



**UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI PADOVA**

**FACOLTA' DI INGEGNERIA**

Laurea di primo livello in Ingegneria Biomedica

Tesina di laurea

**Il sistema di imaging nell'apparecchiatura per  
radiochirurgia Cyberknife®.**

**The imaging system in the Cyberknife® device for  
radiosurgery.**

RELATORE: Prof. ALFREDO RUGGERI

LAUREANDA: ELENA SAULE

ANNO ACCADEMICO 2009-2010



# INDICE

1. INTRODUZIONE	1
2. BLOCCHI COSTITUTIVI PRINCIPALI	5
2.1. Braccio robotico	5
2.1.1. Accuratezza del manipolatore meccanico	8
2.2. Acceleratore lineare LINAC	9
2.2.1. Struttura del collimatore IRIS™	13
3. PIANIFICAZIONE	15
4. VALUTAZIONE DELLE PRESTAZIONI PER L'INDIVIDUAZIONE DEL TARGET	21
4.1. Valutazione dell'allineamento delle telecamere	21
4.2. Sistema di localizzazione del Target: Accuratezza, precisione del voltaggio e dei tempi d'esposizione	22
4.3. Sistema a raggi X per la localizzazione del bersaglio: Voltaggio in uscita e linearità	23
4.4. Telecamere del sistema di localizzazione del target: Qualità delle immagini acquisite dai detettori a pannello	24
4.5. Qualità dei tubi, generatori dei raggi X e delle radiografie in vivo	27
5. GUIDA MEDIATE IMMAGINI	29
5.1. Descrizione dell'algoritmo di fusione delle immagini	32
5.2. Sistema di localizzazione tramite fiducial	32
5.3. Sistema di localizzazione: 6D SKULL	34
5.4. Sistema di localizzazione: Xsight spinale	37
5.4.1. Miglioramento delle immagini	38
5.4.2. Regione di interesse (ROI)	39
5.4.3. Registrazione dell'immagine e localizzazione tridimensionale del tumore	39
2.1. Sistema di localizzazione: Xsight polmonare	42
6. VANTAGGI E SVANTAGGI DEL SISTEMA CYBERKNIFE®	47
7. CONCLUSIONI	49



# 1. INTRODUZIONE

La radioterapia insieme alla chirurgia e alla chemioterapia, rappresentano i trattamenti più diffusi utilizzati per la cura di pazienti affetti da tumore.

La radioterapia è una tecnica che utilizza radiazioni ionizzate per intervenire sui tumori e su altri tipi di lesioni con intento ablativo ed in maniera non invasiva.

Le radiazioni ionizzante sono generate da materiali radioattivi o da particolari apparecchiature quali gli acceleratori lineari (LINAC). L'alta energia contenuta nelle radiazioni ionizzate è indirizzata sotto forma di fasci verso il bersaglio da colpire, il tumore, in modo che le cellule (neoplastiche o mal formative) vengano danneggiate o distrutte.

Questo tipo di metodologia per la cura dei tumori nasce negli anni 50, con le prime apparecchiature per la radioterapia, in seguito negli anni 60-70, questa tecnica terapeutica si è sviluppata con l'introduzione degli acceleratori lineari.

La radiocirurgia, chiamata anche radioterapia stereotassica SRS, viene introdotta inizialmente come tecnica chirurgica per trattare lesioni cerebrali dai contorni ben definiti con un'energia di radiazione ad elevata intensità e focalizzazione.

Solamente nel 1967 il neurochirurgo Lars Laxsell, insieme ai suoi collaboratori, hanno sviluppato il primo apparato specificatamente disegnato per il trattamento radiocirurgico di bersagli intracranici con l'intento di evitare i rischi legati alla craniotomia. Negli anni 80 vengono adoperati gli acceleratori lineari, già utilizzati in radioterapia, per effettuare trattamenti di radiocirurgia.

Diversi fattori caratterizzano e differenziano la tecnica radiochirurgica da quella radioterapica:

infatti l'intento ablativo del primo richiede l'utilizzo di elevate dosi di radiazione in una singola seduta di trattamento o in poche sedute (2-5 frazioni), mentre nella radioterapia vengono praticate un numero elevato di sedute: possono arrivare anche a 30-40 frazioni a seconda delle varie patologie. In ciascuna seduta viene somministrata al paziente una bassa dose di radiazione, in modo da non creare tossicità per i tessuti sani circostanti inevitabilmente colpiti. Per evitare che le elevate dosi possano essere dannose per i tessuti sani che circondano il sito di trattamento è necessaria una precisa definizione spaziale del bersaglio e l'immediata caduta di dose ai bordi dello stesso, inoltre è fondamentale la precisione con cui la dose viene indirizzata sulla lesione in modo da ottenere l'effetto desiderato senza arrecare danni ai tessuti sani.

L'efficacia di un trattamento radioterapico risulta dalla capacità di somministrare dose adeguate al tessuto malato e di ridurre al minimo l'irradiazione nei tessuti sani adiacenti.

L'accuratezza del trattamento è stata inizialmente, ed in molti casi tutt'oggi garantita, dall'utilizzo del casco stereotassico (**Fig. 1**) un casco metallico fissato alla testa del paziente per impedirne i movimenti e fornire un riferimento univoco per la localizzazione del bersaglio da trattare.



**Fig 1 Casco stereotassico**

L'evoluzione tecnologica e l'utilizzo congiunto dei computer e delle immagini radiologiche permette oggi di ottenere un'adeguata

accuratezza di trattamento anche senza l'ausilio del casco. Inoltre ha permesso di estendere l'applicazione della radiocirurgia anche al resto del corpo e persino a tumori che possono cambiare la loro locazione in base al respiro.

Tra i sistemi radiochirurgici attualmente utilizzati il Cyberknife® rappresenta una rivoluzione per la cura dei tumori; questo strumento è costituito da un acceleratore lineare miniaturizzato posto su un braccio robotico.

Il sistema Cyberknife® è in grado di muovere con sei gradi di libertà nello spazio l'acceleratore lineare (LINAC) su di esso montato, permettendo di posizionarlo in 130 punti differenti intorno al paziente. Inoltre è possibile indirizzare il fascio in 12 diverse direzioni, per un totale di 1560 fasci orientati in maniera diversa.

Questo sistema radiochirurgico è in grado di somministrare alte dosi di radiazioni riuscendo a raggiungere qualsiasi punto anatomico con precisione sub-millimetrica. L'alta accuratezza è dovuta al sistema di guida mediate immagini, alla tecnologia robotica e al tracking dinamico per bersagli che si muovono con il respiro. L'utilizzo di queste tecniche permettono anche al sistema Cyberknife® di colpire la lesione con elevate dosi e di salvaguardare gli organi critici circostanti, cioè quelle zone che potrebbero subire danni irreversibili a causa del trattamento, e i tessuti sani. In questo modo è stato possibile operare non solo lesioni intracraniche ma anche in aree cliniche critiche come i polmoni, la spina dorsale, il fegato, il pancreas e la prostata. Inoltre rappresenta una valida e consolidata alternativa a tecniche di

irradiazione stereotassica eseguite su pazienti affetti da tumore cerebrale e della colonna senza l'ausilio di sistemi di immobilizzazione invasivi.



## 2. BLOCCHI COSTITUTIVI PRINCIPALI

### 2.1. BRACCIO ROBOTICO

L'utilizzo di robot in medicina può presentare notevoli vantaggi come l'elevata accuratezza geometrica, la stabilità e il poter applicare ad essi anche carichi notevoli, come centinaia di chilogrammi. Inoltre hanno il grosso vantaggio di prestarsi a manipolazioni su scale diverse anche micro in sistemi mini invasivi. Essi sono molto più facili da sterilizzare e quindi provocano minor problemi di infezioni al paziente ed infine hanno la possibilità di essere controllati con sensori di diversa natura (chimici, ottici, acustici, ecc.).

I sistemi robotici sono resistenti alle radiazioni infatti vengono spesso utilizzati in campo radiologico come per l'*Image-guided robotic surgery*.

La chirurgia robotica può essere suddivisa in tre livelli di autonomia:

- *nessun livello di autonomia*: cioè sono dispositivi passivi, dove il chirurgo controlla tramite una consolle il movimento dei manipolatori (chirurgia mini invasiva).

Un esempio di robotica medica con nessun livello di autonomia è l'*Endoscopic Holders*, questo dispositivo mantiene l'endoscopio nella posizione corretta e viene controllato per ottenere viste diverse con differenti comandi.

- *autonomia parziale*: il dispositivo impone vincoli meccanici che incrementano accuratezza e sicurezza ( come i *Stabilizzatori Meccanici* ).
- *autonomia completa*: il dispositivo realizza un piano preoperatorio senza intervento umano.

Il sistema Cyberknife® è stato realizzato da John R. Adler un professore di neurochirurgia all'università di Stanford che nel 1991 ha fondato l'Accuray, l'azienda produttrice dello strumento stesso.

Il Cyberknife® è uno strumento robotico ad autonomia completa e gli elementi principali che lo costituiscono sono: un braccio robotico e un acceleratore lineare (LINAC). Queste componenti hanno subito continue migliorie rispetto ai primi sistemi sviluppati negli anni 90.

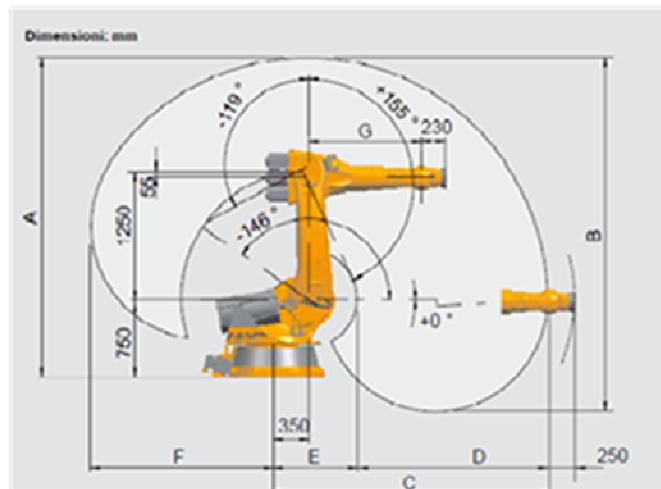
Il braccio meccanico utilizzato è un manipolatore meccanico seriale, classico robot industriale dotato di un'autonomia completa infatti esso non necessita di nessun intervento umano.

I primi Cyberknife® utilizzavano un braccio fabbricato da un'azienda giapponese la *FANUC robotics* [s1], i nuovi sistemi invece utilizzano un braccio industriale il KR 240 prodotto da un'azienda tedesca la *KUKA* [s2] (Fig. 2). Il KR 240 è in grado di muoversi con sei gradi di libertà nello spazio. La mobilità del robot è simile a quella di un braccio umano infatti ha 6 assi di rotazione (Fig. 3a) che gli permette di posizionare il LINAC, acceleratore lineare su di esso montato, in circa 130 posizioni diverse intorno al paziente (Fig.3b).



Fig. 2 KR 240

Grazie alle molteplici rotazioni che il braccio meccanico è in grado di effettuare ha permesso di colpire il bersaglio in modo più efficace in differenti direzioni in modo da colpire tutto il tessuto malato e permettendo di trattare tutta l'area del tessuto lesionato.



**Fig.3a** Assi di rotazioni del KR 240



**Fig. 3b** Possibili orientamenti del fascio

Questo braccio può sopportare al massimo un peso di 180 kg e ne pesa circa 1285 kg, ha un raggio d'azione massimo di 3101 mm e deve essere montato a terra.

### 2.1.1. ACCURATEZZA DEL MANIPOLATORE MECCANICO:

Un ciclo di trattamento si basa sulla determinazione di un insieme di nodi, che corrisponde ad un punto spaziale in cui il manipolatore si posiziona per emettere un fascio generato dall'acceleratore lineare LINAC in modo tale che colpisca il bersaglio. Il nodo è identificato tramite delle coordinate cartesiane nello spazio riferite al bersaglio. A seconda del nodo da raggiungere, stabiliti in fase di pianificazione, il braccio robotico percorre traiettorie differenti ponendosi a distanze diverse dal bersaglio, che possono essere: 650 mm, 800 mm o 1000 mm.

Il robot è inizialmente calibrato per dirigere il fascio da uno specifico nodo ad uno specifico punto chiamato centro di imaging, che è fisicamente rappresentato da un cristallo fotosensibile posto sul pavimento e chiamato *isopost*.

La precisione del manipolatore meccanico è valutato imponendo al braccio di attraversare tutti i nodi prestabiliti e determinando la direzione del fascio in ogni punto che circonda l'isopost. L'asse centrale e la direzione di puntamento sono determinati da un *laser* di diametro di 1 mm.

Il laser che colpisce l'isopost è diretto da una fibra ottica a un diodo sensibile alla luce ed infine il segnale generato viene amplificato e monitorato. Tanto più il laser colpisce il centro del cristallo tanto più grande sarà l'ampiezza del segnale generato dal diodo.

Le coordinate del manipolatore che corrispondono al segnale con ampiezza massima vengono memorizzati e successivamente confrontati con i segnali di calibrazione.

L'accuratezza del manipolatore meccanico può essere espresso come l'errore radiale,  $dr_i$ , del nodo con le coordinate ottenute durante la valutazione rispetto a quelle di calibrazione:

$$dr_i = \sqrt{dx_i^2 + dy_i^2 + dz_i^2}$$

Il massimo spostamento radiale,  $dr_{max}$ , e lo spostamento radiale medio,  $\overline{dr}$ , sono registrati per ciascun percorso di trattamento disponibile.

