



**UNIVERSITÀ
DEGLI STUDI
DI PADOVA**



**DIPARTIMENTO
DI INGEGNERIA
DELL'INFORMAZIONE**

DIPARTIMENTO DI INGEGNERIA DELL'INFORMAZIONE

CORSO DI LAUREA IN INGEGNERIA BIOMEDICA

**“GAMMA-KNIFE PER IL TRATTAMENTO DI TUMORI
CEREBRALI”**

Relatore: Prof. ANTONIO-DANIELE CAPOBIANCO

Laureando: GIANMARCO BROSULO

**ANNO ACCADEMICO 2022 – 2023
Data di laurea 25 SETTEMBRE 2023**

Indice

Introduzione	1
CAPITOLO 1. TUMORI CEREBRALI	3
1.2 Tipologie di tumori cerebrali	5
1.3 Trattamenti dei tumori cerebrali	10
1.4 Epidemiologia	11
CAPITOLO 2. RADIOCHIRURGIA STEREOTASSICA	13
2.1 Cenni storici	13
2.2 Apparecchiature	14
CAPITOLO 3. RADIAZIONI ELETTROMAGNETICHE – RAGGI GAMMA	17
3.1 Le equazioni di Maxwell	17
3.1.1 Teorema di Gauss e Teorema di Stokes	17
3.1.2 Legge di Gauss	18
3.1.3 Legge di Faraday o Legge di induzione elettromagnetica	18
3.1.4 Legge di Ampère-Maxwell	19
3.2 Radiazioni ionizzanti e non ionizzanti	22
3.3 Raggi gamma	23
3.4 Dosimetria	25
3.4.1 Dose assorbita	25
3.4.2 Il kerma	26
3.4.3 L'esposizione	27
3.4.4 L'equivalente di dose	28
CAPITOLO 4. STRUMENTAZIONE GAMMA KNIFE	29
4.1 Caratteristiche fisiche	29
4.2 Procedura di trattamento del paziente	31
4.3 Algoritmo di dosimetria	31

4.3.1 Profilo di dose di un singolo fascio	32
4.3.2 Coefficiente lineare di attenuazione.....	33
4.4 Garanzia della qualità.....	33
4.5 Modelli Gamma Knife.....	35
4.5.1 Modello B	35
4.5.2 Modello C.....	36
4.5.3 Modello Perfexion.....	36
4.6 Piano di trattamento	38
CONCLUSIONI	39
Bibliografia	40

Introduzione

I tumori cerebrali rappresentano una sfida molto complessa per la neurochirurgia a causa della localizzazione anatomica e delle dimensioni estremamente variabili. Inoltre, le procedure effettuate durante la chirurgia tradizionale possono compromettere componenti funzionali, quali movimento e parlato, e quindi peggiorare lo stato di salute del paziente. A partire dalla metà del secolo scorso, si iniziarono a cercare delle soluzioni meno invasive e meno dolorose per trattare non solo patologie complesse come i tumori cerebrali ma anche patologie come morbo di Parkinson, nevralgia del trigemino e malformazioni artero-venose. Nacque quindi la neuro radiochirurgia stereotassica, una metodologia che sfrutta le radiazioni ionizzanti per trattare dei bersagli all'interno della scatola cranica senza la necessità di operare incisioni. Le apparecchiature radiochirurgiche sono progettate in modo tale da colpire il bersaglio senza danneggiare i tessuti sani adiacenti.

La seguente tesi si concentrerà sulla descrizione e classificazione dei principali tumori cerebrali, delle principali apparecchiature utilizzate dalla radiochirurgia soffermandoci, in particolare, sulla descrizione fisica, sul funzionamento e sul piano di trattamento dell'apparecchiatura Gamma Knife.

CAPITOLO 1. TUMORI CEREBRALI

Il sistema nervoso centrale (SNC) costituisce il fulcro del complesso sistema nervoso ed è responsabile del coordinamento e del controllo di gran parte delle attività del corpo umano. Costituito da cervello e midollo spinale, il sistema nervoso centrale rappresenta la sede in cui le informazioni provenienti dal sistema nervoso periferico vengono elaborate e, una volta decisa la risposta, trasmesse alle diverse parti dell'organismo. Più in particolare, il cervello processa e interpreta i segnali provenienti dal midollo spinale, svolgendo un ruolo cruciale nell'elaborazione di funzioni come: memoria, pensiero ed emozioni.

Il SNC, come quello periferico, è costituito da neuroni e da cellule gliali. I neuroni sono l'unità funzionale del sistema nervoso, hanno una struttura comune e la loro forma può essere differente in base alla funzione svolta. Le cellule della glia, sebbene non abbiano parte attiva diretta nella trasmissione di segnali elettrici, comunicano con i neuroni e forniscono loro un importante supporto biochimico.

I tumori cerebrali sono un insieme di neoplasie eterogeneo, che si distinguono per morfologia, sede di insorgenza, biologia, comportamento clinico e trattamento. Questo capitolo descriverà le diverse tipologie di tumore cerebrale, i sintomi, i fattori di rischio ed infine le diverse tipologie di trattamento.

1.1 Cos'è un tumore

Si definisce come tumore una proliferazione non controllata di cellule, progressiva e irreversibile che si colloca al di fuori dei controlli omeostatici. È una proliferazione continua e non autolimitante che, se non trattata, invaderà l'organismo fino a portare alla morte dell'individuo. Le cellule tumorali hanno una morfologia e funzione alterata, invadono i tessuti normali alterandone struttura e funzione. Il cancro può essere definito come una patologia:

- **Multiforme:** vi sono svariate forme di tumore maligno, per ogni tessuto e con caratteristiche differenti;
- **Multifattoriale:** la genesi del cancro dipende da fattori chimici, fisici, agenti biologici infettivi e fattori endogeni, come la predisposizione genetica;
- **Multifasica:** è una malattia complessa, infatti vi sono varie fasi.

I tumori possono essere distinti in benigni e maligni. Il primo punto che viene preso in esame è il grado di somiglianza tra le cellule tumorali e quelle da cui queste ultime si sono generate. Nel tumore benigno, le cellule presentano un grado elevato di somiglianza e condividono molte caratteristiche con le cellule d'origine.

Nel tumore maligno, invece, si presentano gradi di diversità più alti, perdita di funzione e dell'aspetto morfologico canonico, caratteristica nota come anaplasia.

Il secondo punto in esame è la tipologia di rapporto con i tessuti circostanti durante la fase di crescita. La velocità di crescita di un tumore benigno è limitata rispetto alla controparte maligna ed inoltre la crescita è di tipo espansivo, limitata da una struttura fibrosa simil capsulare.

Nel caso del tumore maligno la crescita è invasiva e quindi penetra i tessuti circostanti per diffondersi. Infine, viene presa in considerazione la capacità del tumore di dare origine a metastasi. Il tumore benigno non metastatizza, a differenza del tumore maligno.

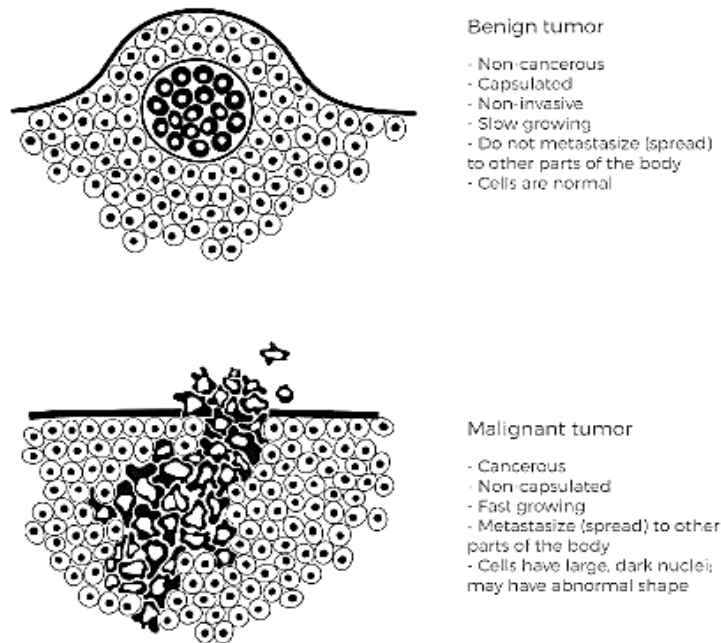


Figura 1.1 Differenza tra tumore maligno e benigno.

Si possono classificare i tumori sulla base della:

- **Sede anatomica;**
- **Classificazione istogenetica:** basata sul tessuto d'origine;
- **Grado istologico di malignità:** Ne esistono quattro tipi, basato sull'osservazione di quante cellule sono in mitosi, quante sono differenziate e quante presentano caratteristiche del tessuto originale. Il primo grado rappresenta un tessuto che conserva dal 75% al 100% delle cellule sane; il secondo grado dal 50% al 75%; il terzo da 25% al 50% ed il quarto da 0% al 25%.
- **Stadiazione delle neoplasie:** Definisce l'estensione e il processo di avanzamento di un tumore e risulta essere fondamentale per standardizzare la classificazione degli stessi.

1.2 Tipologie di tumori cerebrali

Come definito inizialmente, i tumori sono delle proliferazioni, questo significa che possono svilupparsi solo da cellule in grado di replicare, non da cellule senescenti o completamente differenziate, come ad esempio i neuroni. Nel caso dei tumori primitivi al cervello, infatti, non sono i neuroni a proliferare e a sviluppare il tumore, bensì le altre componenti cerebrali.

Più in particolare, possiamo dividerli in primitivi e secondari o metastasi. I tumori primitivi si sviluppano nel sistema nervoso centrale, i secondari o metastasi si sviluppano in altri organi, come per esempio polmoni e mammella, con la capacità di diffondersi anche al tessuto nervoso. Possiamo trovare altre differenze tra i tumori cerebrali primitivi, suddividendoli in: tumori gliali, o gliomi, che rappresentano il 40% di tutti i tumori del sistema nervoso centrale dell'adulto, e i tumori non gliali. I tumori gliali vengono distinti tra loro sulla base del tipo di cellule da cui originano (astrociti, cellule oligodendrogliali e cellule ependimali) e dal grado di differenziazione o di malignità. I gliomi sono suddivisi in tumori a basso grado, ad alto grado o maligni, detti anche anaplastici. I tumori non gliali sono dei tumori cerebrali che non originano dalle cellule gliali.

Definite queste differenze possiamo identificare i tumori cerebrali più comuni:

- **Meningioma:** Sono neoplasie perlopiù benigne a lenta crescita che originano da cellule del cappuccio aracnoideo, dette cellule "meningoteliali". Costituiscono il 13-26% di tutti i tumori intracranici e corrispondono al grado I della classificazione istopatologica della World Health Organization (WHO). I meningiomi atipici (WHO grado II) rappresentano il 5-7% di tutti i casi. Caratteristiche del meningioma atipico sono un

aumento dell'attività mitotica e tre o più delle seguenti caratteristiche: piccole cellule con un grande nucleo e quindi un basso rapporto citoplasmatico, nucleoli prominenti e fuochi di necrosi spontanea e localizzata. I meningiomi sono altamente vascolarizzati come viene dimostrato da angiografie cerebrali.

Il più grande sottogruppo di meningiomi è quello parasagittale, presente maggiormente nel lobo frontale.

