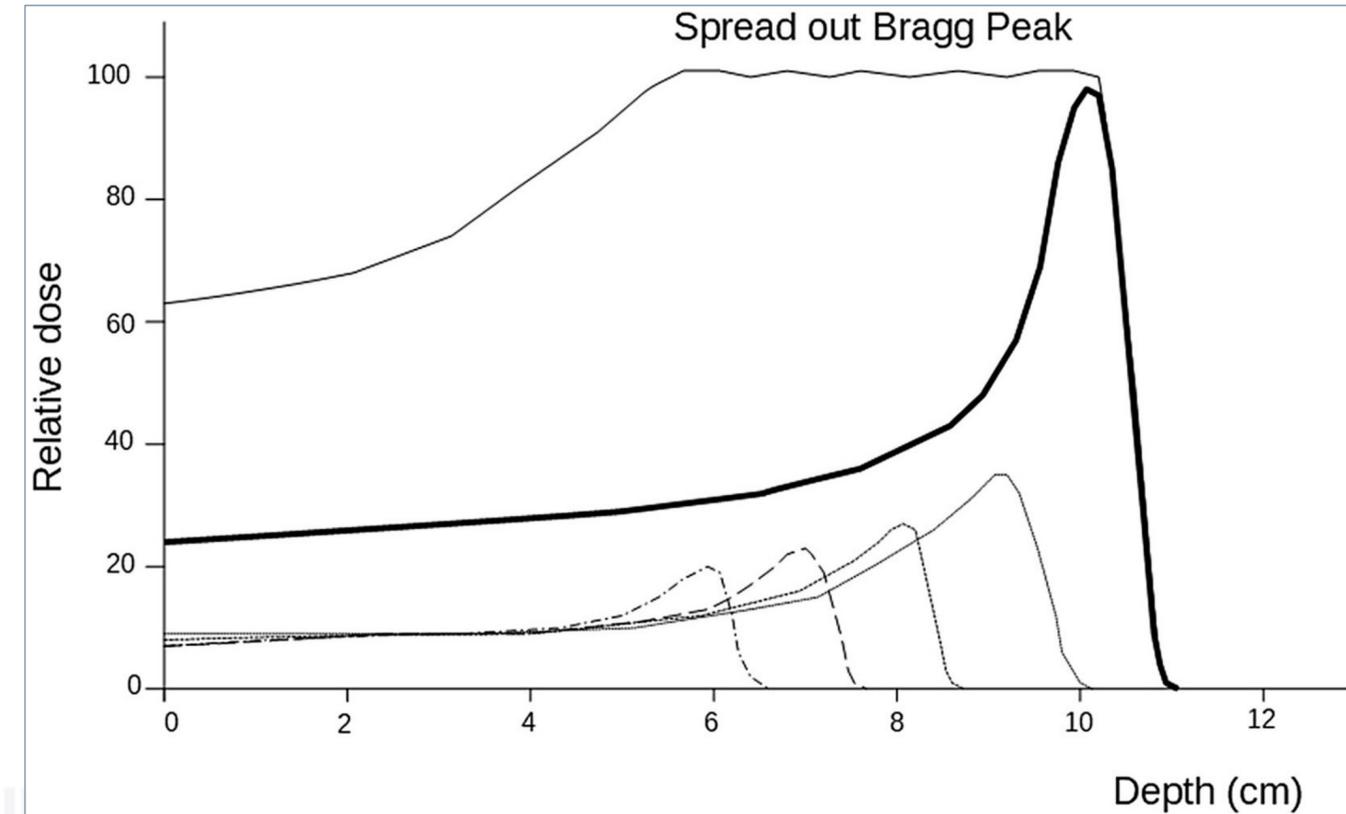
# PRONTON TERAPIA

Utilissima per

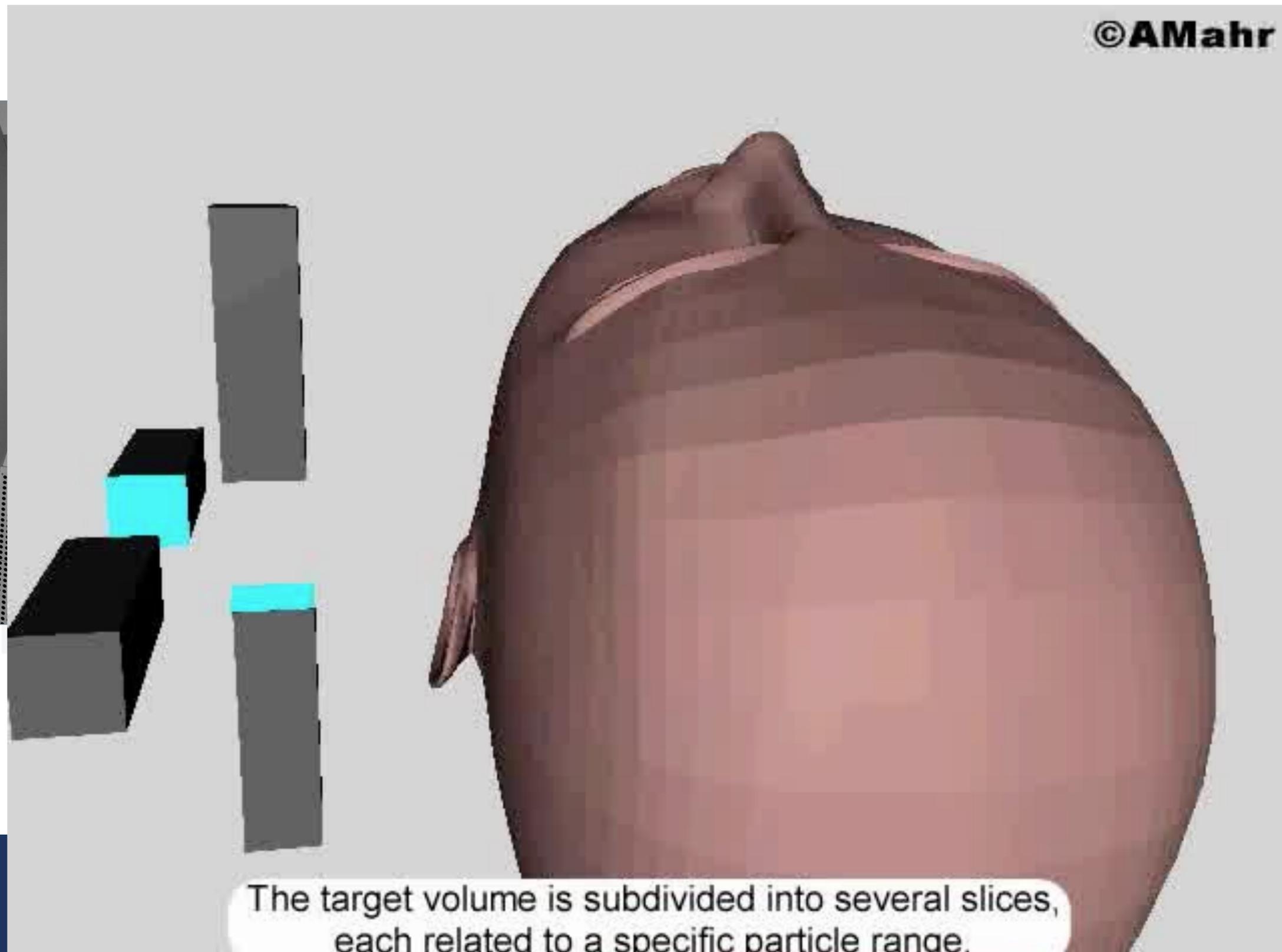
- ✓ tumori pediatrici
- ✓ Tumori addossati ad organi a rischio

I protoni sono generati strappando gli elettroni a ioni idrogeno e sono accelerati con un ciclotrone (energia tipica 250 MeV)

La struttura e' molto piu' imponente di un linac, ma nascosta al paziente



# COME SI FA UN TRATTAMENTO CON ADRONI



# CYBERKNIFE

I sistemi per radiochirurgia

- ✓ Un linac dal 6MV
- ✓ Braccio robotico
- ✓ Un sistema di laser garantisce il posizionamento corretto e l'interruzione in caso di movimento



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare

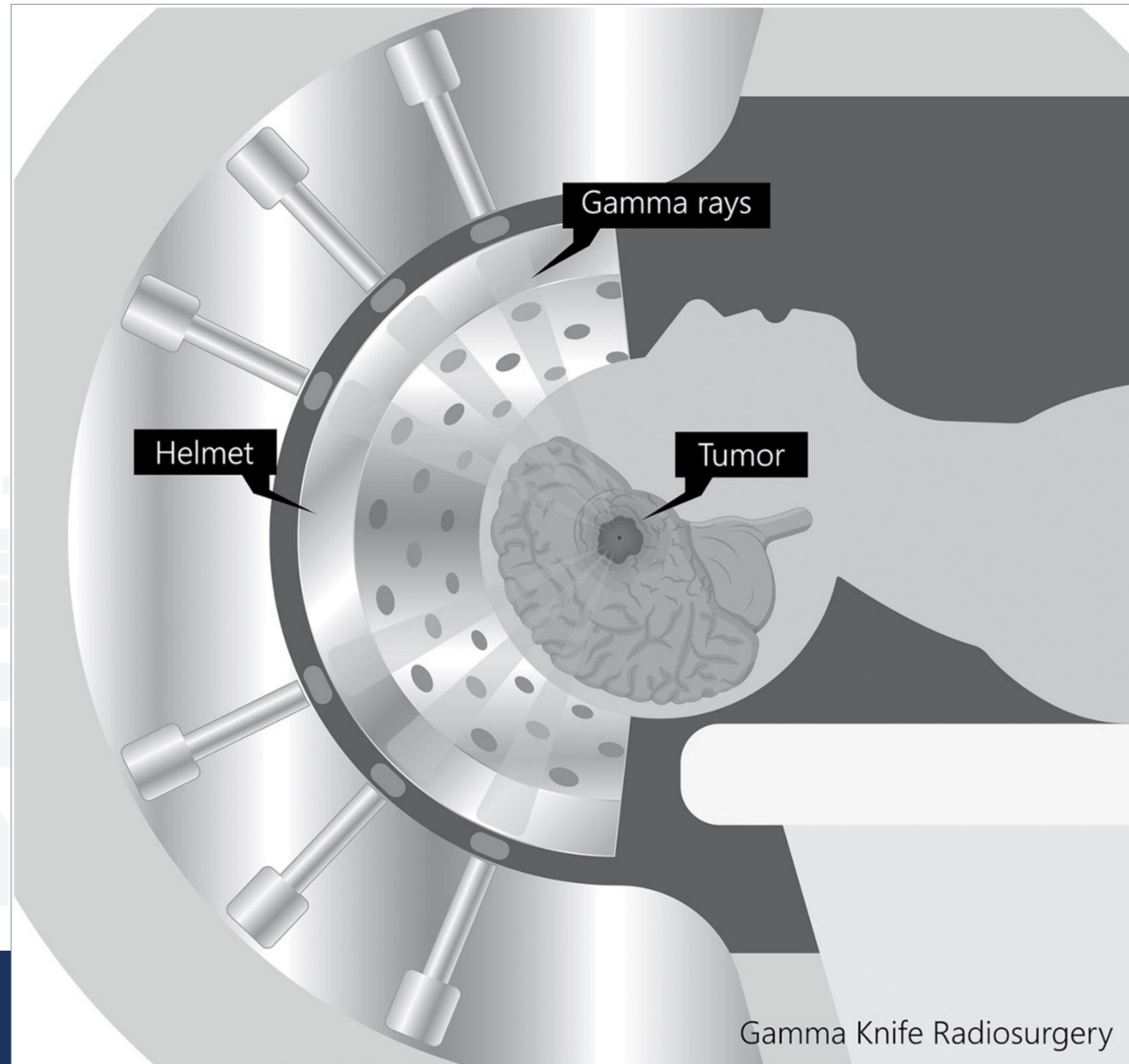


UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI TRIESTE

# GAMMA KNIFE

I sistemi per radiocirurgia

- ✓ 200 sorgenti di  $^{60}\text{Co}$
- ✓ Precisione di trattamento al meglio del 0.5 mm
- ✓ La vita media del  $^{60}\text{Co}$  e' di 5.25 anni quindi le sorgenti vanno cambiate ogni 5-10 anni



# DOSIMETRIA ASSOLUTA

- ✓ Dose come indicatore di effetti biologici
  - TCP tumour control probability

La determinazione deve essere accurata e riproducibile

- ✓ A garanzia della consistenza dei trattamenti
  - nelle diverse unita' di trattamento di una clinica
  - nei diversi luoghi di trattamento
- ✓ Per rendere possibili studi clinici multicentro e direttive internazionali



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI TRIESTE

# DOSIMETRIA ASSOLUTA

- ✓ Per dosimetro si intende uno strumento la cui risposta ( R ) sia proporzionale alle radiazione incidente su di esso
  - Il dosimetro basato sulla calorimetria e' solo per gli standard nazionali
- ✓ La dose (D) si ottiene grazie al fattore F di calibrazione
- ✓ le condizioni di calibrazione devono essere definite in modo molto preciso

$$D = R \times F$$

$$D = \text{Gy}$$

R = unità di risposta

f = Gy/unità di risposta



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI TRIESTE

# INTERCALIBRAZIONE

Responsabilita' diretta del fisico medico

- ✓ E' spesso necessario calibrare un dosimetro confrontando la sua risposta con quella di uno calibrato
- ✓ Procedura semplice in teoria ma cruciale per il buon esito del trattamento

$$D_{\text{uncal}} = D_{\text{cal}}$$

$$F_{\text{uncal}} \times R_{\text{uncal}} = F_{\text{cal}} \times R_{\text{cal}}$$

$$F_{\text{uncal}} = F_{\text{cal}} \times R_{\text{cal}} / R_{\text{uncal}}$$

where:

