

Novità in Radioterapia: Flattening Filter Free

Elisa Donno¹, Antonella Papaleo², Elisa Cavalera², Serena Leo³, Donatella Russo²

¹ UOC Radioterapia Oncologica Ospedale "Guglielmo da Saliceto" Piacenza, donno.elisa@gmail.com

² UOC Radioterapia Oncologica Ospedale "Vito Fazzi" Lecce

³ Università degli Studi di Bari – Scuola di Specializzazione in Radioterapia Oncologica

Abstract

Il Flattening Filter (FF), ossia il filtro di attenuazione, omogenizza energia ed intensità del fascio di Raggi X durante l'erogazione di un trattamento radioterapico. Nei trattamenti stereotassici (trattamenti che prevedono la somministrazione di elevate dosi di radiazioni in una singola o in un massimo di 5 sedute ad un piccolo volume), il FF determina una limitazione in termini di durata del trattamento. Quando è presente il FF, i fotoni vengono da esso assorbiti, con conseguente riduzione dell'efficienza del fascio, e diffusi con un aumento della contaminazione dovuta alla produzione di neutroni secondari. Eliminando il FF (FFF=Flattening Filter-Free), il numero di impulsi al secondo non cambia, ma cambia la dose per impulso, che aumenta notevolmente. Si determina così un aumento sostanziale del dose-rate, con focalizzazione del fascio (beam steering), e conseguente riduzione dei tempi di erogazione del trattamento. Questa conseguenza risulta particolarmente vantaggiosa nelle terapie stereotassiche, in particolari in quelle polmonari erogate con l'ausilio del gating respiratorio, in cui è possibile elevare la dose nella fase "on" del fascio nel minor tempo possibile, riducendo il rischio di movimento intrafrazione con conseguente aumento dell'indice terapeutico del trattamento. Ma quali sono le conseguenze in termini di copertura del target, di effetto build up e di cancerogenesi radioindotta?

Glossario

- ✓ **Acceleratore Lineare (LINAC):** formato da un lettino di trattamento e una testata (all'interno della quale sono presenti un collimatore primario e un collimatore secondario con lamelle di 0,5-1 cm)
- ✓ **Head Scatter:** diffusione del fascio dovuta ai componenti della testata
- ✓ **MLC Transmission (leakage):** diffusione del fascio attraverso le lamelle
- ✓ **Dose Rate:** rateo di dose (Gy/min)
- ✓ **Dmax:** dose massima assorbita ad una certa profondità, dipende dalla energia del fascio (build-up: punto di equilibrio elettronico) e dalle sue caratteristiche geometriche
- ✓ **IMRT:** radioterapia a intensità modulata (modulazione della velocità di rotazione del gantry, della morfologia del MLC, del dose rate), maggior conformazione della dose attorno al target, maggior risparmio degli organi sani.
- ✓ **SRS:** stereotassi, tecnica nata per la cura delle patologie intracraniche, attualmente utilizzata anche per localizzazioni di malattie extracraniche, prevede alte dosi in un

basso numero di frazioni (generalmente 1-5)

- ✓ **Fluenza:** grandezza definita come il numero di particelle (o fotoni) incidenti sull'unità di superficie di un corpo irraggiato.

Flattening Filter

I fotoni prodotti dal un acceleratore lineare, attraversandone la testata ed impattando con i suoi componenti, subiscono i fenomeni fisici di diffusione, diffrazione ed assorbimento che condizionano le caratteristiche del fascio in uscita e causano la contaminazione esterna al target dell'irradiazione.

Quando un fascio di fotoni prodotti impatta sulla materia (paziente, ndr), la distribuzione di dose in profondità è fortemente "forward peaked", a causa della maggior fluenza nella sua zona centrale (fig 1a).

Per rendere l'intensità del fascio più uniforme lungo il campo di irradiazione nella testata degli acceleratori lineari, ed in particolare nel carosello, è inserito un filtro "di appiattimento" (FF: flattening filter), fatto solitamente di piombo, tungsteno, uranio, acciaio, alluminio o da leghe (fig 1b, 1c). Il flattening filter svolge la funzione di omogeneizzare il fascio di raggi X, sia in termini d'energia sia in termini d'intensità. È caratterizzato da una forma conica, speculare al profilo di dose di un fascio unflattened, e permette di rendere la distribuzione di un fascio piana alla profondità di circa 10 cm (fig 2). Il tipo di fascio prodotto è, quindi, caratterizzato da una fluenza abbastanza uniforme attraverso un campo collimato.

