

Indice

Introduzione	6
1 Caratteristiche Fisiche della Radioterapia	10
1.1 Le Basi della Radioterapia	11
1.2 Radiazioni utilizzate in Radioterapia	12
1.2.1 Radiazioni Elettromagnetiche	12
1.2.2 Radiazioni Corpuscolari	13
1.3 Effetti delle Radiazioni sui Tessuti Biologici	13
1.3.1 Fase Fisica	13
1.3.2 Fase Fisico-Chimica	15
1.3.3 Fase Biochimica e Biologica	19
1.4 Modalità di Radioterapia	22
1.4.1 Radioterapia Conformazionale 3D	23
1.4.2 IMRT	23
1.4.3 Brachiterapia	23
1.4.4 Adronterapia	24
1.4.5 Radioterapia Intraoperatoria	25
2 La Radioterapia Intraoperatoria	26
2.1 Cenni Storici	26
2.2 Aspetti Radiobiologici	27
2.2.1 Modello di Crescita Neoplastica	27
2.2.2 Impatto e Valutazione della IORT sul possibile controllo locale delle Neoplasie	28
2.3 Esperienze Cliniche	29
2.4 Multidisciplinarietà della IORT	30
2.5 Infrastrutture e Facility	30

2.6	Dosimetria per IORT	31
2.6.1	Caratterizzazione Dosimetrica	32
2.6.2	Controlli di Qualità per IORT	36
3	NOVAC7: un Acceleratore Dedicato per IORT	38
3.1	Caratteristiche Generali	39
3.2	Tecnica di Irraggiamento	39
3.3	Principio di Funzionamento	41
3.3.1	Testa Radiante e Dispositivi ausiliari	41
3.4	Caratteristiche del Fascio	43
3.5	Caratteristiche del Campo di Radiazione	45
3.6	Misura e Calcolo della Dose	47
3.7	La IORT in Italia	50
3.7.1	Dislocazione sul Territorio Nazionale di NOVAC7	50
3.7.2	Esperienze Cliniche	51
3.8	Problematiche Evidenziante nell'uso di NOVAC7	51
4	Progetto IORT/ENEA	54
4.1	Caratteristiche Generali ed Obiettivi del Progetto	54
4.2	Specifiche Tecniche di IORT1	55
4.2.1	Cannone Elettronico	55
4.2.2	LINAC	57
4.2.3	Magnetron	58
4.3	Stato di Avanzamento del Progetto IORT1	58
4.4	Prime misure di Caratterizzazione sulla Struttura Accelerante di IORT1	59
4.4.1	Studio delle Caratteristiche del Fascio	59
4.4.2	Studio dell'uniformità del fascio	60
4.4.3	Misura della Dark Current	61
4.4.4	Conclusioni	61
5	Modellizzazione del Sistema IORT1 attraverso il toolkit di simulazione Monte Carlo "Geant4"	63
5.1	Geant4	64
5.1.1	Applicazioni	64
5.1.2	Il Software di Geant4	65

5.2	Struttura del Programma	66
5.3	Costruzione del Detector	69
5.3.1	Materiali	69
5.3.2	Geometria	72
5.4	Particelle e Processi Fisici	75
5.4.1	Cannone Elettronico	78
5.5	Simulazioni e Risultati	79
5.5.1	Caratterizzazione del Cannone Elettronico	79
5.5.2	Deposizione dell'energia nel fantoccio	84
	Conclusioni	93
	A Stopping Power e Range degli Elettroni nei mezzi di interesse	96
	Bibliogra...a	107

Introduzione

Il motivo per cui negli ultimi vent'anni si è notevolmente sviluppata la ricerca di nuove terapie atte a scongiurare le neoplasie, risiede nel fatto che l'incidenza dei tumori in Italia, in Europa e nel mondo è notevolmente aumentata. Nei paesi dell'Unione Europea, ad esempio, più di 1:200:000 persone, ogni anno, si ammalano di tumore [1].

Dal rapporto "Towards Coordination of Cancer Research in Europe" del 1994 pubblicato dal Cancer Research Working Party fondato nel 1987 dalla Commissione Europea come parte del "Programma Europa Contro il Cancro", emerge che circa il 45% di pazienti affetti da tumore maligno può essere guarito con il ricorso a modalità loco-regionali in cui la radioterapia gioca un ruolo di notevole importanza sia da sola che in combinazione ad altre modalità terapeutiche come ad esempio la chirurgia e la chemioterapia. I fattori determinanti il successo di un trattamento radiante possono essere così sintetizzati:

- ² possibilità di ottenere un alto gradiente di dose tra tessuto neoplastico e tessuto sano adiacente. Questo obiettivo è realizzabile grazie alla continua evoluzione tecnologica che da decenni contraddistingue la disciplina radioterapica e che consente di migliorare la precisione con la quale vengono identificati i volumi d'interesse, attraverso apparecchiature radiodiagnostiche sofisticate (Tomografia Assiale Computerizzata, Risonanza Nucleare Magnetica e Tomografia ad Emissione di Positroni) e con la quale la distribuzione della dose è "conformata" sul bersaglio, grazie all'ausilio di sistemi computerizzati per la ricostruzione tridimensionale dell'anatomia del paziente e per il calcolo tridimensionale della distribuzione della dose, all'impiego di collimatori multilamellari e alla modulazione dell'intensità del fascio di radiazioni;
- ² Alto gradiente di radiosensibilità, che è possibile aumentare, ad esempio, selezionando l'adatto frazionamento della dose o associando sostanze radiosensibilizzanti;
- ² Ottimizzazione della dose totale da somministrare al volume bersaglio in base al tipo di neoplasia ed alla sede anatomica;

² Possibilità di associazioni terapeutiche con la chirurgia e la chemioterapia ed adeguatezza della terapia medica di sostegno.

Tra le tecniche radioterapiche più avanzate che consentono di irradiare i tessuti neoplastici selettivamente con alte dosi di radiazioni e che quindi consentono di ottenere migliori tassi di controllo locale e sopravvivenza libera da malattia un ruolo di grande importanza spetta alla Radioterapia Intraoperatoria. La IORT (Intra Operative Radiation Therapy) consiste nell'irradiazione a cielo aperto di un tumore situato in profondità, esposto chirurgicamente al fascio collimato di radiazione e perciò libero dalla sovrapposizione dei tessuti sani. Vengono utilizzati per lo più fasci di elettroni veloci generati da acceleratori lineari forniti di particolari collimatori.

L'obiettivo principale della IORT è quello di incrementare l'indice terapeutico tra controllo locale del tumore e tolleranza dei tessuti sani circostanti attraverso una migliore definizione del volume bersaglio e la dislocazione o schermatura degli organi a rischio durante la fase chirurgica.

La IORT è particolarmente indicata nei trattamenti di tumori localmente avanzati per i quali un trattamento radioterapico con fasci esterni spesso non risulta soddisfacente in quanto la prescrizione della dose è condizionata dalla presenza di organi a rischio nel volume di trattamento; dati clinici attendibili confermano che questa tecnica, associata alla radioterapia con fasci esterni, è in grado di favorire il controllo locale delle neoplasie dello stomaco, pancreas, colon-retto e sarcomi.

Il grande interesse terapeutico della radioterapia intraoperatoria giustifica gli sforzi che si stanno facendo negli ultimi anni nella realizzazione di sistemi dedicati sempre più efficienti che consentano di effettuare trattamenti di radioterapia intraoperatoria sfruttando tutti i vantaggi che essa presenta nel trattamento delle neoplasie.

In particolare, in Italia è in corso il progetto IORT attuato dall'ENEA nell'ambito del piano "Nuove Tecnologie Diagnostiche, Chirurgiche e Terapeutiche", finanziato in base alla legge 488/92 ed approvato dal MURST (Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca Scientifica e Tecnologica) avente come finalità lo studio, lo sviluppo e la realizzazione entro il 31 Dicembre 2002 di un sistema avanzato per radioterapia intraoperatoria denominato IORT1.

Il progetto nasce innanzitutto dalla necessità di affrontare e risolvere alcune problematiche evidenziate nell'esecuzione dei trattamenti IORT con il NOVAC7, l'acceleratore dedicato per radioterapia intraoperatoria progettato e prodotto dalla HITESYS S.P.A in collaborazione con l'ENEA e già in uso dal 1997 nelle sale operatorie di diverse strutture ospedaliere in Italia.

In particolare, la necessità di avere una migliore stabilità di funzionamento alle energie richieste per i trattamenti IORT e ridurre il valore troppo elevato del rateo di dose che impedisce di utilizzare per la dosimetria assoluta la strumentazione standard utilizzata per i controlli di qualità sugli acceleratori

convenzionali per radioterapia oncologica ha motivato una completa revisione del progetto della testa radiante dell'acceleratore.

E' previsto anche un miglioramento nella struttura robotica di movimentazione e la progettazione di nuovi collimatori per permettere trattamenti IORT su regioni anatomiche particolari.

IORT1 è la macchina acceleratrice che dovrà essere installata nella sala operatoria dell'Ospedale Civile "Annunziata" di Cosenza; per questa ragione nell'ambito di una collaborazione tra l'Azienda Ospedaliera di Cosenza e il Dipartimento di Fisica dell'Università degli Studi della Calabria parte del lavoro di tesi è stato svolto per partecipare alla fase di realizzazione e caratterizzazione dosimetrica della struttura accelerante di IORT1 presso il Laboratorio di Dosimetria e Test Funzionali dell'Azienda Hitesys di Aprilia (LT).

Buona parte del lavoro di tesi è stata inoltre dedicata alla realizzazione di un software basato sull'utilizzo del codice di simulazione Monte Carlo Geant4. L'obiettivo che ci siamo pre...ssati è quello realizzare uno "strumento", attraverso cui studiare e valutare l'effetto dei parametri che influenzano la distribuzione di dose nei tessuti e cioè:

- ² energia del fascio accelerato uscente dal Linac
- ² ...nestra d'uscita degli elettroni dal Linac
- ² ...ltri aggiuntivi di scattering
- ² pareti delle camere monitor
- ² geometria degli applicatori.

Tutti questi mezzi interposti tra fascio primario e paziente, utilizzati per monitorare e uniformare il fascio di radiazione, inevitabilmente modi...cano la posizione, la dimensione e l'energia del fascio prodotto.

La simulazione accurata degli elementi signi...cativi che caratterizzano la linea di fascio è indispensabile per studiare ed individuare il miglior set-up sperimentale; in particolare consente:

- ² in fase di realizzazione, di individuare i ...ltri e i collimatori più appropriati da fornire insieme alla macchina
- ² durante l'utilizzo in sala operatoria, di stabilire la migliore con...gurazione (energia, ...ltri di scattering, collimatore) da utilizzare nell'esecuzione di un trattamento radioterapico su paziente.

La scelta di Geant4 come strumento di simulazione è motivata dal fatto che grazie alla recente implementazione di processi ...sici a basse energie, dovrebbe essere, secondo quanto risulta, ciò che di meglio c'e' sul mercato dei packages di simulazione.

La possibilità di simulare e seguire, con una tecnica strettamente Monte Carlo, le particelle prodotte nell'interazione del fascio primario ...no ad energie molto basse, permette di ricostruire con precisioni maggiori rispetto a quanto consentano i sistemi commerciali solitamente impiegati per la piani...cazione dei trattamenti radioterapici ed utilizzando algoritmi sempli...cati, le distribuzioni di dose nel volume di interesse. L'approccio è modulare ed aperto e ciò rende il metodo applicabile qualunque sia la composizione dei materiali trattati ed integrabile con le informazioni ottenute dai metodi tipicamente impiegati per la ricostruzione tridimensionale dell'anatomia del paziente; è in progetto l'introduzione, nel software realizzato, della descrizione analitica di un fantoccio antropomorfo che riproduca l'anatomia del paziente per consentire una piani...cazione più realistica del trattamento IORT.

Capitolo 1

Caratteristiche Fisiche della Radioterapia

Il motivo per cui negli ultimi vent'anni si è notevolmente sviluppata la ricerca di nuove terapie atte a sconfiggere le neoplasie, risiede nel fatto che l'incidenza dei tumori in Italia, in Europa e nel mondo è notevolmente aumentata. Nei paesi dell'Unione Europea, ad esempio, più di 1:200:000 persone, ogni anno, si ammalano di tumore [1].

Dal rapporto "Towards Coordination of Cancer Research in Europe" del 1994 pubblicato dal Cancer Research Working Party fondato nel 1987 dalla Commissione Europea come parte del "Programma Europa Contro il Cancro", emerge che circa il 45% di pazienti affetti da tumore maligno può essere guarito con il ricorso a modalità loco-regionali in cui la radioterapia gioca un ruolo di notevole importanza sia da sola che in combinazione ad altre modalità terapeutiche come ad esempio la chirurgia e la chemioterapia.

E' però purtroppo evidente, ancora oggi, che in un terzo di pazienti che muoiono per cancro il decesso sia dovuto al mancato controllo loco-regionale della malattia

La possibilità di un controllo locale delle neoplasie attraverso la radioterapia dipende essenzialmente dalla possibilità di curare il tumore senza indurre effetti collaterali indesiderati sui tessuti sani adiacenti.

Lo sviluppo attuale della radioterapia è quindi indirizzato a migliorare la precisione con la quale la dose è conformata sulle aree interessate dalla malattia, riducendo il più possibile la dose ai tessuti sani limitro...

In questo Capitolo verranno descritte le basi e gli obiettivi della Radioterapia, con particolare attenzione all'analisi degli effetti delle radiazioni sui Tessuti Biologici, e passate in rassegna

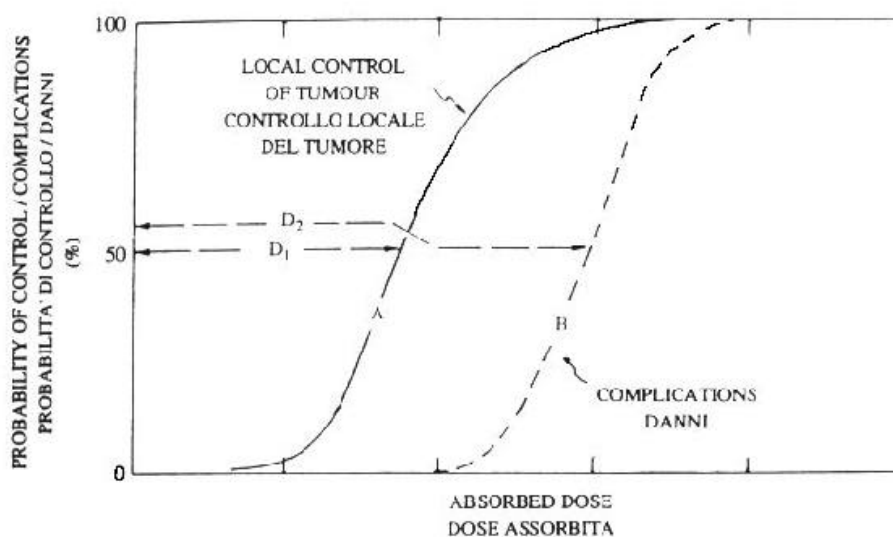


Figura-1-1: Curve dose-effetto per tessuti neoplastici (A) e normali (B).

le tecniche radioterapiche più avanzate che consentono di irradiare i tessuti neoplastici selettivamente con alte dosi di radiazioni e che quindi consentono di ottenere migliori tassi di controllo locale e sopravvivenza libera da malattia.