$D_{\text{uncal}}$  and  $D_{\text{cal}}$  = Dose received by the uncalibrated and calibrated radiation dosimeters

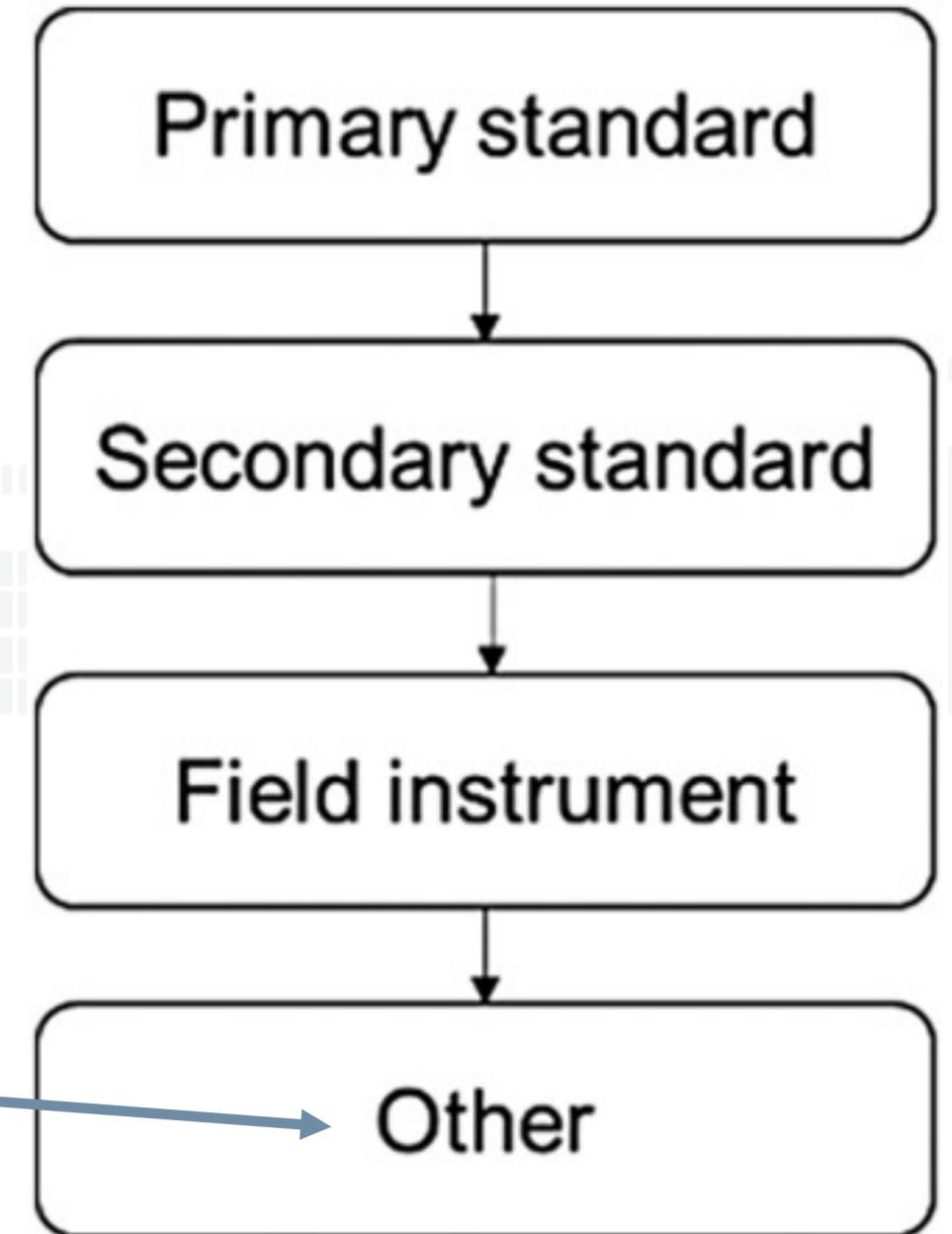
$F_{\text{uncal}}$  and  $F_{\text{cal}}$  = Calibration factors for the uncalibrated and calibrated dosimeters

$R_{\text{uncal}}$  and  $R_{\text{cal}}$  = Responses of the uncalibrated and calibrated dosimeters

# LA CATENA DI CALIBRAZIONE

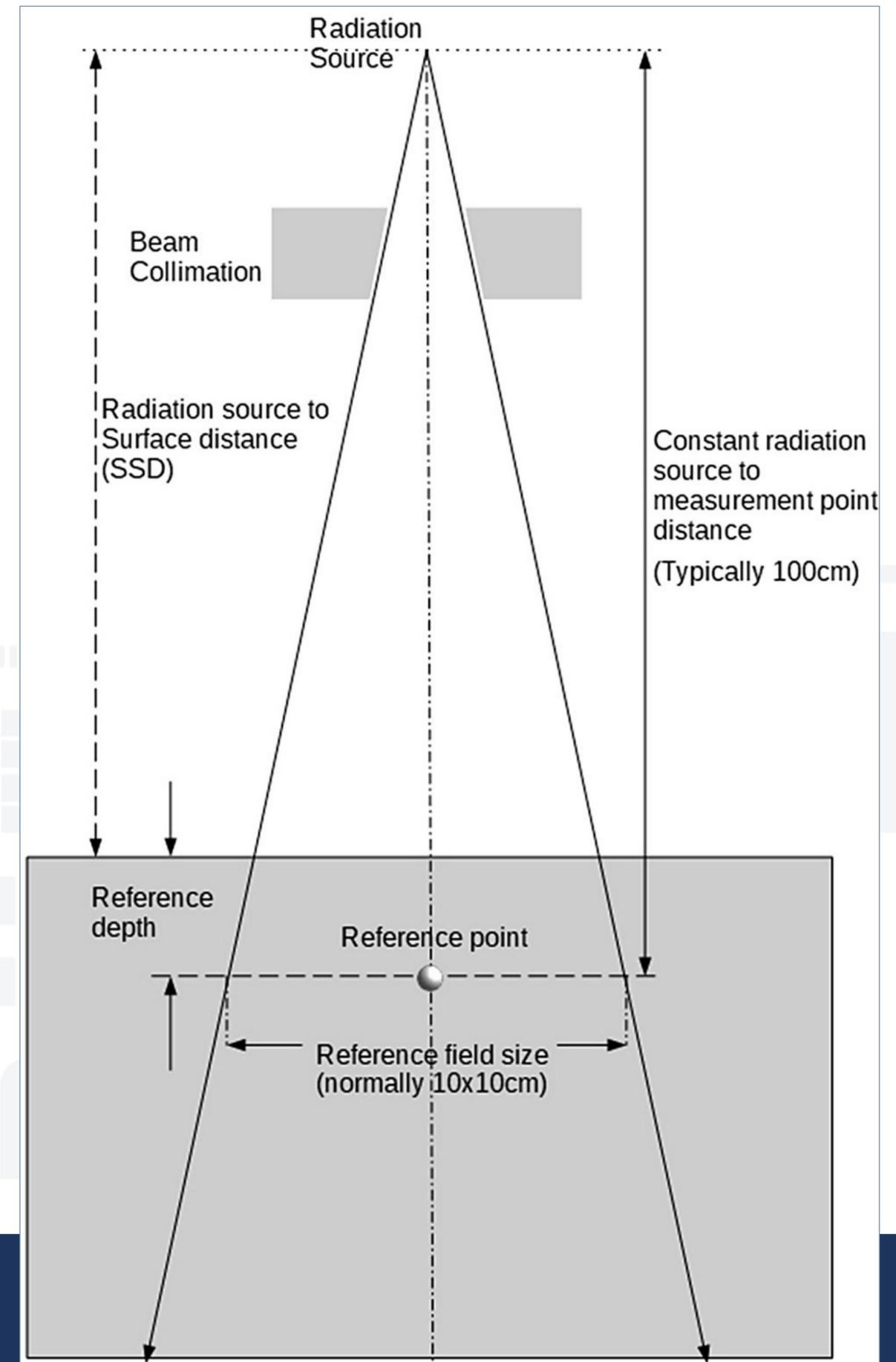
- ✓ Standard primario: Realizza la misura che definisce la grandezza stessa
  - La sua accuratezza domina la catena seguente
- ✓ Lo standard secondario e' calibrato sul primario ed e' usato per intercalibrazioni
  - Linee guida internazionali (IAEA) e nazionali (organismi governativi o societa' scientifiche)
- ✓ Ogni passaggio aumenta l'incertezza della misura

Ad esempio: I dosimetri usati per verifiche di stabilità temporale



# LE UNITA' MONITOR

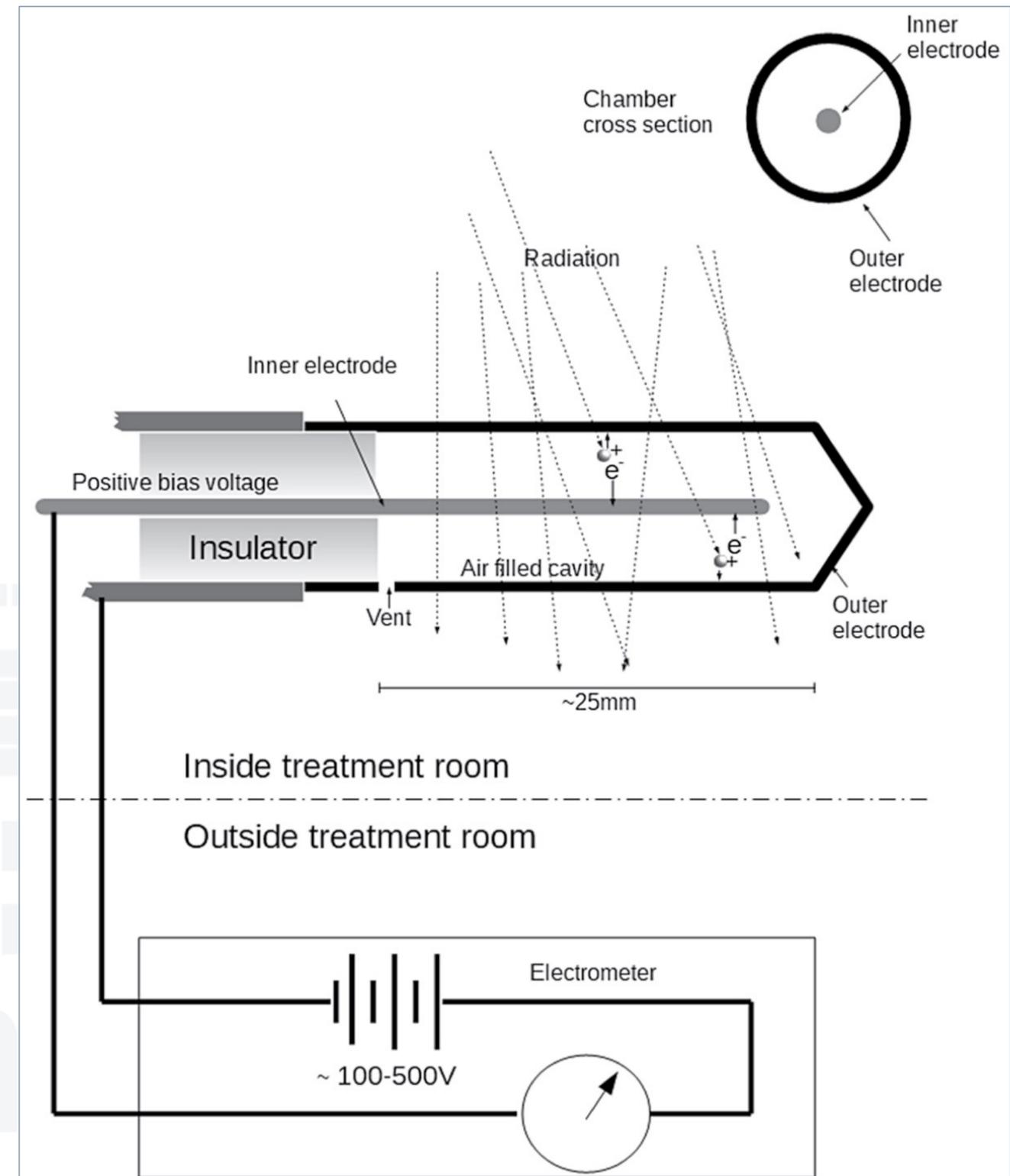
- ✓ Ogni unita' di trattamento deve essere calibrata, sotto la responsabilita' del fisico medico
- ✓ Solitamente 100 Unita' Monitor (MU) equivalgono a 100 cGy (1 Gy) in condizioni ben definite
  - Ad esempio campo di radiazione 10x10 cm a 1 m dalla sorgente e misurato nel punto di massimo



# LA CAMERA A DITALE

thimble-shaped ionisation chamber

- ✓ Camera a ionizzazione in aria
  - Volume  $0.1 \text{ cm}^3$ – $1.0 \text{ cm}^3$
- ✓ Voltaggio 100-400 V
- ✓ Corrente generata  $10^{-10} \text{ A}$ 
  - Elettrometro sensibile ai nano coulomb