L'errore accettabile per la calibrazione del robot KUKA è di 0,5 mm; come mostra la **Tabella 1** l'errore medio radiale sullo spostamento del manipolatore è di circa 0,1 mm, mentre l'errore massimo non è mai superiore allo 0,29 mm considerando anche percorsi differenti. Questi valori sono inferiori allo 0,5 mm di conseguenza il robot è considerato calibrato.

**Tabella 1** Errore sulla spostamento massimo e medio per qualsiasi percorso di trattamento

Treatment path	No. of nodes	$\overline{dr}$ (mm)	$dr_{max}$ (mm)
Head path 1	124	$0.10 \pm 0.04$	0.24
Head path 2	72	$0.08 \pm 0.04$	0.24
Head path 3	127	$0.10 \pm 0.04$	0.25
Head path 4	138	$0.11 \pm 0.05$	0.27
Body path 1	108	$0.08 \pm 0.04$	0.24
Body path 2	68	$0.08 \pm 0.05$	0.20
Body path 3	111	$0.10 \pm 0.05$	0.29

## 2.2. ACCELERATORE LINEARE LINAC

L'acceleratore lineare del sistema Cyberknife® possiede la particolare caratteristica di essere leggero e compatto, ciò gli permette di essere manovrato dal braccio robotico KR 240. Il LINAC emette raggi X con un'energia di 6 MV e con una capacità di trasportare 1000 cGy (Gy è l'unità di misura del SI che determina la quantità di dose di radiazione assorbita). Il Gray equivale all'assorbimento di un joule di energia per kilogrammo di materia di radiazioni ogni minuto.

L'acceleratore lineare è dotato di dodici collimatori secondari fissi, chiamati anche coni, realizzati in tungsteno; questi sono intercambiabili e permettono di ottenere fasci a sezione circolare, producendo radiazioni ionizzanti con un diametro da 5 mm a 60 mm

**Tabella2.**

**Tabella 2** Caratteristiche dei collimatori fissi utilizzati dal sistema Cyberknife

Characteristic	Description
Field diameter	5, 7.5, 10, 12.5, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 50, 60 mm
Source to distal surface distance	400 mm
Thickness	70–87 mm
Material	Tungsten (high purity alloy)
Transmission	< 1% at all points of central axis of unblocked 60 mm field
Internal bore geometry	Straight for 5 and 7.5 mm, divergent for all others

Nella 49<sup>a</sup> riunione annuale della *American Society of Radiation Oncology* (ASTRO) sono stati lanciati dei prodotti per migliorare i tempi di trattamento e la flessibilità nella consegna delle radiazioni [s3]. In questo convegno è stato presentato *IRIS™*, un collimatore a diametro variabile che ha permesso di definire la quantità, cioè la dose di radiazione senza preoccuparsi della dimensione del cono. La caratteristica della variazione automatica nell'apertura del cono ha permesso di non dover sostituire il collimatore per modificare il diametro durante il trattamento come avveniva in passato e ha permesso di diminuire notevolmente la dose emessa raggiungendo il 60% in meno rispetto all'utilizzo di quelli fissi [b1].

Gli obiettivi della progettazione ad alto livello per la realizzazione del collimatore *IRIS™* sono stati [b2]:

- i campi di radiazioni devono essere il più possibile circolari e la gamma di dimensione dei campi deve corrispondere a quelle disponibili con i collimatori fissi.
- la trasmissione di radiazione deve essere maggiore rispetto a quelli fissi
- la posizione del campo deve essere riproducibile
- il dispositivo non deve ridurre l'area di lavoro intorno al paziente rispetto ai collimatori fissi
- il peso aggiuntivo non dovrebbe degradare la precisione di allineamento del manipolatore robotico

Un'importante proprietà di questo nuovo tipo di collimatore è di poter modulare il fascio durante il trattamento ed è inoltre possibile ridurre i tempi di cura non dovendo

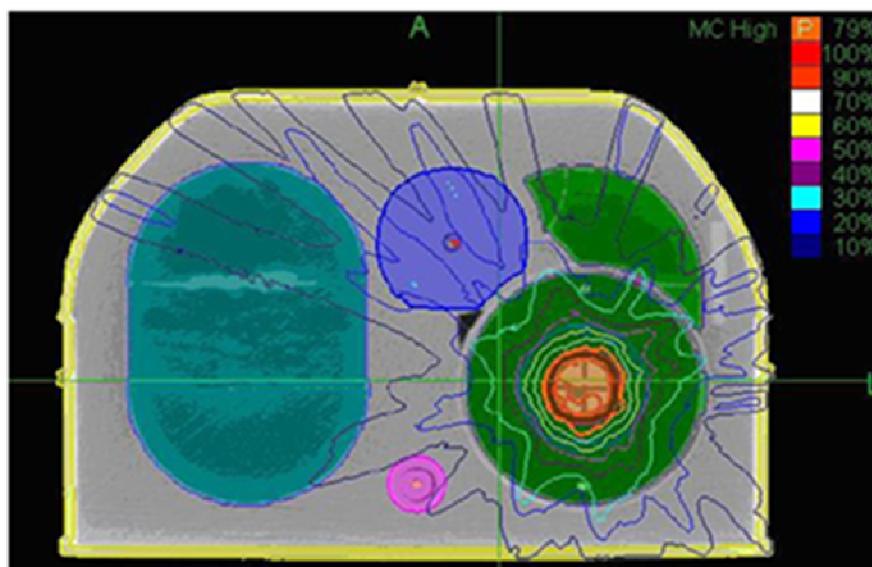
necessariamente bloccare la terapia per sostituire il cono. Il collimatore *IRIS™* ha reso anche possibile un unico passaggio con il Cyberknife® in caso di trattamenti multipli.

Solamente nel 2006 con il lancio de *sistema CyberKnife® Xchange™ Robotic Changer*, il processo del cambiamento dei collimatori è diventato automatico eliminando così la necessità di dover rientrare nella sala del trattamento per modificare il diametro o il collimatore stesso, riducendo al minimo i tempi di cura.

La dimensione del fascio, quindi la scelta del corretto cono da usare, viene fatta manualmente durante la pianificazione del trattamento.

Nonostante l'elevata capacità di *targeting* del sistema Cyberknife®, fino a poco tempo fa venivano utilizzati dei semplici algoritmi basati sulla correzione della lunghezza del cammino tracciato dai raggi X per stabilire la quantità di dosaggio da emettere. Questo algoritmo è più che sufficiente se si deve calcolare la dose in un tessuto omogeneo, come il cervello, ma in tessuti con un'eterogeneità molto più elevata, come il tessuto polmonare sono necessarie delle correzioni per poter determinare con maggior precisione il dosaggio da emettere [b3].

Per superare queste difficoltà l'algoritmo basato sulla correzione del cammino è stato soppiantato dall'algoritmo *Monte Carlo* Fig.4. Nel momento in cui si decide di utilizzare il collimatore *IRIS™* per il trattamento la pianificazione del dosaggio avviene esclusivamente con questo algoritmo.



**Fig. 4** Schermata di una pianificazione di dose con il Monte Carlo

L'algoritmo *Monte Carlo* utilizza due diversi parametri:

- uno acquisito da misurazioni cliniche
- l'altro invece ricavato da fattori d'uscita del collimatore stesso;

il problema dell'eterogeneità dei tessuti è stato risolto effettuando calcoli probabilistici tra l'interazione delle particelle con le successive deposizioni di dosaggio.

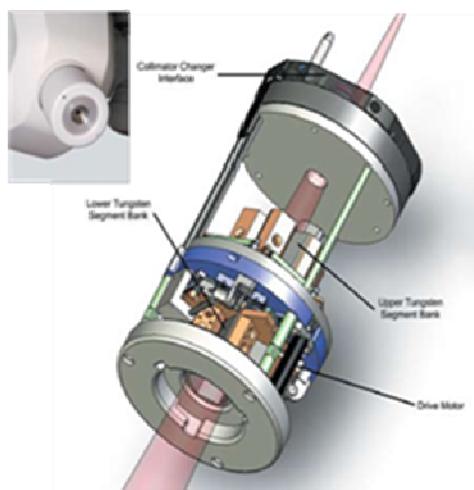
Ci possono essere differenze significative tra i due algoritmi soprattutto se si considerano tessuti eterogenei, questo a causa della tendenza che ha l'algoritmo ray-tracing di sovrastimare la dose con cui colpire il bersaglio in tessuti come il polmone. L'entità di sopravvalutazione è influenzata dalla locazione del tumore stesso e dalla quantità di tessuto eterogeneo contenuto nel volume di destinazione. L'introduzione dell'algoritmo *Monte Carlo* ha portato una diminuzione del target di copertura di circa il 2,8% rispetto ai vecchi algoritmi **[b3]**.

Un altro importante vantaggio che ha apportato l'applicazione dell'algoritmo *Monte Carlo* al trattamento è stato per il calcolo della dose infatti ha permesso di trasmettere i risultati in pochi minuti a differenza dei vecchi sistemi che richiedevano alcune ore.

L'apertura del collimatore *IRIS™* è controllato da un *Linear Variable Differential Transformer*. (LVDT) inoltre sono presenti degli switch che controllano la posizione completamente aperta e quella completamente chiusa del cono e permettono, durante le fasi di trattamento, di mantenere l'apertura stabile nel tempo. Prima di ogni frazione il collimatore *IRIS™* si sposta nei due limiti di apertura e il LVDT li compara con quelli registrati durante l'apertura per la calibrazione. Il trattamento può iniziare solamente se e solo se tra i due valori, quelli attuali e quelli di calibrazione concordano con una tollerabilità di 0,1 mm **[b2]**. Questo permette di ottenere una sicurezza e un'accuratezza maggiore per il trattamento e una costante monitoraggio prima di ogni frazione; in caso di esito negativo il trattamento viene immediatamente interrotto.

## 2.2.1. STRUTTURA DEL COLLIMATORE IRIS™

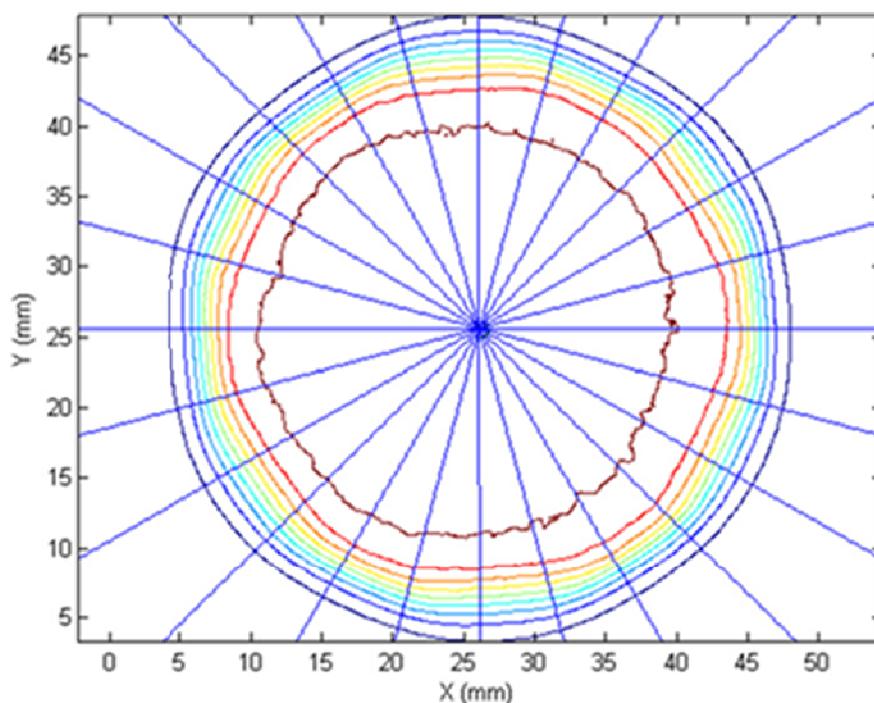
Il collimatore IRIS™ è formato da dodici segmenti di forma prismatica alti 60 mm, realizzati con una lega di rame e tungsteno, che permettono di modellare il fascio di radiazioni. Questi segmenti prismatici sono suddivisi in due banche da sei, il primo è posizionato all'ingresso del fascio che attraversa il collimatore, ed è chiamato banca superiore il secondo all'uscita e viene chiamato banca inferiore **Fig.5**, queste due banche sono ruotate tra di loro di 30°. Questi segmenti sono attaccati ad un cuscinetto che vincola i



**Fig. 5** Collimatore IRIS™

movimenti dei segmenti, infatti a causa di questo i segmenti non possono ruotare ma traslano in modo tale da restringere l'apertura dove viene emesso il fascio modificando di conseguenza il suo diametro. L'apertura del collimatore IRIS™ è misurata tramite un trasduttore induttivo LVDT, noto anche come *Linear Variable Differential Transformer*. Questi sono stati scelti grazie alla loro accuratezza e precisione, sono realizzati mediante un tubo costituito da tre avvolgimenti disposti lungo lo stesso asse e con all'interno un nucleo cilindrico ferromagnetico mobile normalmente caratterizzato da un'elevata permeabilità magnetica [b2].