1.1 Le Basi della Radioterapia

L'obiettivo della radioterapia è il controllo locale del tumore e dei possibili cammini di diffusione delle cellule neoplastiche.

Per raggiungere questo obiettivo si ricorre all'irraggiamento del volume tumorale con fasci di particelle accelerate: fotoni, elettroni, adroni capaci di rilasciare una quantità di energia sufficiente per uccidere le cellule neoplastiche.

Allo stesso tempo la dose nei tessuti sani circostanti deve essere mantenuta entro limiti ragionevoli, tali da non comportare gravi complicazioni, se non danni irreversibili. La probabilità di curare un tumore senza indurre effetti collaterali indesiderati aumenta con la selettività balistica o conformità dell'irradiazione, cioè con la differenza tra la dose al bersaglio e la dose ai tessuti sani coinvolti nell'irradiazione.

Nell'ipotesi di un'identificazione del bersaglio sufficientemente accurata, è possibile valutare la probabilità di ottenere un controllo locale del tumore attraverso l'analisi delle curve dose-effetto (Figura 1-1).

Queste rappresentano in funzione della dose assorbita:

1) per i tessuti tumorali, la probabilità di ottenere l'effetto desiderato in funzione della dose assorbita (Tumor Control Probability);

2) per i tessuti sani, la probabilità di provocare danni seri od irreversibili (Normal Tissue Complication Probability).

Nella figura 1-1, la linea continua rappresenta, in funzione della dose assorbita dal tumore, un'ipotetica curva dose-effetto¹ per un tessuto tumorale e la linea tratteggiata una curva dose-danni per un tessuto sano. Come si può vedere, per una dose assorbita corrispondente ad una probabilità vicina al 100% di ottenere il controllo locale del tumore, vi è una probabilità molto alta di danneggiare i tessuti sani circostanti che ricevono la stessa dose.

Per ottenere un giusto compromesso si usa definire il rapporto terapeutico, definito come il rapporto tra la dose corrispondente al 50% di probabilità di produrre danni e la dose corrispondente al 50% di probabilità di ottenere il controllo locale del tumore.

1.2 Radiazioni utilizzate in Radioterapia

Le radiazioni utilizzate comunemente in radioterapia sono essenzialmente di due tipi: elettromagnetiche o fotoniche e corpuscolari.

1.2.1 Radiazioni Elettromagnetiche

Sono essenzialmente i raggi X prodotti dai tradizionali apparecchi di Roentgenterapia funzionanti con tensioni da 50 a 400keV, i raggi X di energia molto più elevata (da 4 a 45MeV) generati da macchine acceleratrici² (acceleratore lineare, betatrone, microtrone) ed i raggi γ emessi da radionuclidi naturali (²²⁶Ra) o artificiali (⁶⁰Co; ¹³⁷Cs; ¹⁹²Ir). I raggi X e γ di energia superiore a 1MeV vengono definiti radiazioni di alta energia e presentano caratteristiche specifiche (potere di penetrazione nei tessuti, risparmio della superficie cutanea attraversata e dei tessuti situati al di fuori della proiezione geometrica del fascio, assorbimento in larga misura indipendente dalla eterogenea composizione dei tessuti) che consentono di ottimizzare l'irradiazione di focolai neoplastici profondi. I raggi X di energia inferiore a 1MeV, prodotti da apparecchi di Roentgenterapia hanno, al giorno d'oggi, un utilizzo clinico molto limitato e ristretto al trattamento di alcune neoplasie cutanee.

Per i trattamenti radioterapici di tipo brachiterapico³ sono invece utilizzati i raggi γ derivati dalla

¹Modelli di calcolo soddisfacenti per le grandezze TCP e NTCP possono essere costruiti a partire da informazioni di fisica e radiobiologia.

²I fasci di fotoni sono ottenuti rallentando elettroni accelerati su un bersaglio pesante.

³La brachiterapia si basa sull'impiego di sorgenti radioattive sigillate applicate direttamente in sedi anatomiche accessibili (brachiterapia interstiziale) oppure poste, tramite opportuni applicatori, direttamente sulla cute (brachiterapia superficiale).

disintegrazione di radionuclidi naturali o artificiali. L'energia della radiazione emessa dalle sorgenti radioattive tipicamente impiegate in trattamenti brachiterapici è dell'ordine delle decine o centinaia di KeV.

1.2.2 Radiazioni Corpuscolari

Sono particelle cariche, come gli elettroni e gli adroni (protoni, pioni, alcuni ioni leggeri), o particelle prive di carica, come i neutroni.

Gli elettroni di alta energia, prodotti da macchine acceleratrici, sono le radiazioni corpuscolari più frequentemente e da più tempo utilizzate nella pratica clinica. La principale caratteristica degli elettroni è quella di cedere uniformemente la loro energia nei primi centimetri di profondità del volume irradiato, con un notevole risparmio dei tessuti sottostanti il focolaio neoplastico. Vengono, pertanto, utilizzati generalmente, per il trattamento di neoplasie superficiali o semi-superficiali.

Gli adroni sono definiti "radiazioni non convenzionali" in quanto il loro utilizzo clinico è, ancora al giorno d'oggi, limitato a pochi centri di ricerca clinica che dispongono di attrezzature particolari per la loro produzione (ciclotrone, sincrotrone). L'uso di adroni in radioterapia oncologica è guardata con grande interesse perchè, in virtù della loro particolarità di cedere la maggior parte dell'energia in un intorno molto stretto alla massima profondità di penetrazione, permettono di eseguire trattamenti radioterapici ad alta precisione.

1.3 Effetti delle Radiazioni sui Tessuti Biologici

L'effetto biologico delle radiazioni ionizzanti è il risultato conclusivo di una serie di fenomeni di varia natura, fisica, fisico-chimica, biochimica e biologica, tra loro in successione non solo temporale ma anche casuale, in cui il danno a livello dell'atomo causato dalla ionizzazione indotta dalla radiazione può tradursi, ampliandosi via via, in danno alla molecola dell'acqua, alla molecola biologicamente importante, all'organello cellulare, alla cellula. Questo tipo di danno biologico, se irreversibile, può condurre alla morte immediata della cellula, ad un blocco totale della capacità riproduttiva oppure a mutazioni non compatibili con la sopravvivenza.

1.3.1 Fase Fisica

Quando la radiazione attraversa un mezzo materiale interagisce con esso e perde energia attraverso processi elementari che dipendono essenzialmente dal tipo di particella incidente, dalla sua energia e dalle caratteristiche fisiche del mezzo.

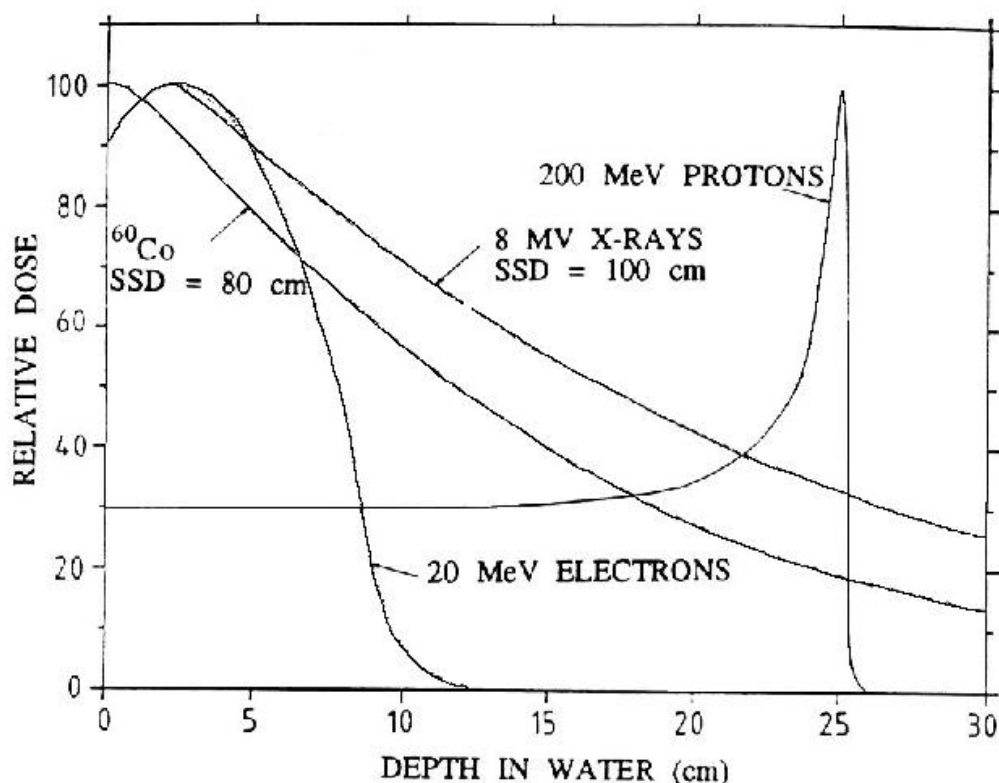


Figura-1-2: Curve di dose percentuale in acqua per differenti tipi di radiazioni.

I processi dominanti nell'interazione radiazione-tessuto biologico, alle energie di interesse radioterapico (...no alle decine di MeV per elettroni e fotoni), sono scattering coulombiano anelastico per le radiazioni corpuscolari ed effetto Compton per i fotoni. Dall'interazione tra la radiazione ionizzante e la materia prendono origine nuove radiazioni fotoniche ed elettroniche che a loro volta interagiscono con gli atomi del mezzo provocando nuove ionizzazioni e quindi nuove radiazioni ...no al totale assorbimento dell'energia ceduta dalla radiazione primaria.

Ogni radiazione incidente provoca dunque non un solo evento di ionizzazione ma un cosiddetto grappolo di ionizzazione con caratteristiche in numero e distribuzione nello spazio assai diverse a seconda dell'energia e tipo della radiazione incidente.

In ...gura 1-2 sono riportate le curve di perdita di energia in acqua per differenti tipi di radiazioni. Le curve per elettroni e fotoni hanno un andamento simile che può essere spiegato nel modo seguente: nell'attraversare il mezzo, i fotoni o gli elettroni perdono energia e provocano la formazione di elettroni secondari che a loro volta interagiscono con gli elettroni del mezzo. All'aumentare della profondità

aumenta il numero di elettroni secondari e comunque alla profondità corrispondente al loro range, gli elettroni di rusi dalla superficie si fermano e si verifica il cosiddetto equilibrio elettronico: il numero di elettroni che partono eguaglia il numero di elettroni che si fermano. In conseguenza a questo fenomeno, la quantità di energia assorbita dal tessuto aumenta dalla sua superficie fino alla profondità corrispondente al range per due ragioni:

- 2 aumenta il numero di elettroni secondari che cedono energia lungo il loro percorso
- 2 nel tratto finale del loro percorso gli elettroni cedono una quantità maggiore di energia.

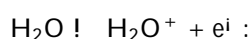
Nel caso degli elettroni e dei fotoni il fenomeno del build-up, traducibile con "incremento di dose" è il fenomeno per cui la quota più rilevante di energia viene ceduta non alla superficie del corpo bensì ad una certa profondità, che dipende comunque dalle caratteristiche della radiazione e del mezzo. Il fenomeno del build-up è assai utile ai fini radioterapeutici perchè consente, utilizzando fotoni di alta energia, di colpire i tessuti profondi risparmiando la cute.

La curva dose in profondità dei protoni è decisamente differente da quella di fotoni ed elettroni; entro i primi centimetri di materiale la dose rilasciata dai protoni è praticamente costante e ciò è essenzialmente dovuto al fatto che i protoni avendo una massa molto elevata non sono soggetti alle grosse fluttuazioni sulla perdita di energia che caratterizzano invece le particelle leggere quali appunto gli elettroni. All'aumentare della profondità, la dose rilasciata aumenta bruscamente formando un picco (picco di Bragg). Tale picco è dovuto al fatto che la particella, rallentando nel mezzo attraversato, perde più energia per unità di lunghezza in prossimità del termine del suo percorso; al di là di tale picco la dose rilasciata decresce bruscamente e si ha una "coda" di dose fino a quando la particella non si arresta definitivamente.

1.3.2 Fase Fisico-Chimica

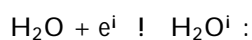
Dall'interazione tra la radiazione e materia prendono origine nuove radiazioni fotoniche ed elettroniche che a loro volta interagiscono con gli atomi del mezzo provocando nuove ionizzazioni e quindi nuove radiazioni fino al totale assorbimento dell'energia ceduta dalla radiazione primaria. Gli effetti dominanti dell'interazione radiazione-tessuto biologico, alle energie in gioco, sono l'effetto Compton per fotoni e lo scattering anelastico per le particelle cariche: entrambi i processi sono indipendenti dal numero atomico degli atomi irradiati per cui ogni atomo del mezzo ha la stessa probabilità di essere ionizzato.

Per i tessuti biologici l'effetto di ionizzazione sarà soprattutto a carico delle molecole di acqua (circa l'80% dell'intero organismo):

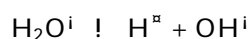
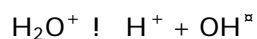


La sezione d'urto totale di ionizzazione delle molecole di acqua per impatto di elettroni è riportata in figura 1-3.

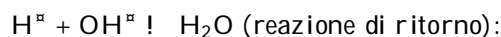
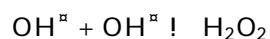
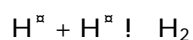
L'elettrone può a sua volta essere catturato da un'altra molecola d'acqua:



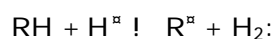
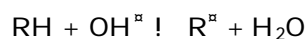
Gli ioni acquosi essendo instabili si diseccitano nei seguenti ioni e radicali liberi:



che a loro volta reagiscono tra loro in diverse modalità:



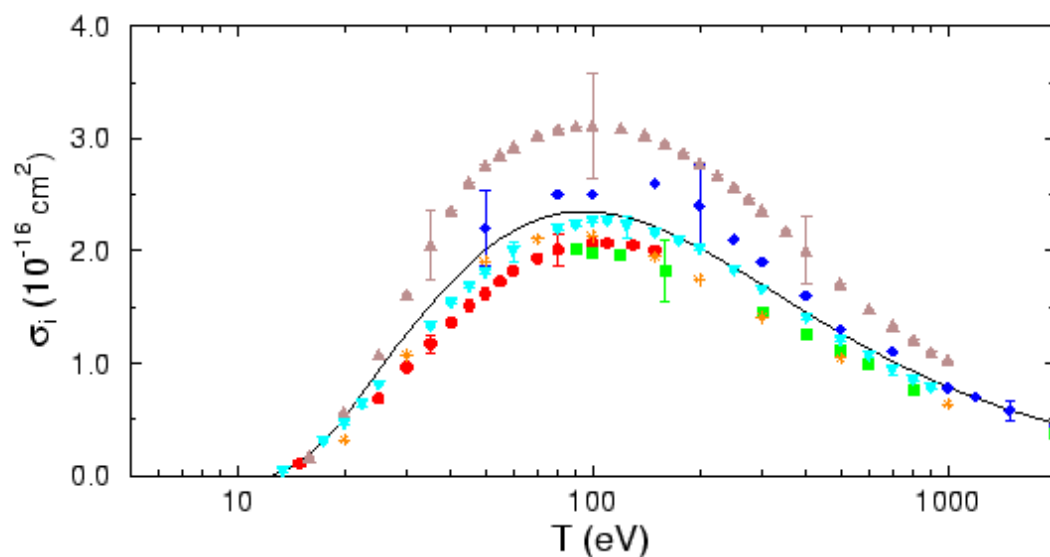
Indichiamo ora con RH una molecola dei tessuti viventi; essa può essere ionizzata nei seguenti modi:



Nelle due precedenti reazioni è indicato come i radicali formati nella diseccitazione dell'acqua attaccano le molecole biologicamente importanti come le proteine e il DNA. Nella fase chimico-fisica, si verifica dunque la formazione di sostanze ossidanti e ricucenti che mettono in moto una complessa catena di reazioni chimiche il cui risultato finale è la rottura delle molecole di più alto valore biologico.