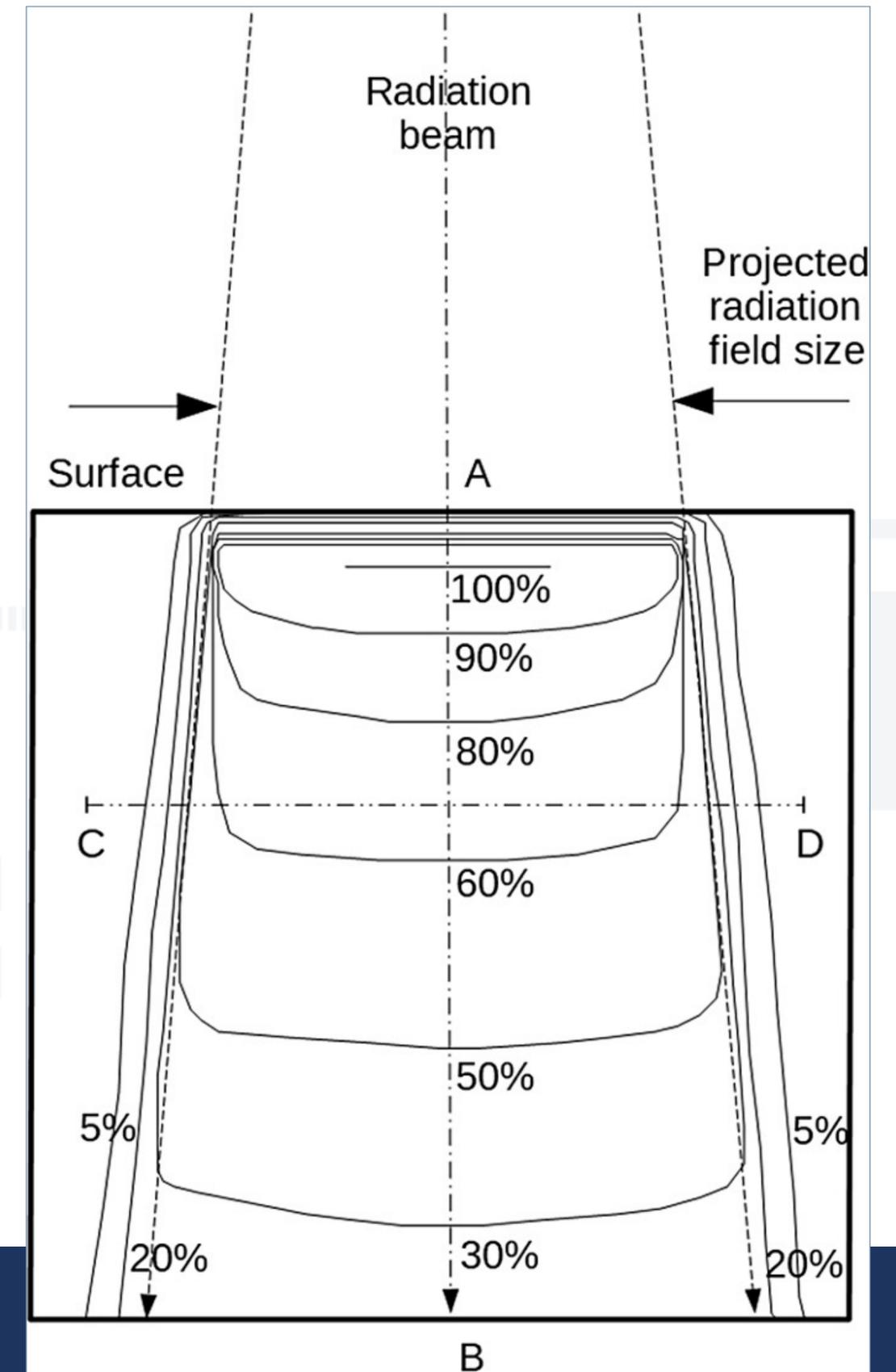


# RAPPRESENTARE IN FASCIO

Le distribuzioni di isodose

- ✓ L'acqua simula i tessuti umani
  - Ma non le loro disomogeneità
- ✓ Durante lo sviluppo del piano di trattamento verranno introdotte le caratteristiche anatomiche ma si partirà dalla distribuzione misurata in acqua
- ✓ Le mappe di isodose sono mappe normalizzate al punto di massimo

Esempio per  
un fascio da MV

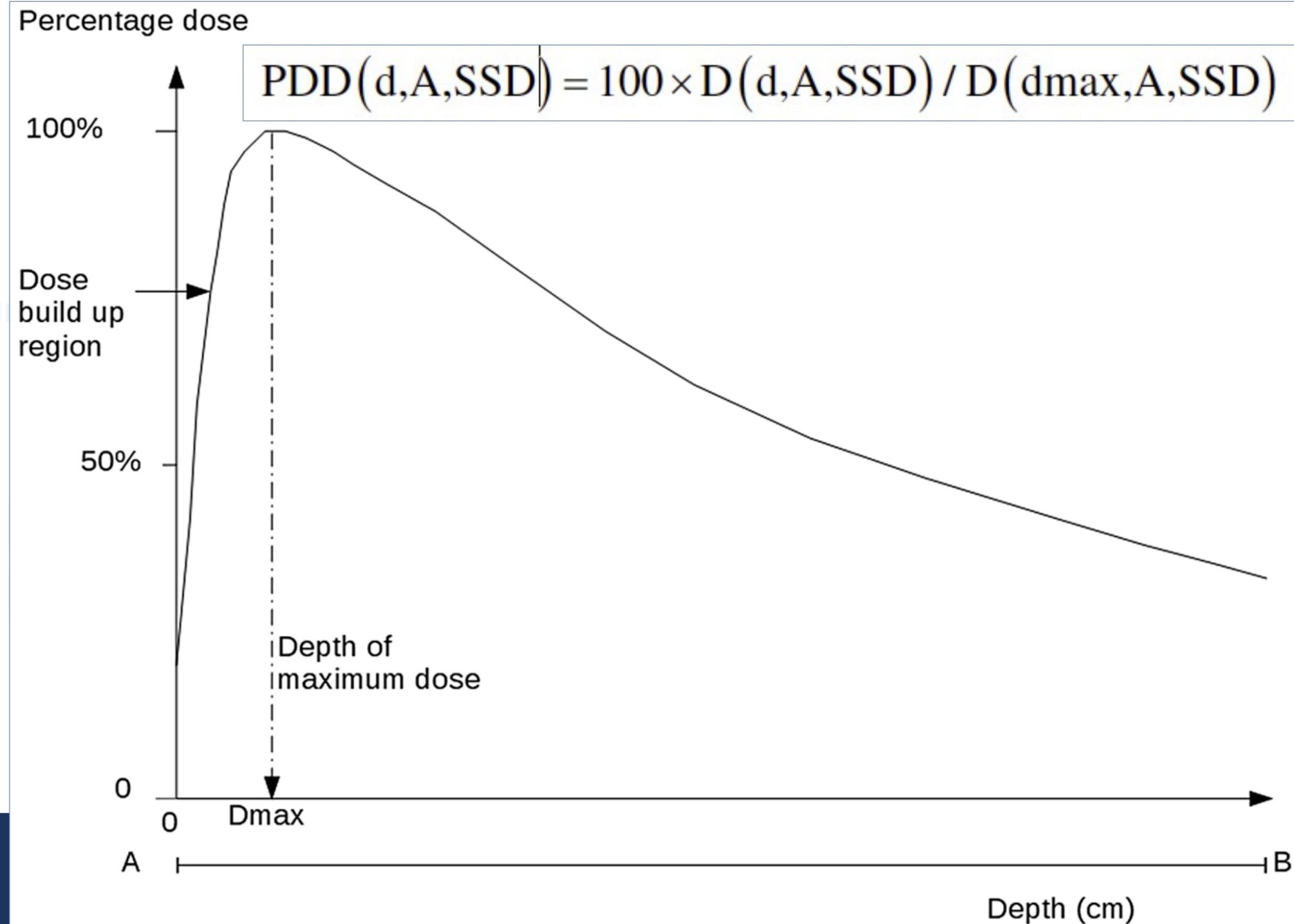


# L'ASSE CENTRALE DEL FASCIO

PDD: Percentage Depth Dose

- ✓ Le curve di dose relativa in profondità
  - Sull'asse del fascio
  - d profondità'
  - A campo di irraggiamento
  - SSD distanza sorgente-superficie

Esempio per un fascio da MV

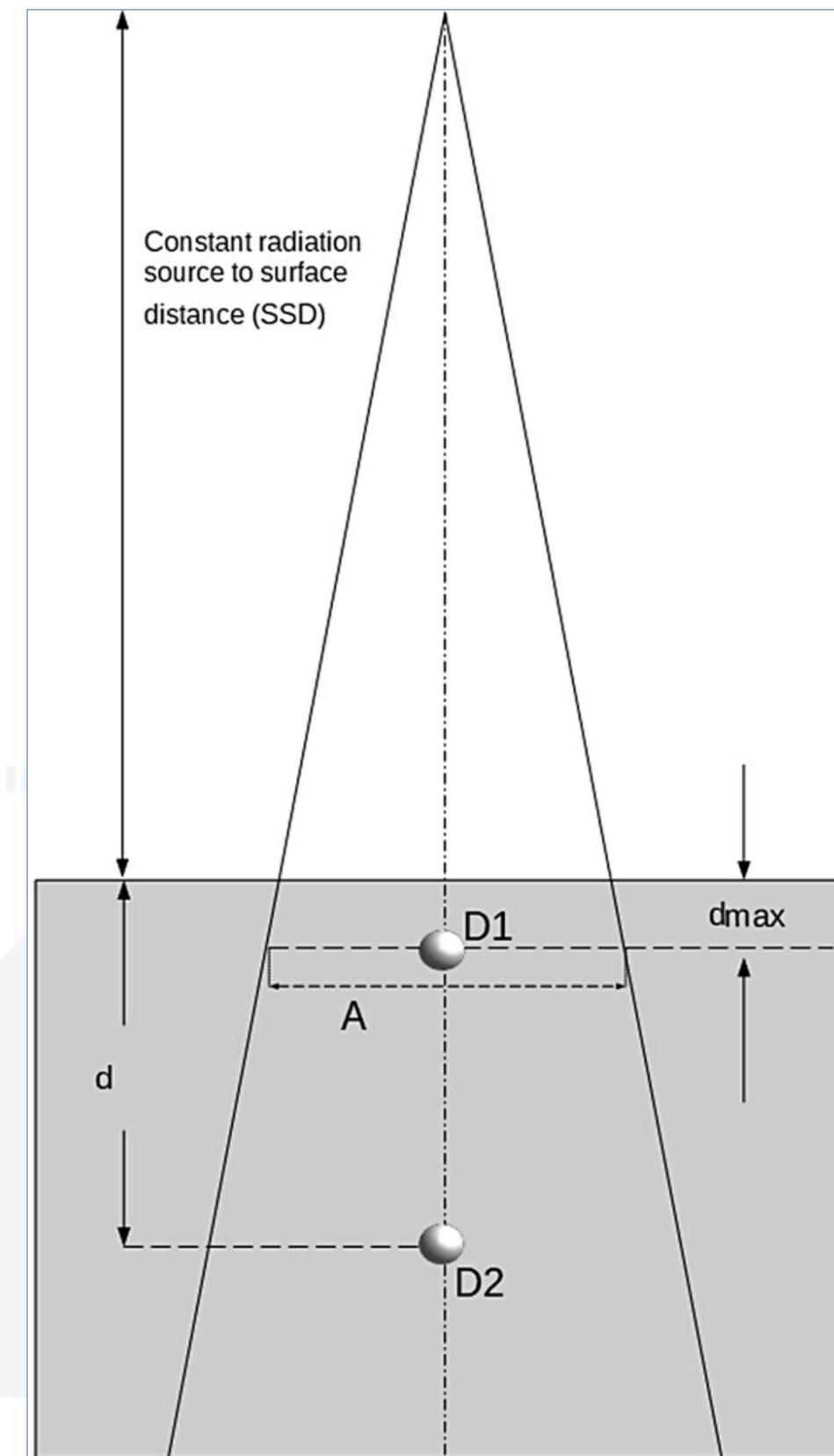


# MISURA DI PDD

PDD: Percentage Depth Dose

$$PDD(d,A,SSD) = 100 \times D(d,A,SSD) / D(d_{max},A,SSD)$$

- d profondità'
- A campo di irraggiamento
- SSD distanza sorgente-superficie
- ✓ Possibili misure alternative
  - Funzionali a trattamenti con diverse geometrie