Il collimatore IRIS™ produce un fascio di isodose che può essere approssimato con una sezione circolare, è stato possibile verificarlo esponendo una pellicola a SFD 800 mm ad una distanza di 15, 100 e 200 mm **Fig.6**, questa caratteristica non è possibile ottenerla utilizzando collimatori fissi.



**Fig.6** Profili di dosaggio per il collimatore IRIS™ di diametro 40mm

I collimatori fissi presentavano anche un problema che riguardava la pianificazione, infatti bisognava scegliere manualmente il collimatore corretto tra i 12 disponibili considerando il campo che si doveva colpire. Con l' *IRIS™* questo non accade infatti in questo collimatore sono presenti tutti e 12 le taglie, in questo modo è stato possibile limitare gli errori sulla scelta e ha reso possibile produrre una piano di trattamento più preciso.

### 3. PIANIFICAZIONE

Nella 49ª riunione annuale della *American Society of Radiation Oncology* (ASTRO) è stato presentato un software per la pianificazione del trattamento il *Multiplan® System*.

Il *Multiplan® System* è un software di *treatment planning* appositamente realizzato per la radiocirurgia; esso permette di creare dei piani di cura con un'eccellente conformabilità e copertura del target con un repentino gradiente di dose.

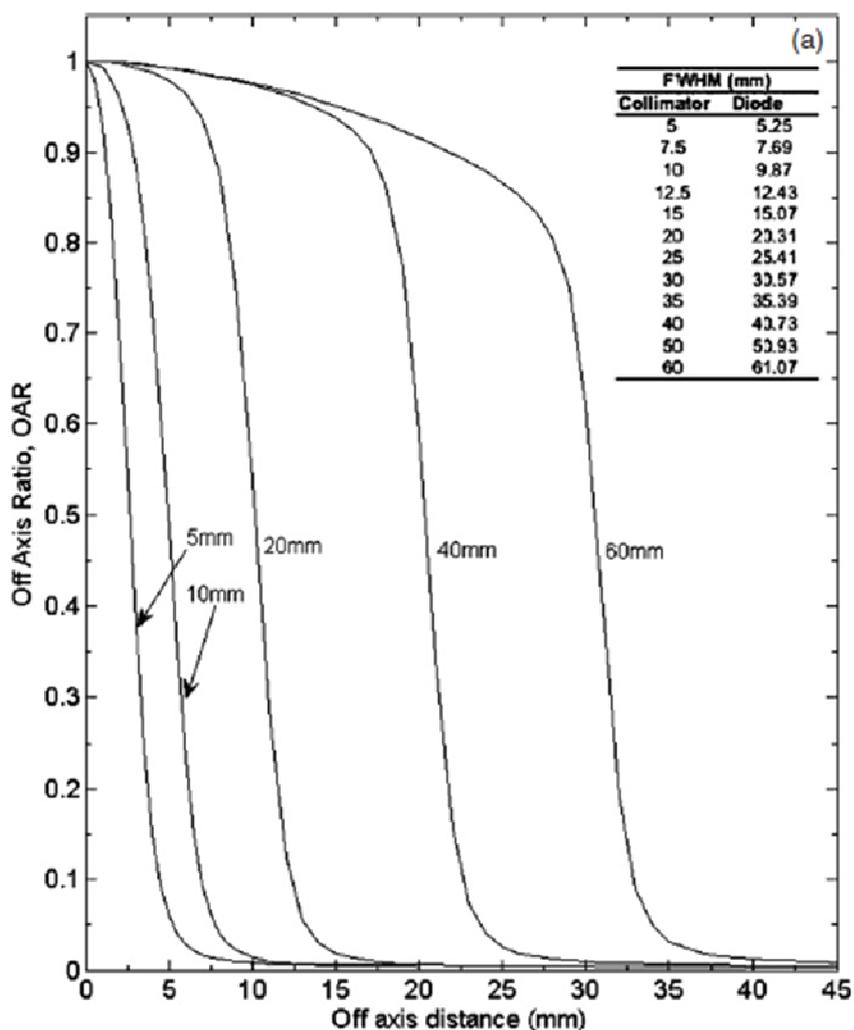
Questa tecnologia consente agli operatori di creare un piano di trattamento imponendo delle priorità sui target da colpire e permettendo la massima ottimizzazione del trattamento stesso nel più breve tempo possibile.

Il sistema di pianificazione comprende un software per la fusione di immagini, un modulo di contornamento automatico e manuale del bersaglio e degli organi a rischio, cioè quegli organi che potrebbero subire dei danni irreversibili a causa della cura, tramite il software *AutoSegmentation™*. Con questo programma è possibile generare in maniera automatica i contorni di organi come retto, vescica e testa del femore utilizzando le informazioni acquisite con la TAC e la RM.

Grazie alla possibilità di indentificare gli organi che potrebbero subire dei danni a causa del trattamento è stato possibile rendere più sicura la radioterapia riducendo notevolmente gli effetti collaterali, grazie appunto al tentativo di salvaguardare le zone che non necessitano del trattamento. Inoltre con questo sistema è possibile anche confrontare e sommare differenti piani ed avere strumenti avanzati di valutazione.

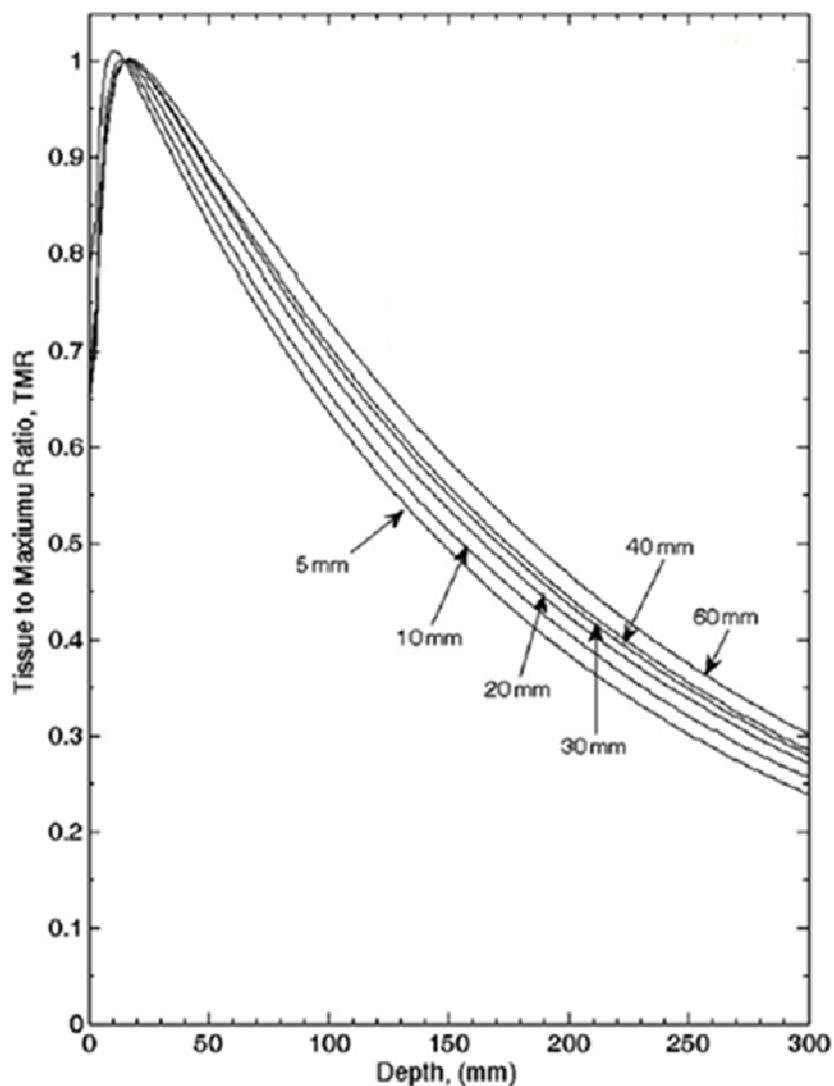
Il sistema *Multiplan®* permette di creare il piano di cura automaticamente utilizzando modalità di immagini multimodali tra cui TAC, RM, PET e Angiografia rotazionale 3D, da queste immagini il sistema riesce ad ottenere informazioni sulla geometria del tessuto.

La pianificazione avviene in maniera automatica perché il *Multiplan® System* ha tutte le informazioni sul fascio come i suoi profili ad una profondità di 15 mm considerando collimatori con il diametro che varia dai 5mm ai 60mm. I profili rappresentati in **Fig.7**, mostrano gradienti di dose ripidi e regioni appiattite, assenti in caso di collimatori di piccole dimensioni [b4].



**Fig.7** Gradienti di dose per diametri di 5mm, 10mm, 20mm, 40mm e 60mm

Per ottenere una pianificazione automatica il sistema acquisisce anche le curve *TMR* (*Tissue to Maximum Ratio*) misurate in acqua, che consiste nel rapporto tra la dose presente ad una profondità  $d$  in uno specifico campo e il dosaggio presente ad una profondità  $d_m$  per lo stesso campo. Queste curve vengono rappresentate per tutti i diametri dei collimatori e le profondità considerate variano dai 0mm ai 300mm. Il comportamento ben noto di attenuazione di un fascio ad elevata energia rispetto al diametro dei collimatori può essere notato confrontando curve con TMR per diametri del collimatore maggiori; inoltre si notano delle notevoli differenze anche spostandosi a valori leggermente differenti di profondità vedi **Fig.8**.



**Fig. 8** TMR in funzione della profondità per valori differenti di diametro del collimatore

Con il *Multiplan® System* è possibile anche effettuare una fusione delle immagini acquisite o generate per la pianificazione, considerando solo una zona particolare dell'anatomia fino a quattro diversi set di immagini, in questo modo è stato reso possibile creare in modo efficiente e facile anche i più complessi piani di trattamento.

I piani di trattamento vengono generati in maniera completamente automatica, una volta definiti dall'utilizzatore gli obiettivi clinici e le strutture critiche come gli organi vicini, i risultati finali vengono presentati all'operatore per la verifica finale.

Nel sistema di pianificazione del Cyberknife® è presente anche un sistema di pianificazione di trattamento in 4D che considera il movimento e la deformazione dei tessuti adiacenti e delle strutture critiche. Il sistema di pianificazione ed ottimizzazione del trattamento in 4D è utile se si è in presenza di tumori al polmone che in base all'atto respiratorio si potrebbe spostare o in qualsiasi altro organo che, con il passare del tempo, potrebbe modificare la sua conformazione per volume e area. Una buona pianificazione permette di migliorare notevolmente l'efficacia del trattamento e di rendere la cura più mirata consentendo di colpire i tessuti sani il meno possibile.

I fattori che l'utilizzatore necessita per poter effettuare una buona pianificazione vengono acquisiti tramite la tomografia computerizzata (TC), se si considerano malformazioni artero venose è importante ottenere informazioni fisico-geometriche ma anche delineare in maniera precisa il nidus, ottenibile tramite indagini angiografiche. Queste solitamente sono ottenute da una coppia di radiogrammi tra loro ortogonali sui quali lo spazio di coordinate è individuato dall'immagine di localizzatori radio opachi solidali al casco stereotassico. La natura bidimensionale dell'angiografia e quella tridimensionale della TC impediscono il loro impiego simultaneo, sia come sovrapposizione diretta delle immagini sia come co-registrazione allo scopo di riferire un punto in entrambi gli studi al medesimo spazio di coordinate [b5].

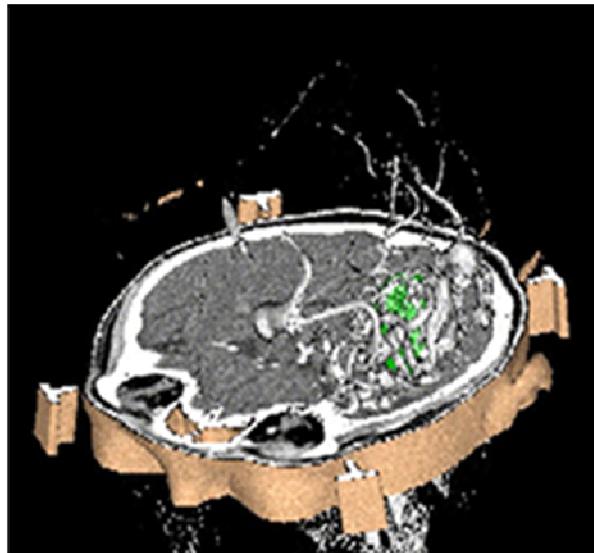
La recente introduzione dell'angiografia rotazionale tridimensionale (3DRA) ha permesso di disporre di dati di natura tomografica co-registrabili in linea di principio, a dati TC.

Tramite una post elaborazione si correggere le distorsioni spaziali tipiche delle indagini angiografiche e si ricostruisce il volume in una serie di *slice*. In tal caso il volume ricostruito è un cilindro di 17 cm di diametro e 17 cm di altezza.

Il limitato volume ricostruito dalla 3DA e la diversa natura dei dati acquisiti dalla TC impongono dei vincoli al metodo di co-registrazione. Alle immagini angiografiche è applicata una trasformazione affine a dodici parametri, che permette di effettuare roto-traslazioni rigide combinate a deformazioni lineari (*scaling*) e deformazioni angolari (*shear*) in tre direzioni ortogonali. E' stato sviluppato un algoritmo in Matlab che integra le eventuali operazioni di pre-processing con la co-registrazione e le operazioni di post-processing necessarie a rendere le immagini leggibili da diversi sistemi di treatment planning come per il sistema di trattamento Cyberknife®.