Il filtro è richiesto soprattutto per le energie più elevate.

L'utilizzo del FF comporta una modifica dello spettro del fascio che diventa meno omogeneo, a causa dell'assorbimento da parte del filtro stesso delle sue componenti molli, con conseguente indurimento e riduzione della sua efficienza che si traduce

nella riduzione del dose rate, cioè della dose erogabile nell'unità di tempo espresso in MU/min (unità monitor al minuto).

Il filtro, insieme alle altre componenti della testata, causa fenomeni di diffrazione dei fotoni, formazione di neutroni secondari e diffusione di fotoni attraverso la testata dell'acceleratore (scattering) e tra le lamelle del collimatore (leakage), eventi che insieme sono responsabili dell'aumento della contaminazione del paziente al di fuori del campo di trattamento.

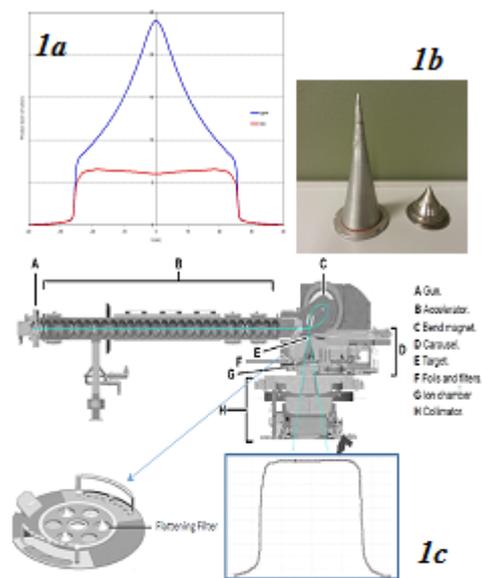


Fig1

a) distribuzione di dose in profondità: in blu forma "forward peaked" in assenza di FF. In rosso, distribuzione di dose in modalità FFF

b) Flattening Filters

c) rappresentazione schematica della testata di un acceleratore. I Flattening Filters sono allocati nel carosello, che è una componente della testata

Se, quindi, l'introduzione del FF ha semplificato il calcolo dosimetrico e lo ha reso compatibile con la pratica clinica (calcolo FFF possibile, ma lunghissimo), la sua presenza comporta alcuni svantaggi.

Le moderne tecnologie informatiche consentono di ottenere in tempi accettabili anche il calcolo dosimetrico di fasci

unflattened, per cui se ne stanno studiando i campi di utilizzo clinico ed i vantaggi. Ad esempio, la radioterapia stereotassica prevede l'utilizzo di campi di trattamento estremamente piccoli il cui profilo di dose è poco influenzato dalla riduzione radiale della fluensa ed è quindi sufficientemente piatto indipendentemente dal filtro di attenuazione. Nella IMRT è intrinseco il concetto di modulazione del fascio che prevede mappe ottimali di fluensa di per sè non piatte. Gli hardware oggi a nostra disposizione garantiscono il calcolo delle dosi in tempi clinicamente accettabili anche con FFF.

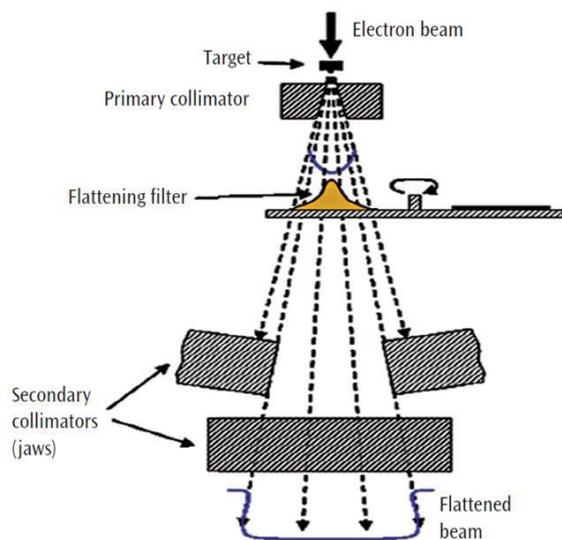


Fig 2:
rappresentazione schematica del posizionamento nella testata del FF in maniera speculare rispetto alla distribuzione forward peaked dei fasci unflattened e dell'impatto del fascio con le componenti della testata

Effetti dell'FFF

La rimozione del FF può aiutare a ridurre alcune fonti di incertezza dosimetrica e di conformazione del fascio e comporta delle variazioni nella distribuzione della dose in profondità conseguenti alla modifica della

qualità del fascio, della sua intensità e della sua fluensa.