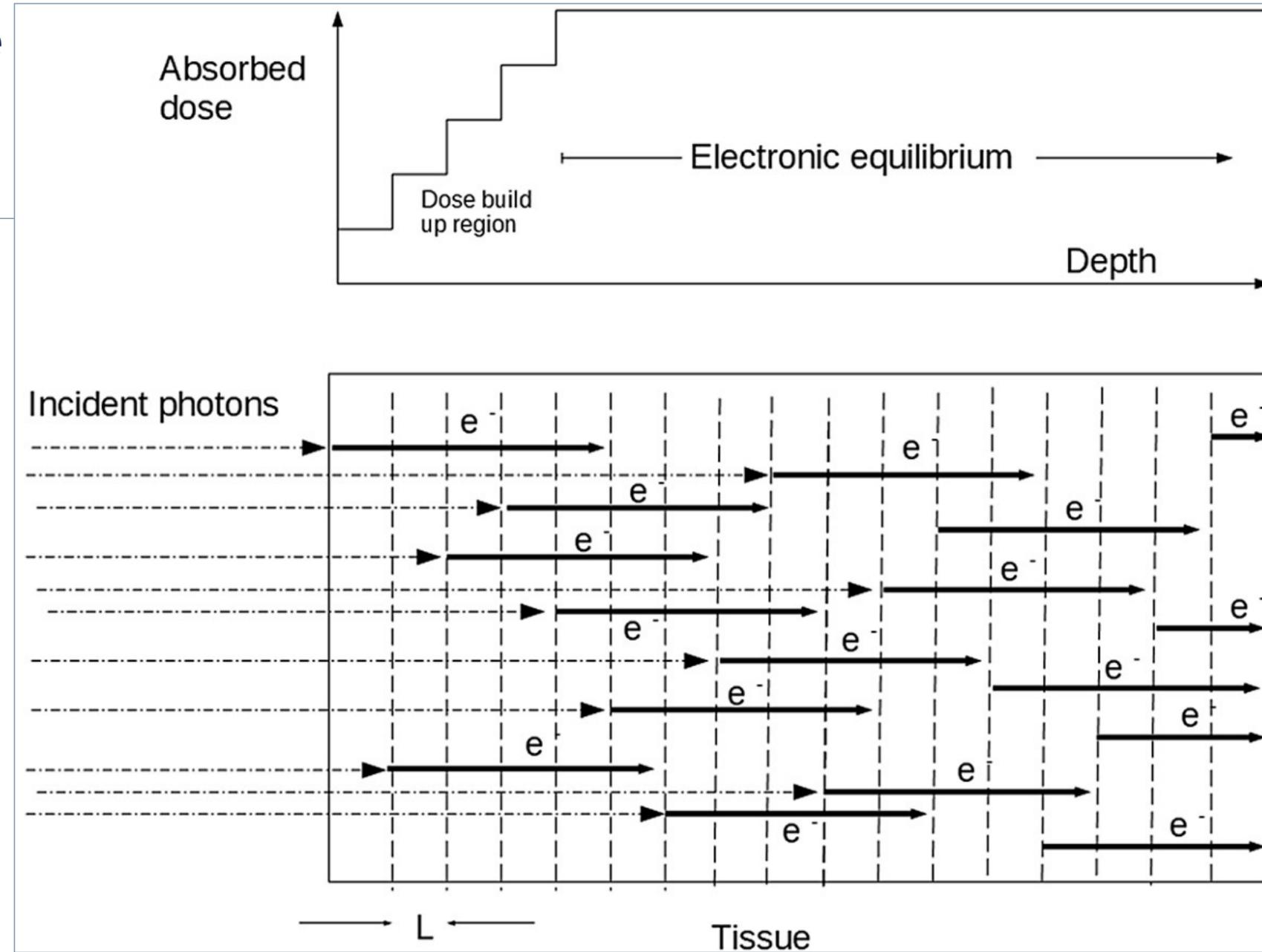
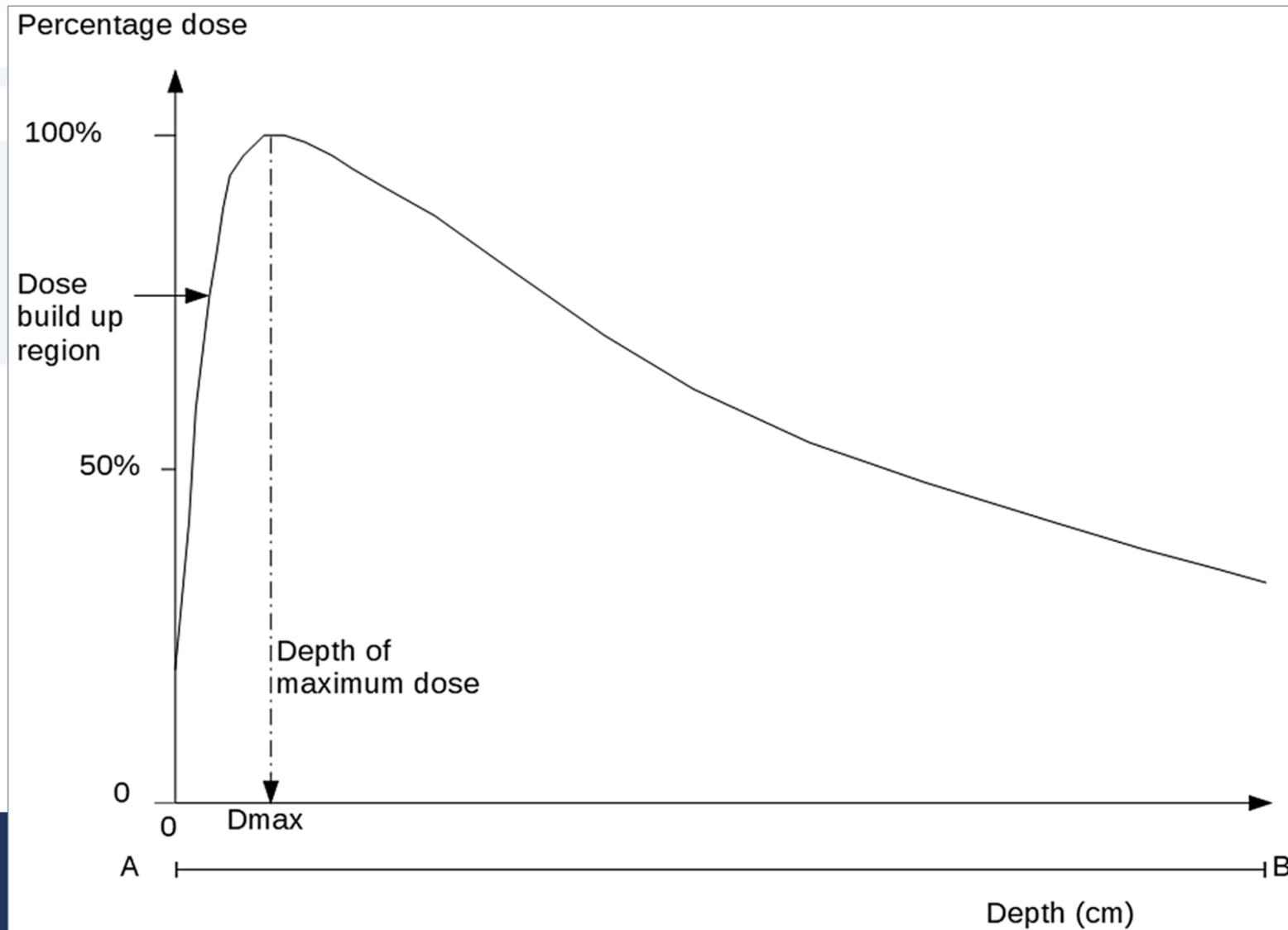


$$PDD(d,A,SSD) = 100 \times D2/D1 \quad (\%)$$

# L'EFFETTO DI BUILD-UP

Fotoni al MV

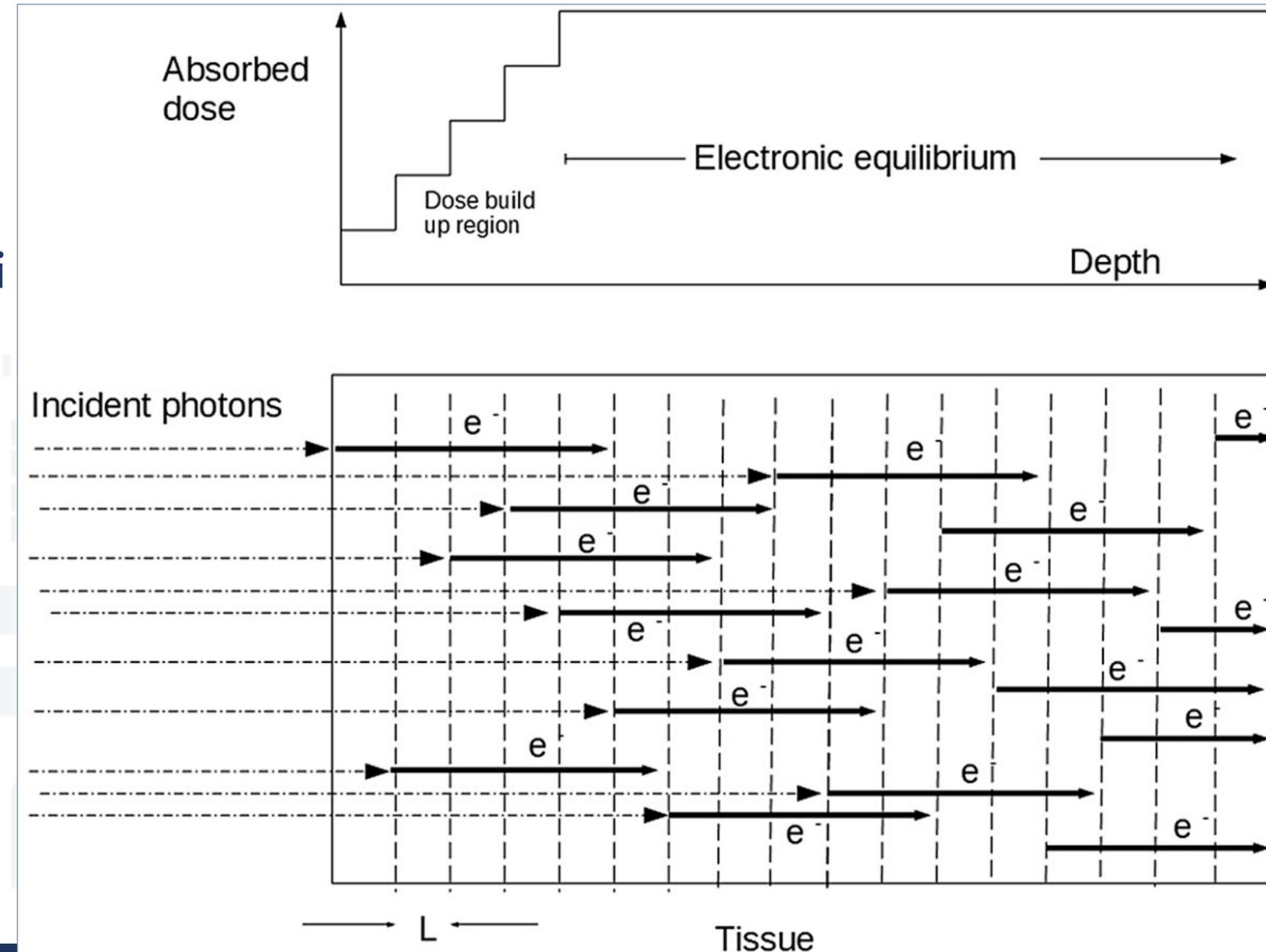
- ✓ Il massimo della dose e' sotto la cute
  - Skin sparing



# L'EFFETTO DI BUILD-UP

Fotoni al MV

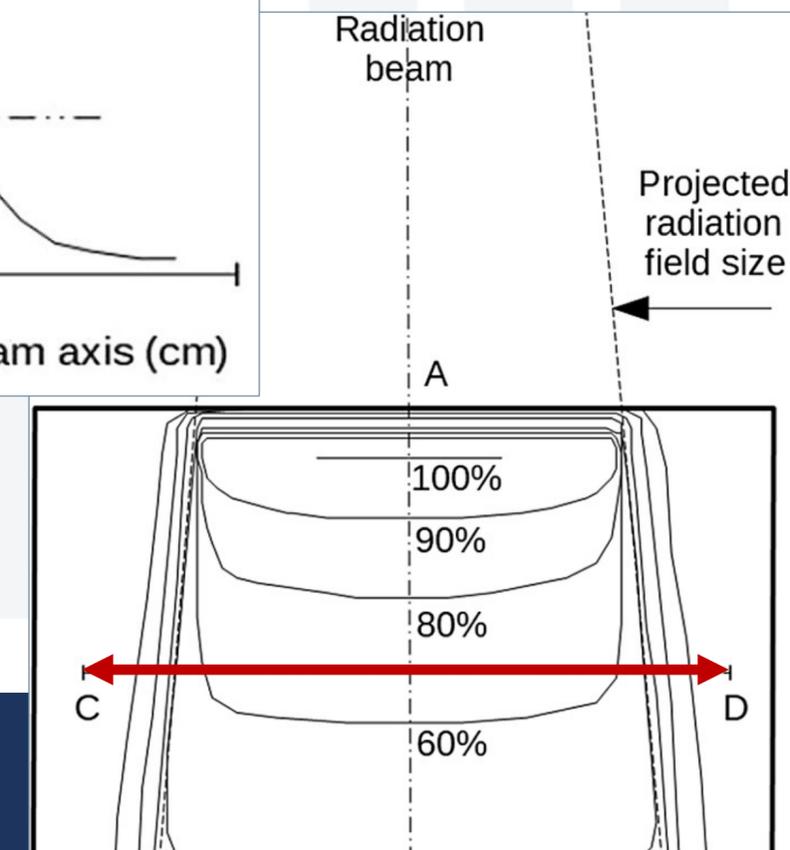
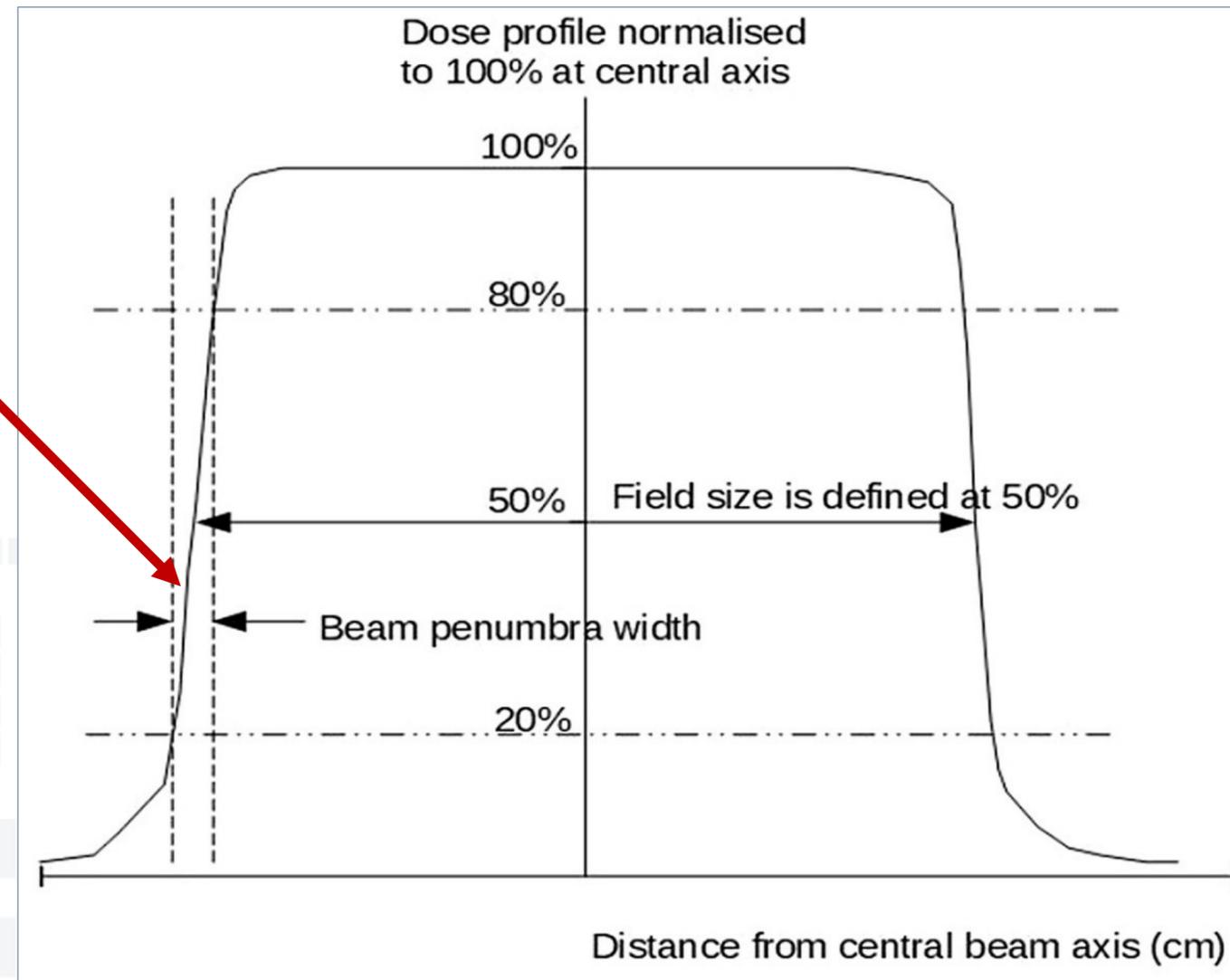
- ✓ La profondità' del massimo dipende dall'energia dei fotoni
- ✓ Dose impartita dagli elettroni
  - elettroni Compton orientati in avanti
  - Il disegno trascura l'attenuazione dei raggi X
- ✓ E' un esempio di assenza di equilibrio elettronico
  - Difficile tra riprodurre per via analitica
  - Interfacce tra tessuti diversi (osso, tessuti molli, aria-muscolo)