Una volta co-registrate avviene una fusione e la ricostruzione tridimensionale per il treatment planning **Fig.9** questa procedura è necessaria per la pianificazione di un

trattamento con il Cyberknife® poiché la tecnica utilizzata senza frame non permette l'utilizzo d'immagini angiografiche bidimensionali.



**Fig. 9** Ricostruzione in 3D di un'immagine TC-3DA

E' stato valutato che la procedura di co-registrazione automatica, pur essendo possibile una manuale, offre un livello di accuratezza costante e permette di renderla indipendente dall'operatore [b5].



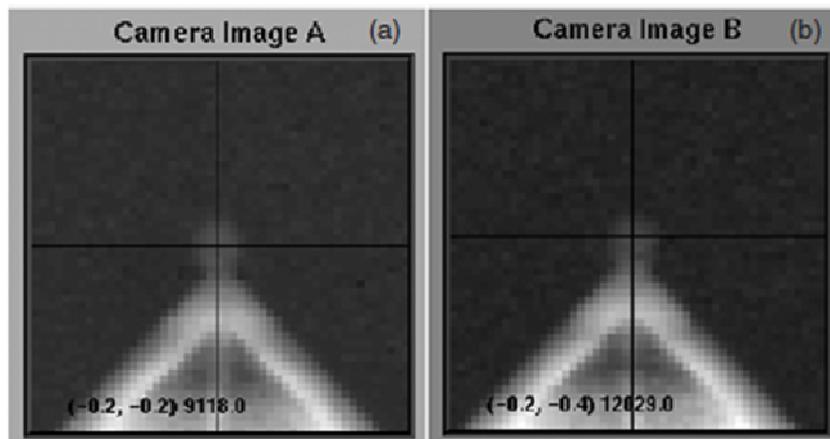
## 4. VALUTAZIONE DELLE PRESTAZIONI PER L'INDIVIDUAZIONE DEL TARGET

Per individuare il target da colpire è necessaria una particolare sala di trattamento. Questa stanza deve comprendere due sorgenti a raggi X disposte sul soffitto, due rivelatori che permettono di acquisire le radiografie in vivo e un lettino per il trattamento. Per poter localizzare i bersagli che si muovono nel tempo è necessaria una telecamera, disposta sul soffitto che rileva il colore dei led disposti sull'addome del paziente.

E' necessario valutare il funzionamento di queste componenti verificando l'allineamento delle telecamere, i tempi di esposizione e la tensione d'uscita.

### 4.1. VALUTAZIONE DELL'ALLINEAMENTO DELLE TELECAMERE:

Il controllo dell'allineamento delle telecamere viene valutata tramite il montaggio dell'isopost nel pavimento della sala dove avviene il trattamento. Nella Fig.10 è possibile vedere le immagini acquisite da entrambe le telecamere A e B con l'isopost montato sul pavimento.



**Fig. 10** Immagini a raggi X dell'isocristallo per definire il centro dell'immagine

Le coordinate del cristallo, proiettate su entrambi i piani delle immagini, deve coincidere con il pixel centrale con una tolleranza di  $\pm 1$  mm in entrambe le direzioni [b6].

Per quanto riguarda il Cyberknife® G4 le proiezioni dell'isopost coincidono con le coordinate (-0,2 mm ; -0,2 mm) per la camera A e (-0,2 mm ; -0,4 mm) per la camera B. I valori misurati delle coordinate sono inferiori a 1 mm di conseguenza l'allineamento del sistema di localizzazione del target sono accettabili [b6].

#### 4.2. SISTEMA DI LOCALIZZAZIONE DEL TARGET: ACCURATEZZA, PRECISIONE DEL VOLTAGGIO E DEI TEMPI D' ESPOSIZIONE

La coerenza del *Target Locating Subsystem* (TLS) si basa sulla qualità delle radiografie acquisite dalle telecamere e dipende dai generatori di raggi X.

I parametri di accuratezza, gli indicatori della precisione dei kilovoltage (kVp) ed i tempi di esposizione devono essere controllati periodicamente tramite il PTW.

Il PTW, un misuratore multifunzionale DIAVOLT UNIVERSAL T43014 PTW è stato utilizzato per misurare i parametri che determinano la prestazione del sistema di localizzazione per entrambi i generatori.

Questo strumento è progettato per misurare kV peak medi e massimi che corrispondono alla più alta energia istantanea attraverso un tubo a raggi X corrispondente alla massima energia dei raggi X emessi.

Inoltre permette di calcolare i tempi di propagazione per impianti come la tomografia computerizzata, la radiografia, la fluoroscopia e per applicazioni dentali. Il DIAVOLT ha un'uscita analogica e un oscilloscopio per valutare la forma d'onda di tensione.

Il controllo di qualità dei tubi a raggi X viene effettuato ponendo il misuratore multifunzionale al centro dell'immagine e di fronte al generatore da testare; vengono acquisite un insieme di misure per ogni generatore utilizzando valori nominali in kV all'interno di un intervallo dai 70 kV ai 120 kV di tensione e dai 20 ms ai 400 ms per il tempo di esposizione **Tabella 3**.

**Tabella 3** Accuratezza e precisione per tempi di esposizione fissati per i due generatori a raggi X

(ms)	Unit A		Unit B	
	Accuracy (%)	Precision (%)	Accuracy (%)	Precision (%)
20	3.50	0.84	4.00	0.83
35	2.29	0.48	2.29	0.48
50	1.33	0.11	1.93	0.11
100	0.60	0.17	0.70	0.17
150	0.40	0.12	0.60	0.11
200	0.35	0.09	0.40	0.09
300	0.20	0.06	0.32	0.08
400	0.14	0.01	0.20	0.04

Accuratezza e precisione sono due parametri differenti infatti il primo corrisponde alla deviazione del valore medio del set di misure sperimentali dal valore nominale, invece per precisione è definita come la deviazione di ogni singolo valore sperimentale dal valore medio dei dati sperimentali stessi [b5] e [b6].

In accordo con le specifiche e i protocolli di garanzia della qualità dei generatori di raggi X [b4] e [b7] la precisione per il voltaggio deve essere inferiore al 5%. La variazione dei tempi di esposizione deve essere inferiore al 10% rispetto ad ogni tempo di esposizione nominale inferiore ai 20 ms e inferiore al 5% per ogni tempo di esposizione maggiore di 20 ms. Infine la riproducibilità del voltaggio deve essere superiore del 95% per i valori appartenenti all'intervallo considerato [b7].

#### 4.3. SISTEMA A RAGGI X PER LA LOCALIZZAZIONE DEL BERSAGLIO: VOLTAGGIO IN USCITA E LINEARITA'

La linearità dei raggi X in uscita è misurata da un elettrometro diagnostico PTW-DIADOS ad elevata precisione, collegato a un detettore a stato solido PTW, il quale è posizionato in maniera isocentrica al tubo a raggi X da testare.

In impianti ordinari la radiazione d'uscita viene espressa in termini di mR e mAs

Vengono effettuate una serie di esposizioni con valori di tensione specifici dagli 80kV ai 120kV, mantenendo il tempo di esposizione costante a 100ms e chiamandolo mR viene misurato per tempi dai 5ms ai 30ms (mAs) la linearità è definita:

$$LINEARITA' = \frac{[mR/mAs]_{max} - [mR/mAs]_{min}}{[mR/mAs]_{max} + [mR/mAs]_{min}}$$

e dovrebbe essere inferiore al 10%.

La media dei raggi X in uscita, sui dati acquisiti per entrambi i tubi, è pari a 1.9 mR/mAs per 80Kv e di 1,8 mR/mAs per 100 kV ed infine 2,5 mR/mAs per 120 kV

**Tabella 4 [b4].**

PARAMETRI kV	MEDIA DEI RAGGI IN USCITA
80 kV	1,9 mR/mAs
100 kV	1,8mR/mAs
120 kV	2,5 mR/mAs

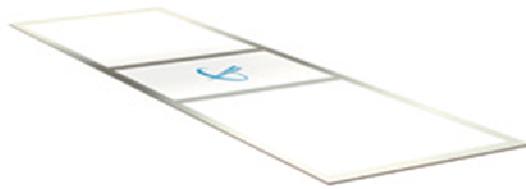
**Tabella 4** Valori medi dei raggi X in uscita.

La linearità dei raggi X in uscita è stata valutata inferiore al 6% per entrambi i tubi, questi valori appartengono al range imposto dalla radioterapia.

#### 4.4. TELECAMERE DEL SISTEMA DI LOCALIZZAZIONE DEL TARGET: QUALITA' DELLE IMMAGINE ACQUISITE DAI DETETTORI A PANNELLO

I detettori sono posti approssimativamente a 140 cm dall'isocentro e con un angolo di 45° dall'asse centrale del fascio di raggi X.

Le immagini radiografiche vengono acquisite e analizzate utilizzando questi pannelli digitali realizzati in silicio amorfo costituiti da una matrice 1024x1024 pixel con una dimensione di 0,4mm **Fig.11**.



**Fig.11** Detettori per l'acquisizione delle immagini

Nella prima radiografia acquisita gli oggetti proiettati soffrono di una distorsione geometrica a causa della disposizione dei generatori a raggi X e dei pannelli. Questo problema è dovuto al fatto che il fascio centrale dei raggi X colpisce le telecamere, disposte sul pavimento, con un angolo di 45°. Per risolvere questo problema è stato introdotto un software di compensazione che viene applicato prima che sia calcolata la posizione dell'oggetto nell'immagine; esso si basa sull'acquisizione della posizione del target effettuata dai detettori.

La qualità dell'immagine in termini di risoluzione spaziale e di distorsione geometrica delle immagini radiologiche acquisite vengono testate con l'ETR-1 (Scanditronix, Wellehöfer Germania), questo viene posto in maniera isocentrica al generatore da testare.

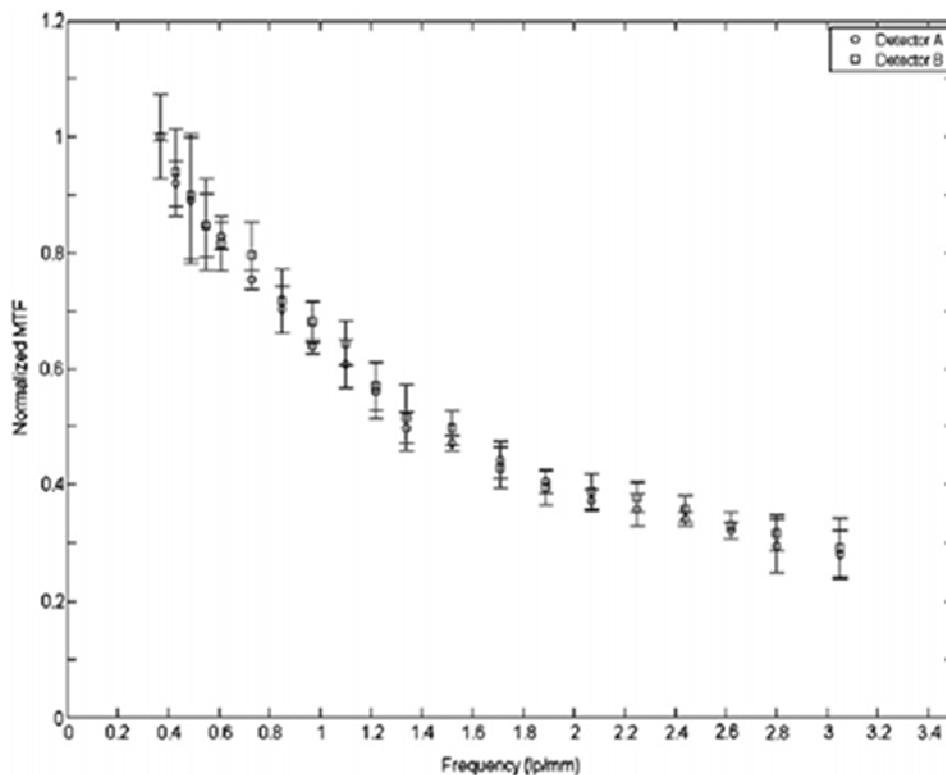
Le radiografie vengono acquisite utilizzando parametri clinici specifici (ad esempio 120kV, 100mA e 0,1 s) in seguito viene valutato il *Tagged Image File Format* (TIFF).

Il TIFF è un tipo di formato per le immagini di tipo raster, dove l'immagine viene visto come una scacchiera e ad ogni elemento, chiamato pixel, viene associato un specifico colore. Il formato TIFF permette una notevole flessibilità e viene ampiamente utilizzato per far comunicare più macchine che hanno la stessa calibratura.

La distorsione geometrica delle immagini acquisite viene analizzata tramite una griglia a modello generata dall'ETR-1 costituita da segni ortogonali e diagonali.

La risoluzione spaziale di entrambi i detettori è stata valutata in termini di *MODULATION TRANSFER FUNCTION* MTF, chiamata anche come risposta di frequenza spaziale, è calcolata utilizzando la corrispondente funzione dell'ETR e la frequenza critica, che corrisponde al 50% del valore della funzione MTF. Nella **Fig. 12** è rappresentato il valore del MTF per entrambe le telecamere calcolata usando la linea di modello del ETR-1 per un range di valori che vanno dallo 0,6 lp/mm a 4

lp/mm. L'unità di misura *lp/mm* corrisponde all'unità per la risoluzione di un'immagine e corrisponde a coppie di linee per millimetro [b4].