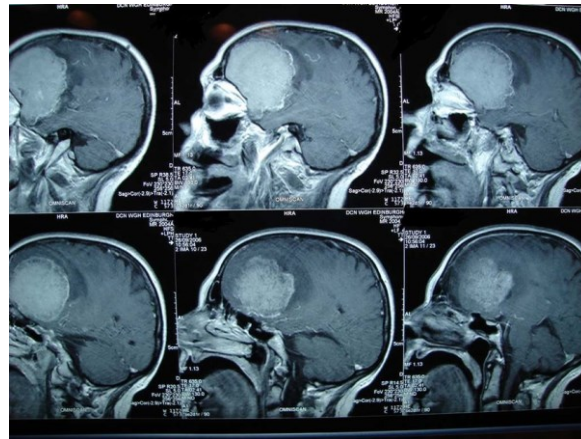


Figura 1.2 MRI di un grande meningioma frontale.

I sintomi legati ai meningiomi dipendono dalla localizzazione anatomica e possono causare una compromissione alla vista, mal di testa, anosmia, cambiamenti mentali (meningioma della falx anteriore). Le crisi epilettiche si manifestano nel 20-50% dei pazienti affetti da meningioma.

Prima dell'avvento delle moderne tecniche di imaging la diagnosi di questo genere di tumori non era affatto semplice, ad oggi, grazie alle nuove tecniche di screening, è possibile una diagnosi ad uno stadio precoce.

I meningiomi, dai risultati della risonanza magnetica (MRI) e della tomografia assiale computerizzata (CT), appaiono sessili o peduncolati con delle caratteristiche chiazze dovute alla elevata vascolarizzazione.

- **Schwannoma vestibolare:** Rappresentano l'8% dei tumori intracranici. Questi tumori derivano dalle cellule di Schwann mielinizzanti della divisione vestibolare dell'ottavo nervo cranico. Il 95 % dei casi è rappresentato da schwannomi vestibolari unilaterali. I sintomi più comuni comprendono l'ipoacusia neurosensoriale omolaterale, vertigini e acufene asimmetrico. La perdita dell'udito è spesso lieve ma nel corso del tempo il paziente presenta difficoltà nella localizzazione del suono e la comprensione del parlato in presenza di rumori di fondo. La crescita del tumore è indolore e molto

frequentemente non correlata alla gravità dei sintomi. Da sottolineare inoltre che il trattamento del tumore molto spesso non determina un miglioramento dei sintomi. In base alla dimensione, il tumore può essere completamente limitato al canale uditivo interno oppure estendersi nell'angolo cerebellopontino. Man mano che il tumore cresce, si estende all'interno del canale uditivo esercitando pressione sui nervi adiacenti prima di espandersi. La risonanza magnetica della testa a fetta sottile è l'approccio standard per la rilevazione di Schwannomi di soli 2 mm di diametro.

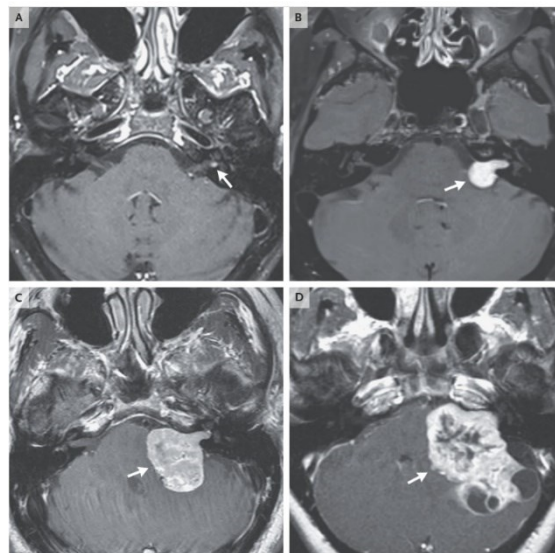


Figura 1.3 Risonanza magnetica di Schwannomi di diverse dimensioni.

- **Glioblastoma:** È il tumore cerebrale maligno più frequente e può essere classificato in glioblastoma primario e secondario. Il glioblastoma primario si sviluppa rapidamente nei pazienti anziani e rappresenta il 90% di tutti i casi di glioblastoma. Il glioblastoma secondario, invece, deriva da astrocitoma diffuso di basso grado o astrocitoma anaplastico. Dal punto di vista istologico, il glioblastoma primario e secondario sono indistinguibili, ma differiscono nei profili genetici ed epigenetici.

Più in particolare, la mutazione del gene IDH1 è molto frequente nel glioblastoma secondario mentre molto raro nel glioblastoma primario, per questo motivo viene utilizzato come marcatore molecolare diagnostico per i glioblastomi secondari. Esiste una notevole differenza nella distribuzione per età dei pazienti affetti da glioblastoma primario e secondario. Infatti, l'età media dei pazienti affetti da glioblastoma primario è di 62 anni, mentre il glioblastoma secondario si sviluppa su pazienti più giovani (45

anni). Inoltre, questa tipologia di cancro colpisce maggiormente la popolazione maschile con un rapporto di M/F compreso tra 1.28 e 1.32.

Questo tipo di tumore si sviluppa principalmente nel lobo frontale, in particolare nella regione rostrale che circonda i ventricoli laterali e ha una tendenza alla crescita diffusa attraverso la linea mediana. Le convulsioni rappresentano il sintomo principale comparso nel 70% dei pazienti.

Nel glioblastoma primario si presentano ampie aree di necrosi ischemica che sono invece pressoché assenti nel glioblastoma secondario, questo perché quest'ultima tipologia di tumore presenta una più lenta crescita.

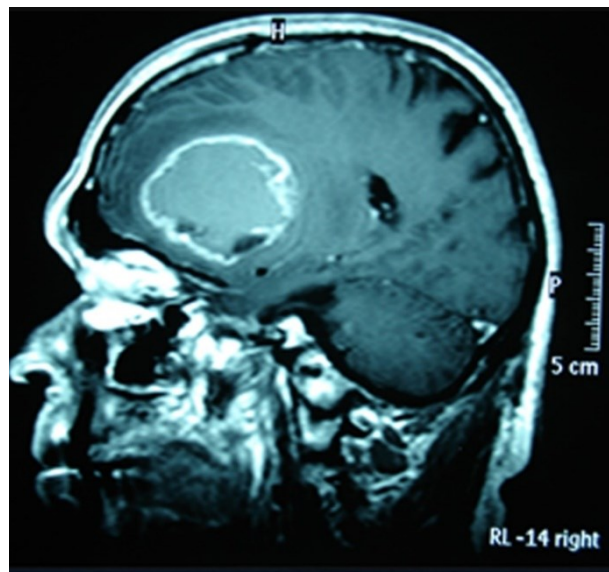


Figura 1.4 Glioblastoma.

- **Adenoma ipofisario:** Sono dei tumori benigni che si generano da uno dei cinque tipi di cellule presenti nell'ipofisi anteriore. Si presentano come una sindrome di ipersecrezione o iposecrezione ormonale e si classificano in base all'origine cellulare e al tipo di ormone secreto. Se l'adenoma non secreta un livello sufficiente di ormoni per essere rilevabile nel sangue o per provocare manifestazioni cliniche, è considerato non funzionante. Gli adenomi più frequenti sono i prolattinomi, ovvero tumori che colpiscono le cellule responsabili della secrezione della prolattina, seguiti da adenomi non funzionanti. Anche la dimensione del tumore rappresenta un criterio di

classificazione. Si parla di macroadenoma quando il tumore è di 10 mm o più grande, mentre si parla di microadenoma se è inferiore a 10 mm. I microadenomi sono leggermente più comuni rispetto ai macroadenomi.

I sintomi dipendono anche dal sesso del paziente. In entrambi i sessi si manifesta affaticamento e perdita di libido, gli uomini, inoltre, possono soffrire di disfunzione erettile, mentre nelle donne in premenopausa si può riscontrare oligomenorrea o amenorrea. Possono essere presenti anche sintomi neurologici, come mal di testa, non necessariamente correlato alla dimensione del tumore e deficit visivi con riduzione del campo, correlati in questo caso alla dimensione e alla conseguente compressione del chiasma ottico. Questo genere di sintomi ha maggiore incidenza negli adenomi non funzionanti e la diagnosi risulta spesso ritardata a quando i pazienti presentano sintomi da effetto di massa.

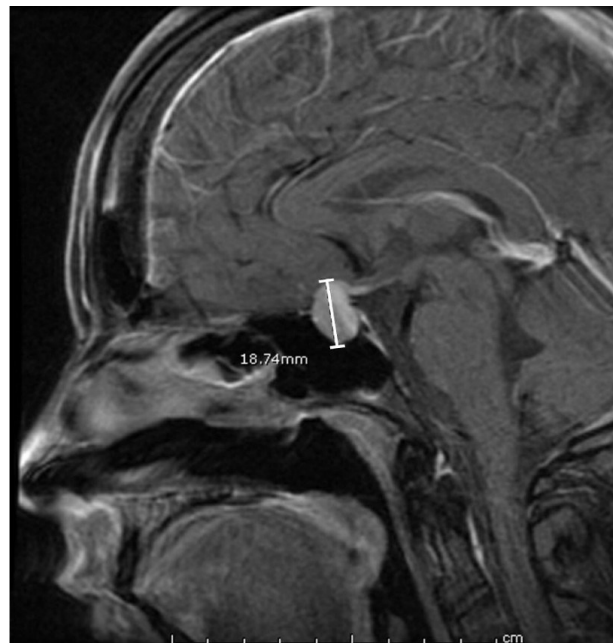


Figura 1.4 Risonanza magnetica di un macroadenoma ipofisario.

1.3 Trattamenti dei tumori cerebrali

La scelta del trattamento del tumore cerebrale tiene conto di diversi fattori tra cui:

- **Classificazione del tumore;**
- **Sede di localizzazione;**
- **Estensione;**
- **Natura del tumore;**
- **Condizioni cliniche del paziente;**

La chirurgia per l'asportazione completa o parziale del tumore rappresenta lo standard di trattamento per i tumori cerebrali, ma non sempre rappresenta una strada percorribile. Durante l'asportazione parziale, l'obiettivo principale è quello di evitare deficit neurologici invalidanti con l'obiettivo di migliorare la qualità della vita del paziente. La chirurgia, oltre a produrre un miglioramento significativo dei sintomi, permette una migliore risposta del paziente a trattamenti complementari come chemioterapia e radiochirurgia. La scelta del trattamento complementare più adeguato dipende dal tipo di tumore, dal quadro clinico del paziente e dalla copresenza con altre patologie.

La chemioterapia utilizza farmaci che inibiscono la crescita e la proliferazione delle cellule tumorali provocandone la morte. I farmaci utilizzati sono capaci di oltrepassare la barriera ematoencefalica e vengono somministrati o per via orale o per via endovenosa. La chemioterapia viene comunemente somministrata a seguito di un intervento chirurgico, da sola o con altri farmaci, in associazione alla radioterapia.

La radioterapia ha un ruolo fondamentale nella cura dei tumori cerebrali, con diversi scopi in base al tipo di tumore. Infatti, la radioterapia può essere utilizzata a seguito di un intervento chirurgico per impedire il rischio di ricaduta o in altri casi la radioterapia può essere scelta come primo metodo di trattamento di diversi tipi di tumori cerebrali. La radiochirurgia stereotassica, che sarà approfondita nello specifico nel Capitolo 2, può essere una valida alternativa alla chirurgia, quando questa rappresenta alte percentuali di rischio dovute alla localizzazione della massa tumorale, come per esempio la vicinanza ad importanti vasi sanguigni o a zone particolarmente critiche deputate alla regolazione del movimento o della parola.