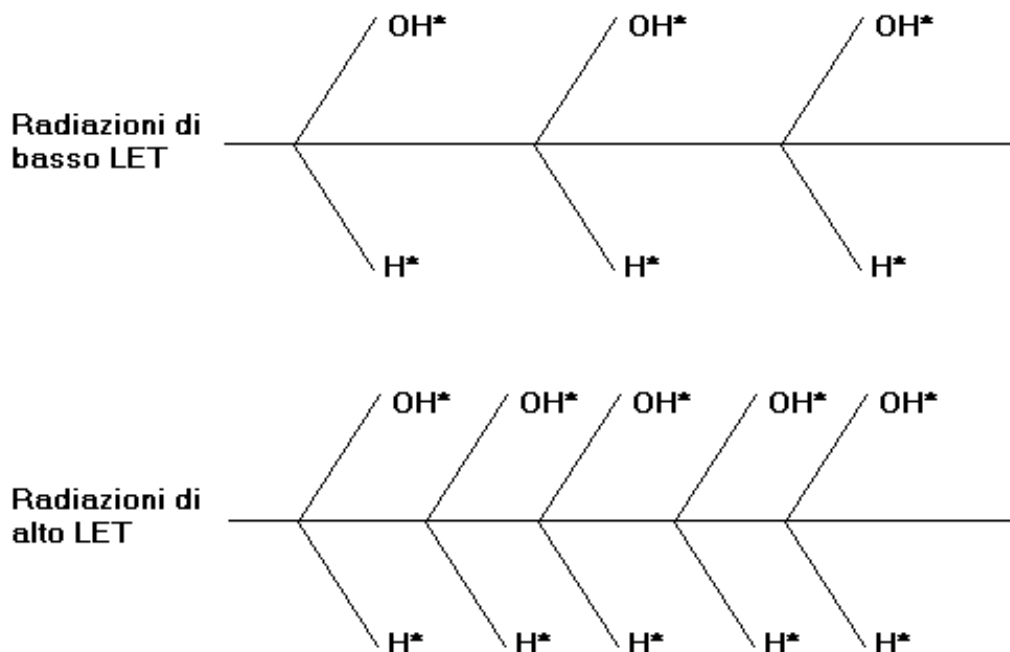
La distribuzione spaziale della radiolisi dell'acqua è molto importante perché i gruppi H^\bullet e HO^\bullet ; se vengono a trovarsi vicini, danno luogo alla reazione di ritorno e di conseguenza non ci sarà danno biologico (figura 1-4). Viceversa, se a trovarsi vicini sono i gruppi OH^\bullet e OH^\bullet oppure RH e OH^\bullet etc.

e^- on H_2O



Data set	Source
—	BEB Y.-K. Kim and M.E. Rudd, <i>Phys. Rev. A</i> 50 , 3954 (1994); W. Hwang, Y.-K. Kim and M.E. Rudd, <i>J. Chem. Phys.</i> 104 , 2956 (1996); and Y.-K. Kim and M.E. Rudd, <i>Comments At. Mol. Phys.</i> 34 , 293 (1999).
●	N. Lj. Duric, I. M. Cadez, and M. V. Kurepa, <i>Int. J. Mass. Spectrom. Ion Processes</i> 83 , R7 (1988)
■	J. Schutten, F. J. de Heer, H. R. Moustafa, A. J. H. Boerboom and J. Kistenmaker, <i>J. Chem. Phys.</i> 44 , 3924 (1966)
◆	M. A. Bolorizadeh and M. E. Rudd, <i>Phys Rev. A</i> 33 , 882 (1985)
▲	M. V. V. S. Rao, I. Iga and S. K. Srivastava, <i>J. Geophys. Res.</i> 100 , 26421 (1995).
*	S. P. Khare and W. J. Meath, <i>J. Phys. B</i> 20 , 2101 (1987), and references therein (theory)
▼	H. C. Straub, B. G. Lindsay, K. A. Smith, and R. F. Stebbings, <i>J. Chem. Phys.</i> 108 , 109 (1998)

Figura-1-3: Sezione d'urto totale di ionizzazione delle molecole di acqua per impatto di elettroni



Figura~1-4: Distribuzione spaziale della radiolisi dell'H₂O.

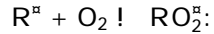
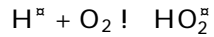
questi reagiscono tra loro con conseguente danno biologico. Con radiazioni di basso LET⁴ si verifica con maggiore probabilità la prima evenienza; il contrario avviene con radiazioni di alto LET che pertanto possiedono un'efficacia biologica superiore. Da quando è stato riconosciuto che la dose assorbita non è un buon indicatore degli effetti biologici, è stata introdotta l'Efficacia Biologica Relativa⁵ per misurare l'aumento degli effetti biologici prodotti da radiazione densamente ionizzanti rispetto alle radiazioni poco ionizzanti.

Un ruolo importante nelle reazioni che portano al danneggiamento delle molecole biologicamente importanti è giocato dall'ossigeno; infatti quest'ultimo si avventa sulle molecole che si trovano in uno stato reattivo aumentando il danno molecolare. L'azione dell'ossigeno è sintetizzata nelle due seguenti reazioni:

⁴Il LET (Linear Energy Transfer) esprime gli eV trasferiti dalla radiazione al mezzo attraversato durante il percorso di 1 m.

I fotoni X e γ e gli elettroni veloci sono radiazioni a basso LET (inferiore a 10KeV/1m) mentre gli adroni hanno un elevato LET (oltre 100KeV=1m).

⁵L'Efficacia Biologica Relativa (Relative Biological Effectiveness, RBE) di una radiazione è definita come rapporto tra la dose di una radiazione di riferimento (solitamente raggi X di 100KeV) e quella della radiazione in esame che è richiesta per produrre lo stesso effetto biologico.



L'effetto ossigeno è più importante con le radiazioni di basso LET; l'ossigeno, infatti, reagisce con i radicali di idrogeno impedendo la reazione di ritorno. La presenza di ossigeno aumenta l'efficacia biologica delle radiazioni di basso LET fino a quasi tre volte.

Questo fenomeno è purtroppo un danno ai tumori radioterapeutici; infatti i tessuti neoplastici a causa della loro vascolarizzazione scarsa e disordinata, sono generalmente molto meno ossigenati rispetto ai tessuti sani per cui risentono meno dell'azione distruttrice delle radiazioni⁶. Si cerca di ovviare a questo inconveniente ricorrendo ai seguenti mezzi:

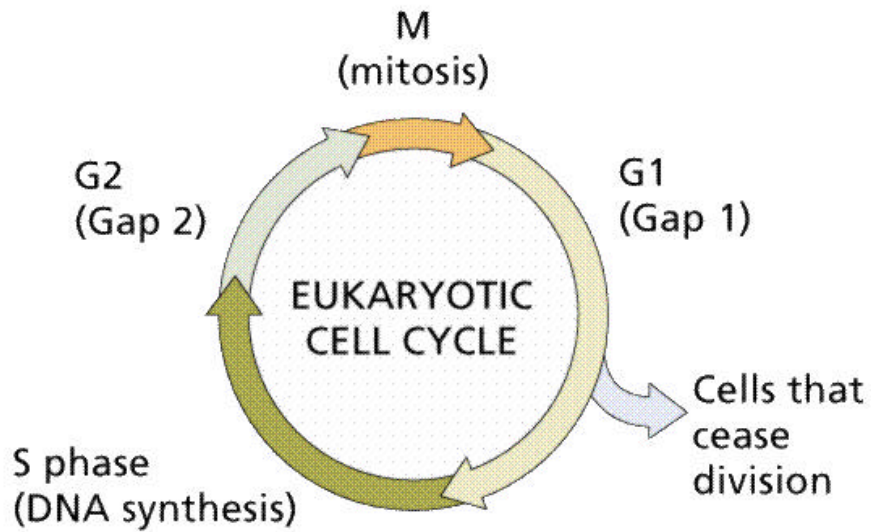
- 2 modificazione del tasso di ossigeno nei tessuti
- 2 utilizzo di radiazioni di alto LET
- 2 utilizzo di farmaci radiosensibilizzanti
- 2 frazionamento di dose: la progressiva distruzione delle cellule neoplastiche può favorire una migliore ossigenazione di quelle superstiti.

1.3.3 Fase Biochimica e Biologica

All'alterazione delle molecole di più alto valore biologico consegue il danneggiamento degli organuli cellulari che da esse sono composti e quindi potenzialmente la menomazione delle funzioni vitali delle cellule.

Gli studi compiuti in radiobiologia, la disciplina che studia la fase biochimica e biologica dell'interazione tra la radiazione e tessuti biologici, mostrano che non tutte le strutture cellulari sono ugualmente sensibili al danno provocato dalle radiazioni. Ad esempio risulta che sebbene sia possibile uccidere o danneggiare la cellula colpendo il citoplasma è molto più facile ottenere lo stesso risultato irradiando il nucleo. Gli elementi più radiosensibili della cellula sono tuttavia le molecole di acido desossiribonucleico (DNA) depositarie del codice genetico, sia a causa della loro complessa struttura sia per la loro difficoltà a riparare il danno subito. La rottura delle catene del DNA porta inevitabilmente alla perdita

⁶Il rapporto tra le dosi richieste per produrre un dato effetto in assenza e in presenza di ossigeno è chiamato OER (Oxygen Enhancement Ratio).



Figura~1-5: Ciclo mitotico della cellula.

delle informazioni genetiche in esse contenute; tanto più importante è il messaggio contenuto nel tratto danneggiato tanto maggiore è il danno che riceve la cellula.

Il danneggiamento delle strutture sub-cellulari può portare o alla rapida cessazione del metabolismo cellulare e quindi alla disintegrazione della cellula (morte in interfase) oppure alla perdita, da parte della cellula della capacità di riprodursi (morte riproduttiva).

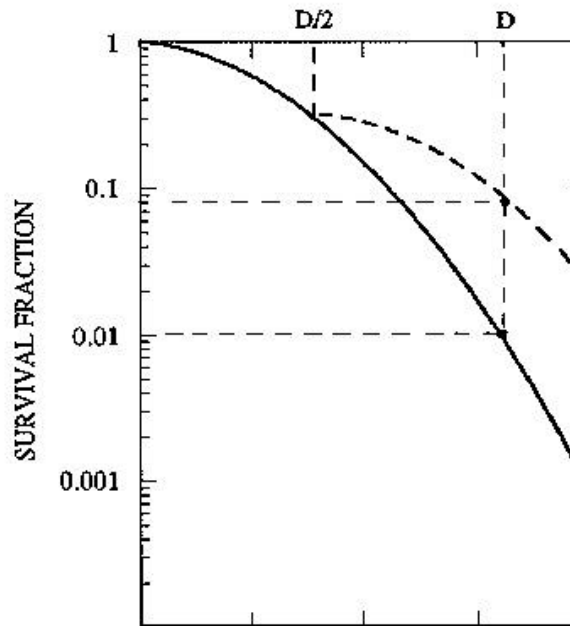
Come illustrato in ...gura 1-5 una qualsiasi cellula, neoplastica e non, attraversa varie fasi del ciclo mitotico. Una cellula neoformata in seguito a mitosi può andare incontro a due destini:

² uscire dal ciclo mitotico mettendosi in una fase di quiescenza (o di cellula non proliferante), da cui eventualmente può ritornare in ciclo dopo un tempo variabile.

² o preparare una successiva mitosi che sarà preceduta da un intenso lavoro di preparazione per raddoppiare il materiale cellulare: fasi gap1 (G1), sintesi (S) e gap2 (G2).

Le varie fasi hanno durata assai variabile da una cellula all'altra e radiosensibilità diverse. La morte cellulare è più probabile se la cellula durante l'irradiazione si trova nella fase immediatamente precedente (G2) o durante la mitosi (M) oppure durante la fase di sintesi del DNA.

Questi effetti radiobiologici si osservano naturalmente anche nei tessuti sani irradiati ed è per questa ragione che, in radioterapia, è assolutamente indispensabile l'alta selettività nell'individuazione del bersaglio neoplastico.



Figura~1-6: Curve di sopravvivenza cellulare.

Il danneggiamento cellulare può avvenire o per bersaglio singolo oppure per bersaglio multiplo, dove per bersaglio si intende qualunque organulo o molecola il cui danneggiamento da parte della radiazione possa procurare la morte cellulare. Da un punto di vista degli effetti globali, per valutare quantitativamente l'effetto letale delle radiazioni sulle popolazioni di cellule in coltura irradiate il metodo più ampiamente utilizzato è la determinazione della capacità clonogenica residua. I risultati sono presentati facendo uso delle curve di sopravvivenza, che sono ottenute contando il numero di cloni per valori crescenti della dose assorbita e rappresentando il logaritmo della frazione di cellule che sopravvivono in funzione della dose assorbita.

Il modello che si presta alla descrizione delle curve di sopravvivenza delle popolazioni di cellule di mammiferi è il cosiddetto modello lineare-quadratico:

$$SF = e^{-\alpha D - \beta D^2}$$

dove D è la dose assorbita. Il valore di α è prossimo a $\frac{1}{D_0}$ e D_0 in riferimento alle morti cellulari per bersaglio singolo, è la dose necessaria a ridurre al 37% il numero iniziale di cellule. $-\beta D^2$ dipende invece dal frazionamento e dal quadrato della dose poiché si riferisce alla probabilità di ottenere la morte cellulare colpendo due bersagli.

In figura (1-6) la curva continua descrive la sopravvivenza di cellule di mammifero in coltura in seguito ad irradiazione singola. L'andamento delle curve di sopravvivenza dipende da due importanti fattori, uno di natura fisica e l'altro di natura biologica, e cioè dal tipo di radiazione utilizzata e dal tipo di cellula. In molti sistemi cellulari si osserva una "spalla" iniziale in risposta alle radiazioni "debolmente" ionizzanti; la "spalla" si riduce progressivamente ed in alcuni casi scompare all'aumentare del LET. In ogni caso essa è un indice delle capacità di riparazione del sistema biologico irraggiato. Quando una popolazione viene irradiata due volte in modo tale che il secondo irraggiamento segua di almeno qualche ora il primo, il fenomeno a spalla si ripete (curva tratteggiata in figura 1-6) in conseguenza del fatto che le cellule irradiate hanno una certa capacità di riparare il danno subito. Appare evidente che l'effetto delle radiazioni sui tessuti dipende non solo dalla dose ma anche dalla modalità di somministrazione ovvero del frazionamento; la stessa dose somministrata in due frazioni anziché in una provoca un effetto minore.