La modalità di erogazione FFF (flattening filter free) comporta una maggiore accuratezza dosimetrica legata alla riduzione dello scattering della testata, della radiazione diffusa alle parti del corpo fuori dal bersaglio dell'irradiazione, della penombra del fascio di conseguenza ed un aumento della dose erogabile nell'unità di tempo. Il risultato è un fascio con un profilo di dose coned-shaped con un dose rate quadruplicato nella parte centrale sino a 1400 UM/min per i fotoni 6MV e 2400 UM/min per i fotoni 10MV.

Al ridotto "indurimento" del fascio nella sua parte centrale consegue una riduzione della dose media del fascio, una distribuzione della fluensa radialmente decrescente e distribuzioni di dose non omogenee lungo il fascio.

PDD (Percent of depth dose)

La D_{max} di un fascio di radiazioni in presenza del FF è la risultante di due fenomeni competitivi: la componente "dura" del fascio che spinge in profondità la dose e lo scattering che produce radiazioni molli che tendono a superficializzare la dose (fig 3a). In pratica in presenza di FF, e quindi di un fascio più "duro", la profondità della D_{max} è proporzionale all'energia del fascio; in caso di FFF, e quindi di un fascio più "molle", meno contaminato, la profondità di D_{max} è solitamente inferiore. Questo viene descritto con curve di PDD (percent depth dose) più ripide corrispondenti ad una D_{max} più superficiale, che comporta una più bassa qualità del fascio (5% per X6 FFF e 4% X15 FFF) (fig3b). Questa differenza di profondità della D_{max} è meno evidente per campi di minori dimensioni, poiché nelle porzioni del fascio vicine al suo asse centrale il profilo di dose è spinto in profondità ed è pressocchè piatto (picco del profilo cone-shaped) (fig1a).

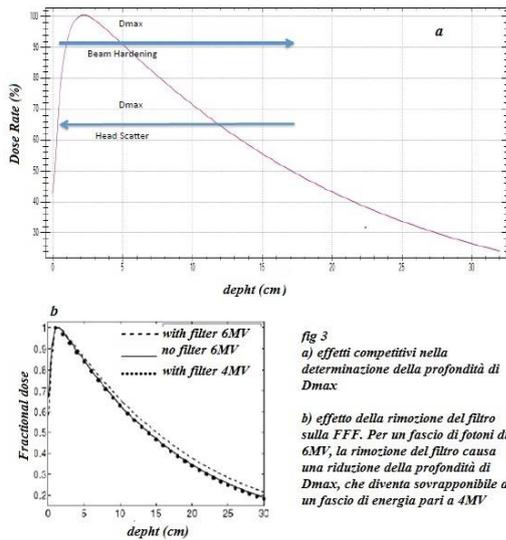


fig 3
a) effetti competitivi nella determinazione della profondità di Dmax
b) effetto della rimozione del filtro sulla FFF. Per un fascio di fotoni di 6MV, la rimozione del filtro causa una riduzione della profondità di Dmax, che diventa sovrapponibile ad un fascio di energia pari a 4MV

Dose in superficie

In presenza del FF la dose in superficie aumenta con le dimensioni dei campi di irradiazione conseguentemente all'aumento della produzione secondaria di radiazioni di energia inferiore all'energia media del fascio quando esso impatta sulle componenti della testata dell'acceleratore. In caso di FFF, grazie alla minor contaminazione da basse energie dovuta all'Head Scatter, aumentando le dimensioni del fascio, la dose in superficie aumenta in misura minore (fig4) (1).