**Fig. 12** Valore del MTF rispetto alla TLS di entrambe le telecamere

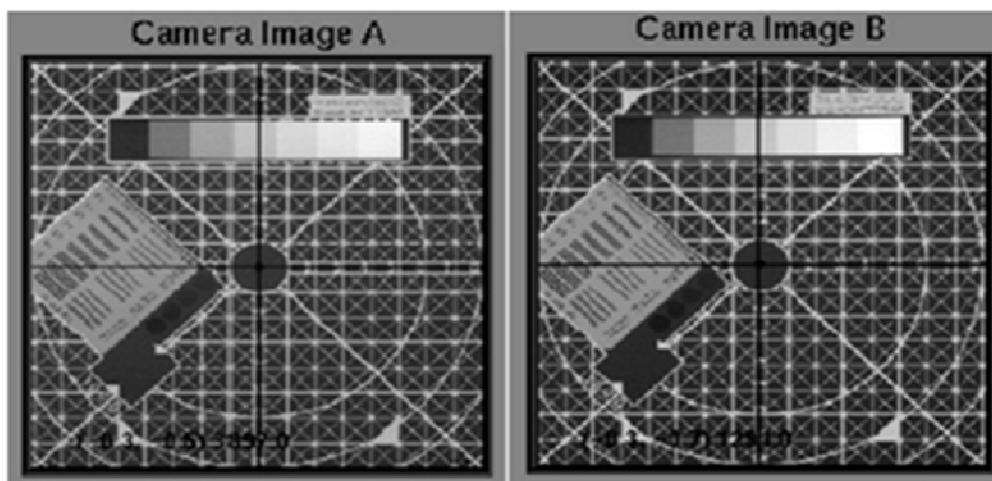
I risultati denotano una simile MTF per entrambi i detettori, inoltre è possibile calcolare una frequenza critica a valori di circa  $1,3 \text{ lp mm}^{-1}$  e  $1,5 \text{ lp mm}^{-1}$  rispettivamente per la telecamera A e B [b4].

La risoluzione spaziale risulta accettabile per l'acquisizione dell'immagine permettendo di calcolare la posizione del bersaglio con sufficiente precisione.

La risoluzione spaziale dipende anche dalla precisione del TLS (Target Locating Subsystem), la sua accuratezza è stata valutata nel determinare le traslazioni e le rotazioni relative ed è pari, rispettivamente a  $0,2 \text{ mm}$  e  $0,2^\circ$  con una precisione dello  $0,3\%$  per i metodi di localizzazione utilizzati dal Cyberknife®.

Nella **Fig.13** sono mostrate le immagini acquisite dal ETR-1 per entrambe le telecamere per il Cyberknife®-G4. Ad una prima analisi delle radiografie acquisite si

nota un'eccellente rappresentazione delle caratteristiche del ETR senza alcuna evidente distorsione geometrica.



**Fig.13** Radiografie prodotte dallo strumento di test ETR, rispettivamente con la telecamera A e B

Questi risultati indicano che il monitoraggio del target durante tutta la sessione di trattamento avviene con un'accuratezza maggiore dello 0,2mm usando metodi come il 6D SKULL per lesioni craniche, Xsight per lesioni spinali e il monitoraggio tramite fiducial per lesioni al tessuto molle.

#### **4.5. QUALITA' DEI TUBI, GENERATORI DI RAGGI X E DELLE RADIOGRAFIE IN VIVO**

I parametri di qualità che vengono valutati per poter determinare la qualità di un tubo che genera raggi X **Fig.14** sono: l'accuratezza, il tempo di esposizione ed infine la precisione.



**Fig. 14** Sorgente Raggi X

L'accuratezza dei due tubi che generano i raggi X viene valutata separatamente e si è rilevato che per il tubo A è pari all'8,6% e per il tubo B è pari al 6,9% ottenuti per una tensione di 80 kV; aumentando la tensione con cui viene valutata si è notato un brusco decadimento, considerando un valore di tensione di 120kV infatti si ottiene un'accuratezza del 0,4% per il tubo A e 0,2% per il tubo B **[b6]**.

Anche l'accuratezza dei tempi d'esposizione varia in maniera inversa rispetto al tempo considerato: imponendo un tempo di 50ms il tubo A ha un'accuratezza del 1,3% per quello B invece 1,9%; questi valori decrescono se viene aumentato il tempo infatti per 400ms i due tubi rispettivamente hanno un'accuratezza del 0,2% e 0,3%**[b6]**.

I valori di precisione e il tempo di esposizione invece sono al di sotto del 0,2% e 0,3% rispettivamente per il tubo A e B **[b6]**.

## 5. GUIDA MEDIANTE IMMAGINI

Il sistema Cyberknife® si differenzia dai classici trattamenti di radiocirurgia stereotassica per il sistema di guida mediante immagini, tramite questo sistema è possibile individuare la posizione del bersaglio durante l'intero trattamento prendendo come riferimento l'anatomia del paziente. Tramite questo sistema inoltre è possibile visualizzare l'anatomia del paziente immediatamente prima di somministrare la dose, ottenendo quindi in tempo reale una precisa conoscenza della localizzazione del bersaglio. Questa tecnica è definita *Radioterapia guidata dalle immagini IGRT* ed ha il potenziale di assicurare per ciascuna frazione la posizione del target, relativa ad alcuni punti di riferimento, sia la stessa del piano di trattamento accettato. Ciò ha comportato un'ulteriore riduzione dei margini di errore per il posizionamento (geographical misses) e un aumento totale della dose al volume totale del bersaglio.

Tutte le tecniche di *Radioterapia Guidata dalle immagini* necessitano di un'acquisizione continua di immagini pre-trattamento. Per questo motivo il sistema di guida mediante immagine necessita di due tubi radiogeni che producono raggi X diagnostici e due relativi detettori o rivelatori di immagini digitali. Durante il trattamento vengono prodotte istantaneamente delle coppie di radiografie che permettono di vedere l'anatomia del paziente che diventerà il riferimento per la localizzazione del bersaglio, come la teca cranica per lesioni intracraniche o la spina dorsale per lesioni spinali; per quanto riguarda i tessuti molli, che sono radiotrasparenti, è necessario impiantare intorno alla lesione dei reperi in oro. Queste immagini vengono confrontate con quelle ricostruite digitalmente dalla TAC del paziente (DRR) effettuate in precedenza. Grazie al confronto di immagini, il sistema Cyberknife® è in grado di individuare la posizione esatta della lesione e notare se questa si è spostata a causa di movimenti accidentali del paziente, dilatazioni di organi come per la vescica o dovuti all'atto respiratorio come per lesioni ai polmoni. La fusione tra le immagini DRR e le immagini radiologiche acquisite durante il trattamento può avvenire manualmente ed automaticamente; nel primo caso si riescono ad identificare solamente traslazioni quindi con tre gradi di libertà 3D, invece nel secondo caso è possibile compensare anche rototraslazioni mediante uno specifico *algoritmo di fusione* quindi con 6 gradi di libertà 6D.

Il Cyberknife® non necessita di un casco stereotassico o di un body frame per fissare il paziente, né prima né durante il trattamento, poiché il robot è in grado, grazie al

sistema di guida alle immagini, di correggere la direzione del fascio di radiazione per compensare gli eventuali spostamenti del bersaglio.

Le tecniche stereotassiche che venivano utilizzate in precedenza richiedevano una fissaggio rigido nel cranio di un casco per poter stabilire e mantenere un sistema di riferimento per la localizzazione del target.

Questi impianti provocavano dolore al paziente ed inoltre doveva subire un intervento prima di poter iniziare il trattamento. L'operazione veniva eseguita in anestesia generale e richiedeva alcuni giorni prima che il paziente potesse sottoporsi alla radiochirurgia, per quanto riguarda i pazienti pediatrici invece l'anestesia poteva essere prolungata anche per alcuni giorni.

Oltre alla difficoltosa preparazione pre-trattamento la chirurgia stereotassica presentava anche un'altra importante limitazione dovuta al fissaggio del frame; molto spesso, se non si trattava di lesioni craniche, il fissaggio rigido di questi elementi può risultare molto complesso. La guida mediante l'immagine ha potuto superare questa limitazione, infatti questa tecnica non necessita di nessun trattamento pre-terapico.

Inizialmente i prototipi di guida mediante immagine consideravano solamente spostamenti lungo le tre direzioni x,y e z (traslazioni) e presentava una buona precisione per movimenti di traslazione ma quando venivano confrontati spostamenti che erano provocati da delle rotazioni la precisione calava notevolmente. Questa osservazione ha portato alla generazione dei moderni algoritmi di tracking che permettono il monitoraggio in tutte le sei direzioni.

Per migliorare la precisione nell'identificare la posizione del target è stato necessario migliorare anche la qualità delle immagini a raggi X, permettendo così di individuare e trattare anche siti che si trovavano al di fuori del cranio. Di conseguenza è stato introdotto nel sistema di guida mediante l'immagine una tecnologia di imaging a raggi X con risoluzione superiore e maggiore sensibilità [b6].

Per poter effettuare un continuo controllo del movimento della lesione la sala dove avviene il trattamento deve essere adeguatamente realizzata: sul soffitto devono essere montate due sorgenti di raggi X poste a 90° tra loro e a 45° rispetto all'asse del paziente e sul pavimento della sala di trattamento un sistema di rilevamento digitale a schermo piatto realizzato in silicio amorfo che permettono di identificare le coordinate del sistema RX.

Le due sorgenti a raggi X generano due radiografie ortogonali in vivo che vengono acquisite da due dettori, una prima del trattamento e una dopo, questi hanno una dimensione di 1024 x 1024 pixels e una risoluzione di 400µm.

Le immagini acquisite vengono confrontate con le corrispondenti radiografie comparate digitalmente (DRR) sintetizzate dalla tomografia computerizzata (TC) del paziente stesso.

Il confronto è effettuato tramite metodi di registrazione di immagini basate su punti di riferimento ossei di cranio per le lesioni intracraniche, della colonna vertebrale per lesioni spinali o tramite fiducial pre-impiantati per quanto riguarda lesioni al tessuto molle.

Una volta effettuato il confronto è possibile determinare la locazione della lesione e vengono generate un insieme di coordinate che verranno trasmesse al braccio robotico, in modo tale che questo disponga l'acceleratore lineare LINAC nel punto corretto cioè allineato con il target da trattare.

Una volta acquisite le immagini ci sono degli algoritmi di localizzazione dei bersagli; i software variano in base al punto anatomico che deve essere considerato, ci sono cinque diversi sistemi di localizzazione del target: *la localizzazione secondo fiducial*, il *6D Skull*, il *Xsight spinale*, il *Xsight polmonare con sincronia* ed infine il *sistema di localizzazione tramite i fiducial con sincronia*.

Questi diversi sistemi di monitoraggio vengono usati in base alla differente natura dell'organo e ai diversi siti da trattare.

I fiducial possono essere utilizzati per qualsiasi lesione situata sul tessuto molle, invece i fiducial abbinati alla funzione di tracking sincrono vengono usati per qualsiasi tracciamento di oggetto in movimento in maniera graduale a seconda dei cicli della respirazione. Tramite il sistema di sincronizzazione con il respiro, quindi con il movimento del torace, al robot è stato reso possibile inseguire il target durante tutto il trattamento fornendo le radiazioni senza interruzione.

Grazie a questo sistema di guida alle immagini il Cyberknife® ha un'elevata sensibilità ed ha permesso di trattare qualsiasi parte del corpo e qualsiasi lesione in maniera meno invasiva [b8].

## 5.1. DESCRIZIONE DELL'ALGORITMO DI FUSIONE DELLE IMMAGINI

L'algoritmo di fusione permette di fondere in maniera automatica le immagini DRR, acquisite tramite la Tomografia Computerizzata prima del trattamento e le immagini radiologiche acquisite in fase di trattamento determinando le eventuali rototraslazioni del bersaglio stesso.

L'algoritmo si basa sulla correlazione dei gradienti ottimizzando la sovrapposizione delle immagini accoppiate, raggi X e DRR. Le immagini sono sovrapposte mediante la ricerca dei contorni degli oggetti nelle proiezioni simili.

Gli errori di rotazione vengono calcolati mediante sovrapposizione per rotazioni e traslazioni degli oggetti individuati mediante correlazione dei gradienti associati alle strutture ossee, *Bony fusion*, o impianti fiduciali.

Operativamente il sistema genera circa 100 DRR delle immagini TC in diverse proiezioni per ricercare la migliore sovrapposizione con le immagini radiologiche. Da questo confronto si individuano le coordinate e le rotazioni per ripristinare la posizione originaria del paziente alla TC di simulazione.

Quando la fusione non riesce significa che gli oggetti contenuti nell'immagine radiologica e le DRR create non sono confrontabili entro i margini di errore definiti dall'utente. In questo caso l'operatore deve effettuare degli spostamenti o delle rotazioni arbitrarie fino a quando lo spostamento non rientra nei parametri prestabiliti.

## 5.2. SISTEMA DI LOCALIZZAZIONE TRAMITE FIDUCIAL

Per alcune tipologie di lesioni vengono impiantati dei fiduciali per poter identificare con maggior precisione la posizione del target nelle radiografie, come per i tessuti molli che essendo radio trasparenti non permette utilizzare nessuna struttura come punto di riferimento.