Il frazionamento della dose tuttavia ha una duplice importanza: la progressiva distruzione delle cellule neoplastiche favorisce una migliore ossigenazione di quelle superstiti e quindi ne aumenta la radiosensibilità. D'altro canto favorisce, per i tessuti sani, il fenomeno della riparazione del danno subletale e della rigenerazione.

1.4 Modalità di Radioterapia

I fattori determinanti il successo di un trattamento radiante possono essere così sintetizzati:

- 2 possibilità di ottenere un alto gradiente di dose tra tessuto neoplastico e tessuto sano adiacente. Questo obiettivo è realizzabile grazie alla continua evoluzione tecnologica che da decenni contraddistingue la disciplina radioterapica e che consente di migliorare la precisione con la quale vengono identificati i volumi d'interesse attraverso apparecchiature radiodiagnostiche sofisticate (Tomografia Assiale Computerizzata, Risonanza Nucleare Magnetica e Tomografia ad Emissione di Positroni) e con la quale viene "conformata" sul bersaglio la distribuzione della dose grazie all'ausilio di sistemi computerizzati per la ricostruzione tridimensionale dell'anatomia del paziente e per il calcolo tridimensionale della distribuzione della dose, all'impiego di collimatori multilamellari e alla modulazione dell'intensità del fascio di radiazioni;
- 2 alto gradiente di radiosensibilità, che è possibile aumentare, ad esempio, selezionando l'adatto frazionamento della dose o associando sostanze radiosensibilizzanti;
- 2 ottimizzazione della dose totale da somministrare al volume bersaglio in base al tipo di neoplasia e alla sede anatomica;

² possibilità di associazioni terapeutiche con la chirurgia e la chemioterapia e adeguatezza della terapia medica di sostegno;

La radioterapia può essere eseguita con modalità molto diverse tra loro. Le tecniche più avanzate che consentono di irradiare i tessuti neoplastici selettivamente con alte dosi di radiazioni e che quindi consentono di ottenere migliori tassi di controllo locale e sopravvivenza libera da malattia sono: Radioterapia Conformazionale 3D, IMRT, Brachiterapia, Adronterapia e Radioterapia Intraoperatoria.

1.4.1 Radioterapia Conformazionale 3D

Consiste nella somministrazione di una dose di radiazioni esterne esclusivamente al volume tumorale bersaglio mediante un campo conformato (con sagomature dei campi o impiego del collimatore multilamellare) che può contenere o ridurre il rischio di irradiazione dei tessuti sani limitro...

La Radioterapia Conformazionale 3D (3DCRT, 3Dimensions Conformational RadioTherapy) permette di:

² erogare al volume bersaglio dosi totali più elevate, con uguale rischio di danno ai tessuti sani

² erogare le dosi classiche al volume bersaglio riducendo l'irradiazione dei tessuti sani limitro... e/o degli organi critici circostanti.

1.4.2 IMRT

La radioterapia con fasci ad intensità modulata (Intensity Modulation RadioTherapy) è una tecnica innovativa nel settore della radioterapia oncologica; permette una dettagliata conformazione della dose sul volume bersaglio e dà la possibilità di utilizzare un profilo non omogeneo di intensità nell'irraggiamento; ciò consente di modulare il rilascio di dose sull'organo bersaglio con maggiore controllo rispetto alle tecniche convenzionali. È possibile, dunque, ottenere una riduzione del coinvolgimento dei tessuti sani e degli organi a rischio disposti in prossimità del tumore.

1.4.3 Brachiterapia

La BRT (BrachyRadioTherapy) si basa sull'impiego di sorgenti radioattive sigillate applicate direttamente in sedi anatomiche accessibili (brachiterapia interstiziale) oppure poste, tramite opportuni applicatori, direttamente sulla cute (brachiterapia superficiale).

A differenza delle macchine radiogene (acceleratori lineari) impiegate in radioterapia transcutanea, la caratteristica propria delle sorgenti radioattive è quella di emettere in modo continuo radiazioni: pertanto l'irradiazione del bersaglio neoplastico avviene per tutto il tempo durante il quale lo stesso è a contatto

con il radioisotopo. L'energia della radiazione emessa dalle sorgenti abitualmente impiegate in BRT è molto più bassa (dell'ordine delle decine o centinaia di KeV) rispetto a quella delle radiazioni prodotte dagli acceleratori lineari (dell'ordine delle migliaia di KeV). Poiché la distribuzione della dose di radiazione nel contesto del volume bersaglio è funzione sia dell'energia della radiazione sia della distanza che separa la sorgente dal volume stesso, la caratteristica saliente della BRT è quella di erogare dosi radianti elevate nell'ambito di piccoli volumi neoplastici con un grande gradiente di dose verso i tessuti sani circostanti. Ciò si traduce nella possibilità di realizzare un trattamento radiante a dosi terapeutiche efficaci nel tumore con un consistente risparmio di tossicità negli organi a rischio contigui.

1.4.4 Adronterapia

L'adronterapia è una tecnica radioterapica avanzata, innovativa e in parte ancora sperimentale che si basa sull'impiego di particelle adroniche in particolare protoni, neutroni e nuclei di atomi leggeri. In virtù della capacità di queste particelle nel depositare la dose in modo spazialmente selettivo su scala macroscopica, risparmiando i tessuti che vengono attraversati e che circondano il tumore irraggiato, l'adronterapia rappresenta una tecnica radioterapica conformazionale di alta precisione; risulta pertanto adatta nella terapia di tumori situati in prossimità di organi critici che non devono essere assolutamente irradiati.

Attualmente sono pochissimi i centri di ricerca clinica nel mondo in cui si effettua radioterapia con adroni. In Italia, dal 1991 è in corso il progetto TERA [6] che ha come obiettivo principale quello di realizzare e rendere operativo un grande centro per terapia con protoni e ioni.

Nell'ambito dell'adronterapia, due nuove tecniche, in fase di sviluppo, appaiono molto promettenti per ottenere un aumento della selettività balistica in radioterapia:

- 2 terapia con ioni leggeri: i fasci di ioni leggeri come ad esempio quelli di carbonio, ossigeno e neon viaggiano praticamente in linea retta con dispersione trasversale trascurabile e depositano una gran parte della loro energia alla fine del loro percorso. Questo permette una ben definita distribuzione della dose in profondità. Inoltre, a causa della loro intensa ionizzazione locale, gli ioni leggeri potrebbero essere efficaci contro i tumori radioresistenti.
- 2 terapia per cattura neutronica del boro (BNCT): per vari motivi alcuni composti del boro possono accumularsi in alcuni tumori, in particolare quelli del cervello. In seguito all'irradiazione con neutroni, gli atomi del boro catturano neutroni dando luogo a ioni litio e particelle α : Queste particelle sono di alta energia e la loro lunghezza di traccia nei tessuti è inferiore al millimetro; in questo modo esse rilasciano tutta la loro energia nel tumore. Si stima che a parità di dose ai tessuti sani circostanti, la dose assorbita dal tumore possa essere aumentata di circa un terzo.

1.4.5 Radioterapia Intraoperatoria

La Radioterapia Intraoperatoria (Intra Operative Radiation Therapy) consiste nell'irradiazione a cielo aperto di un tumore situato in profondità, esposto chirurgicamente al fascio collimato di radiazione e perciò libero dalla sovrapposizione dei tessuti sani. Vengono utilizzati per lo più fasci di elettroni veloci generati da acceleratori lineari forniti di particolari collimatori.

L'obiettivo principale della IORT è quello di incrementare l'indice terapeutico tra controllo locale del tumore e tolleranza dei tessuti sani circostanti attraverso una migliore definizione del volume bersaglio e la dislocazione o schermatura degli organi a rischio durante la fase chirurgica.

Si tratta di una metodica ancora in parte sperimentale ma comunque che si sta dimostrando sempre su più larga scala; dati clinici attendibili confermano la grande efficacia di questa tecnica nel controllo locale delle neoplasie, soprattutto, nel trattamento di tumori localmente avanzati per i quali un trattamento radioterapico con fasci esterni spesso non risulta soddisfacente in quanto la prescrizione della dose è condizionata dalla presenza di organi a rischio nel volume di trattamento.

Il grande interesse terapeutico della radioterapia intraoperatoria giustifica gli sforzi che si stanno facendo negli ultimi anni nella realizzazione di sistemi dedicati sempre più efficienti che consentano di effettuare trattamenti di radioterapia intraoperatoria sfruttando tutti i vantaggi che essa presenta nel trattamento delle neoplasie.

Capitolo 2

La Radioterapia Intraoperatoria

Tra le tecniche radioterapiche più avanzate che consentono di irradiare i tessuti neoplastici selettivamente con alte dosi di radiazioni e che quindi consentono di ottenere migliori tassi di controllo locale e sopravvivenza libera da malattia un ruolo di grande importanza spetta alla Radioterapia Intraoperatoria.

La radioterapia intraoperatoria o IORT (I ntraOperative Radiation Therapy) è una modalità di trattamento radioterapico che consiste nella somministrazione di una dose elevata di radiazione al residuo tumorale o al letto tumorale esposto chirurgicamente ad un fascio di radiazioni ben collimato.

In questo Capitolo verranno gli aspetti radiobiologici, clinici ed applicativi di questa metodica ancora in parte sperimentale che ha come obiettivo principale quello di incrementare l'indice terapeutico tra controllo locale del tumore e tolleranza dei tessuti sani circostanti attraverso una migliore definizione del volume bersaglio e la dislocazione o schermatura degli organi a rischio durante la fase chirurgica.

2.1 Cenni Storici

Il primo impiego documentato della tecnica IORT risale al 1909, circa vent'anni dopo la scoperta dei raggi X. L'obiettivo era quello di escludere dal volume di trattamento i tessuti sani e trattare lesioni tumorali profonde che non potevano essere trattate con terapia esterna a causa della limitata capacità di penetrazione dei fasci X disponibili all'epoca.

Dopo una battuta d'arresto dovuta all'introduzione, intorno al 1950, di apparecchiature capaci di generare fasci di raggi X aventi energie tali da colpire i tessuti profondi risparmiando sensibilmente i tessuti sani circostanti, l'interesse per la IORT si riaccese negli anni sessanta con Abe et al. [7], [8], [9]. Apparve

chiaro che questo tipo di trattamento radioterapico era adatto a trattare tumori adiacenti a strutture critiche o localmente avanzati in quanto permetteva, rispetto alla terapia esterna, un miglior controllo sulla definizione del volume bersaglio e dava inoltre la possibilità di somministrare alte dosi di radiazione alle potenziali aree di diffusione microscopica locale.

Nel 1965 alla Kyoto University in Giappone si utilizzarono per la prima volta gli elettroni prodotti da un betatrone per somministrare elevate dosi ad un letto tumorale esposto chirurgicamente al fascio. Il vantaggio di utilizzare elettroni stava essenzialmente nel ridotto tempo di esposizione necessario per la somministrazione della dose prescritta e nella possibilità di collimarli nella forma desiderata. Dal 1965 in poi, la IORT cominciò ad essere utilizzata sempre più spesso in diversi centri giapponesi e con risultati incoraggianti, soprattutto per il trattamento di tumori allo stomaco. I pazienti operati venivano trasportati dalla sala operatoria al bunker di radioterapia ed irradiati con elettroni prodotti da acceleratori lineari.

In America, la radioterapia intraoperatoria cominciò a diffondersi intorno alla metà degli anni settanta inizialmente nei principali centri per lo studio, la ricerca e la cura del cancro: il National Cancer Institute (NCI), il Massachusetts General Hospital, l'Università di Howard e la Mayo Clinic. Più recentemente un grande numero di prestigiose istituzioni americane utilizza la tecnica IORT e anche l'Europa comincia a muovere i primi passi verso l'adozione sempre su più larga scala di questo tipo di trattamento radioterapico.

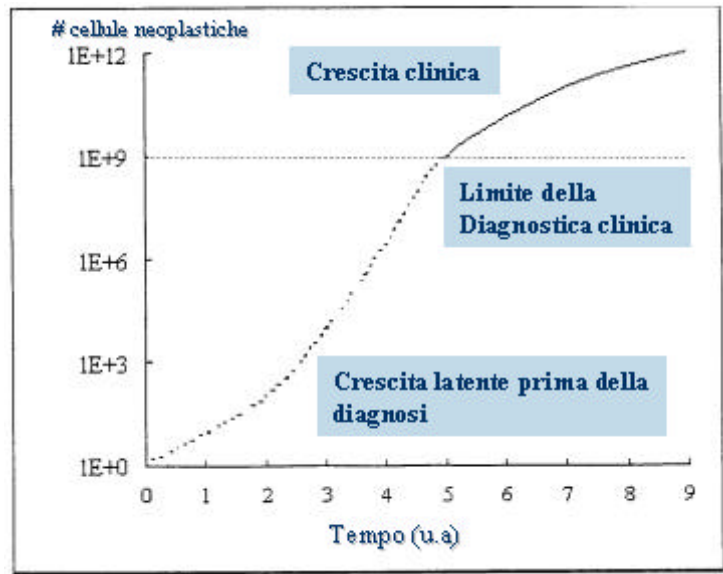
2.2 Aspetti Radiobiologici

2.2.1 Modello di Crescita Neoplastica

Per illustrare i vantaggi della IORT in termini di controllo locale delle neoplasie occorre considerare la crescita cellulare dei tessuti neoplastici.

Osservando la curva di crescita di un tumore umano (Figura 2-1) si evidenzia un lungo periodo di latenza prima della diagnosi. Il tumore diventa radiologicamente visibile solo quando ha superato i tre quarti del suo ciclo vitale e cioè solo quando, essendo il numero di cellule tumorali dell'ordine di 10^9 il tumore ha la massa di qualche grammo. In questa prima fase di crescita la singola cellula neoplastica va incontro a numerose moltiplicazioni cellulari; tale moltiplicazione segue una legge di tipo esponenziale per cui il volume tumorale aumenta di una frazione costante durante intervalli uguali di tempo. All'aumentare della massa tumorale si assiste ad un progressivo allungamento del tempo di raddoppio (crescita Gompertziana).

Il modello di crescita esponenziale della malattia neoplastica condiziona ovviamente la risposta alle varie terapie citotossiche. Infatti se dopo aver applicato una particolare terapia (chirurgia, radioterapia,



Figura~2-1: Tipica curva di crescita neoplastica.

chemioterapia) si osserva una remissione completa questa indica soltanto che la massa tumorale non è più clinicamente o radiologicamente valutabile; tuttavia essa potrebbe contenere ancora milioni di cellule che in attesa di una ulteriore terapia continuerebbero la loro crescita in modo più veloce rispetto alla neoplasia primitiva.

2.2.2 Impatto e Valutazione della IORT sul possibile controllo locale delle Neoplasie

Dalle brevi considerazioni fatte riguardo al modello di crescita delle malattie neoplastiche è facile intuire come il fattore tempo giochi un ruolo cruciale nel trattamento delle stesse. Ed è proprio nel fattore tempo che risiede la grande efficacia della IORT rispetto alle tecniche tradizionali.