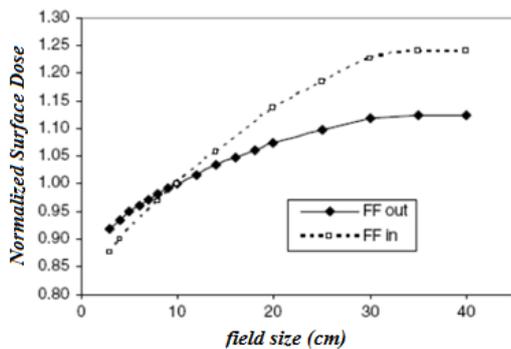


fig 4 rappresentazione grafica dell'effetto della rimozione del filtro sulla dose in superficie in rapporto alle dimensioni del campo

Output in air e contaminazione del paziente

La ridotta produzione di radiazioni secondarie legata al minor head scattering si traduce in una riduzione della quantità di radiazioni fuori dal capo di trattamento e nell'aria, con

conseguente riduzione della contaminazione del paziente. La quantità di radiazione diffusa è, inoltre, meno influenzata dalle dimensioni del fascio quando il filtro viene rimosso (fig5) (10).

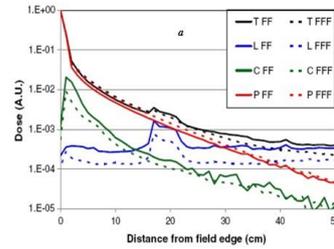
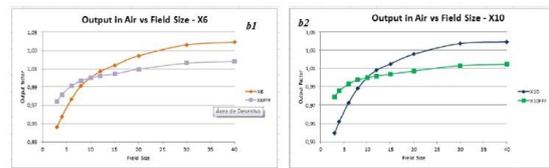


Fig 5
a) effetto della rimozione del filtro dalla dose al paziente fuori dal campo di trattamento. A tutte le distanze tra 0 e 50 cm dal campo di trattamento, la dose utilizzando fasci FFF è inferiore
b) effetto della rimozione del filtro sulla dose diffusa in aria. La riduzione della contaminazione è osservabile sia per fasci da 6MV (b1) sia per fasci da 10 MV (b2)



Applicazioni cliniche

L'utilizzo del FFF è stato studiato sia per la 3DCRT sia per la IMRT, con l'utilizzo di sistemi di pianificazione che tengano conto del profilo di dose (3,4,5).

In letteratura sono presenti dei lavori che confrontano la qualità dei piani di trattamento ottenuti con e senza FF. Sia la IMRT sia la Stereotassi conservano, con la rimozione del filtro, le medesime caratteristiche dosimetriche. La tecnica di irradiazione FFF non condiziona la qualità del piano di cura poiché la copertura dei volumi bersaglio ed il risparmio degli organi sani sono risultati sovrapponibili a quelli calcolati con il filtro di appiattimento (4,5).

Il vantaggio clinico più importante è rappresentato dall'aumento del dose-rate che si traduce in un abbattimento dei tempi dell'erogazione del fascio.

I limiti più importanti dell'utilizzo delle tecniche radioterapiche speciali sono legati all'alto numero di UM che ogni seduta prevede e sono rappresentati dai lunghi tempi di delivery e dalla maggior contaminazione del paziente, che è esposto a basse dosi di radiazioni in proporzioni

maggiori (bagno di dose) anche in distretti corporei distanti dal volume di trattamento.

L'aumento del dose rate è particolarmente utile nei trattamenti stereotassici, che sono caratterizzati da un numero di MU per seduta molto alto a causa sia della tecnica di irradiazione generalmente a intensità modulata sia dalle alte dosi per frazione. L'utilizzo dei fasci FFF è, quindi, quasi mandatorio, perché la riduzione dei tempi di trattamento comporta notevoli vantaggi sia per il paziente, che è bloccato sul lettino da sistemi di immobilizzazione a volte scomodi, sia per l'organizzazione della UO di Radioterapia (4,5,6).

L'aumento della velocità del delivery costituisce un vantaggio importantissimo in quei trattamenti che risentono particolarmente dell'errore legato al movimento del paziente e degli organi durante la seduta radioterapica.

Un caso esplicativo è rappresentato dalle neoplasie prostatiche (4,8). La localizzazione della ghiandola prostatica risente enormemente dello stato di replezione della vescica e del retto che si trovano rispettivamente anteriormente e posteriormente alla prostata e sono ad essa strettamente contigui. Il volume della vescica e del retto è soggetto a continue modifiche fisiologiche legate alla produzione di urina ed al suo passaggio in vescica dove viene depositata e alla progressione dell'aria e delle feci all'interno del canale intestinale. Queste modifiche comportano uno spostamento della prostata dell'ordine di alcuni centimetri. Durante una seduta IMRT, quando l'erogazione può durare anche 7-12 minuti, queste modifiche volumetriche si possono verificare in maniera anche sensibile e possono tradursi in uno spostamento in senso antero-posteriore della ghiandola prostatica significativo al punto da causare un *geografical missing*, cioè di un errore di localizzazione della prostata che in parte non viene raggiunta dal fascio di radiazioni. La riduzione drastica dei tempi di erogazione ottenuta con la rimozione del FF comporta

una significativa riduzione del rischio di errore.