1.4 Epidemiologia

I tumori cerebrali metastatici rappresentano da soli circa la metà di tutte le neoplasie cerebrali. Le neoplasie sistemiche che più frequentemente danno metastasi encefaliche sono: polmonari, mammarie ed il melanoma. Gliomi, metastasi, meningiomi, adenomi pituitari e schwannomi costituiscono il 95% di tutti i tumori cerebrali. L'incidenza annua dei tumori cerebrali primitivi è compresa tra i 7-19,1 casi per 100.000 abitanti. La diagnosi di tumore cerebrale è lievemente più frequente nell'uomo anche se meningiomi e adenomi pituitari sono leggermente più comuni nelle donne. Nei bambini, i tumori cerebrali rappresentano il tumore solido più diffuso, secondo solo alla leucemia. Il tasso di incidenza delle neoplasie primarie del sistema nervoso centrale è di 3,6 casi per 100.000 bambini ogni anno.

L'International Agency for Research on Cancer (IARC) pubblicò nel 2020 delle statistiche sui tumori cerebrali in cui specifica incidenza, mortalità, numero di nuovi casi, confronto con altri tumori e incidenza nei vari paesi.

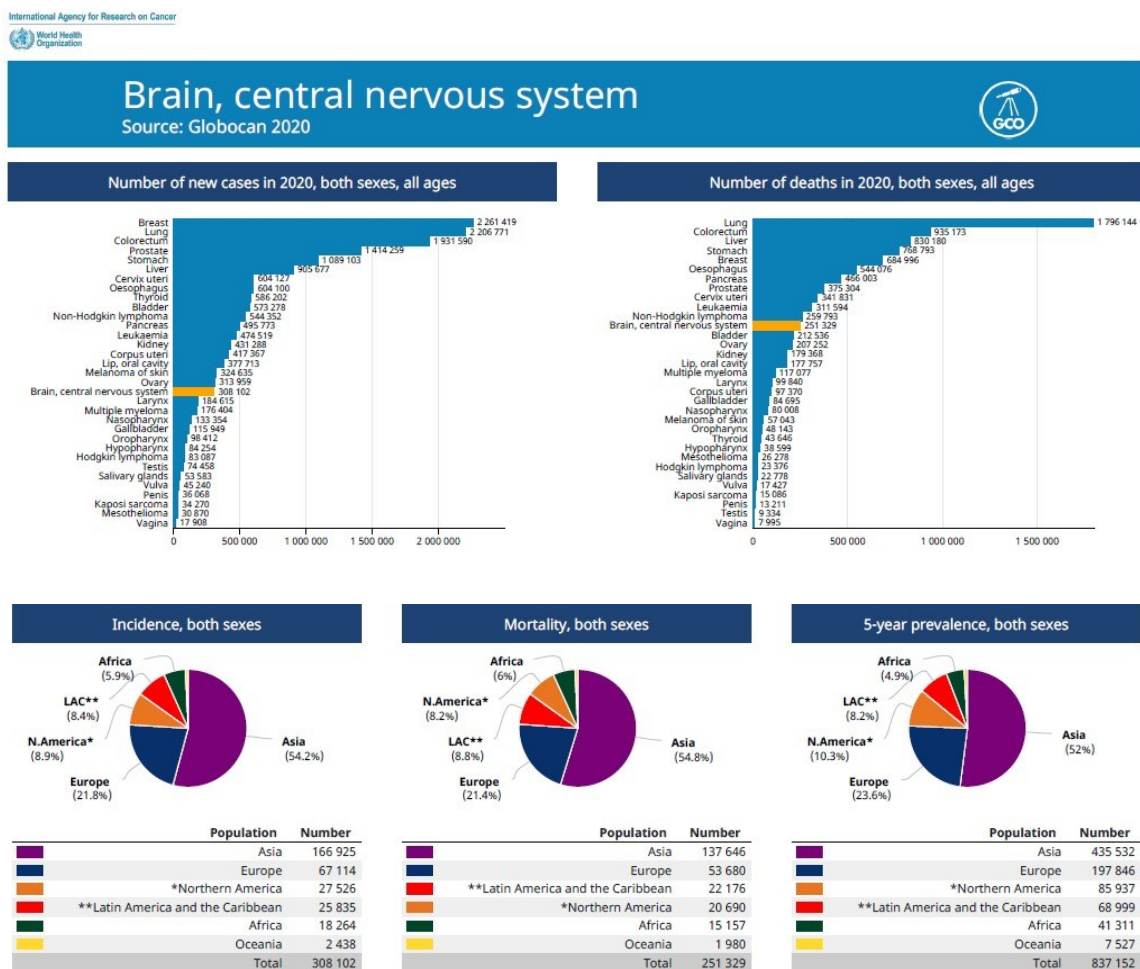


Figura 1.5 Statistiche IARC.

CAPITOLO 2. RADIOCHIRURGIA STEREOTASSICA

La radiochirurgia stereotassica è una disciplina che abbina la neurologia alla radiologia per trattare bersagli intracranici attraverso radiazioni ionizzanti. Il trattamento prevede l'erogazione della dose in una singola seduta oppure in molteplici sedute con un numero ridotto di frazioni. I requisiti fondamentali sono un'elevata copertura del target e un gradiente di dose più rapido possibile in modo da impedire un danneggiamento dei tessuti sani circostanti.

2.1 Cenni storici

A Stoccolma nel 1949, a seguito di diversi studi sugli strumenti stereotassici, Lars Leksell sviluppò un nuovo strumento: l'arco-quadrante, una struttura mobile inserita in un mezzo fisso stretta sulla testa del paziente. Questo fu il primo strumento utilizzato nella chirurgia umana, pensato e progettato per riuscire a penetrare nel cervello da qualsiasi punto della scatola cranica. Sfruttando un elettrodo e uno strumento di lunghezza pari al raggio dell'arco, è possibile centrare l'obiettivo che viene fatto coincidere con il centro dell'arco stereotassico.

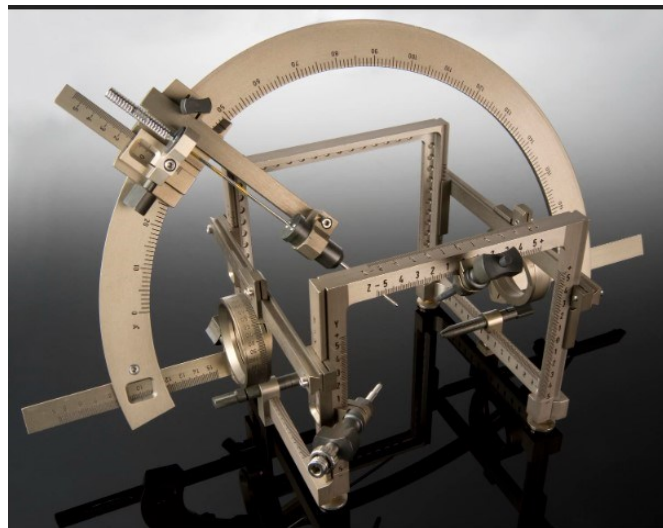


Figura 2.1 Arco-quadrante.

Dal 1950 al 1970, la chirurgia stereotassica venne utilizzata principalmente per il morbo di Parkinson e l'epilessia. Nel 1951 Leksell ebbe l'idea di utilizzare molteplici raggi di energia radiante, in grado di attraversare la scatola cranica e incrociarsi in un punto comune (isocentro), corrispondente al bersaglio intracerebrale, senza la necessità di operare incisioni. I primi esperimenti furono eseguiti collegando un tubo di raggi X al casco e, spostando il tubo

radiologico e muovendo l'arco, si simulavano molteplici raggi. L'energia radiante trasportata da ogni singolo raggio non provocava danni, mentre nell'isocentro è possibile causare una lesione data dalla somma dell'energia radiante di ogni singolo raggio. L'effetto, quindi, è una lesione ben circoscritta ed è questo il principio che sta alla base dell'apparecchiatura Gamma Knife.

Nel 1968 fu costruito il primo prototipo di Gamma Knife che fu installato all'ospedale di Stoccolma. Nel 1974 oltre all'installazione di una seconda Gamma Knife leggermente modificata, è stata messa a punto una nuova metodica di immagine: la tomografia assiale computerizzata (TC) che permetteva la visualizzazione di patologie cerebrali su una lastra radiografica. Grazie a questa nuova tecnica di imaging, utilizzata a scopo diagnostico e di supporto, l'attività della Gamma Knife si spostò verso patologie intracerebrali tumorali e vascolari. Per molti anni la comunità neurochirurgica si dimostrò scettica verso queste nuove apparecchiature fino al 1988 quando fu installata la prima Gamma Knife negli Stati Uniti e il numero di pazienti trattati, come anche i lavori scientifici, incominciarono progressivamente ad aumentare.

2.2 Apparecchiature

I requisiti fondamentali sopracitati, ovvero un'elevata copertura del target e un gradiente di dose il più rapido possibile da non danneggiare i tessuti sani, sono garantiti solamente attraverso un'elevata accuratezza meccanica, geometrica e dosimetrica dell'apparecchiatura e un'accuratezza submillimetrica nel posizionamento del paziente. Quest'ultima può essere ottenuta mediante sistemi di immobilizzazione diversi a seconda della tecnologia utilizzata che prevedono l'applicazione di un casco stereotassico oppure una maschera termoplastica con sistema di correzione con accuratezza inferiore al 1 mm. Si distinguono tecniche *frame-based*, in cui localizzazione e posizionamento sono basati su un sistema di coordinate esterne, oppure di tipo *frameless* nel caso in cui il posizionamento dipende dall'acquisizione di immagini.

Tra i principali strumenti disponibili per i trattamenti radiochirurgici troviamo:

- 1 Acceleratore lineare (LINAC);
- 2 Cyberknife;
- 3 Tomoterapia;
- 4 Gamma Knife;

La differenza sostanziale tra le varie apparecchiature sopracitate e descritte di seguito dipende dal tipo di tecnica/sistema che viene utilizzata per localizzare il paziente.

Acceleratore lineare: Questo tipo di apparecchiatura genera fasci di fotoni di alta energia (6-18 megavolts: MV) e viene utilizzato per la radioterapia a fasci esterni. L'acceleratore lineare è costituito da una testata o unità radiante, da un collimatore e da un lettino. Queste componenti ruotano attorno a tre assi la cui intersezione definisce l'isocentro. Il lettino può ruotare e traslare permettendo il trattamento con fasci non planari. L'unità radiante presenta, inoltre, dei dispositivi che permettono di verificare e correggere il posizionamento del paziente durante il trattamento.



Figura 2.2 Acceleratore lineare.

Cyberknife: Dispositivo costituito da un acceleratore lineare compatto da 6 MV montato su un braccio robotico, un lettino riposizionabile, due tubi a raggi X con relativi rivelatori e un sistema di target computerizzato. Il braccio robotico permette di somministrare centinaia di fasci di radiazione altamente focalizzata da diverse direzioni che si intersecano nella posizione del target. Non sono necessari sistemi di immobilizzazione stereotassici poiché l'apparecchiatura monitora e corregge variazioni nella posizione del paziente durante il trattamento.