Soprattutto nei casi di tumori in stato molto avanzato di crescita, l'operazione chirurgica finalizzata alla rimozione del primitivo potrebbe lasciare un residuo tumorale microscopico che verrebbe così a trovarsi nella fase di accrescimento esponenziale. Nell'intervallo di tempo che necessariamente intercorre tra l'exeresi del primitivo a la successiva terapia adiuvante, ad esempio il trattamento con radiazioni esterne, il residuo tumorale potrebbe crescere e raggiungere un volume neoplastico superiore a quello minimo che è possibile sterilizzare con una dose che non sia lesiva per i tessuti sani circostanti. La ricrescita del residuo locale di malattia potrebbe, inoltre, provocare la comparsa di metastasi a distanza trasformando una neoplasia da localmente controllabile in tumore con metastasi disseminate sulle quali

è sicuramente molto più difficile intervenire. E' dunque evidente che il successivo trattamento adiuvante all'intervento chirurgico debba essere fatto il più possibile vicino nel tempo a quest'ultimo per limitare al minimo l'effetto di ripopolamento del tessuto tumorale.

In base a queste semplici osservazioni è possibile intuire il ruolo di notevole importanza che presenta la IORT come modalità terapeutica fondamentale; essa infatti:

² rappresenta un potenziamento del lavoro del chirurgo in quanto rende più radicale l'intervento; ciò è importante in quanto minore è il residuo post-chirurgico maggiore è la possibilità di cura delle altre terapie complementari.

² Rappresenta un potenziamento della tecnica radioterapia infatti consente di ottenere un alto gradiente di dose tra tessuto neoplastico e tessuto sano adiacente; inoltre utilizza l'effetto radiobiologico della dose singola, che a parità di dosaggio, ha un'efficacia maggiore sul tessuto tumorale purché si preservino i tessuti sani.

La somministrazione della dose contestualmente all'intervento chirurgico quando non porta alla completa sterilizzazione del residuo di malattia, comporta un rallentamento della crescita neoplastica consentendo di attuare la radioterapia esterna su un volume suscettibile di essere sterilizzato anche se in ritardo.

La tossicità della IORT è principalmente tardiva in quanto le procedure per garantire la sterilità del campo operatorio sono consolidate e di facile esecuzione e l'incremento del rischio operatorio per l'allungamento dei tempi chirurgici è in genere stimato preventivamente dall'anestesista.

La tossicità tardiva più frequentemente descritta è a carico dei nervi periferici e dell'uretere; molto raramente sono descritti collapsi dei corpi vertebrali, sanguinamenti da rottura di grossi vasi e demielinizzazioni cerebrali [2].

2.3 Esperienze Cliniche

Negli ultimi anni la disponibilità di apparecchiature ad alto rateo di dose e di acceleratori lineari mobili da utilizzarsi in sala operatoria ha facilitato la diffusione della IORT e la sua applicazione in trattamenti integrati di molte neoplasie.

Il controllo locale della malattia neoplastica è risultato sempre molto elevato e la tossicità addebitabile alla metodica molto bassa [2].

Le esperienze riportate sono però sempre state monoistituzionali e ciò ha rappresentato il limite principale per la validazione di queste evidenze.

Le neoplasie (stomaco, pancreas, colon-retto, sarcomi) nelle quali la recidiva locale è la principale causa di insuccesso delle terapie integrate sono state e continuano ad essere oggetto di numerosi studi clinici.

I primi risultati a lungo termine confermano un evidente impatto della IORT sul controllo locale della malattia. Attualmente sono oggetto di studi clinici nuovi campi di applicazione della IORT: mammella, polmone, vescica, cervice uterina.

Si avverte comunque l'esigenza di studi cooperativi che coinvolgano molti più centri possibile per validare il contributo della IORT nelle terapie combinate [3].

2.4 Multidisciplinarietà della IORT

La Radioterapia Intraoperatoria è una tecnica terapeutica che combina due metodologie convenzionali per il trattamento delle neoplasie: la chirurgia, finalizzata all'esportazione del tumore primitivo e comunque una riduzione da massa tumorale macroscopica a massa tumorale microscopica e la radioterapia finalizzata alla sterilizzazione ovvero alla distruzione delle cellule neoplastiche residue. In linea di principio si tratta di una procedura molto semplice in cui un letto tumorale è esposto

² irradiazione attraverso un acceleratore mobile dedicato a trattamenti intraoperatori.

I costi della IORT eseguita con trasporto al bunker e mediante acceleratore mobile dedicato sono generalmente compresi tra 1:0 ; 1:5 K Euro per trattamento; nella prima modalità pesa maggiormente la durata dell'intervento con i relativi costi del personale e il mancato utilizzo del bunker per le terapie ambulatoriali; nella seconda l'ammortamento del costo dell'apparecchiatura dedicata.

2.6 Dosimetria per IORT

La Radioterapia Intraoperatoria consiste, come è stato già detto, nella somministrazione di una dose elevata di radiazioni al tumore o al letto tumorale durante un intervento chirurgico. La radiazione tipicamente impiegata è costituita da fasci di elettroni di alta energia prodotti, preferibilmente, da un acceleratore lineare dedicato presente in sala operatoria. La collimazione del fascio sull'area da irraggiare è ottenuta, almeno nel caso della IORT tradizionale, mediante applicatori aventi geometrie semplici. Nel caso della IORT conformazionale, ...n ora mai applicata clinicamente e per la quale sono comunque in corso studi di fattibilità, si desidererebbe poter scegliere la geometria di irraggiamento che meglio si adatta al caso da trattare. In entrambi i casi la modalità di trattamento è particolare rispetto alle tecniche convenzionali di radioterapia, soprattutto nel senso che nulla può essere noto sul volume bersaglio ...no al momento dell'esplorazione chirurgica.

Per poter eseguire un trattamento IORT è dunque indispensabile avere a disposizione tutta una serie di parametri in base ai quali scegliere, in tempi ragionevolmente brevi, l'energia del fascio, la dose da erogare al target, le caratteristiche geometriche del campo di radiazione. Nel caso della IORT tradizionale, questa esigenza si traduce necessariamente nella necessità di avere la completa caratterizzazione dosimetrica dell'acceleratore utilizzato per i trattamenti. Quest'ultima prevede: la rivelazione delle curve di dose in profondità, dei profili trasversali del fascio, delle curve di isodose e la conoscenza, per ogni energia e per ogni applicatore (e quindi eventualmente per ogni diametro e taglio degli applicatori di cui si dispone), della corrispondenza tra le unità monitor da impostare sul pannello di controllo della macchina e la dose che sarà rilasciata al target. La caratterizzazione dosimetrica per la IORT tradizionale può essere fatta on-line seguendo le modalità che saranno descritte nel paragrafo successivo. Nel caso della IORT conformazionale esistono invece molti problemi di non facile soluzione. Dal momento che il radioterapista può scegliere la geometria di irraggiamento che meglio si adatta al caso da trattare è sicuramente indispensabile poter contare su una dosimetria da farsi nel tempo più ristretto possibile ed immediatamente prima del trattamento.

In generale i requisiti indispensabili della strumentazione da utilizzare per la dosimetria in IORT so-

no: buona risoluzione spaziale, indipendenza dal rateo di dose, ridotto impiego del tempo macchina, indipendenza dall'energia e riproducibilità.

2.6.1 Caratterizzazione Dosimetrica

La caratterizzazione dosimetrica di un acceleratore lineare di elettroni da utilizzare per trattamenti di radioterapia intraoperatoria ha come ...nalità la determinazione dei parametri necessari al ...ne di eseguire un trattamento su paziente. Comprende:

- ² studio delle caratteristiche del fascio
- ² studio delle caratteristiche geometriche del campo di radiazione
- ² determinazione delle isodosi
- ² taratura della dose
- ² misura della radiazione ambientale.

Studio delle Caratteristiche del fascio

Lo studio delle caratteristiche del fascio può esser fatto rilevando la curva di dose percentuale in profondità (...gura 2-2) alle diverse energie disponibili.

Dalle curve di dose in profondità, ottenute misurando in un fantoccio ad acqua i valori della dose assorbita a profondità crescenti ed eventualmente rinormalizzati al valore della dose nel punto in cui è massimo l'assorbimento di energia (profondità di build-up), possono essere ricavati alcuni parametri indispensabili per caratterizzare il fascio di elettroni ed in particolare:

- ² il range pratico degli elettroni che corrisponde all'estrapolazione lineare della curva nella sua parte discendente ...no alla dose di fondo dovuta a Bremsstrahlung;
- ² la profondità di build-up che corrisponde alla profondità alla quale si osserva il 100% della dose assorbita;
- ² l'energia media alla super...cie del fantoccio che è legato al range pratico degli elettroni dalla relazione lineare $R_P = 0.521 \sqrt{\bar{E}_0} - 0.376 \text{cm}$:

Studio delle Caratteristiche Geometriche del Campo di Radiazione

Per lo studio delle caratteristiche geometriche del campo di radiazione occorre rilevare i cosiddetti pro...li di dose.

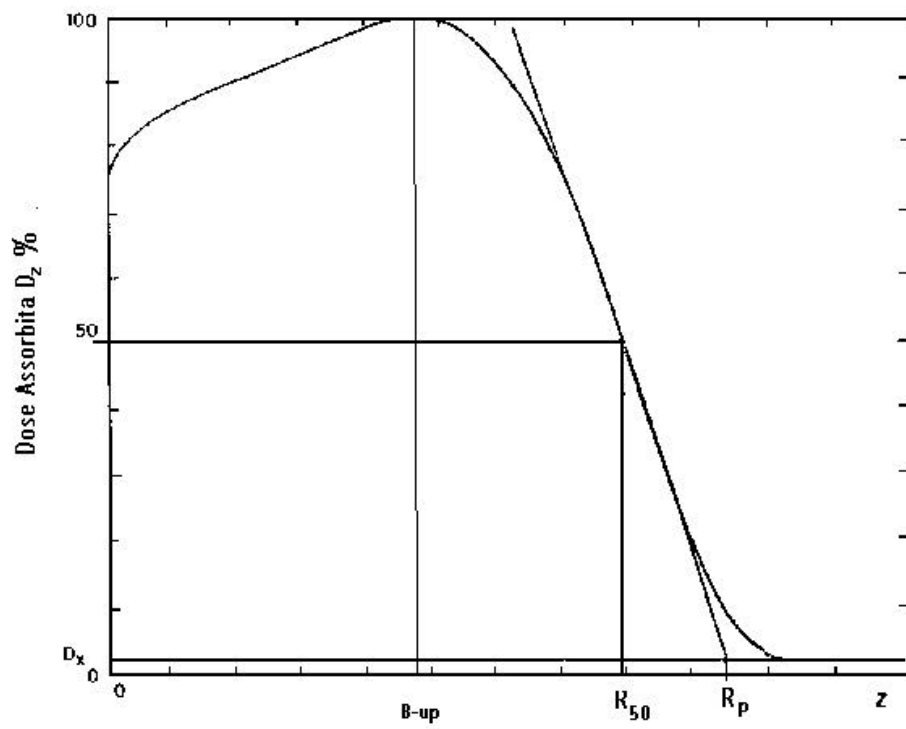


Figura-2-2: Tipica curva di dose percentuale $D_z(\%)$ in funzione della profondità z :

In un fantoccio ad acqua, alla profondità di build-up, si esegue una scansione lungo due direzioni ortogonali al fascio. La dose misurata in ogni punto può essere espressa rinormalizzandola alla dose massima. I parametri rilevanti, in questo caso, sono:

- ² l'uniformità, misurata dalla variazione della dose assorbita all'interno della porzione centrale corrispondente all'70 % 80% della superficie totale del campo
- ² la simmetria, misurata dalla variazione in dose assorbita tra due punti qualunque del campo irraggiato che siano equidistanti e simmetrici rispetto al centro e compresi nella della porzione centrale corrispondente al 70 % 80% della superficie totale del campo.

L'uniformità del campo di radiazione deve essere entro il $\pm 5\%$ del valore di dose misurato nel punto di massima deposizione e la simmetria entro il $\pm 2\%$ dello stesso valore.

I profili di dose vanno rilevati per ogni energia e per ogni applicatore a corredo della macchina.

Determinazione delle Isodosi

Una curva di isodose è una linea che unisce i punti che assorbono la stessa dose (figura 2-3).

La ricostruzione grafica delle curve di isodose è fatta al calcolatore dopo aver rilevato la dose assorbita nei diversi punti dell'area da irradiare. Le curve di isodose standard si riferiscono a valori percentuali tracciate su un piano passante per l'asse del fascio. In esse si dà il valore 100 ai punti che assorbono il massimo della dose. L'ascissa rappresenta la misura dello spazio su un piano parallelo alla superficie dell'oggetto da irradiare. Le curve di distribuzione di dose in profondità, per ogni energia ed applicatore, sono memorizzate nella memoria del computer di processo dell'acceleratore e da questa devono essere richiamate, in fase di preparazione all'irraggiamento, per scegliere e/o verificare la giusta configurazione da utilizzare (energia, dimensione del campo).

Taratura della Dose

Per poter stabilire il valore della dose che deve essere rilasciata al target durante il trattamento è indispensabile eseguire la taratura della dose lungo l'asse centrale del fascio. Essa consiste nella determinazione del rapporto tra la dose assorbita in acqua alla profondità di build-up e le unità monitor (U.M.) impostate sul pannello di controllo della macchina. La determinazione del fattore di conversione tra UM e dose va effettuata per ogni energia e per ogni collimatore e deve essere fatta con un'incertezza che non sia superiore al $\pm 4\%$:

E' necessario, inoltre, controllare che la dose assorbita in condizioni di riferimento, ovvero in fantoccio ad acqua ed alla profondità di build-up, vari in modo lineare con le unità monitor. Per verificare la linearità delle camere monitor vanno effettuate misure di dose assorbita per diversi valori delle unità monitor

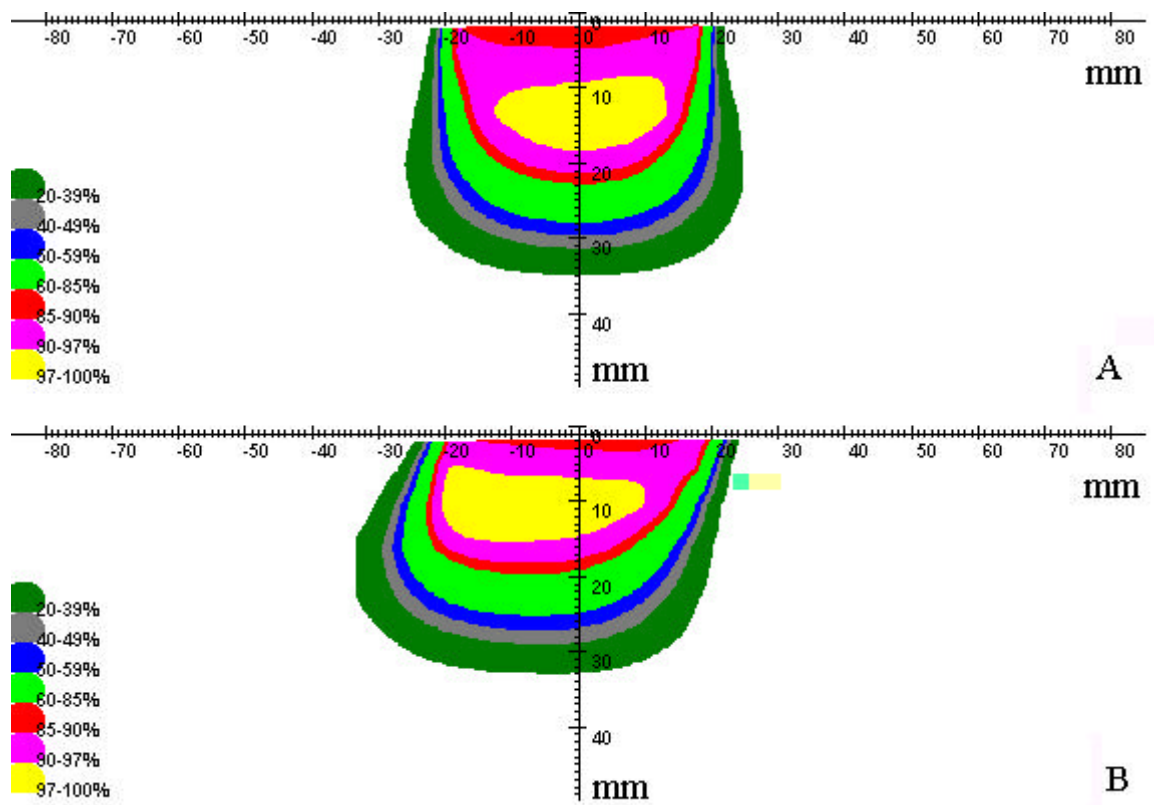


Figura-2-3: Esempi di curve di Isodose; la curva A si riferisce al caso di impatto perpendicolare del fascio di radiazione, la curva B al caso di impatto angolato. L'energia nominale del fascio di elettroni è di 9MeV:

impostate. Il coefficiente di variazione definito come rapporto tra la deviazione standard della serie dei rapporti tra dose ed unità monitor e la media di tale serie: $CV = \frac{\frac{3}{4} \frac{D}{UM}}{h \frac{D}{UM}}$ non deve essere superiore a 0.01.