L'aumento del dose rate è particolarmente utile nella cura delle neoplasie polmonari quando si utilizzino tecniche di gating respiratorio. La localizzazione di una neoplasia polmonare è enormemente influenzata dai movimenti respiratori, per cui nei piani di cura convenzionali è necessario aggiungere al volume della neoplasia un margine di sicurezza che copra anche i suoi movimenti durante il ciclo respiratorio. Questo comporta però una notevole esposizione ad alte dosi di radiazioni di una importante quota di tessuto polmonare sano. Per tale motivo la tecnologia in ambito radioterapico ha introdotto dei sistemi di controllo del respiro che prevedono l'erogazione del fascio solo in una predefinita fase del ciclo respiratorio (beam on), mentre durante le altre fasi il fascio è interrotto (beam off). Tali metodiche comportano un allungamento della durata della seduta radioterapica (che si può anche quintuplicare) che si traduce in problematiche cliniche legate al discomfort del paziente, con riduzione della compliance, ed organizzative per il reparto. L'aumento delle UM erogabili nella fase di beam on può riportare la durata di una seduta radioterapica con metodiche di gating respiratorio all'interno delle tempistiche di una normale seduta con tecnica ad intensità modulata (7,4,10).

La IMRT è una tecnica radioterapica che consente una elevata concentrazione della dose nel volume bersaglio con un notevole risparmio degli organi sani vicini. A causa del maggior numero di porte di ingresso dei fasci rispetto alla 3DCRT, essa è caratterizzata da un maggior bagno di dose. A causa della maggior quantità di radiazione diffusa (direttamente proporzionale al numero di UM), tutto il corpo del paziente è esposto a dosi di radiazioni, seppur piccole. La cancerogenesi radioindotta è l'unico esempio di danno stocastico (genetico), e quindi non dose-dipendente, che si verifica nel paziente

radioesposto e non nella sua prole. Alcuni Autori suggeriscono che tra i pazienti lungosopravvivenenti trattati con IMRT il rischio di tumori solidi radioindotti possa essere doppio. I tumori radioindotti costituiscono un problema che si verifica non prima di 5 anni dopo l'irradiazione ed il rischio aumenta dopo i 10 anni. In media, vengono diagnosticati 15 anni dopo l'irradiazione. Nel 2009, Diallo ha pubblicato i dati relativi a 115 pazienti pediatrici sottoposti a radioterapia con diagnosi di neoplasia radioindotta (12). Il 22% dei tumori descritti si trovava a più di 5 cm dal campo di irradiazione, in alcuni casi a 1 m di distanza da esso, con un picco di incidenza in tessuti che avevano ricevuto una dose $\leq 2.5\text{Gy}$. Teoricamente, la rimozione del filtro omogeneizzatore, riducendo la contaminazione del paziente da parte delle basse dosi, potrebbe tradursi in una riduzione della cancerogenesi radioindotta, che allo stato dell'arte attuale limita fortemente l'utilizzo della tecniche a intensità modulata nei pazienti pediatrici e in adulti in fasce d'età più basse (9).

Conclusioni

Il flattening filter costituisce una importante componente della testata dell'acceleratore lineare e consente l'erogazione di fasci di radiazioni più omogenei, caratterizzati da una distribuzione di dose piatta ad una profondità che dipende dall'energia media del fascio. Il suo utilizzo comporta una facilitazione del calcolo dosimetrico che è ottenibile in tempi compatibili con la pratica clinica. La rimozione del filtro comporta, però, dei vantaggi clinici, dosimetrici e radioprotezionistici particolarmente evidenti quando si utilizzano tecniche radioterapiche evolute quali la IMRT e la Stereotassi. La implementazione informatica ha garantito la possibilità di ottenere dei calcoli dosimetrici affidabili in tempi accettabili e piani di cura qualitativamente sovrapponibili a quelli ottenuti con fasci flattened. Questo si è

tradotto nel fiorire di protocolli di studio che si prefiggono l'obiettivo di validare l'utilizzo clinico della metodica FFF, ancora limitato alle tecniche radioterapiche speciali che richiedano una riduzione dei tempi di erogazione del fascio. Il vantaggio in termini di radioprotezione del paziente rimane teorico e la sua validazione clinica e statistica richiede tempi di follow-up lunghi.