# DISTRIBUZIONE OFF-AXIS

La penombra

- ✓ Profilo lungo la direzione **CD**
- ✓ L'ampiezza della penombra
- ✓ Valore atteso  $< 5$  mm
- Componente geometrica
  - ❑ Dimensione della sorgente
  - ❑ Distanza dalla sorgente
  - ❑ Caratteristiche del collimatore
- Componente di scattering
  - ❑ Gli elettroni diffusi
  - ❑ Cresce ad energie crescenti degli elettroni



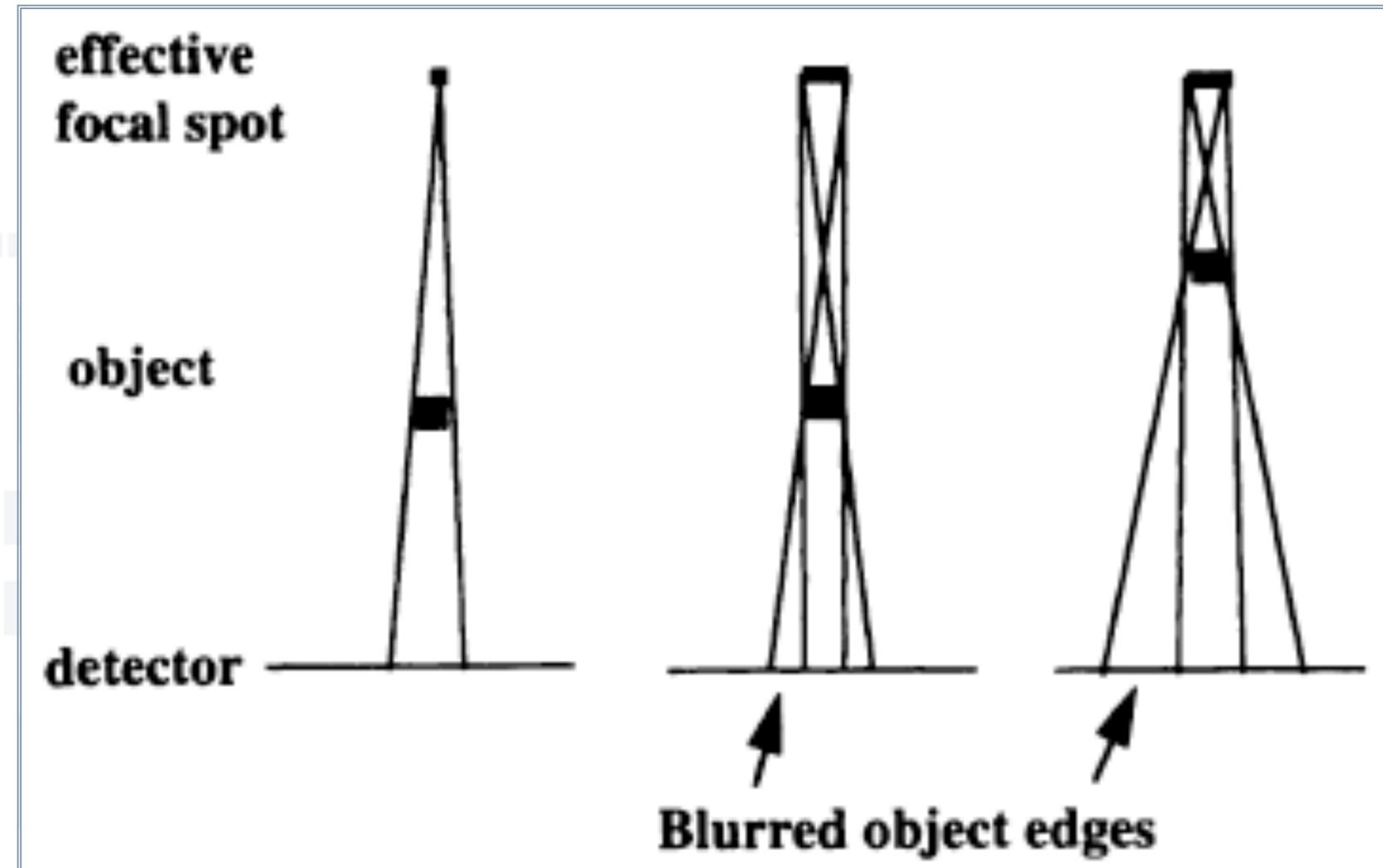
# LA PENOMBRA

Semplice modello geometrico

Componente geometrica

- ✓ Dimensione della sorgente
- ✓ Distanza dalla sorgente
- ✓ Caratteristiche del collimatore

Il disegno rappresenta un oggetto sul fascio e non il collimatore, ma il meccanismo di tracciamento dei raggi per il collimatore e' analogo



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI TRIESTE

# ATTENUAZIONE DA TESSUTI DIVERSI

Dalla dose in acqua a quella nei tessuti

Nei fasci di fotoni da MV

- ✓ L'effetto dominante e' l'effetto Compton
  - Interazione con gli elettroni liberi
- ✓ Gli elettroni Compton depositano energia per interazioni elettrone-elettrone
- ✓ La probabilita' e' proporzionale alla densita' elettronica
  - L'idrogeno ha densita' elettronica doppia rispetto alla media
- ✓ Le immagini TAC sono, in prima approssimazione, mappe di densita' elettronica
  - Unità Hounsfield



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare

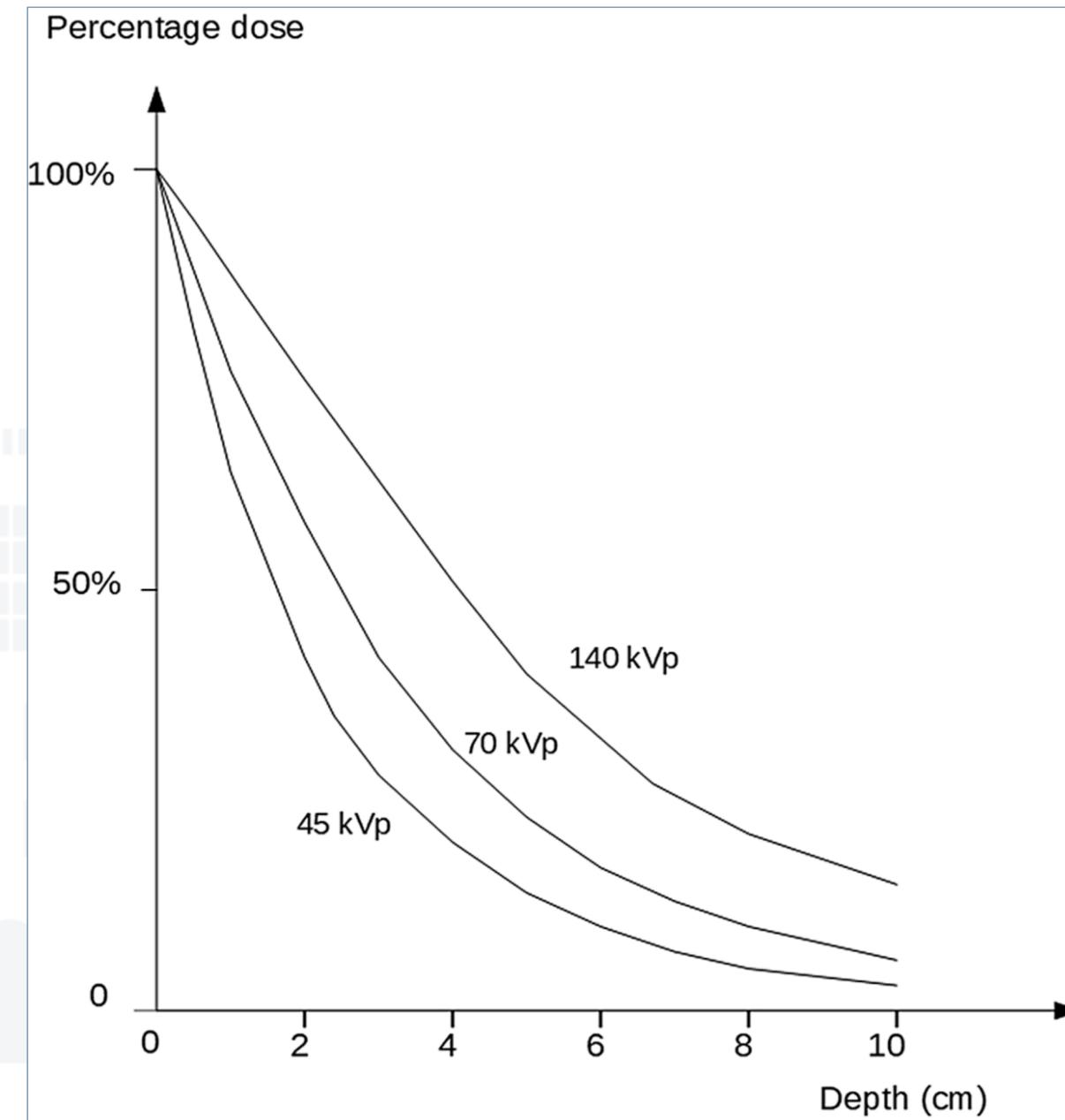


UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI TRIESTE

# LE CARATTERISTICHE DEI FASCI DI TRATTAMENTO

Fasce da kV

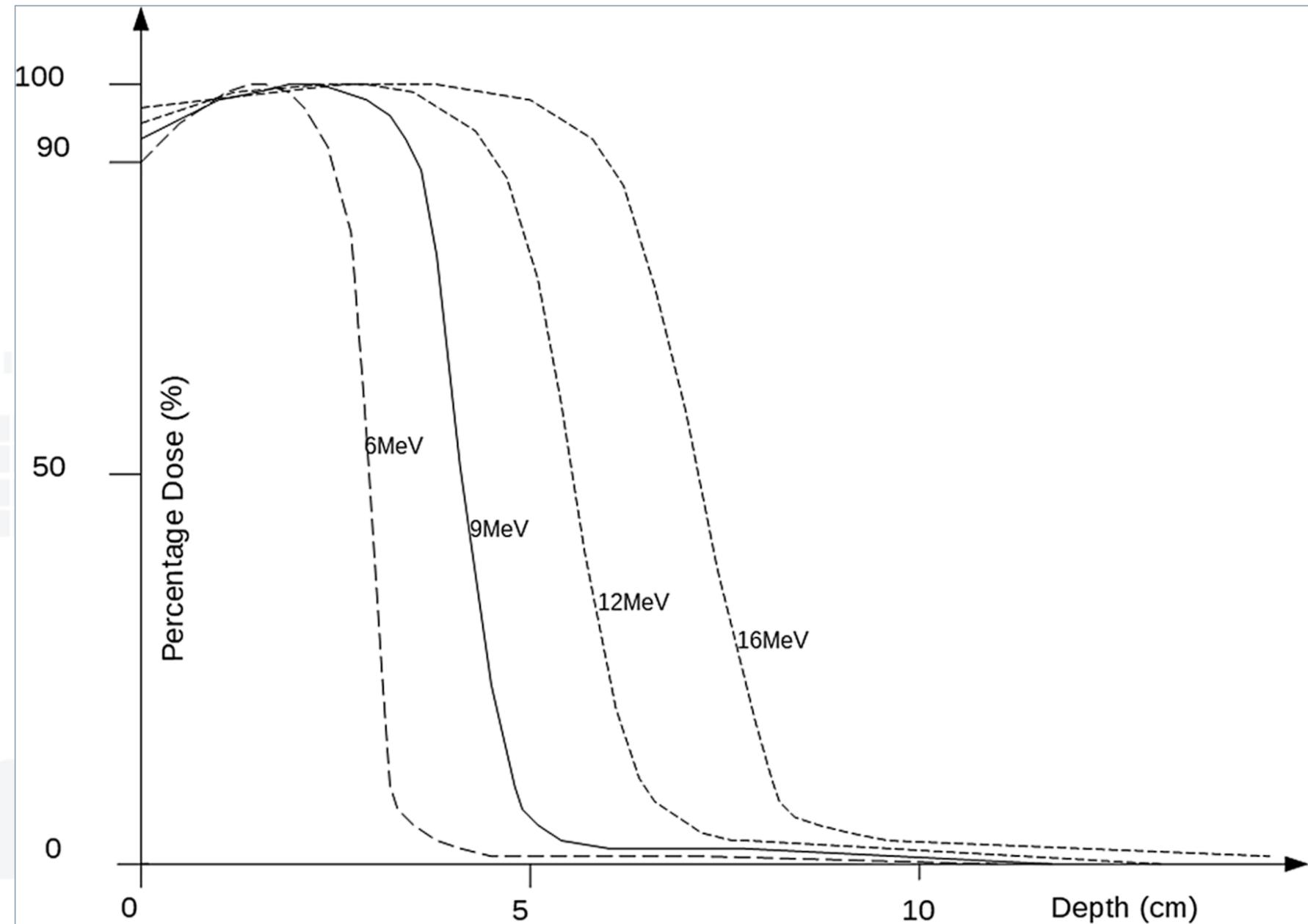
- ✓ Dose alla cute
  - Non c'è build-up
- ✓ poco penetranti
- ✓ Trattamenti superficiali a fascio singolo
- ✓ Da confrontare con i plot precedenti per fasci da MV