Misura della Radiazione Ambientale

Lo scopo di questo tipo di misura è quello di determinare le curve di attenuazione in Pb (utilizzato generalmente per realizzare le schermature) della radiazione di frenamento di β -usa a diversi angoli.

I dati che si ottengono servono per illustrare il tipo, la qualità e l'intensità della radiazione presente nell'ambiente circostante l'acceleratore. Servono, inoltre, per fornire all'esperto qualificato i dati di partenza da immettere negli algoritmi di calcolo delle schermature fisse e/o mobili del progetto radioprotezionistico.

2.6.2 Controlli di Qualità per IORT

Ai sensi dell'art.3 del decreto del Ministro della Sanità del 14 febbraio 2000 sono individuati tre tipi di prove per la verifica delle prestazioni funzionali delle apparecchiature di radioterapia convenzionale. Questi tre tipi di controlli che possono evidentemente estendersi anche per apparecchiature dedicate per trattamenti IORT sono:

- a) prova di accettazione e di collaudo: la prova ha lo scopo di verificare che l'apparecchiatura risponda ai requisiti individuati nel capitolato di acquisto. Viene eseguita al momento dell'installazione della macchina, alla presenza del personale tecnico della ditta fornitrice dell'apparecchiatura, utilizzando il protocollo di collaudo indicato dalla ditta stessa;
- b) prova di verifica o di stato: la prova ha lo scopo di determinare i valori di riferimento dei parametri che saranno oggetto delle prove di mantenimento o di costanza. Viene eseguita immediatamente dopo la prova di accettazione e di collaudo;
- c) prova di mantenimento o di costanza: la prova ha lo scopo di verificare periodicamente il corretto funzionamento dell'apparecchiatura attraverso la misura dei parametri caratteristici.

Sulla base di protocolli standard adottati per i controlli di qualità dei fasci di elettroni prodotti da acceleratori convenzionali è possibile definire un programma di controlli da effettuarsi periodicamente sulle macchine dedicate per IORT. Nella tabella in figura 2-4, sono riportati i principali parametri da controllare e la frequenza di controllo richiesta. I controlli vanno fatti utilizzando strumentazione calibrata e seguendo le indicazioni di un adeguato protocollo di dosimetria per quanto riguarda i limiti di tolleranza ammessa.

Parametro	Frequenza dei Controlli	Tipo di dosimetria richiesta
Determinazione della dose in profondità	All'installazione, Mensile	Relativa
Verifica della ripetibilità del sistema di monitoraggio dosimetrico e della stabilità di erogazione dell'acceleratore	All'installazione, Giornaliera	Assoluta, relativa
Linearità delle monitor	All'installazione, Mensile	Assoluta, relativa
Uniformità del fascio	All'installazione, Mensile	Relativa
Simmetria del fascio	All'installazione, Mensile	Relativa
Taratura della dose sull'asse centrale del fascio nella posizione di riferimento in fantoccio	All'installazione, Annuale	Assoluta

Figura~2-4: Tipologia e frequenza dei controlli di qualità in radioterapia intraoperatoria.

Il tipo di dosimetria richiesta nelle prove può essere assoluta o relativa a seconda se è richiesta o meno la determinazione della dose effettivamente erogata dall'acceleratore nelle condizioni di riferimento specificate nel protocollo di dosimetria.

La determinazione della dose in profondità, la verifica della linearità delle camere monitor, la verifica della simmetria e dell'uniformità del campo, la taratura della dose vanno eseguite secondo le modalità descritte nel paragrafo precedente.

Prima di ogni trattamento IORT, e generalmente nelle dodici ore precedenti, è richiesto il controllo dell'output dell'acceleratore; esso è analizzato alla verifica della ripetibilità del sistema di monitoraggio dosimetrico e della stabilità dell'erogazione della macchina. L'output della macchina, misurato dalla dose assorbita in condizioni di riferimento deve essere quanto più prossimo possibile al valore determinato in fase di taratura. La tolleranza prevista in questo caso è del $\pm 2\%$:

Occorre inoltre assicurarsi del corretto funzionamento dei dispositivi di sicurezza e degli avvisori ottici e acustici, della corretta movimentazione dello stativo articolato e dell'integrità di tutti i dispositivi accessori.

Capitolo 3

NOVAC7: un Acceleratore Dedicato per IORT

Uno dei problemi che ha maggiormente ostacolato la diffusione della IORT su larga scala è stata la mancanza di infrastrutture e facility adeguate. Il set-up ideale per la IORT richiede di avere un acceleratore lineare di elettroni nella sala operatoria. Questa situazione almeno per gli acceleratori convenzionali non è facilmente realizzabile. I principali svantaggi sono legati al fatto che un LINAC tradizionalmente utilizzato per la radioterapia con fasci esterni è sovra dimensionato per poter essere dedicato ai soli trattamenti IORT; si tratta generalmente di macchine molto voluminose e più complesse di quanto serva per trattamenti intraoperatori. Fortunatamente questo tipo di problemi sono stati risolti negli ultimi anni grazie alla realizzazione di acceleratori lineari di elettroni concepiti esclusivamente per trattamenti di radioterapia intraoperatoria.

In questo capitolo saranno descritte le caratteristiche tecniche, il principio di funzionamento e le modalità di trattamento dell'acceleratore NOVAC7, realizzato dall' HITESYS S.P.A in collaborazione con l'ENEA, che insieme al MOBETRON, prodotto dalla INTRAOP (Santa Clara, USA) in collaborazione con Siemens Oncology System, è l'unico acceleratore al mondo dedicato per trattamenti intraoperatori e progettato tenendo conto degli aspetti indispensabili per poter lavorare in una sala operatoria.

E' grazie alla commercializzazione di tale macchine che la IORT come metodologia di trattamento delle neoplasie ha oggi il giusto peso; qualunque ospedale dotato del reparto di chirurgia oncologica potrebbe in linea di principio, infatti, offrire ai pazienti i benefici di un trattamento IORT non essendo più necessario, come per la IORT tradizionale disporre di

una sala operatoria appositamente attrezzata nel reparto di radioterapia.

3.1 Caratteristiche Generali

Il NOVAC7 (...gura 3-1) è un acceleratore lineare di elettroni concepito esclusivamente per trattamenti di radioterapia intraoperatoria.

Alcune caratteristiche peculiari quali peso e dimensioni ridotte, sterilizzabilità, bassa radiazione ambientale ne consentono l'utilizzo in una qualsiasi sala operatoria senza richiederne particolari modi...che [26].

La struttura robotica di NOVAC7 è costituita da un braccio articolato, sul quale è montato il LINAC, dotato di quattro giunti rotazionali che permettono di spostarlo verso il paziente facendogli assumere tutte le posizioni necessarie per eseguire i trattamenti IORT (...gura 3-2). Il tutto è montato su un basamento motorizzato che consente movimenti traslatori dell'intera unità mobile senza modi...care l'assetto del braccio.

3.2 Tecnica di Irraggiamento

Consiste nel somministrare, attraverso la breccia operatoria, una dose uniforme e collimata di radiazioni ionizzanti sul letto tumorale. La collimazione è effettuata con collimatori, chiamati comunemente "applicatori".

L'assenza di ...ltri di ...usori nella macchina comporta che l'uniformità del campo venga raggiunta variando la distanza dal bersaglio.

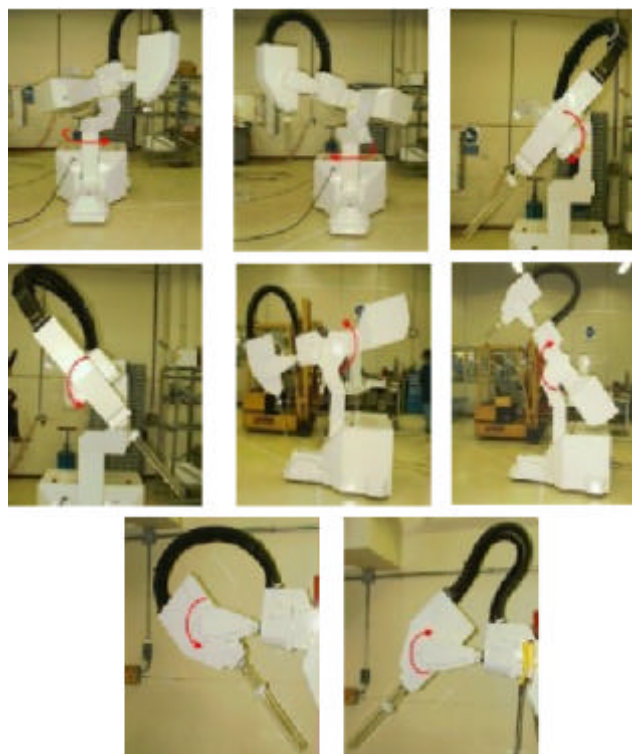
Gli applicatori standard del NOVAC7 sono di sezione circolare e sono divisi in due parti; la parte superiore viene saldamente ...ssata all'acceleratore, mentre quella inferiore viene mantenuta in contatto con il paziente, generalmente con le mani, oppure mediante dispositivi meccanici facenti capo al letto operatorio.

Per irraggiare il paziente, l'operatore del NOVAC7 muove lentamente la testa radiante, su cui è stata ...ssata la parte superiore dell'applicatore, ...no a portare quest'ultimo in asse ed a 1 j 2mm di distanza dalla parte inferiore ...ssata preventivamente al paziente; a questo punto si provvede ad unire le due parti con l'apposita ghiera di ...ssaggio.

Per potersi avvicinare al paziente in condizioni di massima sicurezza, il NOVAC7 dispone di varie velocità; la velocità minima consente spostamenti di circa un millimetro.



Figura~3-1: Acceleratori lineari dedicati per IORT: Mobetron e NOVAC7.



Figura~3-2: Stativo articolato del NOVAC7.

Energie Nominali:	3; 5; 7; 9MeV
Corrente di fascio (max):	1:5mA
Lenti Magnetiche:	nessuna
Filtri di usori:	nessuno
Frequenza di ripetizione:	5Hz
Stabilità a lungo termine:	2%
Stabilità a breve termine:	0:6%
Dose di Super...cie	80 ¥ 85%
Uniformità del Campo	· 5%
Simmetria del Campo:	· 2%
Rateo di dose	4 · Gy=min · 31
Dimensioni dei Campi:	4; 6; 8; 10cm
Contaminazione da raggi X:	· 0:3%
Riproducibilità del sistema dosimetrico:	· 1%
Linearità del sistema dosimetrico:	· 1%
Dimensioni, Stativo articolato:	Lung. 230cm Larg. 100cm Alt.190cm Peso Stativo 600kg

Tabella 3.1: Parametri caratteristici dell'acceleratore NOVAC7.

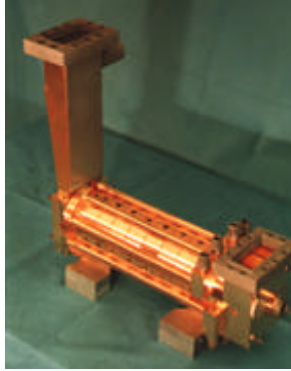
3.3 Principio di Funzionamento

3.3.1 Testa Radiante e Dispositivi ausiliari

La testa radiante del NOVAC7 è costituita essenzialmente dal catodo, da una struttura accelerante lineare (LINAC) e da una serie di dispositivi accessori ad essi strettamente connessi quali il modulatore del catodo, che comprende l'elettronica per la generazione dell'impulso e il generatore di radiofrequenza. Le caratteristiche principali del NOVAC7 sono riportate in tabella 3.1.

Catodo

Il Catodo è un diodo termoionico a riscaldamento indiretto che utilizza come costituente base una pasticca spugnosa di tungsteno impregnata di ossidi di terre rare; ciò fa sì che la temperatura di funzionamento sia piuttosto bassa ($\frac{1}{4} 1050^{\pm}C$) e la dissipazione totale del diodo piuttosto contenuta. Il riscaldamento avviene mediante un ...lamento di tungsteno metallico alimentato in continua con 6:3V e 350mA. Il controllo della corrente emessa si e...ettua variando la tensione tra catodo e massa del LINAC che funziona da anodo; la tensione, negativa ed impulsata, è sincrona con l'emissione della radiofrequenza. Per i catodi termoionici la corrente emessa ad una certa temperatura è data da $I = k\sqrt{V} i^{3=2}$; per i valori della tensione anodica tra ; 4KV e -12KV si può contare in una discreta linearità tra corrente iniettata e tensione di pre-accelerazione. In corrispondenza dei due valori limite della tensione anodica la corrente iniettata nel LINAC è rispettivamente di 0:1mA e 6mA. Chiaramente la corrente iniettata non corrisponde mai



Figura~3-3: Struttura accelerante lineare di NOVAC7.

esattamente a quella accelerata poiché il fenomeno dell'accelerazione è legato a particolari fasce del valore della fase del segnale a radiofrequenza. Nel caso di NOVAC7 la corrente di fascio è circa 1=3 di quella di catodo.

LINAC

La struttura accelerante è costituita da 11 cavità ad onda stazionaria risonanti ad una frequenza nominale di 2998.5MHz di forma diversa poste in ordine alterno lungo un asse ideale (Figura 3-3) per una lunghezza complessiva di 50cm. Tali cavità sono ricavate da dischi di rame sottoposti a speciali processi di stabilizzazione meccanica. La lavorazione di alta precisione è finalizzata ad assicurare una perfetta e coordinata risonanza (fattore $Q \approx 12000$).