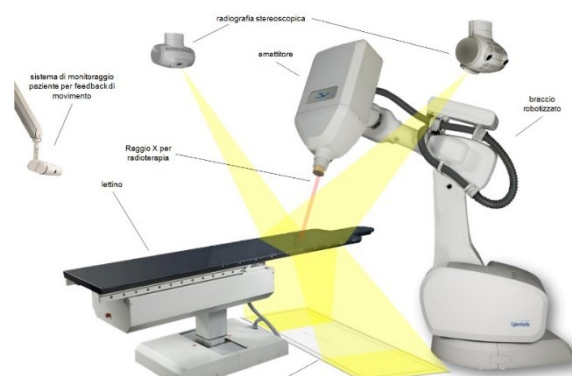


Figura 2.3 Cyberknife.

Il cyberknife, a differenza delle altre apparecchiature, è dotato di un sistema di tracking che confronta ripetutamente immagini radiografiche acquisite live con scansione CT, permettendo di determinare posizione del paziente e volume del bersaglio. Le informazioni vengono successivamente trasmesse al braccio robotico in modo da compensare delle eventuali variazioni di posizione. Questa tecnologia permette di trattare bersagli sia intracranici sia extracranici.

Tomoterapia: Detta anche tomoterapia elicoidale, è un'apparecchiatura in grado di garantire una precisione simile ai dispositivi dedicati al trattamento stereotassico. È un'unità di trattamento dedicata all'irradiazione di fasci modulati che vengono erogati attraverso un movimento elicoidale, dato dalla rotazione della testata e la traslazione del lettino e con un sistema di *image guided* integrato che permette di scansionare il paziente durante il trattamento. La sorgente di radiazione è costituita da un acceleratore lineare di fotoni a 6 MV posto su una testata con un'accuratezza di posizionamento dell'isocentro di 0,2 mm. Il fascio viene fatto convergere da un sistema di collimatori primari. La particolarità di questa attrezzatura è che il sistema di *image guided* è completamente integrato, grazie a questo la tomoterapia può essere sfruttata per ottenere immagini CT utilizzando un'energia inferiore.



Figura 2.3 Tomoterapia elicoidale.

Gamma Knife: È un'apparecchiatura dedicata ai trattamenti radioterapici intracranici la cui descrizione dettagliata sarà trattata nel Capitolo 4.

La peculiarità di queste apparecchiature le rendono adatte e utilizzabili anche per applicazioni differenti dal trattamento oncologico, come per esempio la malattia di Parkinson, le nevralgie del trigemino e le malformazioni Artero-Venose (MAV).

CAPITOLO 3. RADIAZIONI ELETTROMAGNETICHE – RAGGI GAMMA

Molte apparecchiature biomedicali, utilizzate a scopo diagnostico, terapeutico, clinico, sfruttano le radiazioni elettromagnetiche e la loro interazione con i tessuti biologici. È importante sottolineare come l'utilizzo di segnali elettromagnetici in ambito medico debba tenere in considerazione diverse caratteristiche delle onde, per non compromettere lo stato di salute dei pazienti e del personale tecnico, medico ed infermieristico.

In questo capitolo saranno trattate le equazioni di Maxwell, che descrivono come si generano e si propagano le onde elettromagnetiche, le loro caratteristiche principali ed infine ci soffermeremo sulla descrizione delle radiazioni elettromagnetiche utilizzate in ambito radioterapico, più in particolare le radiazioni gamma, e le grandezze dosimetriche per la radioprotezione.

3.1 Le equazioni di Maxwell

Le onde elettromagnetiche sono un fenomeno fisico attraverso il quale l'energia elettromagnetica può trasferirsi da un luogo all'altro per propagazione. Nel 1873 il fisico James Clerk Maxwell pubblicò il *Trattato sull'elettromagnetismo* in cui espone un'unica teoria basata su quattro equazioni capaci di descrivere allo stesso tempo tutti i fenomeni elettrici e magnetici.

3.1.1 Teorema di Gauss e Teorema di Stokes

Data una funzione vettoriale w definita su un volume V racchiuso dalla superficie S definiamo il Teorema di Gauss che stabilisce come il calcolo dell'integrale di volume della divergenza di w è equivalente al calcolo del flusso di w attraverso la superficie S che racchiude il volume V :

$$\int_V \nabla \cdot w dV = \oint_S w \cdot \hat{n} dS$$

Data una funzione vettoriale u definita su un volume V racchiuso dalla superficie S definiamo il Teorema di Stokes che stabilisce come il flusso del rotore di u attraverso la superficie S è equivalente al calcolo della circuitazione lungo l'orlo C di S del vettore u , in formule:

$$\int_S \nabla \times u \cdot \hat{n} dS = \oint_C u \cdot \hat{c} dc$$

3.1.2 Legge di Gauss

Faraday, a seguito del suo esperimento, in cui notò che una sfera carica induceva una carica uguale ma di segno opposto sull'elettroscopio, introdusse un campo noto come “spostamento elettrico” d . Quantificò che il modulo del vettore spostamento elettrico era tale che il flusso attraverso una superficie chiusa fosse equivalente al valore totale della carica in essa contenuta:

$$\oint_S d \cdot \hat{n} dS = Q$$

Ovvero

$$\oint_S d \cdot \hat{n} dS = \int_V \rho_C dV$$

Dove ρ_C è la densità di carica volumetrica. Quest'ultima equazione è detta Legge di Gauss. Applicando il Teorema di Gauss è possibile ottenere la relazione differenziale valida in ogni punto dello spazio:

$$\nabla \cdot d = \rho_C$$

3.1.3 Legge di Faraday o Legge di induzione elettromagnetica

La legge di Faraday afferma che la forza elettromotrice V_γ indotta da un campo di induzione magnetica b in una linea chiusa γ è pari all'opposto della variazione nel tempo del flusso magnetico Φ_γ sulla superficie S che ha quella come frontiera:

$$V_\gamma = -\frac{d\phi_\gamma}{dt}$$

Ovvero

$$\oint_\gamma e \cdot \hat{\gamma} d\gamma = -\frac{d}{dt} \int_{S(\gamma)} b \cdot \hat{n} dS$$

Che in forma differenziale, applicando il Teorema di Stokes al primo membro, è pari a:

$$\nabla \times e = -\frac{\partial b}{\partial t}$$

3.1.4 Legge di Ampère-Maxwell

La Legge di Ampère è una legge fisica che afferma che, nel caso stazionario, l'integrale lungo la linea chiusa γ del campo magnetico h è uguale alla somma delle correnti elettriche concatenate:

$$\oint_\gamma h \cdot \hat{\gamma} d\gamma = \int_{S(\gamma)} j \cdot \hat{n} dS$$

Applicando il Teorema di Stokes otteniamo la relazione:

$$\nabla \times h = j$$

Ricordando l'equazione di continuità, che afferma che la divergenza della densità di corrente j è pari all'opposto della variazione nel tempo della densità di carica volumetrica ρ_c , e applicando il Teorema di Gauss è possibile determinare una nuova grandezza nota con il nome di densità di corrente di spostamento che rende valida la legge di Ampère anche in regime non stazionario:

$$\int_{\gamma} h \cdot \hat{\gamma} d\gamma = \int_{S(\gamma)} \left(j + \frac{\partial d}{\partial t} \right) \cdot \hat{n} dS$$

Quest'ultima equazione è nota con il nome di Legge di Ampère-Maxwell.

La legge di Faraday e la legge di Ampère-Maxwell regolano grandezze fisiche che sono misurabili in intervalli di tempo e su spazi finiti. Queste leggi però sono valide anche puntualmente ed istantaneamente, si possono scrivere infatti in forma differenziale ottenendo le equazioni di Maxwell:

$$\nabla \times e = - \frac{\partial b}{\partial t}$$

$$\nabla \times h = j + \frac{\partial d}{\partial t}$$

Queste equazioni costituiscono un sistema a 6 equazioni in 15 incognite, di conseguenza è necessario sempre considerare le equazioni alle divergenze per poter risolverle:

$$\nabla \cdot d = \rho_c$$

$$\nabla \cdot b = 0$$

La prima rappresenta la Legge di Gauss, la seconda invece rende conto del fatto che in natura non esistono cariche magnetiche unipolari.

Prendiamo in considerazione un mezzo lineare, isotropo, omogeneo, non dispersivo, dove ϵ , μ e σ sono costanti scalari e consideriamo l'assenza di sorgenti e di conduzione elettrica all'interno della regione di nostro interesse, possiamo così definire il vettore spostamento elettrico e vettore induzione magnetica come:

$$d = \epsilon e$$

$$b = \mu h$$

È possibile quindi riscrivere le equazioni di Maxwell come:

$$\nabla \times e = -\mu \frac{\partial h}{\partial t}$$

$$\nabla \times h = \varepsilon \frac{\partial e}{\partial t}$$

Applicando il rotore nella seconda equazione e utilizzando poi la prima si ottiene un'equazione in una sola incognita e riarrangiandola è possibile ottenere l'equazione delle onde detta equazione di d'Alembert:

$$\nabla^2 h - \varepsilon\mu \frac{\partial^2 h}{\partial t^2} = 0$$

La cui risoluzione è data da funzioni arbitrarie che rappresentano una onda progressiva e una regressiva che si propagano ad una velocità pari a $v = \frac{1}{\sqrt{\varepsilon\mu}}$ che nel vuoto è pari alla velocità della luce c .

Possiamo quindi comprendere, dalla teoria di Maxwell, che le onde elettromagnetiche sono dei fenomeni oscillatori e sono costituiti da due grandezze variabili nel tempo: il campo elettrico ed il campo magnetico. In condizioni di campo lontano, ovvero quando la distanza dalla sorgente è molto maggiore rispetto alla lunghezza d'onda, possiamo definire localmente le onde elettromagnetiche come onde piane uniformi, onde in cui i due campi sono in fase, e, nel caso di polarizzazione lineare, ortogonali tra loro e anche rispetto alla direzione di propagazione.

Le caratteristiche fondamentali che distinguono i vari campi elettromagnetici e ne determinano le proprietà sono:

- La frequenza;
- La lunghezza d'onda;

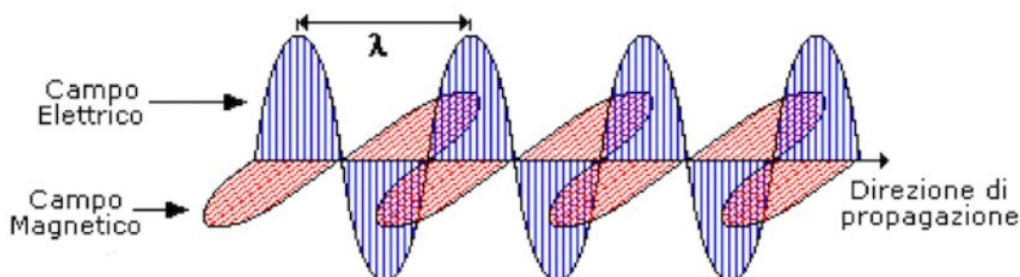


Figura 3.3 Rappresentazione di un'onda elettromagnetica.

La frequenza f rappresenta il numero di oscillazioni effettuate nell'unità di tempo e la sua unità di misura è l'Hertz (Hz). La lunghezza d'onda λ , strettamente correlata alla frequenza, è la distanza percorsa dall'onda durante un tempo di oscillazione e corrisponde alla distanza tra due massimi o due minimi dell'onda. L'unità di misura della lunghezza d'onda è il metro (m). Frequenza ν e lunghezza d'onda λ sono legate tra loro dalla formula:

$$c = f\lambda$$

Dove c rappresenta la velocità di propagazione nel vuoto.