# LE CARATTERISTICHE DEI FASCI DI TRATTAMENTO

Fasce di elettroni

- ✓ I linac producono fasci di elettroni nel range 4–20 MeV
- ✓ poco penetranti
  - risparmiano i tessuti in profondità'
- ✓ trattamenti superficiali a fascio singolo



# CALCOLARE LA DOSE IN PUNTO NEL PAZIENTE

Dai dati acquisti in acqua alle situazioni cliniche

## Il commissioning di un Linac

- ✓ Un set completo di misure di PDD e profili di dose in varie condizioni
  - Energia
  - Campo di irraggiamento
  - ...
- ✓ le informazioni necessarie per ciascun linac per impostare il software che calcola i piani di trattamento
  - TPS treatment planning system



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare



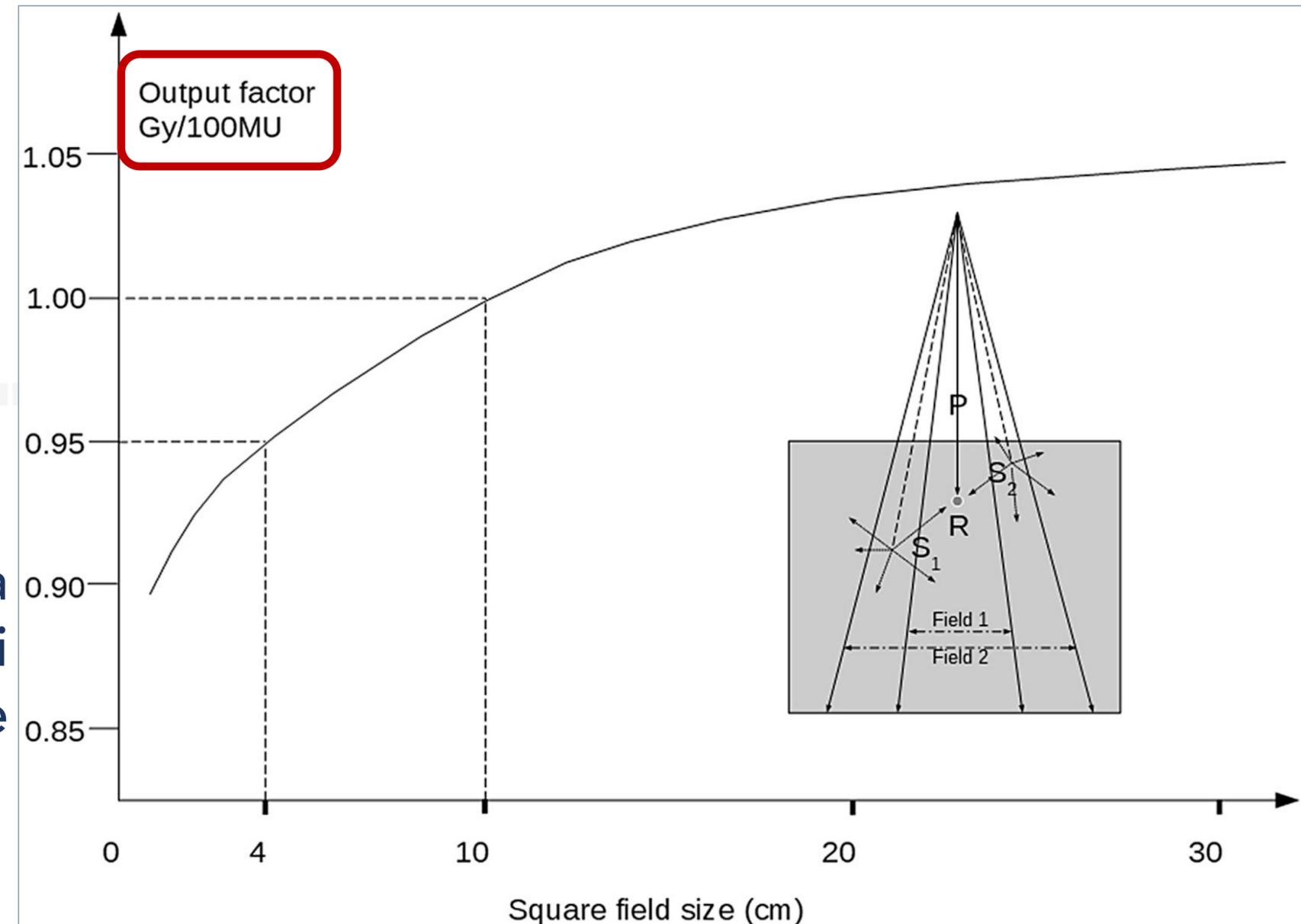
UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI TRIESTE

# DALLE MISURE RELATIVA ALLA DOSE ASSOLUTA

Output factor

La dose al punto di riferimento dipende anche dal campo di vista

Esempio per un fascio di 6 MV alla profondità di 5 cm e una distanza di 95 cm tra sorgente e superficie



How many machine monitor units must be set on a 6 MV linear accelerator to deliver a dose of 0.5 Gy at a depth of 5 cm on the beam central axis for a 4 cm × 4 cm field size at a radiation source to surface distance of 95 cm?

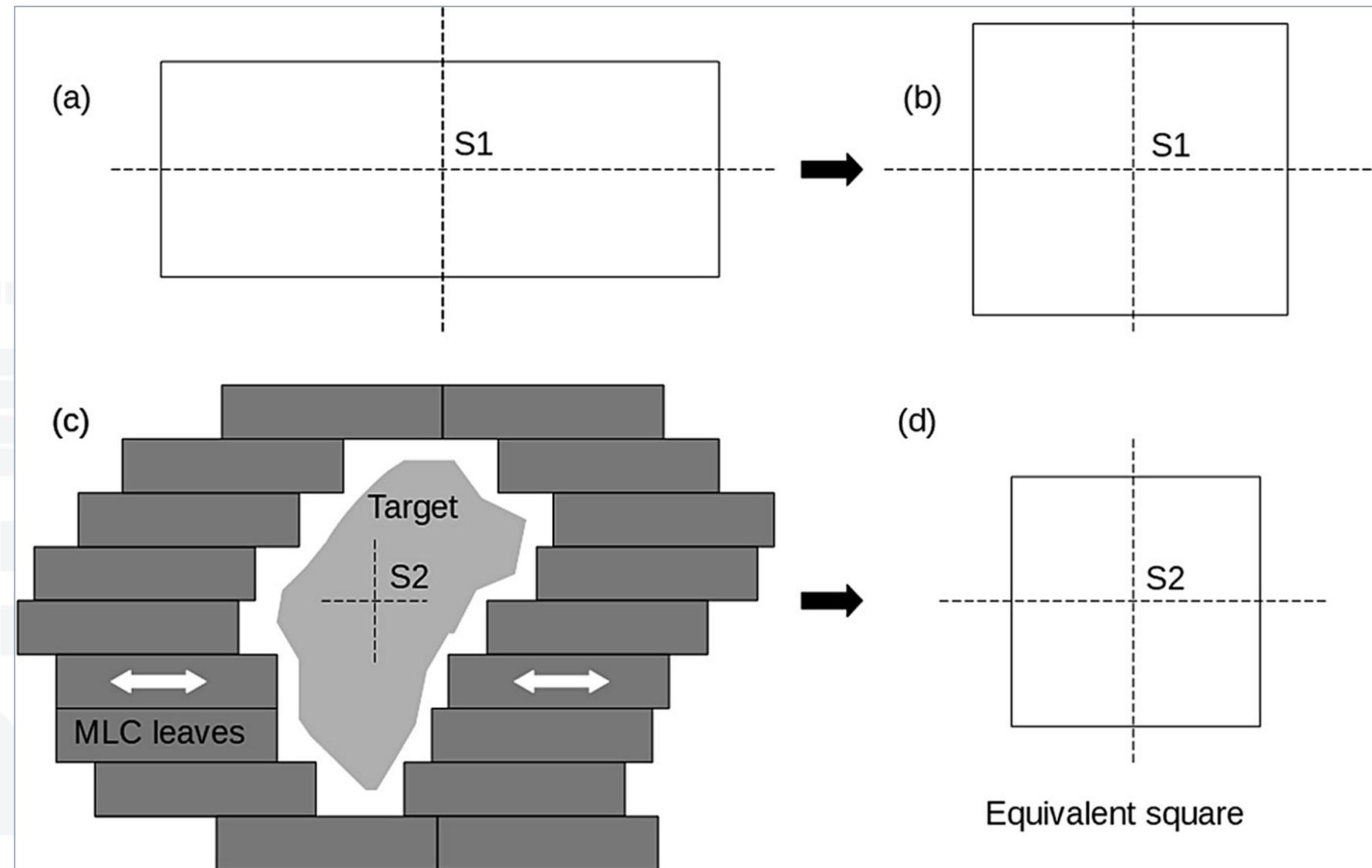
# CAMPI IRREGOLARI

Concetto di campo equivalente

- ✓ Il campo quadrato equivalente ha la stessa fluenza di scattering del campo irregolare

$$EQS = 4Area / Perimeter$$

Alcuni esempi



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare

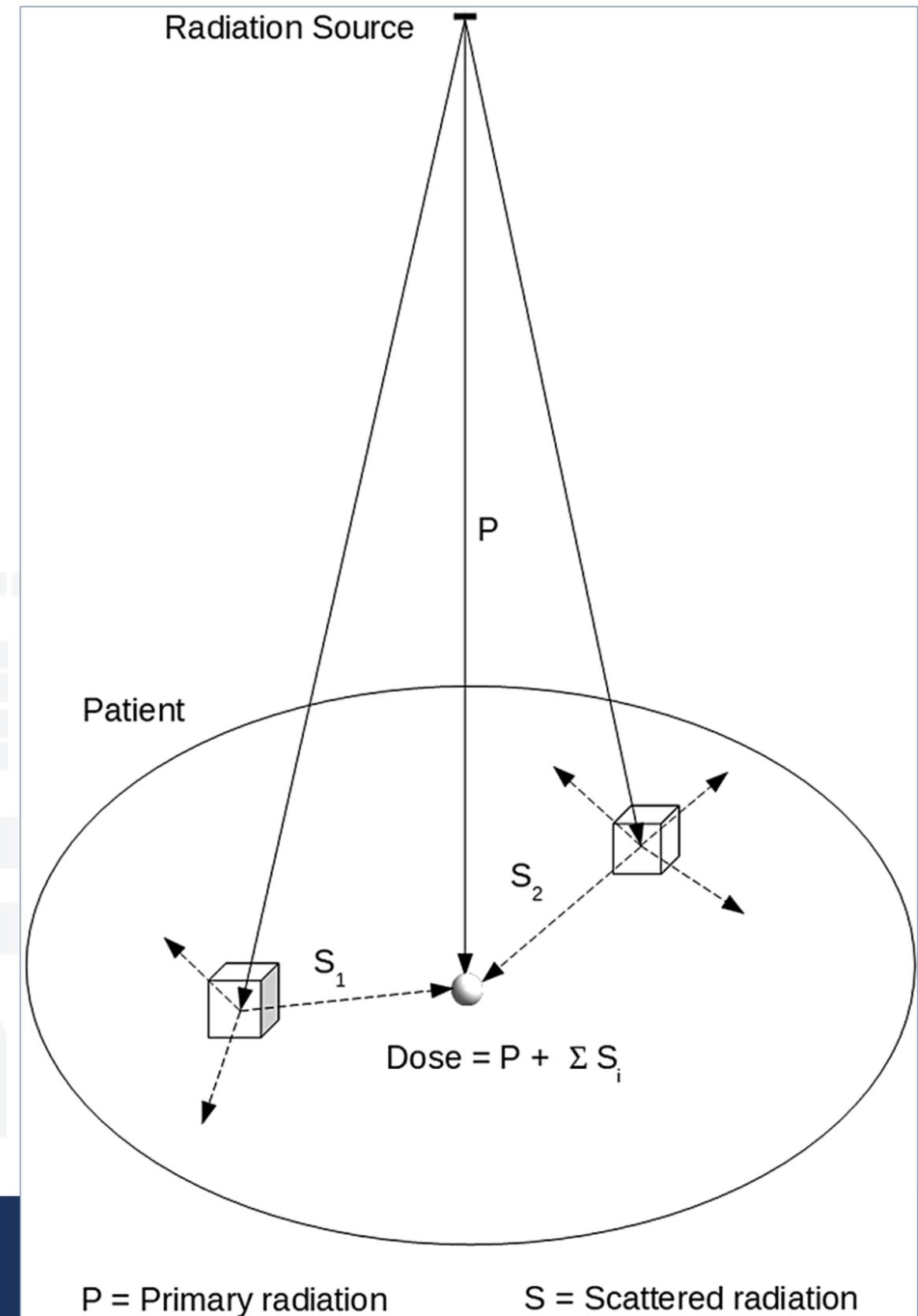


UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI TRIESTE

# CALCOLO DELLA DOSE AL PAZIENTE

## Treatment Planning System

- ✓ Il TPS deve calcolare con accuratezza la dose rilasciata da radiazione primaria e secondaria in ogni volume del paziente
- ✓ Usando le immagini acquisite in fase di pretrattamento
- ✓ I tempi di calcolo devono essere clinicamente accettabili
- ✓ Due approcci
  - Algoritmi basati su modelli
  - Simulazioni di Montecarlo



# ALGORITMI BASATI SU MODELLI

Model-based Algorithm

Processo descritto in 2 step

- ✓ Interazione del fascio primario con i tessuti
  - Può essere trattato analiticamente
- ✓ Trasporto dell'energia dal punto di interazione
  - Si usa un modello di deposito di energia

Dose al punto p per una interazione avvenuta ad una distanza r

$$\Psi(r) \frac{\mu}{\rho}(r) K(p-r) dV$$

where:

$\Psi(r)$  is the energy fluence at r.