Le cavità di volume maggiore sono dette acceleranti perché in esse avviene il processo di accelerazione, quelle di volume minore sono dette accoppianti e svolgono la funzione di trasferire con un opportuno sfasamento l'energia tra le cavità acceleranti.

Dal punto di vista elettromagnetico le cavità risonanti sono assimilabili a circuiti di tipo LC. Regolando la pulsazione della radiofrequenza generata dal magnetron, in modo che sia uguale a quella di risonanza della cavità, si ha un assorbimento da parte della struttura di tutta la potenza prodotta che va in parte a generare un campo elettrico stazionario. Il campo elettrico nella struttura oscilla a 3GHz e quando in una cavità è diretto in modo da accelerare gli elettroni verso l'uscita nella cavità successiva è diretto in senso opposto. Nel tempo di un periodo gli elettroni percorrono il tratto che separa il centro di una cavità da quello della successiva acquistando sempre più energia. La tendenza naturale degli elettroni di respingersi non viene controbilanciata da campi magnetici generati da bobine di foccheggio ma dalla forma delle linee di forza del campo elettrico; la focalizzazione del fascio è dunque una qualità intrinseca

della struttura che per questa ragione viene detta autofocheggiante; in altre parole la focalizzazione del fascio di elettroni dipende esclusivamente dalle caratteristiche geometriche della struttura accelerante. Il vuoto all'interno del Linac è mantenuto al livello di $1:2 \times 10^{-9}$ Torr per mezzo di una pompa ionica ed è separato dall'ambiente esterno attraverso una finestra di titanio avente lo spessore di 0,06mm dalla quale esce il fascio accelerato di elettroni.

Magnetron

Il campo elettrico a radiofrequenza necessario per accelerare gli elettroni nel LINAC è generato dal magnetron: un dispositivo costituito da una serie di cavità risonanti lambite da una corrente circolare di elettroni. Il campo magnetico necessario alla rotazione degli elettroni all'interno del magnetron è ottenuto con un elettromagnete alimentato a corrente costante che fornisce un campo magnetico massimo di 1500Gauss:

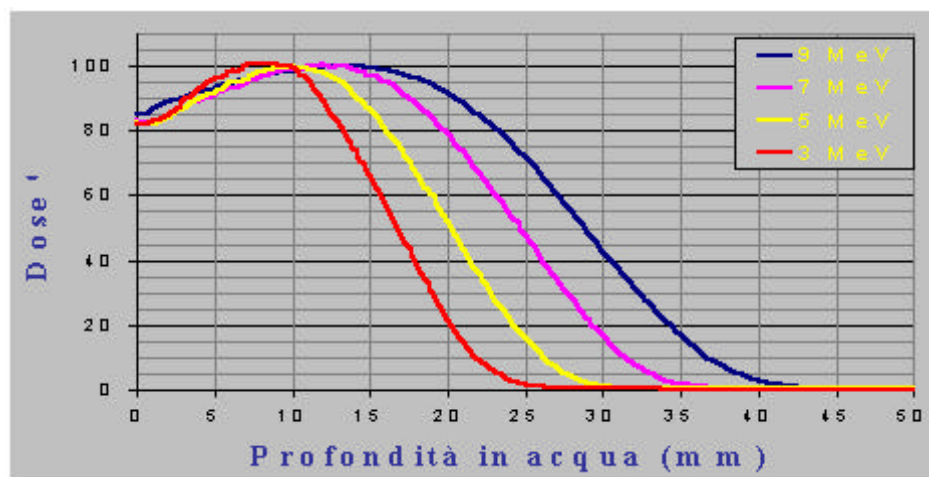
Il generatore a radiofrequenza utilizzato in NOVAC7 è un magnetron CVV MG52GO che può fornire una potenza di picco massima di 2,4MW in una banda di frequenza compresa tra 2992 e 3001MHz. Una caratteristica peculiare di questo magnetron consiste nella possibilità di fornire diverse potenze di picco variando contemporaneamente la corrente di picco e campo magnetico. La dinamica di tale variazione è abbastanza elevata cosicché potendo variare la potenza di uscita tra 0,5MW e 2,6MW, senza bisogno di altre variazioni è possibile ottenere diversi livelli di energia cinetica del fascio di elettroni. La potenza a radiofrequenza è estratta mediante un'antenna e trasferita alla guida d'onda ad impulsi della durata di 4ms e con una frequenza di ripetizione di 5Hz:

3.4 Caratteristiche del Fascio

Il NOVAC7 fornisce quattro livelli nominali di energia del fascio¹: 3; 5; 7; 9MeV in corrispondenza di quattro ben definiti valori di potenza del generatore di radiofrequenza e della corrente di elettromagnete. In figura 3-4 sono mostrate le curve di dose in profondità (Percent Depth Dose, PDD) per le quattro energie del NOVAC7.

Le curve di dose in profondità sono determinate misurando, in un fantoccio ad acqua, la dose assorbita in punti a profondità crescenti; la dose è espressa in percentuale rispetto al valore massimo della dose assorbita nel cosiddetto build-up. Il motivo per cui la dose cresce dalla superficie fino al build-up è legato essenzialmente al fatto che via via che il fascio primario interagisce con il mezzo aumenta il numero di secondari che cedono a loro volta energia e al fatto che gli elettroni, nell'ultimo tratto del loro percorso, cedono una quantità maggiore di energia.

¹Per energia nominale del fascio si intende l'energia degli elettroni più energetici.



Figura~3-4: Curve di dose in profondità per le quattro energie di NOVAC7.

Energia	Profondità del livello 100%	Profondità del livello 90%	Profondità del livello 80%	Profondità del livello 10%
3 MeV	8 ± 2 mm	12 ± 2 mm	13 ± 2 mm	22 ± 2 mm
5 MeV	10 ± 2 mm	14 ± 2 mm	16 ± 2 mm	26 ± 2 mm
7 MeV	12 ± 2 mm	17 ± 2 mm	20 ± 2 mm	31 ± 2 mm
9 MeV	14 ± 2 mm	20 ± 2 mm	23 ± 2 mm	36 ± 2 mm

Figura~3-5: Tabella delle penetrazioni del fascio di NOVAC7.

Chiaramente all'aumentare dell'energia aumenta la profondità in corrispondenza della quale si ha il massimo deposito di energia. Nella tabella in figura 3-5 sono riportati i valori di profondità del fascio elettronico alle varie energie; i dati mostrati sono stati valutati con un applicatore da 100mm di diametro ed una lunghezza di 100cm, tuttavia differiscono di poco da quelli relativi a tutta la gamma di applicatori che accompagnano la macchina.

La dose in superficie è, all'energia minima, non inferiore all'80% del valore massimo misurato in profondità lungo l'asse del fascio; all'energia massima è invece non inferiore all'85% dello stesso valore.

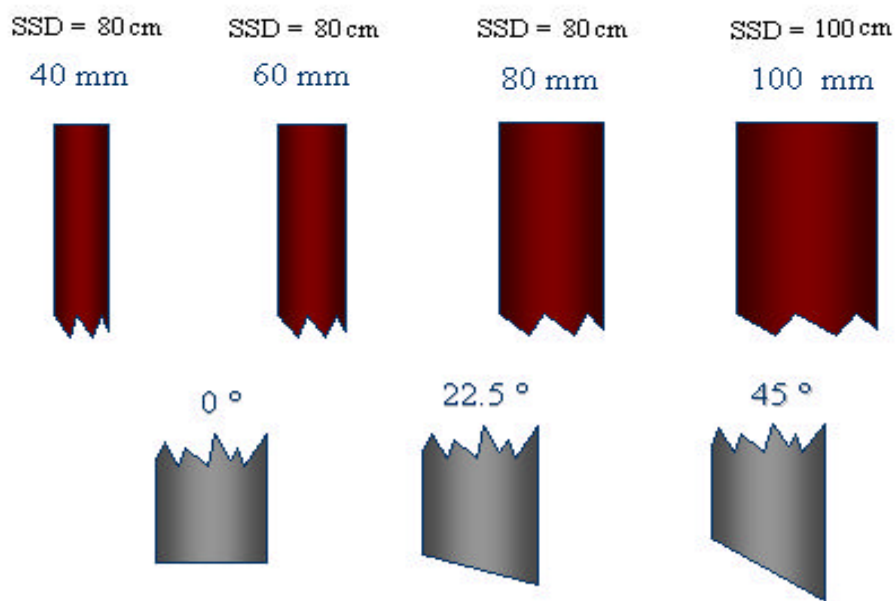


Figura-3-6: Set di applicatori del NOVAC7.

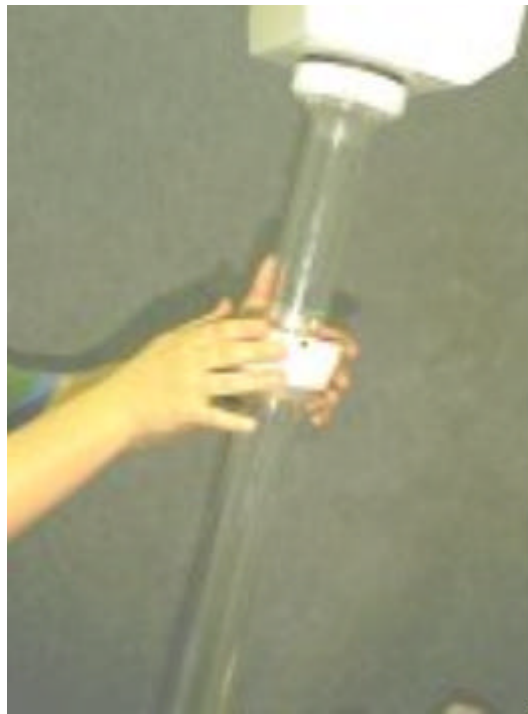
3.5 Caratteristiche del Campo di Radiazione

I fasci di elettroni generati dal NOVAC7 vengono collimati sull'area da irradiare attraverso collimatori realizzati in metacrilato di metile o perspex: un materiale leggero per minimizzare la radiazione di frenamento, facilmente sterilizzabile e trasparente in modo da consentire la visione diretta della zona da irraggiare.

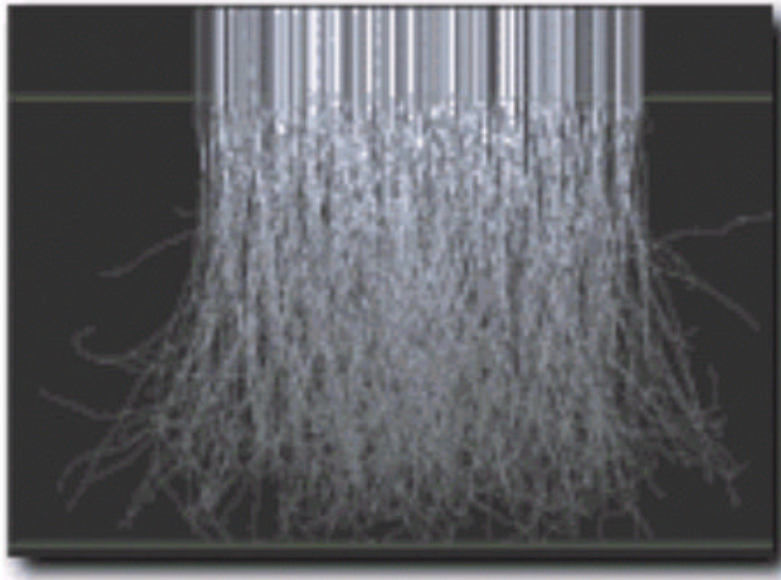
Lo spessore delle pareti dell'applicatore è di 5mm in modo da ridurre apprezzabilmente la dose ai tessuti sani immediatamente all'esterno dell'applicatore.

Nel NOVAC7, il fascio di elettroni è di uso per effetto della sua interazione con l'aria. L'assenza di altri di usori, che consente tra l'altro di mantenere basso il valore della radiazione ambiente, comporta che l'uniformità del campo venga raggiunta variando la distanza dal bersaglio e scegliendo l'appropriato diametro per il collimatore. In figura 3-8 è riportata la ricostruzione delle tracce delle particelle ottenute tramite simulazione Monte Carlo: si nota l'effetto di collimazione dell'applicatore cilindrico. Nei tessuti, il deposito dell'energia è prevalentemente dovuto alla creazione di secondari in conseguenza all'interazione del fascio incidente.

Il set di applicatori standard del NOVAC7 (figura 3-6) prevede quattro differenti diametri; ciascun diametro ha tre possibili angoli di taglio per facilitarne l'avvicinamento in condizioni anatomiche critiche. Tutti gli applicatori sono suddivisi in due parti: quella superiore è rigidamente attaccata alla testa



Figura~3-7: Hard Docking.



Figura~3-8: Collimazione e distribuzione delle tracce nel mezzo irradiato ottenuto da simulazioni MC.

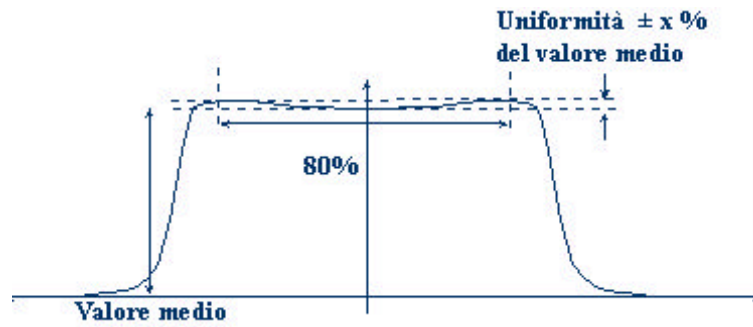


Figura-3-9: Profilo del campo di radiazione.

dell'acceleratore, quella inferiore sta a contatto con il paziente.

Le due parti sono connesse tra loro per mezzo di una ghiera (Figura 3-7); questo tipo di connessione detta "hard docking" assicura la massima precisione di allineamento garantendo così un'elevata riproducibilità di dose.

In Figura 3-9 è riportato un tipico profilo del campo di radiazione. La curva si rileva misurando, in un fantoccio ad acqua e alla profondità di build-up, la dose nei punti lungo una direzione ortogonale al fascio.

Per tutte le energie del NOVAC7 e per tutti i campi circolari con diametro compreso tra 60 e 100mm, la variazione in dose assorbita, all'interno della porzione centrale corrispondente all'80% della superficie del campo (uniformità), è minore del 5% del valore misurato nel punto di massima deposizione di dose. Per i campi da 40mm si ottiene la stessa uniformità, ma misurandola sul 70% della superficie.

La differenza in dose assorbita tra due punti qualunque del campo irraggiato (simmetria), che siano equidistanti e simmetrici rispetto al centro, e contenuti all'interno della porzione centrale del campo corrispondente all'80% della superficie totale, è inferiore al 2% del valore misurato al centro.

3.6 Misura e Calcolo della Dose

Il sistema dosimetrico di NOVAC7 è costituito da due camere a ionizzazione che vengono attraversate dal fascio di elettroni; tali camere, non sigillate, sono formate dai due fogli di alluminio aventi lo spessore di 50¹μm e separate da un anello dielettrico (aria) di 2mm di spessore.