L'estrazione dei fiduciali dalle radiografie in vivo avviene tramite degli specifici software che fissano dei limiti di intensità in modo tale da far risaltare di più le aree bianche, denominate "blob", rispetto all'immagine nera della radiografia. Successivamente vengono imposti diversi valori di soglia in modo tale da scremare la quantità di

macchie bianche che potrebbero essere generate da contenuti liquidi o da altre strutture che riflettono i raggi X. Il software effettua alcune semplificazioni come quella di supporre che aree bianche adiacenti siano procurate dal medesimo oggetto e permette un'ulteriore selezione dei blob in base ad un insieme predefinito di proprietà come la forma e i livelli di esposizione.

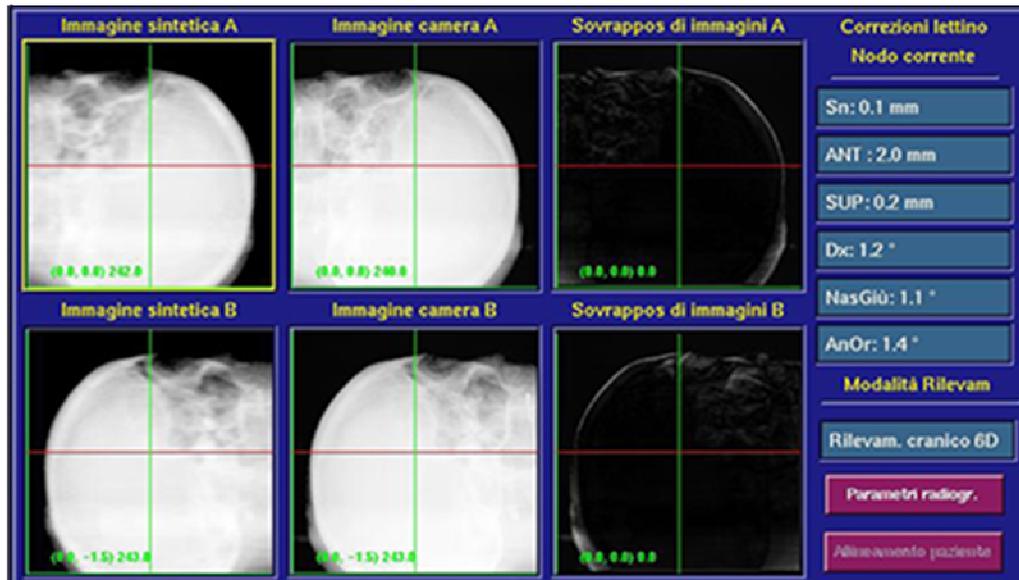
Le macchie rimanenti vengono ulteriormente ridotte esaminando la loro posizione sull'asse superiore e inferiore del paziente e quelle posizionate nella stessa zona vengono considerate provenienti dallo stesso oggetto.

In questo modo si sono realizzate le immagini in vivo basate sui fiducial che saranno alla base del controllo del manipolatore; queste vengono confrontate con la tomografia computerizzata che era stata utilizzata per la pianificazione del trattamento [b8].

Il confronto tra le immagini TC e quelle acquisite in vivo serve per poter posizionare il paziente nel modo più corretto, infatti deve essere disposto in modo tale che queste due immagini coincidano entro certi limiti di errore. Nel momento in cui ci fosse una grossa disparità l'operatore ha la possibilità di spostare il lettino dov'è disposto il paziente fino a quando non si ottiene la stessa immagine, ogni volta che si modifica la posizione del paziente il sistema di guida all'immagine rigenera le due immagini ortogonali per effettuare nuovamente il controllo. Il lettino *AXUM™- Automatic Patient Positioning System*- allinea, senza dover interrompere la cura, automaticamente e con elevata accuratezza il paziente tramite un comando remoto riducendo notevolmente i tempi di allineamento.

In alternativa esiste un secondo tipo di lettino di trattamento: il RobotCouch® che possiede sei gradi di libertà, tre per le traslazioni e tre per le rotazioni a differenza dell'AXUM™ che per le variazioni orarie o antiorarie necessita di una correzione manuale.

L'operatore può effettuare gli spostamenti del lettino tramite una schermata **Fig.15** dove si inseriscono manualmente i parametri di rotazione e traslazione desiderati a differenza del confronto delle immagini che avviene in maniera automatica.



**Fig.15** Schermata per confrontare le immagini

Le immagini vengono acquisite ogni "n" fasci, valore stabilito dall'operatore che dipende dalla locazione della lesione ma solitamente è di 3 o 4 fasci. Ogni volta che viene alterata la posizione del paziente e normale prassi riacquisire le immagine in vivo e riconfrontarle con la TC per controllare che la posizione corretta sia raggiunta e mantenuta, solamente quando il confronto ha una precisione inferiore al millimetro il trattamento può iniziare.

Non è necessario che le immagini siano perfettamente coincidenti perché in caso di piccole differenze è il braccio meccanico stesso a riuscire a compensarle.

### 5.3. SISTEMA di LOCALIZZAZIONE: 6D SKULL

Il 6D SKULL TRACKING viene usato solamente in caso di lesioni intra-craniche e per poter localizzare il target utilizza come riferimento l'anatomia ossea rigida del paziente stesso. Le radiografie acquisite vengono inserite all'interno di questo algoritmo dove vengono confrontate con le DRR pre-calcolate e permette di determinare le rotazioni e/o traslazioni relative.

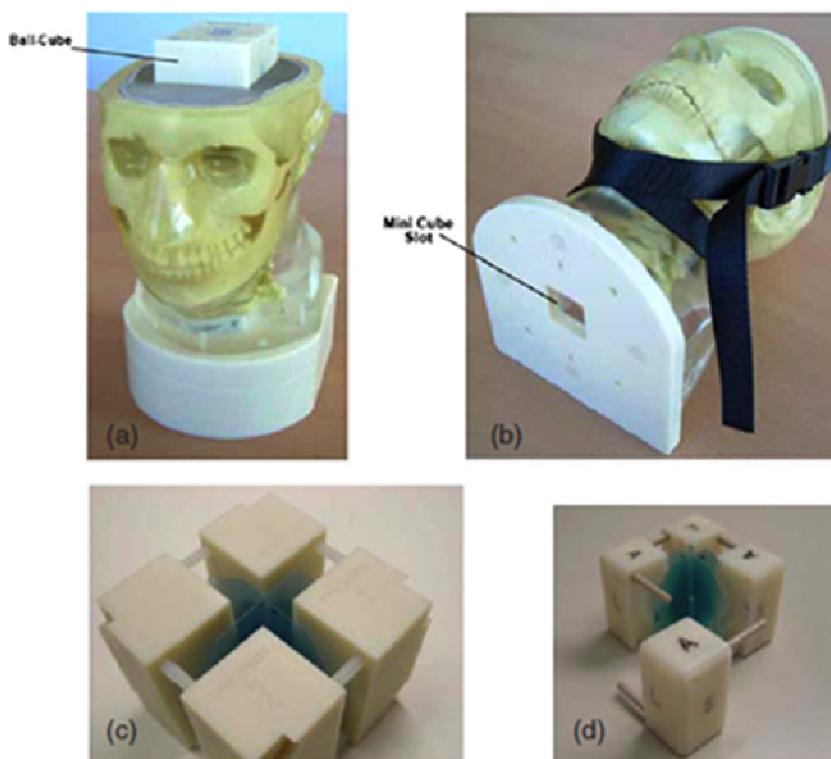
L'accuratezza e la precisione di questo sistema e degli altri sistemi di tracking è la procedura *TTOOL (Tracking Test Tool)* che permette di valutare la bontà tra i tubi radiogeni e i detettori a pavimento. Per poter valutare l'accuratezza viene realizzato

un piano di trattamento utilizzando la TAC di un fantoccio 6D SKULL che è una struttura artificiale che ricrea l'anatomia umana.

Questa struttura artificiale è costituita da una testa e da sette vertebre cervicali inoltre contiene due cubetti che rappresentano le lesioni spinali e intracraniche **Fig.16**.

I cubetti che rappresentano le lesioni sono realizzati in Acrilnitril Butadien Stirene  $(C_8H_8 \cdot C_4H_6 \cdot C_3H_3N)_n$  un polimero termoplastico e contengono al loro centro delle sferette acriliche.

Il cubetto che funge da lesione intracranica ha un bordo lungo circa 63,5mm e la sferetta, contenuta al suo centro, ha un diametro di circa 31,75 mm **Fig.16 c.**; invece il cubo che funge da lesione spinale ha un bordo di 31,75 mm e una sferetta al suo centro di diametro 19mm.



**Fig.16** Testa e collo artificiali per valutare la precisione del sistema di localizzazione del Cyberknife®

Questa fantoccio 6D SKULL è stato inizialmente disposto nella zona di trattamento, viene utilizzato il robot in modalità TTOOL che permette di allineare il fantoccio con le

DRR del piano precedentemente generato. Una volta trovata la posizione corretta il robot sposta il faticcio in posizioni nominali e ad ogni posizione viene acquisita una coppia di immagini a raggi X. Successivamente il sistema di imaging calcola le rispettive traslazioni e rotazioni provocate dal robot rispetto alla posizione di riferimento, corrispondente a quella utilizzata durante la pianificazione. Questo procedimento avviene per un centinaio di volte e considerando che il movimento del robot è di una precisione pressoché assoluta è possibile determinare gli errori medi per le traslazioni e per le rotazioni dagli spostamenti letti dal sistema di imaging.

Con questa metodologia si ottiene la precisione del sistema 6D SKULL che corrisponde a 0,5 mm per le traslazioni e di 0,5° per le rotazioni.

Questo sistema non necessita di morsetti impiantati alla struttura ossea del cranio per identificare la posizione della lesione, in questo modo è stato possibile rendere indolore il trattamento e semplificare notevolmente la fase di pre-trattamento. Il

software per identificare le lesioni intracraniche viene chiamato 6D SKULL perché le correzioni effettuate dal braccio meccanico, per compensare ad eventuali spostamenti del paziente provocati anche dall'assenza di sistemi di immobilizzazione, possono

avvenire lungo 6 direzioni: tre traslazioni lungo l'asse x,y e z e tre rotazioni. Se l'errore ricavato dal disallineamento è inferiore ad una certa soglia allora è il robot stesso a riuscire a compensare lo spostamento viceversa è l'operatore a dover riallineare il

paziente potendo applicare delle traslazioni e delle rotazioni al lettino tramite l'interfaccia mostrata in **Fig.17**.



**Fig.17** Interfaccia del software 6D SKULL TRACKING

#### 5.4. SISTEMA DI LOCALIZZAZIONE: XSight spinale.

Il metodo XSight spinale viene utilizzato per localizzare lesioni spinali, come per il 6D SKULL tracking anche questo software non necessita di fiducial per identificare le coordinate della lesione ma utilizza direttamente la struttura ossea della colonna vertebrale come riferimento. La radiochirurgia per lesioni spinali necessitano di una precisione molto elevata come per i trattamenti endocranici, inoltre la limitazione delle tecniche di immobilizzazione del target hanno precluso la consegna di elevate quantità di dose in una singola frazione nella vicinanza di strutture radiosensibili come il midollo osseo.

Il sistema di radiochirurgia Cyberknife® ha permesso di superare queste limitazioni grazie alla tecnica di guida all'immagine che permette di seguire il target se si sposta a causa di lievi movimenti del paziente.

Prima dell'introduzione di tecniche di guida all'immagine i medici impiantavano dei fiducial nelle vicinanze della spina dorsale per monitorare il movimento della lesione. L'introduzione di questi reperi provocavano dei rischi per il paziente, dovuto all'intervento pre-operatorio che doveva subire, allungava i tempi di trattamento e il confort del paziente era notevolmente inferiore.

Le telecamere e i generatori di raggi X presenti nella sala dove avviene il trattamento permettono di acquisire le immagini durante tutta la cura e successivamente queste verranno elaborate automaticamente. Grazie all'acquisizione ripetuta di radiografie durante il trattamento il sistema si adatta automaticamente agli spostamenti del paziente e permette in questo modo di modificare la direzione del fascio.

Il metodo XSight senza fiducial utilizza specifici passi per poter identificare la posizione del target:

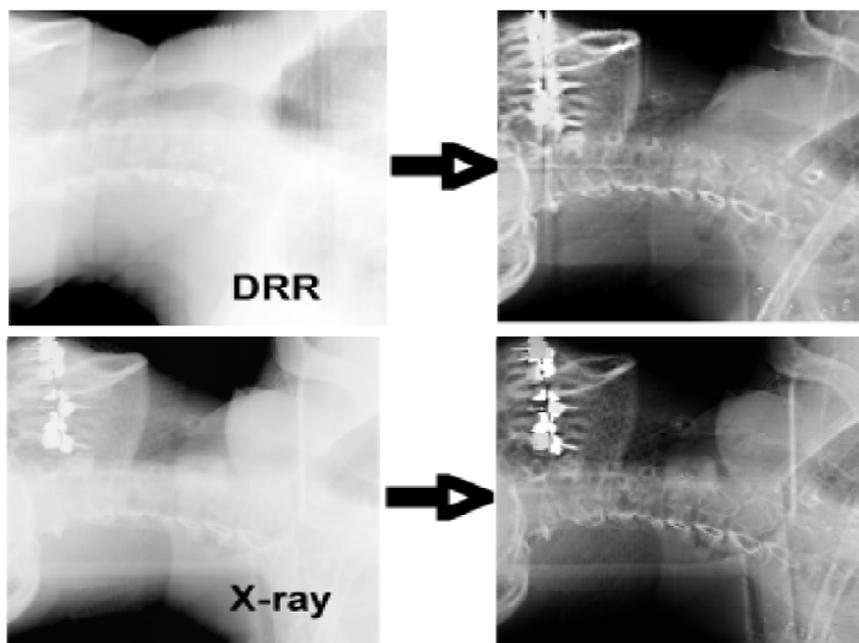
- 1 MIGLIORAMENTO DELL'IMMAGINE
- 2 IDENTIFICAZIONE DELLA REGIONE DI INTERESSE (ROI)
- 3 REGISTRAZIONE DELL'IMMAGINE E LOCALIZZAZIONE TRIDIMENSIONALE DEL TUMORE

#### 5.4.1. MIGLIORAMENTO DELL'IMMAGINE:

Il miglioramento delle immagini avviene tramite un pretrattamento delle immagini DRR, derivate dalla scansione delle tomografie computerizzata, durante il trattamento l'immagine viene sottoposta ad una trasformazione per migliorare la visualizzazione dell'anatomia ossea **Fig.18**.