3.2 Radiazioni ionizzanti e non ionizzanti

L'applicazione di diversi esperimenti nel corso degli anni ha permesso di dimostrare che le onde elettromagnetiche, come la luce, si comportano diversamente: a volte come un'onda, altre volte come un corpuscolo. Questa caratteristica è nota come dualismo onda-corpuscolo.

Mentre le caratteristiche ondulatorie sono state descritte da Maxwell, nel 1905 Einstein pubblicò un articolo descrivendo l'effetto fotoelettrico nel quale suppose che la luce fosse costituita da particelle da lui chiamate "*quanti di luce*" dotate di energia. L'energia E è associata alla frequenza dalla formula:

$$E = h\nu$$

Dove h rappresenta la costante di Planck pari a $h = 6,62607 \times 10^{-34} \text{Js}$. Anche se h è molto piccolo, aumentando il valore della frequenza, dopo una determinata soglia, le particelle acquisiscono un'energia sufficiente da permettere di estrarre elettroni dalla materia incidente dando vita all'effetto fotoelettrico. È importante sottolineare come l'aspetto particellare ipotizzato da Einstein descrive il comportamento microscopico delle onde elettromagnetiche, mentre l'aspetto ondulatorio si riferisce al comportamento macroscopico delle onde.

Poiché l'energia trasportata da un'onda elettromagnetica è direttamente proporzionale alla frequenza, lo spettro elettromagnetico viene suddiviso in:

- Radiazioni non ionizzanti
- Radiazioni ionizzanti

Le radiazioni non ionizzanti (NIR) sono radiazioni che trasportano una quantità di energia cinetica non sufficiente a liberare un elettrone da un atomo (o da una molecola) ionizzandoli. Invece, le radiazioni ionizzanti sono radiazioni ad alta frequenza (raggi X, raggi gamma)

composte da particelle (fotoni) che portano individualmente energia cinetica sufficiente a ionizzare un atomo o una molecola. A differenza delle radiazioni non ionizzanti, l'esposizione alle radiazioni ionizzanti provoca il danneggiamento del tessuto portando a cancro, mutazioni genetiche e morte.

Nello spettro elettromagnetico, il passaggio da radiazioni non ionizzanti a radiazioni ionizzanti non avviene in modo netto poiché il confine non è definibile esattamente ed inoltre è relazionato al tipo di tessuto in esame. Siamo a conoscenza che l'effetto delle onde elettromagnetiche nei tessuti biologici dipende dalla percentuale di acqua in essi contenuti. Per questo motivo, lo spettro delle radiazioni ionizzanti parte dalla soglia dei 10 eV poiché il primo livello di ionizzazione dell'idrogeno e dell'ossigeno è pari a 14 eV.

3.3 Raggi gamma

I raggi gamma sono delle radiazioni elettromagnetiche ad elevata frequenza (maggiore di $3 \cdot 10^{18} \text{ Hz}$) i cui fotoni hanno un'energia di circa 10keV. I raggi γ si manifestano molto spesso in reazioni nucleari e possono avere energia compresa tra i 10 keV e i 10 MeV. Per tale motivo i raggi gamma sono classificati come radiazioni ionizzanti. La generazione di raggi gamma può avvenire sia artificialmente sia naturalmente.

Per produrre intensi fasci di raggi gamma ad alta energia, si fanno collidere elettroni accelerati contro un bersaglio costituito da un materiale ad alto numero atomico Z . Esistono due meccanismi che determinano l'emissione di raggi gamma:

- Radiazione caratteristica
- Radiazione di Bremsstrahlung o di frenamento

La radiazione caratteristica viene emessa quando un elettrone accelerato cede una parte della sua energia ad un elettrone dell'atomo che viene ionizzato. Elettroni più energetici, a questo punto, rimpiazzano l'elettrone liberto e, per conservazione dell'energia, viene emesso un fotone. Invece, la radiazione di frenamento avviene quando l'elettrone accelerato, interagendo con il nucleo degli atomi, viene deflesso determinando una perdita di velocità e quindi di energia cinetica. Questo determina l'emissione di un fotone con un'energia pari all'energia persa. Maggiore è la deflessione della traiettoria dell'elettrone, maggiore sarà la cessione di energia.

I raggi gamma vengono anche prodotti naturalmente da sorgenti radioattive. In radioterapia, infatti, sono ancora impiegati impianti di irraggiamento di questo tipo. Il ^{60}Co è il radioisotopo più utilizzato a tale scopo.

L'interazione dei raggi gamma con la materia avviene attraverso tre diversi effetti che sono: diffusione Compton, effetto fotoelettrico e produzione di coppie.

La diffusione Compton è un processo in cui un fotone di energia E_γ ha un'interazione con un mezzo che produce un fotone con energia $E'_\gamma < E_\gamma$ e un elettrone con energia cinetica pari a $T_e = E_\gamma - E'_\gamma$. A seguito di un effetto Compton, viene liberata una particella carica che cede poi al mezzo, in parte o totalmente, la propria energia. Questo effetto riguarda principalmente gli elettroni degli orbitali più esterni in quanto sono meno legati. Dalla legge di conservazione dell'energia e della quantità di moto, l'energia del fotone diffuso e l'energia cinetica dell'elettrone sono correlate tra di loro dall'energia incidente del fotone tramite la reazione:

$$E'_\gamma = \frac{E_\gamma}{1 + \left(\frac{E_\gamma}{m_0c^2}\right)(1 - \cos\varphi)}$$

$$T_e = E_\gamma - E'_\gamma = E_\gamma \frac{\varepsilon_\gamma(1 - \cos\varphi)}{1 + \varepsilon_\gamma(1 - \cos\varphi)}$$

Dove φ è l'angolo di diffusione del fotone, $\varepsilon_\gamma = \frac{E_\gamma}{m_0c^2}$ e m_0c^2 è l'energia della massa a riposo dell'elettrone. Nell'interazioni con elettroni molto legati, è l'intero atomo ad essere coinvolto nella conservazione della quantità di moto. L'effetto Compton è fondamentale in dosimetria poiché l'energia trasmessa agli elettroni dà una misura dell'energia assorbita localmente nel mezzo, mentre quella trasmessa ai fotoni è trasportata lontano dal volume d'interazione.

L'effetto fotoelettrico è un processo che ha luogo quando l'energia E_γ del fotone incidente viene assorbita totalmente dall'atomo con cui interagisce, con conseguente emissione di un elettrone atomico. È l'effetto predominante alle basse energie ($E_\gamma < 1\text{MeV}$). L'energia cinetica dell'elettrone emesso è pari a: $T_e = E_\gamma - B_e$ dove B_e è l'energia di legame dell'elettrone atomico emesso. Per la conservazione dell'energia e della quantità di moto, l'effetto fotoelettrico non può aver luogo in interazioni del fotone con elettroni liberi. Questo effetto ha

quindi maggiori probabilità di avvenire con gli elettroni atomici degli orbitali più interni e per atomi ad alto Z .

La produzione di coppie è un processo in cui il fotone di energia E_γ , interagendo con il campo elettrico di un nucleo o quello di un elettrone atomico, scompare generando un elettrone e un positrone con energia cinetica T^- e T^+ , rispettivamente. Il bilancio di energia del processo, effettuando le opportune semplificazioni, è: $E_\gamma = 2m_0c^2 + T^- + T^+$. In generale T^- e T^+ hanno valori differenti.

3.4 Dosimetria

La dosimetria si riferisce alla determinazione dell'energia che le radiazioni ionizzanti rilasciano nel mezzo con cui esse interagiscono. È importante introdurre delle grandezze specifiche dette grandezze dosimetriche la cui misura o il cui calcolo consentono di determinare l'energia assorbita dal mezzo irraggiato. Ricordiamo che l'energia rilasciata dalle radiazioni ionizzanti è una variabile casuale, poiché una particella può perdere una parte più o meno grande della sua energia e in alcuni casi la sua totalità. Le grandezze dosimetriche di base sono *dose assorbita*, *il kerma* e *l'esposizione* (cfr. ICRU 2011). La prima è la grandezza di principale interesse in dosimetria, mentre le altre due sono importanti poiché consentono di determinare la dose assorbita in situazioni in cui la misura diretta della dose assorbita risulta di difficile esecuzione. Un'altra grandezza dosimetrica, classificata come grandezza dosimetrica per la radioprotezione è *l'equivalente di dose* che tiene conto non solo della dose assorbita ma anche dal tipo e dall'energia della radiazione considerata.

3.4.1 Dose assorbita

La definizione di dose assorbita si basa su concetti di *deposito di energia ed energia depositata*. Definiamo deposito di energia relativo ad una singola interazione, i , la grandezza ε_i definita come:

$$\varepsilon_i = \varepsilon_{in} - \varepsilon_{ex} + Q$$

Dove ε_{in} è l'energia della particella ionizzante incidente, ε_{ex} è l'energia di tutte le particelle ionizzanti cariche e neutre emergenti dall'interazione e Q è la variazione dell'energia a riposo del nucleo e di tutte le particelle elementari coinvolte. L'energia depositata, ε , in un volume V del mezzo è la grandezza:

$$\varepsilon = \sum_i \varepsilon_i$$

L'energia depositata rappresenta quella parte di energia che una volta persa in V viene trattenuta dal medesimo volume. La grandezza ε è di natura stocastica poiché una particella può perdere una quantità di energia casuale all'interno della massa m . Si considera, quindi, il rapporto tra ε e m ottenendo z detta *energia specifica*, una grandezza indipendente dal volume V. Anche z come ε è una grandezza stocastica, di conseguenza consideriamo l'energia specifica media \bar{z} che può essere espressa in funzione delle energie radianti coinvolte ottenendo:

$$\bar{\varepsilon} = R_{in} - R_{ex} - \bar{Q}$$

Dove R_{in} è la somma media delle energie radianti di tutte le particelle incidenti sul volume V, R_{ex} è la somma media delle energie radianti di tutte le particelle uscenti da V e \bar{Q} è la somma delle variazioni delle energie a riposo che possono aver luogo nei nuclei e nelle particelle coinvolte.

Le grandezze $\bar{\varepsilon}$ e \bar{z} stanno alla base della definizione di dose assorbita. La *dose assorbita*, D, nel punto P in un mezzo attraversato da una specifica radiazione ionizzante, corrisponde all'energia specifica media depositata nell'unità di massa dm posto in P, ed è definita come:

$$D = \lim_{m \rightarrow 0} \bar{z} = \lim_{m \rightarrow 0} \frac{\bar{\varepsilon}}{m} = \frac{d\bar{\varepsilon}}{dm}$$

L'unità di misura è espressa in Jkg^{-1} cui è assegnato il nome di "gray" (Gy).