References

- [1] Yuenan Wang, Mohammad K. Khan, Ph.D. Joseph Y. Ting and Stephen B. Easterling: **Surface Dose Investigation of the Flattening Filter-Free Photon Beams** Int J Radiation Oncol Biol Phys, 2012 83: e281ee285
- [2] Thomas EM, Popple RA, Prendergast BM, Clark GM, Dobelbower MC, Fiveash JB: **Effects of flattening filter-free and volumetric-modulated arc therapy delivery on treatment efficiency.** J Appl Clin Med Phys. 2013 14(6):4328
- [3] Matthias Kretschmer, Marcello Sabatino, Arne Blechschmidt, Sebastian Heyden, Bernd Grünberg and Florian Würschmidt: **The impact of flattening-filter-free beam technology on 3D conformal RT** Radiation Oncology 2013, 8:133-143
- [4] Chung JB, Kim JS, Eom KY, Kim IA, Kang SW, Lee JW, Kim JY, Suh TSJ: **Comparison of VMAT-SABR treatment plans with flattening filter (FF) and flattening filter-free (FFF) beam for localized prostate cancer.** Appl Clin Med Phys. 2015, 16(6):5728.
- [5] Dang TM, Peters MJ, Hickey B, Semciw A: **Efficacy of flattening-filter-free beam in stereotactic body radiation therapy planning and treatment: A systematic review with meta-analysis.** J Med Imaging Radiat Oncol. 2017 Jan 24 [Epub ahead of print]
- [6] Brendan M. Prendergast, John B. Fiveash, Richard A. Popple, Grant M. Clark, Evan M. Thomas, Douglas J. Minnich, Rojymon Jacob, Sharon A. Spencer, James A. Bonner, Michael C. Dobelbower: **Flattening filter-free linac improves treatment delivery efficiency in stereotactic body radiation therapy** J Appl Clin Med Phys 2013 (14), 64-71
- [7] Boda-Heggemann J¹, Knopf AC², Simeonova-Chergou A³, Wertz H³, Stieler F³, Jahnke A³, Jahnke L³, Fleckenstein J³, Vogel L³, Arns A³, Blessing M, Wenz F, Lohr F **Deep Inspiration Breath Hold-Based Radiation Therapy: A**

- Clinical Review.** Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016 Mar 1;94(3):478-92
- [8] Juliane Rieber, Eric Tonndorf-Martini, Oliver Schramm, Bernhard Rhein, Laila König, Sebastian Adeberg Eva Meyerhof, Angela Mohr, Jutta Kappes, Hans Hoffmann, Jürgen Debus and Stefan Rieken: ***Establishing stereotactic body radiotherapy with flattening filter free techniques in the treatment of pulmonary lesions - initial experiences from a single institution.*** Radiat Oncol. 2016, 8:11:80-87
Appl Clin Med Phys 2015, 16(6): 5728
- [9] Jason Cashmore, Mark Ramtohul And Dan Ford: ***Lowering Whole-Body Radiation Doses in pediatric Intensity-Modulated Radiotherapy through the use of unflattened photon beams*** Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 80 (4): 1220–1227, 2011
- [10] Chin Loon Ong, Wilko F.A.R. Verbakel, Max Dahele, Johan P. Cuijpers, Ben J. Slotman, and Suresh Senan: ***Fast Arc Delivery for Stereotactic Body Radiotherapy of Vertebral and Lung Tumors*** Int J Radiation Oncol Biol Phys, 2012, 83: e137-e143
- [11] Diallo I1, Haddy N, Adjadj E, Samand A, Quiniou E, Chavaudra J, Alziar I, Perret N, Guérin S, Lefkopoulos D, de Vathaire F.: ***Frequency distribution of second solid cancer locations in relation to the irradiated volume among 115 patients treated for childhood cancer.*** Int J Radiat Oncol Biol Phys.;74(3):876-83