Il metodo di elaborazione delle DRR per aumentare il contrasto della componente ossea avviene in tre passi **[b9]**:

- Trasformazione esponenziale della TC per migliorare la struttura scheletrica diminuendo il contrasto per quanto riguarda i tessuti molli
- Generazione delle DRR e interpolazione trilineare
- Filtraggio

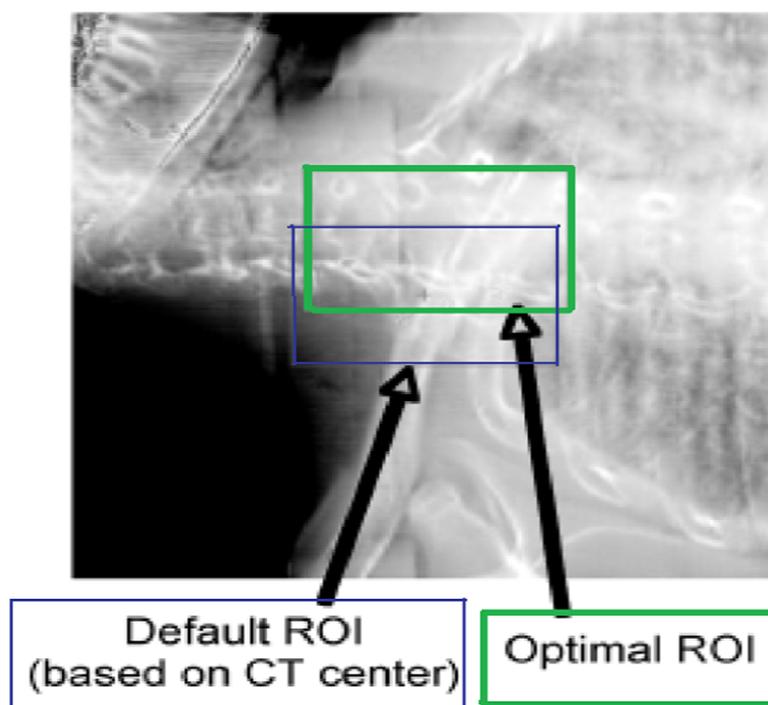


**Fig.18** Trasformazione delle DRR per visualizzare meglio la componente ossea

#### 5.4.2. REGIONE DI INTERESSE (ROI)

Viene selezionata una regione di interesse (ROI) con il maggior contenuto osseo che circonda il volume del bersaglio, questa si basa su una preselezione effettuata dall'operatore. La regione viene raffinata automaticamente tramite un algoritmo che permette di ottenere il ROI migliore, solitamente esso include una o due vertebre che costituiscono il punto di riferimento per la localizzazione del target e per l'allineamento

**Fig.19 [b9]**



**Fig.19** Individuazione del ROI iniziale (blu) e dopo l'ottimizzazione con l'algoritmo

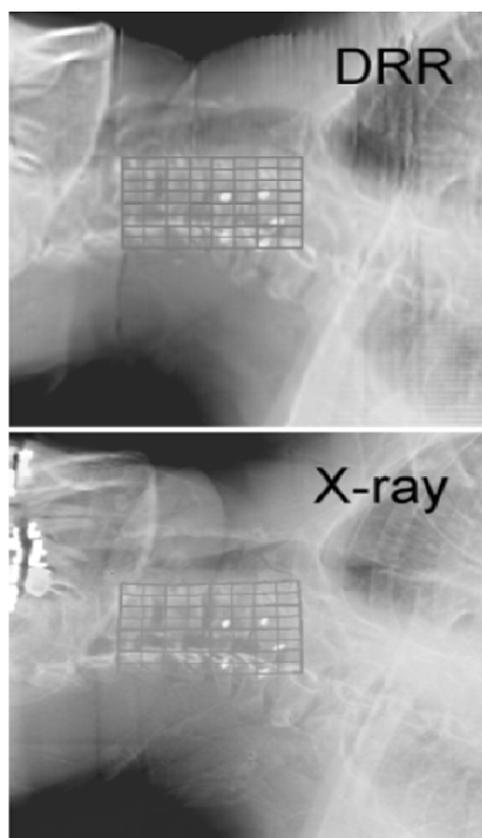
#### 5.5.1. REGISTRAZIONE DELL'IMMAGINE E LOCALIZZAZIONE TRIDIMENSIONALE DEL TUMORE

Vengono registrate immagini bidimensionali 2D e tridimensionali 3D con le stesse misure in modo da poter confrontare le DRR e le radiografie acquisite. Inoltre il metodo Xsight necessita di un parametro spaziale utilizzato per poter identificare la variazione posizionale del paziente. In questo sistema la proiezione ortogonale dei

raggi X sono usate per memorizzare, con una coppia di DRR migliorate, gli spostamenti del target in 3D. La registrazione avviene in maniera gerarchica tramite una maglia che viene sovrapposta al ROI, gli eventuali spostamenti che dipendono dalla scorrevolezza vengono identificati tramite i nodi di questa maglia e vengono valutati individualmente. Gli spostamenti di questi nodi all'interno della maglia nelle immagini formano due campi 2D degli spostamenti [b9].

Questo procedimento è iterativo e ogni qual volta venga aggiunto qualche nodo la risoluzione dell'immagine aumenta. Questo procedimento genera un modello di registrazione deformabile le quali possono identificare i cambiamenti non rigidi della postura del paziente tra le immagini acquisite prima e durante il trattamento [b9].

Infine gli spostamenti tridimensionali del target e le eventuali rotazioni globali della spina dorsale all'interno della regione di interesse può essere calcolato tramite interpolazione di due campi di spostamento 2D **Fig.20**



**Fig. 20** Rappresentazione della maglia per identificare gli spostamenti

Nel metodo Xsight l'operatore può modificare i parametri di rivelamento come, soglia falsi nodi, soglia DxAB, altezza della regione d'interesse e gamma di rilevamento tramite la seguente interfaccia Fig.21.



**Fig.21** Interfaccia del software Xsight spinale

Modificando la soglia dei falsi nodi è possibile impostare una soglia per la percentuale di nodi da non considerare nella regione di interesse. I falsi nodi corrispondono a quei nodi in cui non è presente una correlazione tra le immagini a raggi X e le DRR.

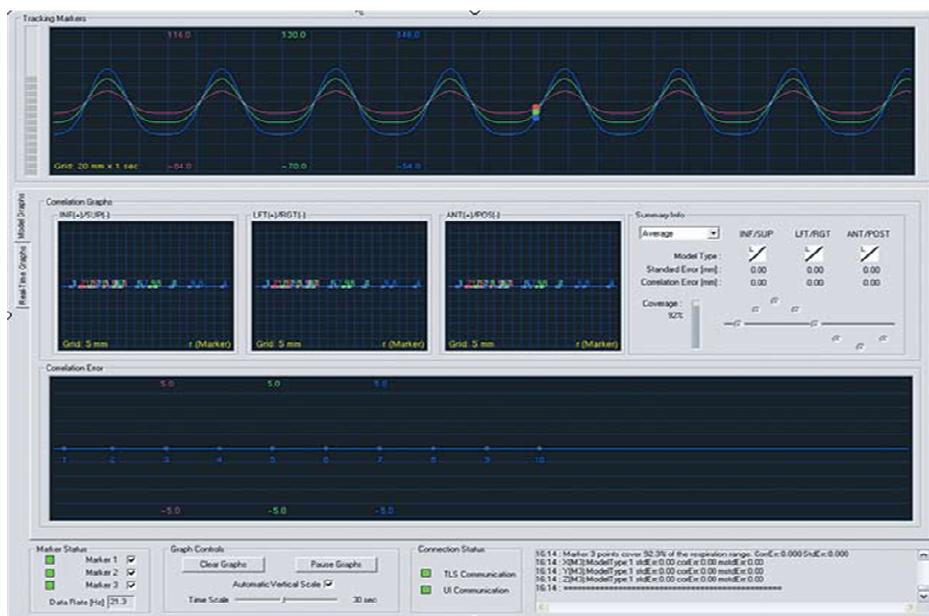
La soglia DxAB, espressa in millimetri, corrisponde alla variazione assoluta tra le traslazioni superiori ed inferiori del centro della griglia nelle due proiezioni, la gamma di rilevamento corrisponde invece all'intervallo di traslazione del paziente in tutte le direzioni rilevabili dall'algoritmo Xsight .

L'utilizzo del metodo Xsight è molto preciso ed affidabile per lesioni cervicali, toraciche e lombari. Con questo metodo è stato possibile eliminare totalmente la presenza di strutture esterne per la localizzazione del target e in questo maniera è stato reso possibile trattare ambulatorialmente i pazienti con notevoli vantaggi sui costi e sulla qualità di vita del malato.

## 5.5. SISTEMA DI LOCALIZZAZIONE: Xsight polmonare.

Per pazienti con carcinoma polmonare la chemioterapia classica risulta di difficile applicabilità a causa del sostanziale movimento del target e della notevole variabilità. Questo problema è stato affrontato in diversi modi: immobilizzando il paziente tramite dei body frame o tramite delle compressioni addominali. Solamente recentemente con l'introduzione del metodo *Xsight polmonare* è stato reso possibile monitorare in tempo reale lo spostamento del tumore dovuto ai diversi atti respiratori tramite il software Synchrony®. Con questa tecnica è possibile consegnare una dosaggio dieci volte superiore rispetto alla classica radioterapia, permettendo al paziente di sottoporsi ad un numero inferiore di trattamenti.

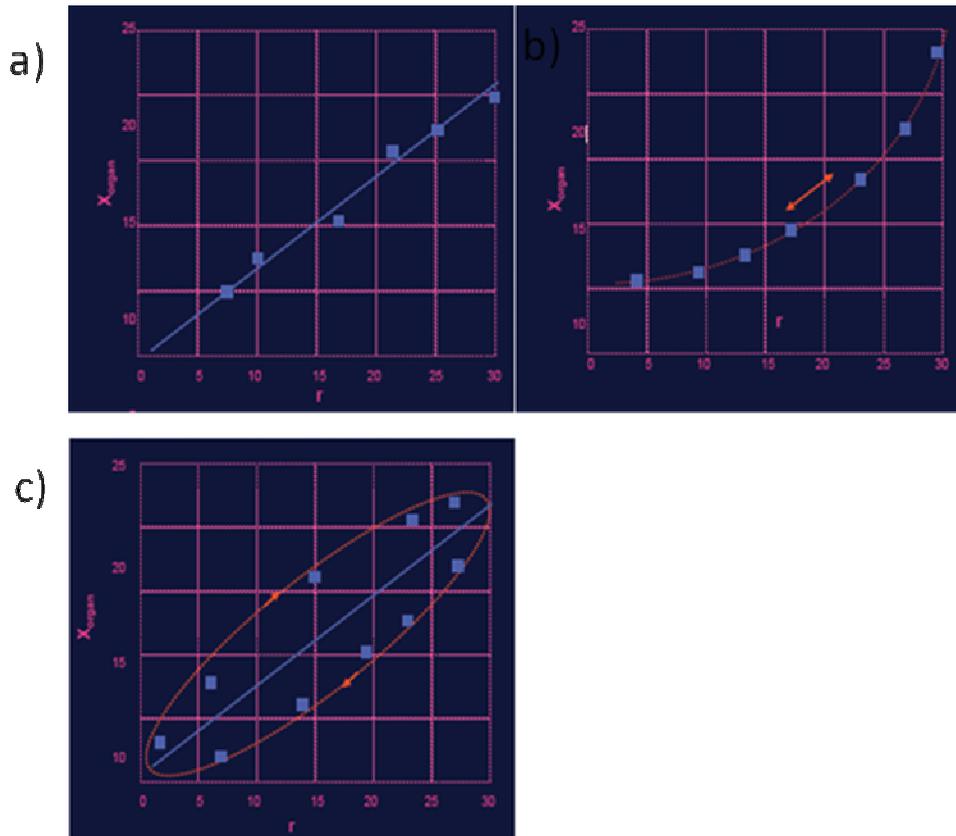
Il sistema Synchrony® usa una combinazione di fiducial interni disposti chirurgicamente e di una maglia, disposta sull'addome del paziente, con dei LED che fungono da indicatori. Poiché il carcinoma si muove continuamente, dato che i suoi spostamenti sono dovuti ai movimenti involontari del paziente, la tecnica che impiegava continue radiografie è inutilizzabile a causa dei proibitivi dosaggi di raggi X depositati sulla pelle del paziente ed inoltre il sistema Cyberknife® permette di acquisire al massimo una radiografia al minuto. Il sistema Synchrony® sorpassa queste difficoltà acquisendo le immagini dei fiducials interni rilevando la loro posizione futura tramite i LED disposti sull'addome. La posizione di questi indicatori viene rilevata da delle telecamere poste sul soffitto della sala da trattamento, in base al colore dei LED il software impartisce l'ordine all'acceleratore di emanare il dosaggio o no.