3.4.2 Il kerma

Quando un mezzo è attraversato da radiazioni indirettamente ionizzanti, il processo di assorbimento di energia può avvenire in 2 fasi: 1) la radiazione indirettamente ionizzante libera particelle cariche trasferendo ad esse la propria energia, 2) le particelle cariche perdono l'energia cinetica, lungo il percorso di propagazione nel mezzo, depositandone una parte "localmente". La determinazione della dose assorbita in questa situazione trae vantaggio dall'uso di una grandezza che prende il nome di kerma K, acronimo di "*kinetic energy released per mass*" ed è definita come:

$$K = \frac{dE_{tr}}{dm}$$

Dove dE_{tr} è la somma delle energie cinetiche iniziali di tutte le particelle cariche liberate nella massa dm . L'unità di misura del kerma è Jkg^{-1} . Anche il kerma può essere espresso in

funzione delle energie radianti coinvolte nei processi d'interesse. A tale scopo introduciamo l'energia trasferita che è definita come:

$$\varepsilon_{tr} = E_{in} - E_{ex}^* + Q$$

Dove E_{in} è la somma delle energie radianti delle radiazioni indirettamente ionizzanti entranti nel volume V , E_{ex}^* è la somma delle energie radianti uscenti da V , non includendo le radiazioni indirettamente ionizzanti derivanti dalle perdite radiative che le particelle cariche possono avere. Infine, Q denota la stessa quantità indicata nell'espressione dell'energia depositata, ε .

Consideriamo ora l'energia trasferita media, $\bar{\varepsilon}_{tr}$:

$$\bar{\varepsilon}_{tr} = \bar{E}_{in} - \bar{E}_{ex}^* + \bar{Q}$$

A questo punto il kerma K , nel punto P può essere espresso dalla formula:

$$K = \lim_{m \rightarrow 0} \frac{\bar{\varepsilon}_{tr}}{m} = \frac{d\bar{\varepsilon}_{tr}}{dm}$$

3.4.3 L'esposizione

L'esposizione, indicata con la lettera X , è una grandezza dosimetrica definita solo per fotoni e solo per l'aria come mezzo di interazione. Si considera un volume infinitesimo dV di massa dm centrato nel punto P in aria e attraversato da fotoni. Si definisce l'esposizione X nel punto P il rapporto:

$$X = \frac{dq}{dm}$$

Dove dq è la carica di un solo segno prodotta in aria secca dagli elettroni e dai positroni liberati o creato nella massa dai fotoni (cfr. ICRU 2011). Fanno parte della definizione di esposizione i seguenti corollari:

1. La carica dq deve essere quella e solo quella che si ottiene quando tutti gli elettroni liberati dai fotoni nell'unità di massa sono arrestati completamente in aria;
2. La carica dq non deve includere il contributo di carica prodotto in aria dalla radiazione di frenamento generata in aria dagli elettroni liberati.

L'unità di misura dell'esposizione è il Ckg^{-1} .

3.4.4 L'equivalente di dose

La probabilità di insorgenza di effetti biologici rilevabili negli organismi viventi dipende non solo dalla dose assorbita ma anche dalla *efficacia biologica relativa (EBR)* della radiazione, ovvero la capacità di una radiazione di indurre effetti biologici in quantità uguale, maggiore o minore rispetto agli effetti indotti dalla radiazione di riferimento. Solitamente la radiazione di riferimento è costituita da raggi X di qualche centinaio di keV oppure dai raggi gamma da circa 1,2MeV emessi dal ^{60}Co . Le grandezze dosimetriche di base permettono di correlare i valori ottenuti dalle misurazioni con effetti indotti in un organismo biologico ma, a causa della diversa efficacia biologica, è necessario specificare il tipo di radiazione e la sua energia. La dose assorbita è una grandezza che, da sola, non è in grado di stabilire una correlazione univoca dose-effetto quando tale correlazione coinvolge diversi tipi di radiazioni. Per questo si ricorre all'uso della grandezza nota con il nome di *equivalente di dose*, H espresso dalla formula:

$$H = DQ$$

Dove D è la dose assorbita nel punto di interesse all'interno della massa di tessuto biologico e Q è detto *fattore di qualità* della radiazione, dipendente dall'efficacia biologica relativa (EBR) della radiazione e quindi dal tipo e dall'energia della radiazione. L'unità di misura dell'equivalente di dose, H è Jkg^{-1} , visto che Q è una grandezza adimensionale. All'unità di misura dell'equivalente di dose è assegnato il nome "sievert" (Sv). Ricordiamo che l'utilizzo della grandezza H è strettamente limitato alla radioprotezione, e quindi alle esposizioni alle basse dosi riferite unicamente al mezzo biologico.

CAPITOLO 4. STRUMENTAZIONE GAMMA KNIFE

Nel 1968, fu installato il primo prototipo Gamma Knife che utilizzò il ^{60}Co . Questa strumentazione è stata progettata per produrre lesioni da radiazione per trattare dolore, disturbi del movimento e disturbi comportamentali. Il successo di questa prima unità ha portato alla costruzione di diverse altre apparecchiature, tra cui l'unità installata a Pittsburgh nel 1988. Questa unità fu la prima Gamma Knife a produrre fasci da 18-mm di diametro in aggiunta a fasci di 4-, 8- e 14-mm di diametro.

4.1 Caratteristiche fisiche

I componenti principali della Gamma Knife sono:

- L'unità radiante
- 4 caschi collimatori intercambiabili
- Un tavolo per il trattamento del paziente
- Un sistema idraulico
- Una console di controllo
- Un sistema informatico di pianificazione del trattamento

L'unità di radiazione è costituita da uno scudo sferico con una porta di ingresso schermata. All'interno dello scudo è presente un corpo centrale emisferico che ospita le 201 sorgenti di cobalto 60. Lo scudo e il corpo centrale sono in ghisa mentre la porta in ingresso è in acciaio. L'unità di radiazione complessivamente pesa 16,800 kg e il lettino per il trattamento del paziente pesa 1500 kg. La metà superiore dello scudo sferico ha un raggio di 82.5 cm mentre il raggio interno è di 42.5 cm. Il corpo centrale presenta un raggio esterno di 42.5 cm, che si adatta al raggio interno dello scudo superiore, e un raggio interno di 22.5 cm. Il diametro e l'angolazione dei 201 canali del fascio sono lavorati con una precisione submillimetrica all'interno del corpo centrale. Ogni canale è costituito da un pre-collimatore in lega di tungsteno e un collimatore in piombo. Ogni singolo canale è focalizzato in singolo punto al centro dell'unità di radiazione e la distanza focale è di 40.3 cm. Il fascio centrale si trova ad un angolo fisso di 55° rispetto al piano orizzontale. Le sorgenti sono distribuite in un arco di $\pm 48^\circ$ lungo l'asse del tavolo di trattamento e $\pm 80^\circ$ lungo l'asse trasversale del tavolo di trattamento. La collimazione finale è eseguita da uno dei quattro caschi removibili. Ogni casco presenta un

diametro di 22.5 cm ed è spesso 6 cm. Il materiale di cui sono costituiti i caschi è la ghisa e in ognuno di essi sono presenti 201 canali che producono campi di 4-, 8-, 14-, 18-mm di diametro al fuoco. I singoli collimatori possono essere sostituiti da tappi oclusivi per impedire l'irradiazione di strutture critiche in prossimità del bersaglio. Ogni casco è dotato di due perni che servono per il fissaggio del telaio stereotassico.

Le sorgenti di radiazione sono costituite da 20 pellet di cobalto 60 (diametro e lunghezza di 1mm) posti uno sopra l'altro e inseriti in una capsula in acciaio inossidabile a doppia parete. L'isotopo radioattivo ^{60}Co è prodotto artificialmente in un reattore nucleare bombardando l'isotopo stabile ^{59}Co . Quando l'isotopo decade emette un elettrone, che viene assorbito prima di raggiungere il paziente, e due radiazioni gamma aventi rispettivamente energia pari a 1.17 MeV e 1.33 MeV, sufficienti a penetrare il cervello del paziente. L'emivita dell'isotopo è di 5.26 anni al termine del quale produce ^{60}Ni . Quindi ogni 5.26 anni il tempo di radiazione viene raddoppiato. Non ci sono prove che il cambiamento nel tasso della dose abbiano significato clinico, però a causa di tempi troppo lunghi per determinati trattamenti, la sostituzione delle fonti è suggerita dopo 7-10 anni. Nel tessuto, i fotoni gamma producono l'effetto Compton e il nuovo fotone a bassa energia che si è generato può nuovamente reagire con il tessuto, ma con una penetrazione limitata.

Il sistema idraulico controlla l'apertura e la chiusura della porta in acciaio e il movimento del lettino per il trattamento del paziente. In caso di un guasto elettrico, la pressione idraulica di riserva permette di rilasciare il lettino e chiudere la porta di schermatura per motivi di sicurezza. La console di controllo è costituita da un timer di backup, un monitor collegato ad una camera infrarossi e un interruttore accensione spegnimento del trattamento.

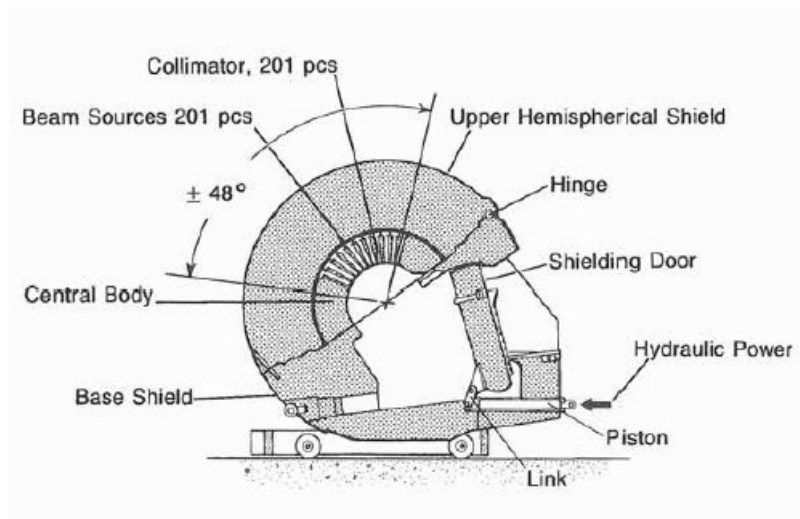


Figura 4.1 Sezione dell'unità di radiazione.

4.2 Procedura di trattamento del paziente

L'unità Gamma Knife viene utilizzata per la localizzazione del bersaglio. Il telaio stereotassico viene collegato alla superficie esterna del cranio del paziente attraverso quattro perni e, una volta fissato, rimane in posizione fino al termine del trattamento. In base al tipo di patologia, vengono utilizzate diverse tecniche di imaging per la localizzazione del target. La tomografia computerizzata (CT) e la risonanza magnetica (MRI) sono utilizzati per la localizzazione di tumori. Un sistema tridimensionale di coordinate cartesiane viene utilizzato per collocare il bersaglio nello spazio stereotassico. Il sistema di coordinate è definito in modo che il centro del casco (il fuoco delle 201 sorgenti) si trovi in $X=100$, $Y=100$ e $Z=100$ in modo da eliminare l'utilizzo di coordinate negative. Un casco in plastica viene collegato temporaneamente per misurare la distanza tra il centro del casco e la superficie del cranio del paziente in 24 punti prestabiliti. In questo modo viene creato una simulazione tridimensionale del cranio in modo da pianificare un trattamento. In base alla dimensione, forma e localizzazione del bersaglio, grazie alle tecniche di imaging, vengono determinate le coordinate dell'isocentro. Utilizzando le coordinate stimate, la grandezza del collimatore e l'angolo gamma, ovvero l'angolo che si crea tra la testa del paziente rispetto al telaio, il sistema di pianificazione del trattamento calcola la distribuzione dell'isodose per tutti i tre assi principali. Dopo la determinazione delle coordinate, le coordinate z e y sono impostate sul pilastro regolabile del telaio mentre la coordinata x viene impostata fissando il telaio ai perni del casco collimatore. Per proteggere gli occhi, utilizzando una piccola torcia, è possibile determinare i collimatori che successivamente saranno bloccati.