$\frac{\mu}{\rho}(r)$  is the mass attenuation coefficient at r.

$K(p-r)$  is the fraction of the total energy released at r that is deposited at point p.

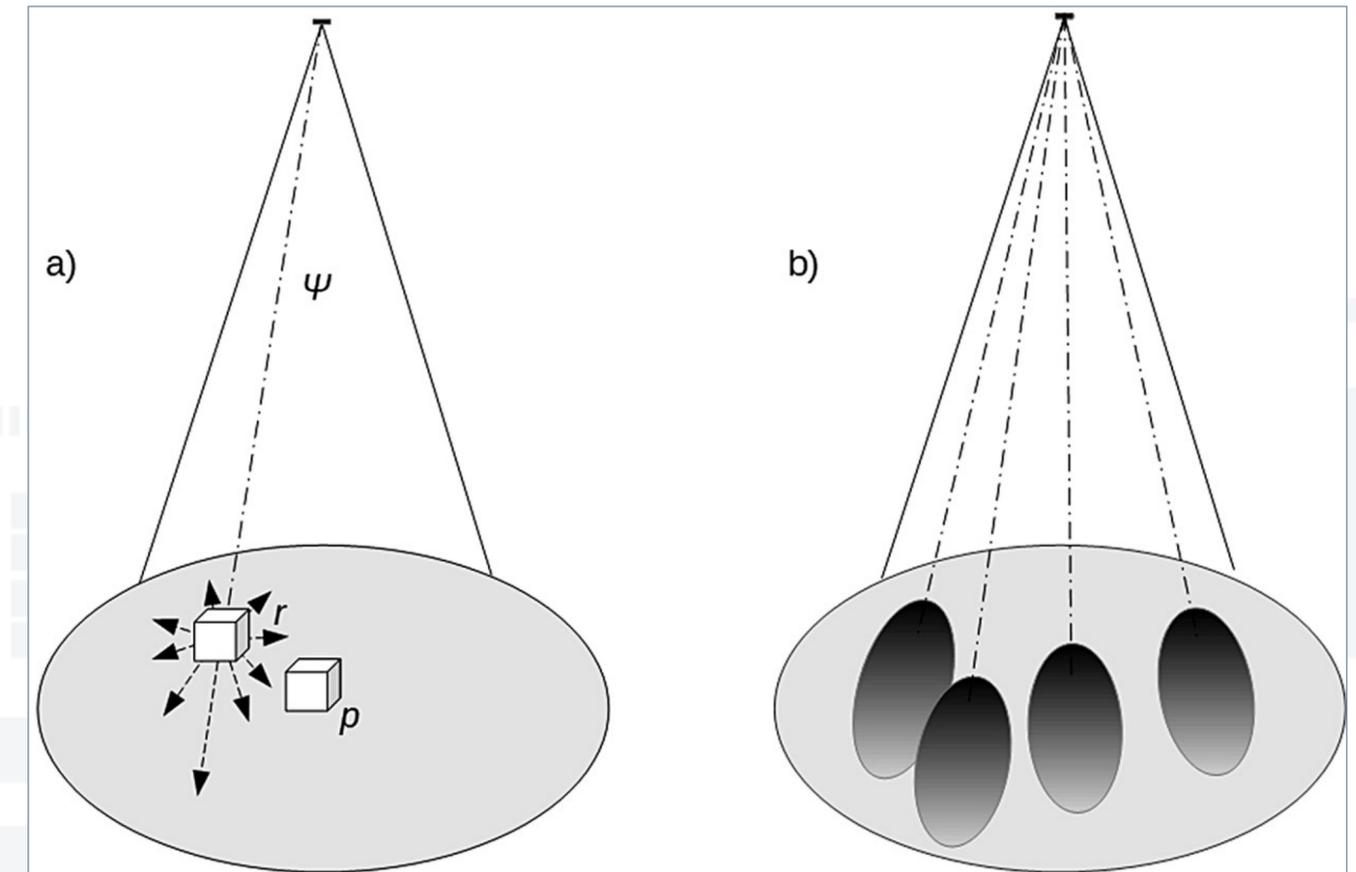
$dV$  is the small volume element surrounding the point at r.

# ALGORITMI BASATI SU MODELLI

Model-based Algorithm

Processo descritto in 2 step

- ✓ Interazione del fascio primario con i tessuti
  - Può essere trattato analiticamente
- ✓ Trasporto dell'energia dal punto di interazione
  - Si usa un modello di deposito di energia
- ✓ Il modello di deposito di energia
  - va integrato in 3D per tutti i volumi  $dV$
  - è specifico per ciascun tipo di tessuto
- ✓ Non rappresenta bene le interfacce



**INFN**

Istituto Nazionale di Fisica Nucleare

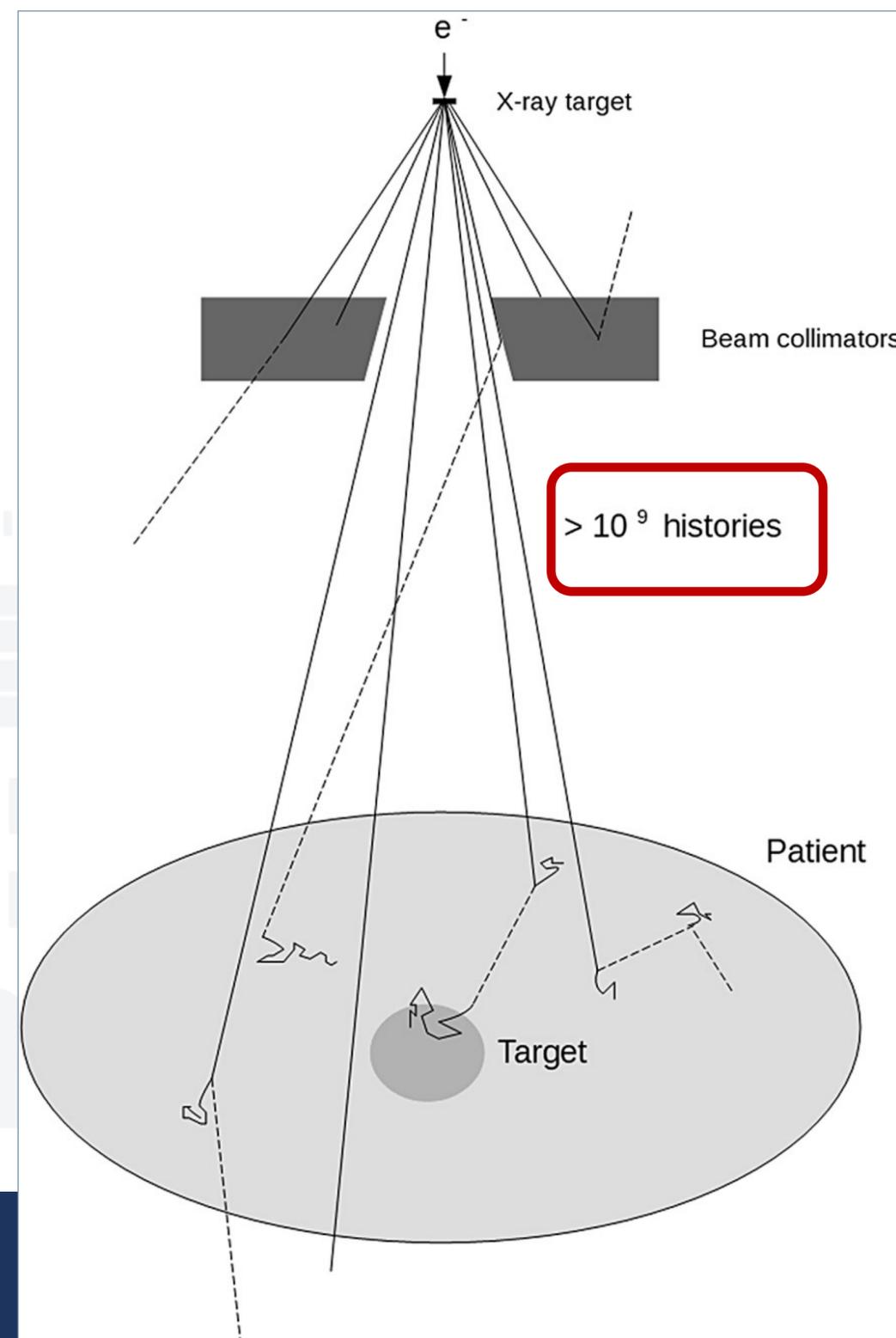


**UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI TRIESTE**

# SIMULAZIONE DEL TRASPORTO DI RADIAZIONE CON MC

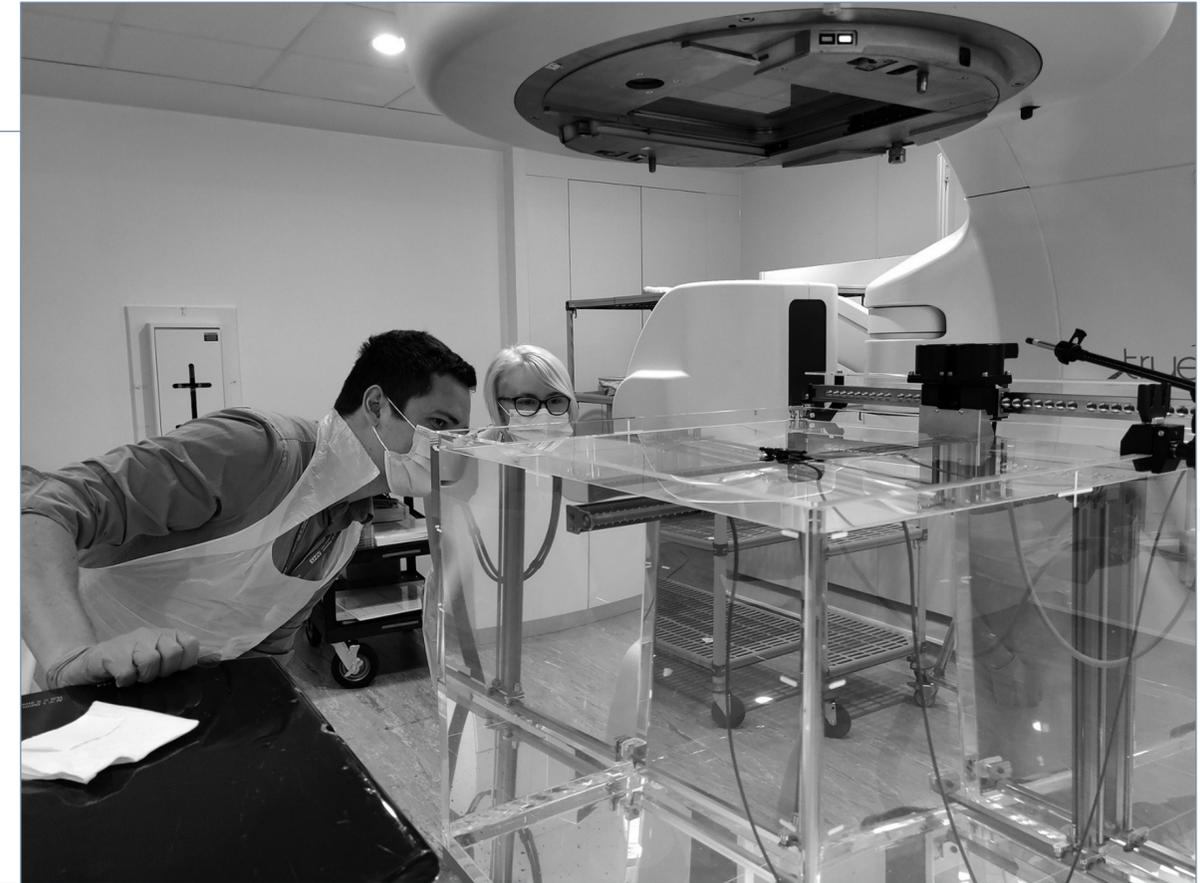
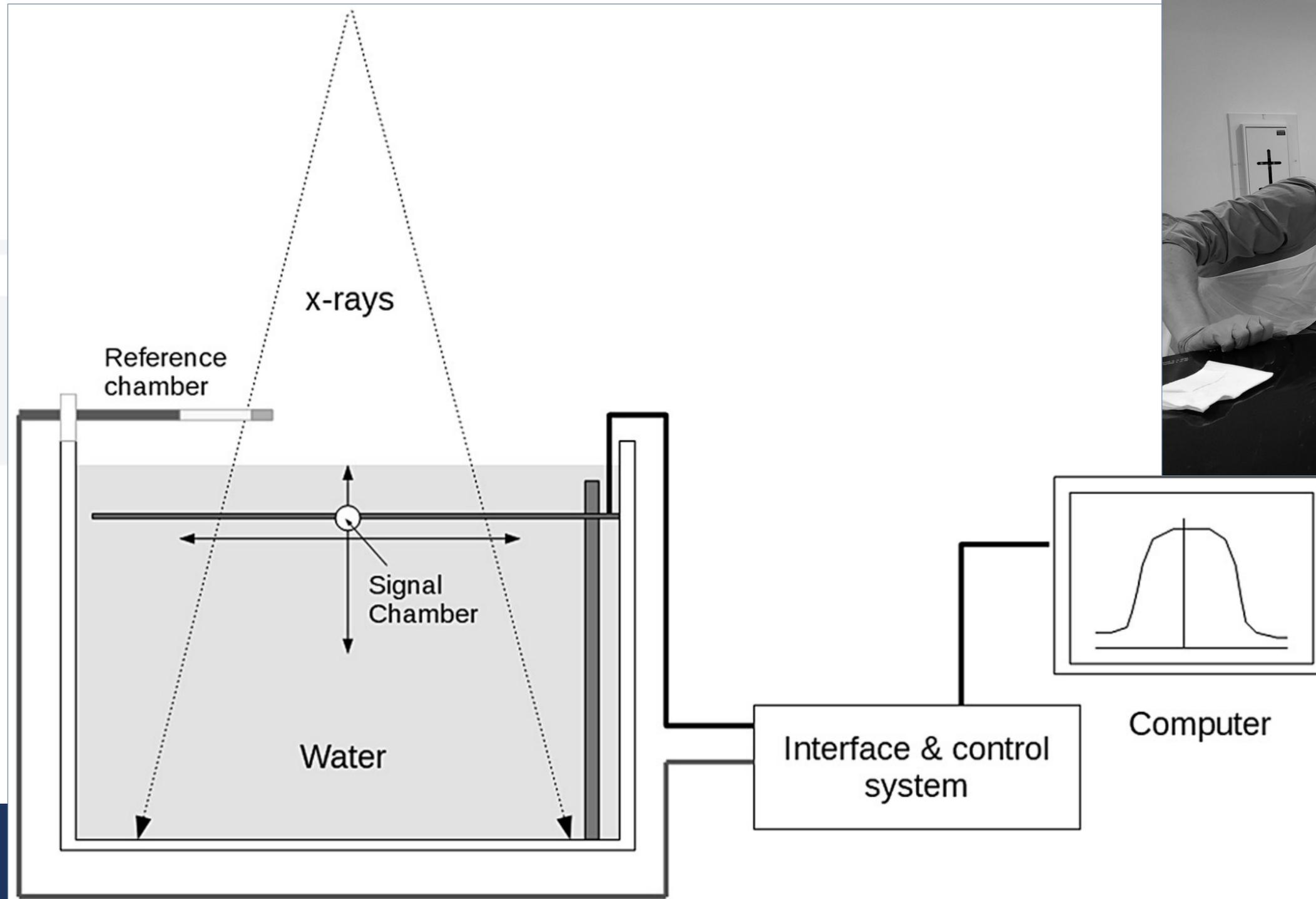
Metodo diretto