**Fig22** Il sistema Synchrony tiene traccia in tempo reale della respirazione

Il controllo continuo dei marcatori interni e gli indicatori esteri hanno permesso di superare le limitazioni dei RTS. Il calcolatore genera un modello di correlazione che permette di determinare come i fiduciali interni si muovono in relazione ai LED esterni, in questo modo si determina la posizione del tumore, che è associato ai fiduciali impiantati, basandosi sul movimento degli indicatori. Il modello che viene generato può in qualsiasi momento venire modificato se la respirazione del paziente diventa in qualche modo irregolare.

Principalmente i modelli che vengono usati sono tre: un modello lineare che permette di rappresentare solitamente bene il movimento del target **Fig.23a**, uno curvilineo che viene usato nel caso in cui la lesione si muovesse in un arco questo modello non usa percorsi differenti per l'atto di inspirazione **Fig.23b** e di espirazione ed infine un altro modello curvilineo ma che permette di differenziare il percorso di inspirazione e di espirazione **Fig.23c**.



**Fig. 23** Mostra i tre possibili modelli utilizzati nel XSight polmonare

La tecnologia di guida mediante immagine e il robot controllato dal computer Cyberknife® permette di mantenere costante la correzione del fascio rispetto al tumore durante l'intero trattamento. In questo modo il robot permette di muovere l'acceleratore LINAC con la stessa velocità degli atti respiratori.

I vantaggi del sistema di tracking basato sul respiro è di permettere al paziente di respirare normalmente e permettere di minimizzare la deposizione di dosaggio sui tessuti sani

La precisione del sistema dipende dai modelli che si creano: uno di correlazione tra i marker interni e gli indicatori esterni e un modello predittivo, che tiene conto del tempo necessario al sistema per rispondere alle informazioni di posizione; questo tempo comprende l'elaborazione dei dati, lo spostamento del robot ed eventuali tempi di ritardo.

Ricercatori di Rotterdam hanno analizzato i dati registrati dal sistema Synchrony® del Cyberknife® per 44 pazienti che hanno ricevuto 158 frazioni e hanno calcolato gli eventuali errori che si sono presentati nei due modelli utilizzando questi dati per ogni frazione. I risultati hanno mostrato che gli errori sistematici per il modello di correlazione è inferiore a 0,3mm in ogni direzione, invece per quanto riguarda il modello di predizione il sistema Cyberknife® Synchrony® non commette alcun errore. Gli errori aleatori invece per il modello di predizione sono inferiori a 1mm, questo dipende dall'ampiezza del movimento. Questo errore può raggiungere valori di massimo 2,9 mm nella direzione cranio-caudale e un ritardo del robot di circa 192,5ms.

Gli errori del modello di previsione possono diminuire del 50% se si riesce a diminuire il tempo di risposta a 115ms tramite un nuovo modello di predizione. Questo modello purtroppo non è stato in grado di predire un'eventuale deformazione del tumore rispetto al centro dei marker fiduciali. I risultati mostrano un'incertezza molto bassa del tracking e che le recenti modifiche del modello hanno migliorato significativamente la precisione. Il sistema Synchrony® permette quindi la riduzione significativa dei margini del volume che venire trattato rispetto ad un trattamento senza tracking **[b11]**.



## 6. VANTAGGI E SVANTAGGI DEL SISTEMA CYBERKNIFE®

Il sistema Cyberknife® ha permesso di migliorare il trattamento radiochirurgico riducendo il numero delle frazioni ma ha reso anche meno invasivo e doloroso la terapia stessa. I vantaggi che questo sistema ha apportato sono stati l'uso della struttura scheletrica come punti di riferimento invece di utilizzare fiducial o strutture invasive come potevano essere i caschi che venivano impiantati in sistemi di più vecchia generazione [s4]. Impiantare questi marker in fase preoperatoria potevano causare delle controindicazioni e provocare controindicazioni per il paziente: come pneumotorace o i marker stessi potevano migrare o essere posizionati in maniera inaccurata rischiando successivamente di trattare zone diverse da quella della lesione effettiva.

Il Cyberknife® ha permesso di operare tumori che fino a prima erano inoperabili a causa della difficoltà per asportare la massa tumorale senza intaccare il tessuto sano come per tumori cerebrali o come i tumori che spingono sulla spina dorsale oppure i tumori polmonari [s5]. Infatti solamente con l'introduzione della tecnologia robotica è stato possibile ridurre a minimo i danni ai tessuti non lesionati grazie anche alla precisione sub-millimetrica del sistema Cyberknife®. Questo sistema ha portato alla radiochirurgia un'importantissima novità cioè quella di poter correggere, durante l'intero trattamento, il movimento del target.

Purtroppo il sistema di radiochirurgia stereotassica presenta anche dei problemi come la necessità di inserimento di piccoli fiducial all'interno del paziente tramite un ago, per poter effettuare il trattamento di lesioni che riguardano tessuti che sono radiotrasparenti. Un notevole svantaggio di questo sistema è la durata del trattamento che può arrivare anche ad alcune ore, che può portare disagi al paziente dovendo stare nella stessa posizione per tutta la durata del trattamento [s4].

La tecnologia è in continuo sviluppo per poter migliorare la cura e rendere sempre meno disagiata il trattamento. I prossimi sviluppi probabilmente saranno orientati nel velocizzare il trattamento e a rendere i software di localizzazione e di trattamento di immagini più efficienti e precisi possibili.



## 7. CONCLUSIONI

Questa tesina mi ha permesso di affrontare ed approfondire il sistema di imaging del Cyberknife®, strumento di radiocirurgia stereotassica. Il sistema di guida all'immagine ha permesso di migliorare notevolmente l'efficacia del trattamento radiocirurgico portando notevoli miglioramenti clinici nei pazienti irradiati. Questa tecnologia combinata con quella robotica hanno permesso di localizzare la posizione del tumore con precisione sub-millimetrica ed inoltre hanno permesso di tenere conto di qualsiasi eventuale movimento del paziente durante la cura.

La terapia tramite questo strumento ha permesso di rendere il trattamento radiocirurgico nettamente più confortevole per il paziente evitando la sua ospedalizzazione e riducendone i costi.

Mi auguro che la tesina da me svolta possa contribuire a conoscere il funzionamento del sistema Cyberknife® e come questo sia l'ultima frontiera per la cura dei tumori.



## BIBLIOGRAFIA

- [b1] J.J. Poll, et al. Erasmus MC – Daniel den Hoed Cancer Center, Radiation Oncology, Rotterdam, The Netherlands. *“Reducing Treatment Time for Extracranial Robotic Radiosurgery”*; ESTRO 2006
- [b2] G. G. Echner, WKilby, M. Lee, E. Earnst, S. Sayeh, A. Schlaefer, B. Rhein, J. R. Dooley, C. Lang, O. Blanck, E. Lessard, C. R. Maurer Jr ,W. Schlegel *“The design, physical properties and clinical utility of an iris collimator for robotic radiosurgery”*; Pubblicato il 18 Agosto 2009, Physics in Medicine and Biology numero 54
- [b3] Subhash C. Sharma, Joseph T. Ott, a Jamone B. Williams, Danny Dickow *“Clinical implications of adopting Monte Carlo treatment planning for CyberKnife”* Parkview Comprehensive Cancer Center, Fort Wayne, IN, USA, Jpurnal of applied clinical medical physic ,volume 11 numero 1, anno 2010
- [b4] Christos Antypas and Evaggelos Pantelis *“Performance evaluation of a CyberKnife® G4 image-guided robotic stereotactic radiosurgery system”*, Pubblicato 2008, Physics in Medicine and Biology numero 53
- [b5] Paolo Francescon, Carlo Cavedon, Joseph Stancanello, Stefania Cora *“Co-registrazione di immagini inter modalità finalizzate al treatment planning radiochirurgico: Fusione tra angiografia rotazionale 3D e tomografia computerizzata”*, Servizio di Fisica Sanitaria, Ospedale “S.Bortolo”, ULSS 6, Vicenza
- [b6] E. Pantelis, L. Petrokokkinos, C. Antypas, *“Image guidance quality assurance of a G4 CyberKnife robotic stereotactic radiosurgery system”*, 4<sup>th</sup> Intenational Conference on Imaging Technologies in Biomedical Sciences, form Medical Images to Clinical Information, Grecia 2007
- [b7] Raymond P. Rossi, Pei-Jan Paul Lin, Phillip L. Rauch, Keith J. Strauss; *“Performance specifications and acceptance testing for X-ray generators and*

*automatic exposure control devices*”, Pubblicato dall’associazione Americana di Fisica in medicina e dall’istituto americano di Fisica.

- [b8] G. Kurup; *“Cyberknife®: A new paradigm in radiotherapy”* Journal of Medical Physics 2010
  
- [b9] Alexander Muacevic, Michael Staehler, Christian Drexler, Berndt Worera, Maximilian Reiser, Joerg-Christian Tonn; *“Technical description, phantom accuracy, and clinical feasibility for fiducial-free frameless real-time image-guided spinal radiosurgery”* J Neurosurg Spine 5:303–312, 2006
  
- [b10] Berndt Wowra, Alexander Muacevic, Jorg-Christian Tonn; *“Qualità della radiochirurgia per le metastasi al cervello isolate rispetto alla tecnologia di trattamento: un’analisi comparata”*; Neurooncol. 2009 Feb 1
  
- [b11] Mischa Hoogeman, Jean Prévost, Joost Nuyttens, Johan Pöll, Peter Levendag, Ben Heijmen; *“Accuratezza clinica del sistema di tracking della respirazione del Sistema Congressi ed Eventi CyberKnife®: valutazione mediante analisi dei dati registrati”*; Oncol Biol Phys. 2009 May 1;74(1):297-303



## SITOGRAFIA

[s1] [www.fanucrobotics.com/Default.aspx](http://www.fanucrobotics.com/Default.aspx)

[s2] [www.kuka-robotics.com](http://www.kuka-robotics.com)

[s3] [accuray.com/Content.aspx?id=674](http://accuray.com/Content.aspx?id=674)

[s4] [www.comhs.org/stcatherine/cyberknife/advantage.asp](http://www.comhs.org/stcatherine/cyberknife/advantage.asp)

[s5] [www.abmedica.it/2010/07/contro\\_i\\_tumori\\_inoperabili\\_arriva\\_la\\_chirurgia\\_robotica.html](http://www.abmedica.it/2010/07/contro_i_tumori_inoperabili_arriva_la_chirurgia_robotica.html)



## RINGRAZIAMENTI

Un sincero ringraziamento va al mio relatore di tesi il prof Ruggeri, per la grande disponibilità, cortesia dimostratami e per la fiducia datami in questi mesi. Un sentito ringraziamento va anche a Luca Zimbalatti che mi ha aiutato a reperire le informazioni ed è stato paziente in questi mesi. E' doveroso un ringraziamento al ULSS6 di Vicenza Ospedale S. Bortolo, in particolare al tecnico Alberto, che mi hanno permesso di vedere in azione lo strumento e per avermi spiegato pazientemente il suo funzionamento.

Un ringraziamento particolare va alla mamma e al papà che mi hanno sempre supportato e molte volte anche sopportato, li ringrazio di cuore per aver avuto una pazienza infinita in questi mesi di tensione. Non posso dimenticare la mia nonnuti, che mi ha dato la forza per andare avanti e che in qualsiasi momento ha le parole giuste per tirarmi su di morale, alla nonna Maria e al nonno Bruno per essermi stati vicini. Alla zia Dora, allo zio Marino e a mio cugino Albi che mi hanno supportato in tutti questi anni.

Finiti i ringraziamenti seri passiamo agli amici, grazie di cuore a Conqui, mia guida onnipresente, grazie mille per avermi dato la forza di andare avanti, per avermi costretta a Dicembre del primo anno a non arrendermi, grazie per avermi sopportata in tutti i miei deliri, per farmi ridere anche nei momenti più butti e per le frasi che dici prima di ogni esame che solo tu sai. Grazie alle mie coinquiline Vale, Ele e Laura per avermi fatto passare un anno fantastico e per sopportarmi quando inizio a parlare di ingegneria a casa. Grazie a Marghe per gli 8 anni incredibili, per le avventure che abbiamo passato insieme e per credere sempre in me. Alla mitica Degra per aver creduto in me anche quando ero io la prima a non crederci. Grazie a Fra e a Roby per avermi consolato, ed essermi stati vicini in tutti i momenti.

Ultime ma non per questo meno importanti le mie due compagne di avventure universitarie e di studio Anna ( per i mille consigli che mi hai dato e per esseri amica anche se siamo così diverse) e Chiara ( per le sedute di studio con la speranza che due cervelli siano meglio di uno).

Spero di non aver dimenticato nessuno ma dubito fortemente, quindi concludo ringraziando tutte quelle persone che mi hanno permesso di arrivare a questo momento e per essermi stati vicini.