4.3 Algoritmo di dosimetria

La dose rilasciata da ognuno dei 201 fasci è calcolata all'interno di una matrice $31 \times 31 \times 31$ centrato nella regione di interesse. Lo spazio tra i punti della matrice può variare modificando la grandezza della griglia.

Il calcolo della dose nel punto di interesse per un singolo fascio in uno specifico collimatore, richiede la definizione del coefficiente lineare di attenuazione delle radiazioni gamma nel cranio, del profilo di dose della radiazione trasversale e la velocità di dose al punto di riferimento in un fantasma tessuto-equivalente.

Siamo a conoscenza che la distanza sorgente-fuoco è pari a 40.3 cm. Il punto R è definito come punto di riferimento della profondità e si trova 1 cm sotto la superficie di un fantasma di polistirene di raggio 8 cm. La calibrazione della velocità di dose del singolo fascio per un dato casco collimatore viene effettuata nel punto R in laboratorio da parte del produttore. Mentre, il calcolo della dose nel punto P richiede prima il calcolo della dose nel punto Q, ovvero il punto che si trova alla stessa profondità del punto P, sull'asse del fascio considerato e ad una distanza z dal fuoco F. Conoscendo la velocità di dose in R, la distanza tra la sorgente e il punto R, che è pari a 33.3 cm, e la distanza tra S e Q che è pari a $(40.3 \text{ cm} - z)$, la velocità di dose nel punto Q può essere calcolata utilizzando la legge dell'inverso del quadrato e la formula esponenziale dell'attenuazione lineare. I contributi di tutte le 201 sorgenti vengono sommate per ogni punto all'interno della matrice, a patto che nessuna porta sia occlusa. La determinazione della dose assoluta in un dato punto consente la normalizzazione e la visualizzazione della distribuzione dell'isodose nei piani paralleli ai tre assi principali. Se si considerano diversi isocentri di irradiazione, i loro contributi vengono pesati e successivamente sommati per determinare la distribuzione della dose finale.

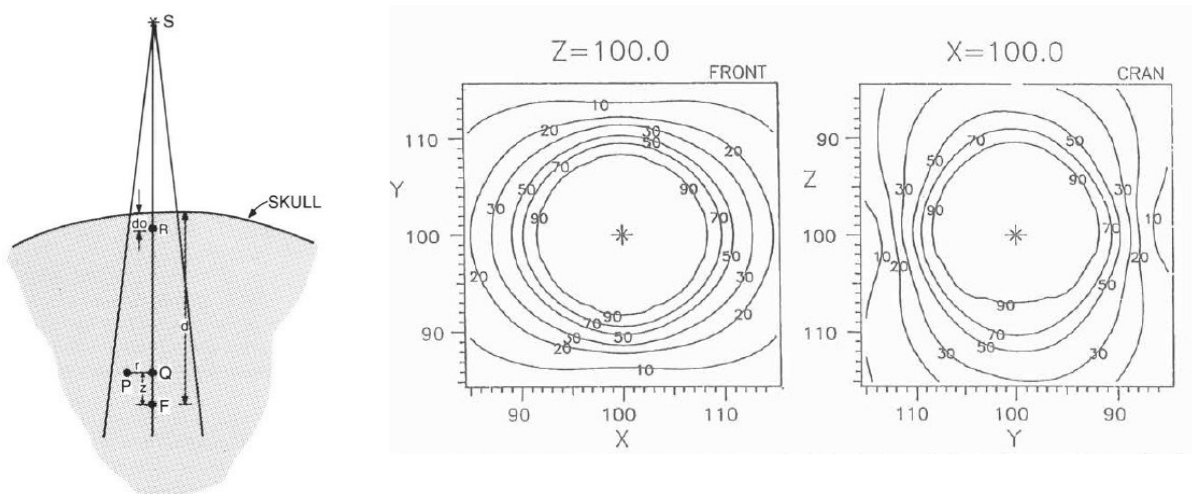


Figura 4.2 A sinistra, la rappresentazione schematica del cranio del paziente per il calcolo della dose nel punto P. A destra, una tipica distribuzione di dose con tutte le 201 sorgenti aperte, nei piani x-y e y-z.

4.3.1 Profilo di dose di un singolo fascio

Un pezzo di pellicola radiografica è inserito in uno speciale contenitore in polistirene e posizionato al centro di un fantasma sferico di raggio 8 cm per simulare il cranio umano. Successivamente, sono stati bloccati tutti i collimatori tranne uno in un casco a 18 mm. Un

densitometro a scansione automatica con un'apertura di un 1 mm è stato utilizzato per misurare il profilo di dose lungo gli assi x e y. La perdita di radiazione dovuta ai tappi, che servivano per bloccare i 200 collimatori, ha portato alla comparsa di una spalla in tutti i profili di dose. Le spalle rappresentano quasi il 60% dell'intensità massima di un singolo fascio. Per eliminare la perdita di fondo dal vero profilo del fascio, è stato esposto un'altra pellicola per la stessa quantità di tempo ma, in questo caso, sono stati bloccati tutti i collimatori. Un densitometro viene utilizzato per scansionare la pellicola, ottenendo la perdita di fondo che viene sottratta da quelle dell'esposizione del singolo fascio, ottenendo il vero profilo di dose.

Per misurare la trasmissione di radiazione attraverso i collimatori tappati, è stata posizionata una microcamera al centro di un fantasma sferico in polistirene. Tutti i 201 collimatori sono stati bloccati e la velocità di dose per minuto è pari al 0.35% della dose nel fuoco con tutti i collimatori aperti.

4.3.2 Coefficiente lineare di attenuazione

L'algoritmo di calcolo della dose impiegato dal gamma knife utilizza un singolo valore di coefficiente lineare di attenuazione per tutti i diversi caschi collimatori. Infatti, sono stati costruiti dei fantasmi sferici di diversi diametri ed è stata posizionata al centro una microcamera in modo che fosse allineata con il fuoco dei fasci. I risultati della microcamera sono stati successivamente inseriti in una scala semilogaritmica in funzione del raggio dei fantasmi per ogni collimatore. La pendenza della linea nel grafico rappresenta il coefficiente lineare di attenuazione. I risultati ottenuti dimostrano come non esistono differenze significative nei valori dei coefficienti di attenuazione, per questo viene utilizzato il valore medio 0.066 cm^{-1} per ogni casco.

4.4 Garanzia della qualità

Il programma di garanzia della qualità è fondamentale per garantire la sicurezza del paziente. Questa include diversi passaggi per assicurare l'accuratezza e la consistenza dei parametri fisici e dosimetrici nonché le procedure richieste per la conformità alla Nuclear Regulatory Commission (NRC). Queste procedure prevedono:

- **Coerenza del timer, linearità, precisione ed errore on-off del timer.** Infatti, il modo in cui il gamma knife è stato progettato porta il paziente ad essere esposto ad una piccola dose di transito dovuta all'entrata e all'uscita del casco collimatore dal fuoco. Per questo motivo, per rilasciare la dose reale nel fuoco, il timer dev'essere programmato in modo da tener conto della dose di transito. Mensilmente, viene posizionato un fantasma di polistirene e, una serie di elettrometri acquisiscono dati che permettono il controllo di questi parametri.
- **Uscita della radiazione dal casco collimatore da 18-mm.** Questa procedura viene effettuata mensilmente e prevede che diversi rilevatori dosimetrici vengono calibrati in un fantasma contro una camera ionica e successivamente, per ogni rilevatore, il sistema dosimetrico viene propriamente calibrato. Dopo aver raccolto i dati per tutti questi rilevatori, si comparano per verificare che non ci siano evidenti differenze nell'emissione delle radiazioni.
- **Fattori relativi del casco.** Il fattore relativo del casco è definito come il rapporto tra il tasso di dose di tutti e quattro i caschi e quello del casco 18-mm. Dopo aver determinato la velocità di dose di tutti i caschi con tutti i collimatori aperti, il valor medio dei risultati viene diviso per il valore medio dei risultati del casco a 18-mm. Il fattore relativo del casco a 18-mm è definito pari a 1. I valori sono molto simili tra di loro tranne per quanto riguarda il casco a 4-mm che presenta una variazione del 3.5%. La procedura di verifica viene effettuata una volta al mese.

Table 1. Relative helmet factors

Helmet size (mm)	Helmet factors measured in multi-beam geometry
18	1.000
14	0.978
8	0.950
4	0.821

Figura 4.3 Fattori relativi dei caschi collimatori.

- **Calibrazione dei perni.** I perni sono responsabili del posizionamento del telaio e, di conseguenza, della corretta posizione della testa del paziente nella dimensione X. Lo strumento di prova è un apparato a forma di croce che è attaccato all'interno del casco quando questo è nella posizione di trattamento. Quando il casco è completamente inserito, la scala dei perni deve indicare il numero 100.

- **Coincidenza tra l'isocentro meccanico e quello di radiazione.** Uno speciale contenitore di pellicola viene posizionato nel centro meccanico dell'unità e successivamente viene esposto alla radiazione, in questo modo si determina l'isocentro della radiazione. Si misura, infine la discrepanza tra i due isocentri. Questo procedimento viene effettuato annualmente per tutti e tre gli assi principali e si è verificato come la deviazione complessiva è di 0.25 mm
- **Misurazione dell'uscita di radiazione.** Mensilmente bisogna garantire che il software tenga in considerazione del decadimento appropriato delle sorgenti radioattive.
- **Verifica del profilo di dose.** Si effettua la misurazione con una pellicola nel centro di un fantasma, utilizzando un casco con tutti i collimatori aperti e si comparano i risultati ottenuti con la curva dell'isodose calcolata utilizzando un densitometro.

4.5 Modelli Gamma Knife

Negli anni si sono susseguiti diversi modelli di Gamma Knife. Il modello originale, descritto precedentemente, è stato introdotto negli Stati Uniti e prende il nome di modello U che fu sostituito da un macchinario più semplice chiamato modello B. Nel 1999 fu messo in commercio il modello C che presentava un nuovo sistema automatico di posizionamento. Infine, un nuovo modello completamente ridisegnato è stato introdotto e prende il nome di Perfexion.

In tutte le apparecchiature, dal secondo prototipo fino al modello C, le radiazioni erano dirette attraverso un casco attaccato al lettino in cui era disteso il paziente. Poiché i caschi erano pesanti e ingombranti, la loro sostituzione durante il trattamento era molto lenta e anche fastidiosa. Non solo era necessario spostare i caschi, ma era necessario anche cambiare la posizione del paziente per ogni singolo colpo. Era evidente che diversi elementi di design dovevano essere sostituiti. Più in particolare, i processi di maggior interesse erano proprio il cambio dei caschi e il bloccaggio dei collimatori nei caschi.

4.5.1 Modello B

Il modello B veniva fornito con un casco con un diametro interno di 33 cm ed aveva gli stessi collimatori ma distribuiti diversamente rispetto al modello precedente, più in particolare la

distribuzione era circolare. Inoltre, il modello B aveva un'altra differenza cruciale. Mentre il modello U era dotato di sistema idraulico utilizzato per spostare il lettino del paziente, con il modello B il sistema idraulico fu sostituito con dei motori elettrici che guidano il lettino all'interno del corpo centrale, portando ad una significativa semplificazione dell'apparecchiatura.