- ✓ Simulazioni di Montecarlo trasporto di radiazione di un numero adeguato di singole particelle
- ✓ Calcolo accurato della dose
- ✓ Il problema sono i tempi di calcolo
- ✓ Recentemente in commercio per fotoni e per elettroni



# LA STRUMENTAZIONE PER LE MISURE DESCRITTE

## 3D Plotting Tank



Istituto Nazionale di Fisica Nucleare



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI TRIESTE

# CONTROLLI DI QUALITA E DI COSTANZA

L'output e' costante? Il fascio e' omogeneo ?



# I RIVELATORI E I DOSIMETRI

Per i controlli quotidiani e periodici

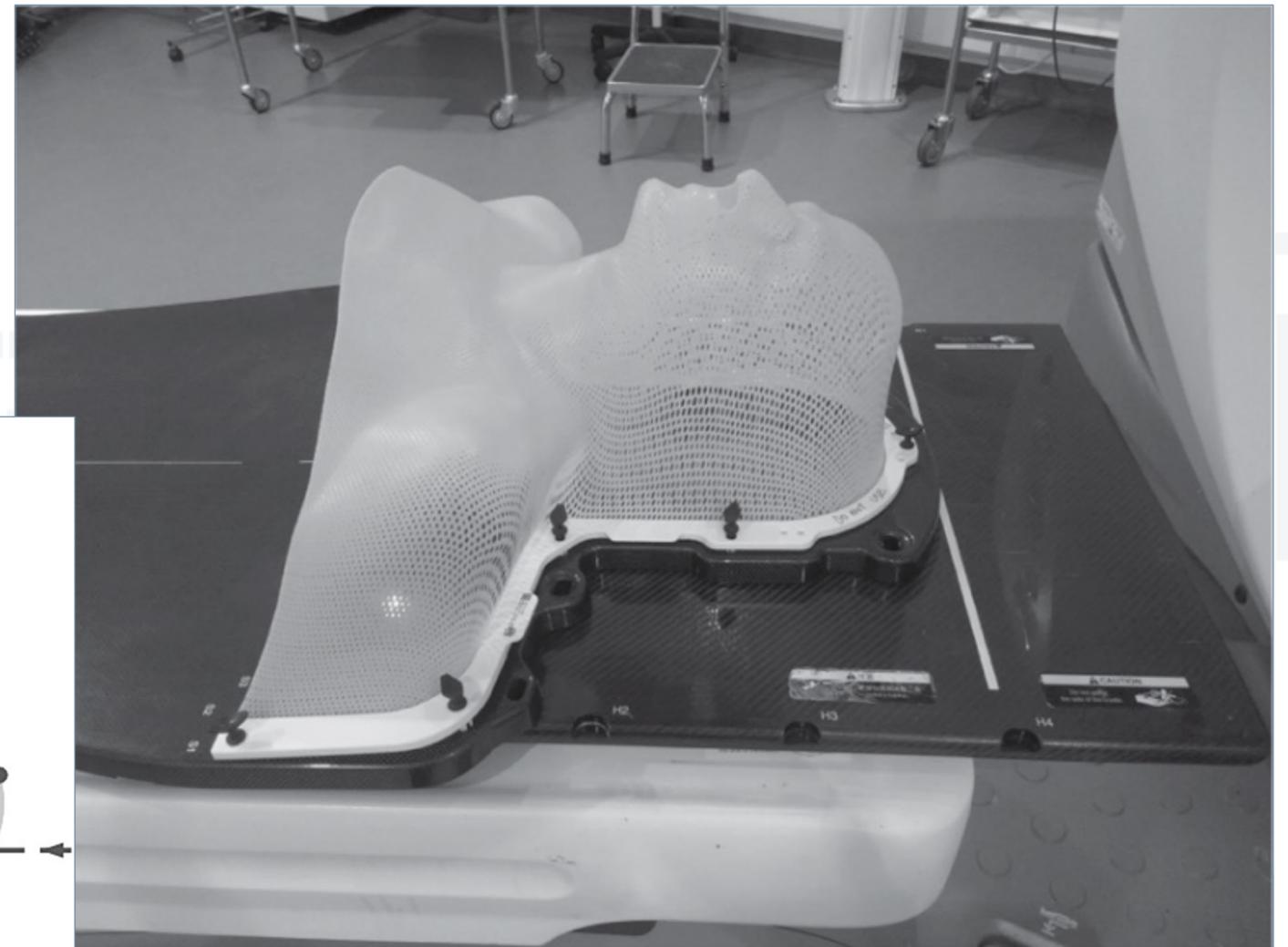
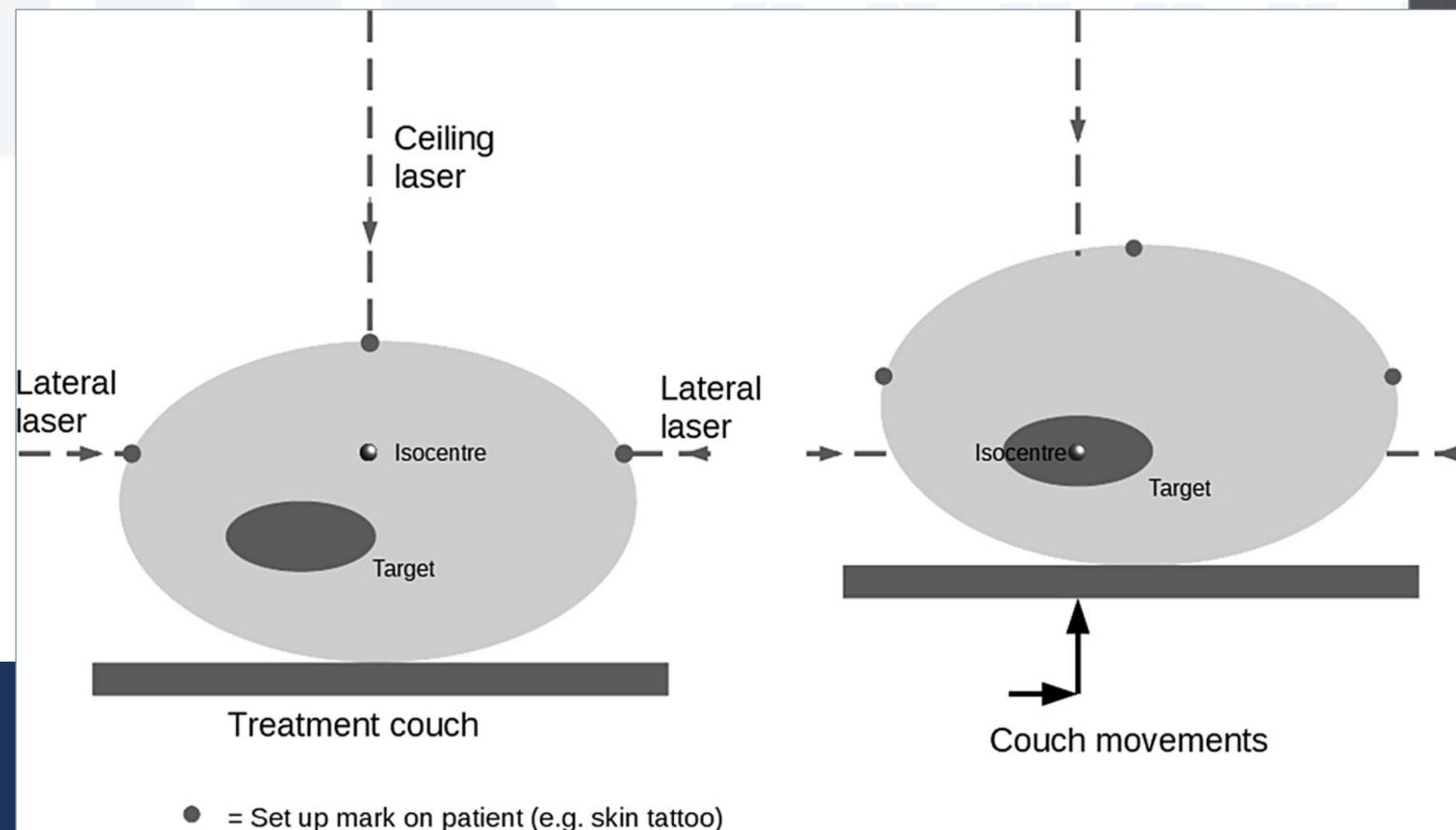
## Equipment Used for Quality Control

Measurement	Equipment Example	Use
Absolute dose	Electrometer and ionisation chamber	Baseline calibrations, recalibrations and routine checks on dose delivery
Dose constancy check	Large volume ionisation chamber	Quick check of machine dose delivery e.g. each morning when the treatment machine is switched on and daily QC is performed prior to clinical use. Simple to set up and use.
Beam uniformity	2D array of ionisation or semiconductor detectors	Detector array is placed in the path of the beam to ensure the cross-sectional uniformity of radiation is within allowed tolerances. Will be part of a regular QC programme.
Commissioning	3D plotting tank	Measurements of beam profiles and PDD curves at initial machine set-up. Provides a baseline against which subsequent QC measurements are compared. Subsequently used for occasional accurate checks and possible beam adjustments e.g. following major repairs.

# LA PREDISPOSIZIONE DEL PIANO DI TRATTAMENTO

## TREATMENT PLANNING

- ✓ Acquisizione delle immagini nella geometria di trattamento
- ✓ Posizionamento e immobilizzazione
  - Riproducibilita' nelle sessioni ripetute
- ✓ Posizionamento della zona da trattare all'isocentro della testata di trattamento



Rete termoplastica

Istituto Nazionale di Fisica Nucleare



UNIVERSITÀ  
DEGLI STUDI  
DI TRIESTE

# IL VOLUME DI TRATTAMENTO

## Treatment Target

- ✓ Per determinare il volume da trattare si utilizzano tutte le possibili informazioni derivanti dalla clinica e dalle diverse tecniche di imaging
  - CT, MRI, PET
- ✓ L'incertezza a questo step peserà su tutto il trattamento
  - Incertezza clinica
  - Incertezza geometrica
- ✓ gross tumour volume (GTV)
- ✓ clinical target volume (CTV)
  - Più grande del GTV fino ad alcuni cm
- ✓ planning target volume (PTV)
  - Movimenti fisiologici
  - Incertezze nel sistema del linac