4.5.2 Modello C

Lo scambio dei caschi collimatori durante il trattamento portava a costanti ritardi. Era quindi necessario trovare una soluzione più elegante per risolvere il problema. Nel 1999 fu introdotto un sistema per cui non era più necessario cambiare la posizione del paziente con un casco specifico. Tale sistema, che prende il nome di sistema di posizionamento automatico, ha permesso di eliminare dal modello precedente gli adattatori, le barre e i perni. Questo sistema portava sostanzialmente a due vantaggi. Poiché non era necessario cambiare manualmente la posizione del paziente, si potevano progettare piani di dose con colpi più piccoli e più frequenti. Inoltre, tale sistema era più accurato rispetto ai perni. Nonostante questi miglioramenti, erano presenti ancora due problemi che non erano stati risolti, ovvero la necessità di modificare i caschi collimatori e la questione dei tappi che vanno a bloccare i collimatori.

Gli elementi di base per la pianificazione del trattamento consistono nel posizionare diversi colpi di diverse dimensioni per colpire interamente il bersaglio ed evitare le zone sensibili a rischio. È necessario, di conseguenza, andare a bloccare adeguatamente i collimatori in corrispondenza delle zone sensibili. Però, ogni collimatore doveva essere sostituito manualmente attraverso una procedura lunga che portava notevoli perdite di tempo. Per evitare questa procedura fu introdotto il più recente modello che prende il nome di 'Perfexion'.

4.5.3 Modello Perfexion

Tra la fine degli anni '90 e l'inizio degli anni 2000 le metastasi cerebrali diventarono un argomento importante in questo settore a causa dell'aumento di pazienti. Questa patologia portò a diversi problemi, in quanto le metastasi potevano essere molteplici e localizzate ovunque nel cervello e, anche il miglior modello di Gamma Knife non permetteva l'accesso a tutte le lesioni in una singola seduta. Inoltre, i pazienti con metastasi pericolose e dolorose

richiedevano un trattamento rapido. Tutte queste problematiche portarono alla progettazione del nuovo modello Gamma Knife Perfexion.

In questo modello, il bloccaggio dei collimatori è controllato da un software e un sistema di bloccaggio interno alla macchina. La dimensione dei collimatori può essere modificata automaticamente senza cambiare i caschi manualmente. In altre parole, dopo aver progettato il piano di dose, il paziente può essere trattato senza ulteriori interventi da parte del gruppo di trattamento. Questo nuovo modello presenta lo stesso principio di funzionamento dei modelli precedenti ma con un design modificato che permette un maggiore spazio, un trattamento più rapido e un maggior confort per il paziente. Le principali differenze sono:

- L'assenza di caschi collimatori.
- Il trattamento avviene all'interno di una massa cava di tungsteno che ospita 192 canali di collimazione.
- Le sorgenti radioattive non sono fisse bensì sono montate in 8 settori mobili e ogni settore contiene 24 sorgenti.
- Sono presenti solo 3 dimensioni di collimatori da -4,8 e 16 mm.

Per comprendere al meglio il funzionamento di quest'ultimo modello, è possibile accedere al sito <https://www.elekta.com/patients/gamma-knife-treatment/>.

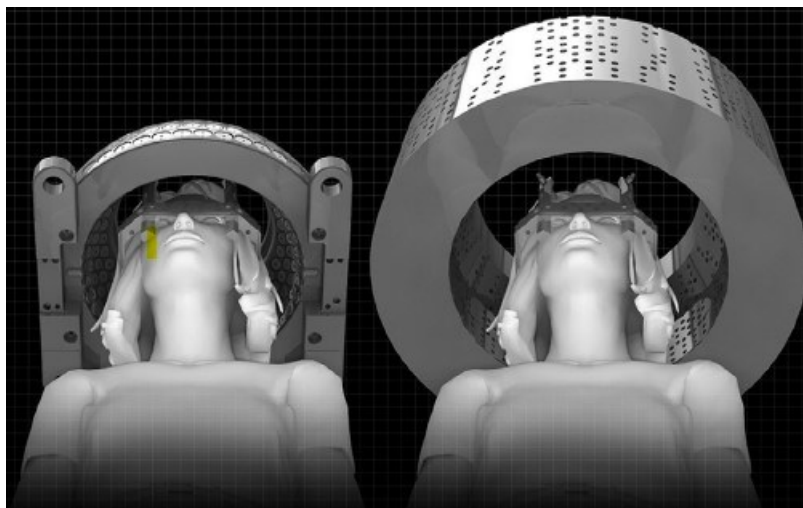


Figura 4.4 differenza tra la dimensione del modello Perfexion e i modelli precedenti.

4.6 Piano di trattamento

Secondo l'ICRU 91, la prescrizione di dose consiste in un insieme di valori finali accettati che, insieme ai dati tecnici, rappresentano il piano di trattamento. La dose assorbita dovrebbe essere prescritta all'isodose superficiale che copre un volume percentuale del PTV (concetto geometrico che tiene conto delle possibili incertezze tale che la dose sia erogata con probabilità accettabile a tutto il volume di tessuto che contiene la lesione). Il report e la valutazione del piano solitamente includono:

- Dose mediana assorbita al PTV, D50%;
- Dose prossima alla dose massima. Per un PTV con un volume maggiore o uguale a 2 cm^3 , la D near-max coincide con il valore della dose pari al 2% del volume del PTV; per PTV più piccoli la D near-max corrisponde ad un volume assoluto pari a 0.035 cm^3 ;
- Dose prossima alla dose minima, D near-min. Per PTV con volume maggiore o uguale a 2 cm^3 D near-min coincide con una dose pari al 98% del volume del PTV; per PTV più piccoli corrisponde ad un volume assoluto pari a 0.035 cm^3 ;

Oltre a questi indici il piano di trattamento può essere basato sui seguenti indici:

- Omogeneità della dose (HI): indice correlato all'uniformità della distribuzione della dose. Solitamente questo indice è basso. La dose è prescritta ad un isodose tra il 50-80%;
- Conformità della dose (CI): indice che quantifica il grado in cui la regione di alta dose conforma il volume bersaglio PTV. Un valore ottimale dovrebbe essere $CI > 0.85$;
- Indice di gradiente (GI): indice che da informazione sul grado del gradiente della distribuzione di dose. È pari al rapporto tra il volume dell'isodose pari a metà dell'isodose di prescrizione e il volume dell'isodose di prescrizione. Un valore ideale potrebbe essere $GI < 3$.

Nella valutazione e ottimizzazione del piano di trattamento è fondamentale tenere in considerazione anche il tempo totale di trattamento poiché un aumento del tempo di trattamento potrebbe ridurre l'accuratezza del posizionamento del paziente e l'efficacia del trattamento stesso.

CONCLUSIONI

La tesi presenta una descrizione accurata dell'apparecchiatura Gamma Knife, uno strumento di radiocirurgia stereotassica che permette il trattamento di diverse patologie quali i tumori cerebrali benigni e maligni, le malformazioni arterovenose e le nevralgie del trigemino. Attraverso un'analisi delle sue caratteristiche, è stato evidenziato come la Gamma Knife rappresenta una soluzione efficace, sicura e soprattutto non invasiva per il trattamento di condizioni neurochirurgiche. Inoltre, il metodo di trattamento delle lesioni riduce al minimo il rischio di complicanze e tempi di recupero più brevi. Nonostante questi vantaggi la strumentazione Gamma Knife può presentare degli effetti collaterali più o meno gravi che variano da paziente a paziente. Generalmente gli effetti collaterali più frequenti sono cefalea, nausea, intorpidimento, perdita di capelli adiacenti alla zona trattata (spesso temporanea), debolezza. In casi specifici, solitamente per tumori cerebrali di grosse dimensioni e posizionati in zone delicate, si possono presentare edemi cerebrali, perdita di equilibrio, problemi visivi e attacchi epilettici.

La tecnologia Gamma Knife è l'esempio perfetto di come l'ingegneria biomedica e la medicina siano orientate verso il trattamento personalizzato dei pazienti, permettendo una cura più efficace che porta ad una migliore qualità della vita. Il contributo della ricerca e dell'innovazione tecnologica porterà ad un costante miglioramento di questa tecnologia garantendo un futuro migliore alle persone affette da patologie complesse come i tumori cerebrali.

Bibliografia

1. Capobianco, Antonio Daniele. *Appunti Di Bioelettromagnetismo*. Mar. 2023.
2. Carlson, Matthew L., and Michael J. Link. “Vestibular Schwannomas.” *New England Journal of Medicine*, vol. 384, no. 14, 8 Apr. 2021, pp. 1335–1348, <https://doi.org/10.1056/nejmra2020394>.
3. de Matteo, Stefania. “Le Onde Elettromagnetiche (Parte I).” *CONFINA*, vol. 27, no. 1, 2017, pp. 29–33.
4. Ganz, Jeremy C. “Changing the Gamma Knife.” *Progress in Brain Research*, vol. 215, 1 Jan. 2014, pp. 117–125, <https://doi.org/10.1016/b978-0-444-63520-4.00013-2>. Accessed 1 Sept. 2023.
5. Laitano, R. F. *Fondamenti Di Dosimetria Delle Radiazioni Ionizzanti*. Edited by Giuliano Ghisu, 5th ed., ENEA, Jan. 2019.
6. Lake, Marcy. “Pituitary Adenomas: An Overview.” *American Family Physician*,” vol. 88, no. 5, 1 Sept. 2013. Accessed 1 Sept. 2023.
7. Lindquist, Christer. “Gamma Knife Radiosurgery.” *Seminars in Radiation Oncology*, vol. 5, no. 3, July 1995, pp. 197–202, [https://doi.org/10.1016/s1053-4296\(05\)80017-7](https://doi.org/10.1016/s1053-4296(05)80017-7).
8. Nicolato, Antonio, et al. *NEURORADIOCHIRURGIA STEREOTASSICA NEI MENINGIOMI*. 1st ed., May 8AD.
9. Notaro, Carmelo. “FISICA per TUTTI.” *GIORNALE DI FISICA*, vol. 61, no. 2, 2020, <https://doi.org/10.1393/gdf/i2020-10368-5>.
10. Ohgaki, H., and P. Kleihues. “The Definition of Primary and Secondary Glioblastoma.” *Clinical Cancer Research*, vol. 19, no. 4, 3 Dec. 2012, pp. 764–772, <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-12-3002>.
11. Wilke, Lotte, et al. “ICRU Report 91 on Prescribing, Recording, and Reporting of Stereotactic Treatments with Small Photon Beams.” *Strahlentherapie Und Onkologie*, vol. 195, no. 3, 16 Jan. 2019, pp. 193–198, <https://doi.org/10.1007/s00066-018-1416-x>. Accessed 27 Sept. 2021.

12. Wu, Andrew. "Physics and Dosimetry of the Gamma Knife." *Neurosurgery Clinics of North America*, vol. 3, no. 1, Jan. 1992, pp. 35–50, [https://doi.org/10.1016/s1042-3680\(18\)30681-8](https://doi.org/10.1016/s1042-3680(18)30681-8). Accessed 19 Apr. 2020.
13. ---. "Physics of Gamma Knife Approach on Convergent Beams in Stereotactic Radiosurgery." *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*, vol. 18, no. 4, Apr. 1990, pp. 941–949, [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(90\)90421-f](https://doi.org/10.1016/0360-3016(90)90421-f). Accessed 13 Mar. 2022.