Quando gli elettroni transitano nella regione sensibile del rivelatore perdono energia e ionizzano gli atomi del mezzo producendo un certo numero di coppie primarie n_p ione-elettrone. L'elettrone prodotto nella ionizzazione primaria può avere abbastanza energia² per ionizzare a sua volta producendo coppie

²Maggiore del potenziale di ionizzazione del mezzo.

GAS	densità (g=cm ³)	$\frac{dE=dx}{(keV=cm)}$	$\frac{dE=dx}{(MeV=g=cm^{-2})}$	$\frac{n_p}{(coppie=cm)}$	$\frac{n_t}{(coppie=cm)}$	W _i (eV)
N ₂	1:25 t 10 ⁱ 3	2:29	1:83	10	56	35
O ₂	1:43 t 10 ⁱ 3	2:59	1:81	22	73	31
Ar	1:78 t 10 ⁱ 3	2:83	1:52	29:4	94	26

Tabella 3.2: Ionizzazione primaria e totale per i gas costituenti l'aria. I dati riportati si riferiscono a condizioni normali di pressione e temperatura e a particelle al Minimo di Ionizzazione.

secondarie; la somma dei due contributi è detta ionizzazione totale. Il numero totale di coppie ione-elettrone può convenientemente essere espresso come:

$$n_t = \frac{\Phi E}{W_i} \quad (3.1)$$

dove ΦE è l'energia totale persa dalla particella nel volume considerato e W_i è l'energia media necessaria per produrre una coppia ione-elettrone. In tabella 3.2 è riportato, per differenti gas, il valore di W_i , la perdita specifica di energia e il numero³ di coppie ione-elettrone primarie e totali per unità di lunghezza. I valori sono riferiti a gas alla pressione atmosferica e a particelle al Minimo di Ionizzazione. Una variazione della densità del gas, in conseguenza ad una variazione di pressione P (a temperatura costante), modifica di un fattore P la ionizzazione primaria. Non esiste alcuna relazione semplice per la determinazione del numero primario di coppie ione-elettrone; n_p dipende, fatta eccezione per lo Xe, linearmente dal numero atomico Z del materiale come è mostrato in figura 3-10.

Semplici leggi di composizione usate per stimare la ionizzazione totale e quella primaria in una miscela di gas, come ad esempio X : Y : Z = %X : %Y : %Z; sono le seguenti:

$$n_t = \frac{dE=dx}{W_X} \%X + \frac{dE=dx}{W_Y} \%Y + \frac{dE=dx}{W_Z} \%Z = n_t^X \%X + n_t^Y \%Y + n_t^Z \%Z \quad (3.2)$$

$$n_p = n_p^X \%X + n_p^Y \%Y + n_p^Z \%Z \quad (3.3)$$

dove n_p^i e n_t^i rappresentano rispettivamente il numero di coppie primarie e totali nella componente i_j esima:

Le coppie ione-elettrone create al passaggio delle particelle cariche, sotto l'effetto del campo elettrico presente tra le armature, si muovono verso gli elettrodi generando una corrente di ionizzazione che può essere opportunamente determinata. Il fenomeno non è lineare infatti aumentando il numero di ionizzazioni un certo numero di coppie create nel processo primario di ionizzazione possono ricombinarsi prima di essere raccolte sugli elettrodi della camera.

La corrente di ionizzazione viene fatta scorrere attraverso una resistenza di 1K- per tradurla in una

³Il numero di coppie primarie e totali sono il risultato di misure dosimetriche in camere a ionizzazione.

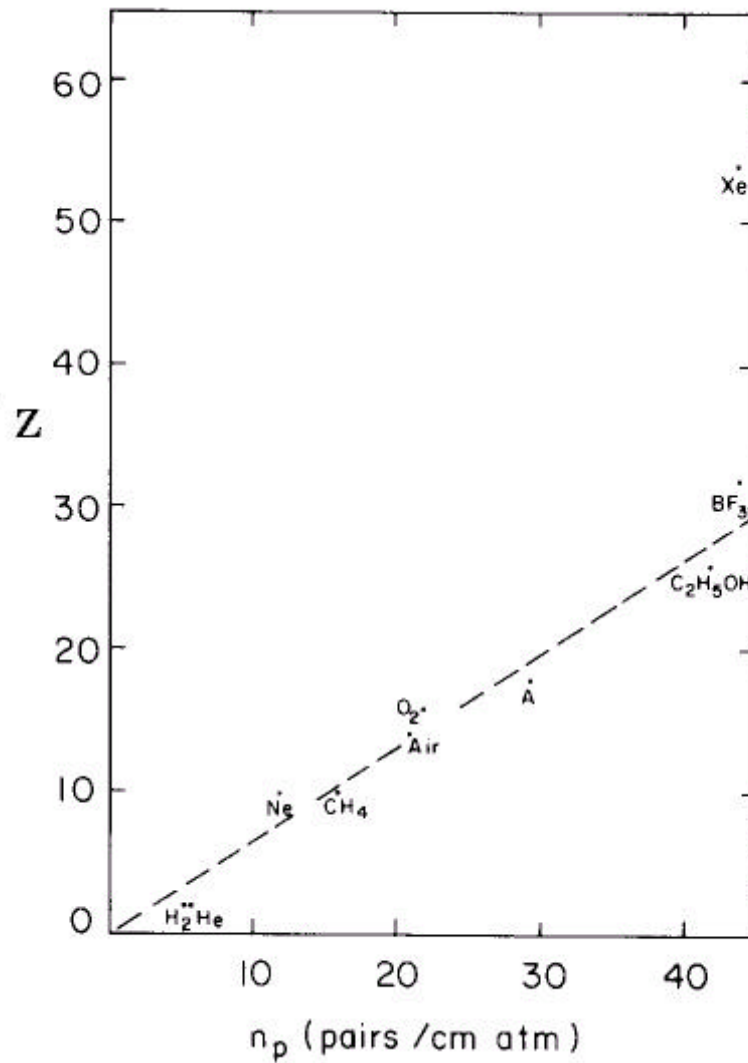


Figura-3-10: Numero di coppie primarie per cm prodotte in condizioni normali per diversi gas. Il numero di coppie primarie ione-elettrone, ad eccezione dello Xe, cresce linearmente con il numero atomico della molecola.



Figura~3-11: Dislocazione sul territorio italiano dell'acceleratore lineare NOVAC7.

tensione capace di pilotare un bu α er. Il suo compito è quello di abbassare l'impedenza del segnale per consentirne il trasferimento attraverso un lungo cavo coassiale al misuratore vero e proprio posto nell'armadio di controllo del NOVAC7. Il valore assunto dalla tensione ai capi di un condensatore viene quindi inviato ad una memoria analogica e ad un modulo che ne mostra il valore in fase di irraggiamento in unità arbitrarie dette unità monitor. Il fattore di conversione che permette di passare dalle unità arbitrarie alla dose rilasciata dal fascio in corrispondenza della profondità di build-up dipende chiaramente dall'energia del fascio, dal diametro e dalla lunghezza degli applicatori; tale fattore va determinato con misure assolute di dose in fantoccio ad acqua da farsi o α -line, con strumentazione appropriatamente calibrata e nel rispetto dei protocolli internazionali.

3.7 La IORT in Italia

3.7.1 Dislocazione sul Territorio Nazionale di NOVAC7

Dal 1997, l'acceleratore NOVAC7 è stato installato in 7 strutture ospedaliere: l'Istituto Europeo di Oncologia a Milano, il Presidio Ospedaliero della Misericordia a Grosseto, l'Azienda Ospedaliera Ca'

Foncello a Treviso, l'Ospedale Provinciale Renzetti a Lanciano, il S. Filippo Neri e l'Istituto Regina Elena a Roma, l'Azienda Ospedaliera Bianco Melacrino Morelli a Reggio Calabria. Almeno altre quattro installazioni: presso gli ospedali di Pisa, Cagliari, S. Giovanni Rotondo e Palermo probabilmente saranno realizzate entro il 2001.

3.7.2 Esperienze Cliniche

La IORT è stata utilizzata ...no ad oggi nel trattamento di moltissime neoplasie. Le neoplasie (stomaco, pancreas, colon-retto, sarcomi) nelle quali la recidiva locale è la principale causa di insuccesso delle terapie integrate sono state e continuano ad essere oggetto di numerosi studi clinici. Attualmente sono oggetto di studi clinici nuovi campi di applicazione della IORT: mammella, polmone, vescica, cervice uterina.

I primi risultati a lungo termine confermano un evidente impatto della IORT sul controllo locale della malattia e una tossicità addebitabile alla metodica molto bassa.

Le esperienze ...nora sono però sempre state monoistituzionali e ciò rappresenta il limite principale per la validazione di queste evidenze. Si avverte dunque l'esigenza di studi cooperativi che coinvolgano molti più centri possibile per validare il contributo della IORT nelle terapie combinate [3].

3.8 Problematiche Evidenziate nell'uso di NOVAC7

Uno dei principali problemi connessi con l'utilizzo di NOVAC7 nella radioterapia intraoperatoria consiste nel fatto che a causa dell'elevato rateo di dose⁴ ($3\text{cGy}=\text{pulse} < \text{Dose}=\text{pulse} < 7\text{cGy}=\text{pulse}$ contro $0.01\text{cGy}=\text{pulse}$ degli acceleratori convenzionali) non è possibile, per la determinazione della dose assoluta, utilizzare le camere a ionizzazione utilizzate tradizionalmente nella dosimetria clinica il cui uso è fortemente raccomandato dai protocolli scientifici nazionali ed internazionali. Le camere a ionizzazione quando sottoposte a questi ratei di dose presentano elevati fattori di saturazione che non è possibile determinare con il metodo delle due tensioni proposto nel protocollo italiano di dosimetria [16]. E' inoltre molto difficile stimare il fattore di ricombinazione ionica che risulta, se calcolato secondo la teoria di Boag, sovrastimato in presenza di fasci di così alto valore di dose per impulso.

Per la misura della dose assoluta rilasciata dal fascio di NOVAC7 occorre dunque utilizzare rivelatori indipendenti dal rateo di dose; al momento l'unica possibilità sta nell'utilizzare i dosimetri di Fricke. La valutazione della dose assorbita in acqua impartita ad ogni dosimetro è eseguita mediante la misura

⁴Il rateo di dose del NOVAC7 nella tipica configurazione di trattamento è di $12\text{Gy}=\text{min}$ contro i $2.16\text{Gy}=\text{min}$ di Linac per trattamenti di radioterapia con fasci esterni.

della variazione di assorbanza ΦA della soluzione di solfato ferroso:

$$D_w = \Phi A N_w |_{k_i}$$

dove N_w è il fattore di taratura del dosimetro in termini della dose in acqua alla radiazione del ^{60}Co e $|_{k_i}$ è il prodotto di fattori correttivi applicati ai valori di lettura di assorbanza. La dosimetria chimica basata sull'impiego di soluzioni di solfato ferroso (metodo di Fricke) è un metodo tanto accurato quanto delicato nella sua preparazione; sarebbe dunque auspicabile avere a disposizione della strumentazione affidabile e certificata con la quale fare misure di dosimetria con la stessa semplicità che caratterizza i rivelatori utilizzati per il controllo dell'output degli acceleratori convenzionali.

Un altro problema che si ha con il NOVAC7 è l'elevato valore di dark current: il 7% ad un'energia media alla superficie del fantoccio di 7MeV. Questa situazione è sconveniente dal momento che il NOVAC7 prima di essere utilizzato per irraggiare il paziente va tenuto acceso per un tempo necessario al riscaldamento e alla stabilizzazione di tutti i dispositivi elettronici. Con il generatore di radiofrequenza acceso e catodo spento ci sarà comunque un fascio accelerato di elettroni anche se di bassa energia. Ciò è dovuto al fatto che la struttura accelerante di NOVAC7 alla massima energia lavora al limite delle sue potenzialità.

Inoltre, ma non per ultima è stata molto spesso evidenziata la necessità di disporre di collimatori "speciali" per trattamenti su ragioni anatomiche critiche.

Nel NOVAC7, la collimazione del fascio di elettroni è effettuata per mezzo di collimatori (anche detti applicatori) realizzati in materiale leggero (Perspex) per minimizzare la radiazione di frenamento. Gli applicatori standard del NOVAC7 sono di sezione circolare; sono previsti tre differenti angoli di taglio per poter permettere l'adattamento in condizioni anatomiche particolari.

L'assenza di diffusori, che consente tra l'altro di mantenere basso il valore della radiazione ambiente, comporta che l'uniformità del campo venga raggiunta variando la distanza dal bersaglio e scegliendo l'appropriato diametro per il collimatore.

La distribuzione di dose nell'area da irradiare dipende dunque fortemente dalle caratteristiche degli applicatori.

Se globalmente, per gli applicatori piatti l'omogeneità e la simmetria del campo rientrano negli intervalli di tolleranza comunemente suggeriti, per gli applicatori angolati ed in particolare per quelli aventi un angolo di tagli di 45° tali limiti vengono superati; per questa ragione spesso il loro uso nella pratica clinica è limitato a casi eccezionali. Il diametro minimo degli applicatori di NOVAC7 (40mm) spesso costringe il chirurgo ad aprire una breccia, per poter permettere l'inserimento dell'applicatore, più grande di quanto sia necessario in un intervento tradizionale.

Spesso succede che il campo di radiazione sia maggiore dell'area che dovrebbe essere irradiata e ciò costringe il radioterapista a limitare la dose da somministrare affinché non sia lesiva per i tessuti sani limitrofi.... La geometria circolare dei collimatori sembra comunque limitativa; sarebbe pertanto auspicabile poter scegliere su una più ampia varietà di geometrie di campo o addirittura poter contare su un sistema di movimentazione del fascetto di elettroni per poter effettuare una radioterapia intraoperatoria conformazionale. In quest'ultimo caso il radioterapista potrebbe scegliere la geometria di campo più opportuna.

Se però la IORT conformazionale presenta problemi di non facile soluzione soprattutto per il fatto che necessita di una dosimetria da farsi on line vale sicuramente la pena pensare di studiare, progettare e realizzare collimatori "speciali" per permettere trattamenti IORT di alcuni tipi particolari di neoplasie come ad esempio quelle dell'occhio, del cervello e del collo; casi questi in cui risulta impossibile pensare di utilizzare gli applicatori standard.

Capitolo 4

Progetto IORT/ENEA

L'obiettivo generale del progetto IORT attuato dall'ENEA nell'ambito del piano "Nuove Tecnologie Diagnostiche, Chirurgiche e Terapeutiche", ...nanziato in base alla legge 488=92 ed approvato dal MURST (Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca Scienti...ca e Tecnologica) con Decreto n.2139 del 23=12=98, è lo studio, lo sviluppo e la realizzazione entro il 31 Dicembre 2002 di un sistema avanzato per radioterapia intraoperatoria denominato IORT1.

IORT1 è la macchina acceleratrice che sarà installata nella sala operatoria dell'Ospedale Civile "Annunziata" di Cosenza.

Per questa ragione nell'ambito di una collaborazione tra l'Azienda Ospedaliera di Cosenza e il Dipartimento di Fisica dell'Università degli Studi della Calabria parte del lavoro di tesi è stata dedicata per seguire la fase di realizzazione e caratterizzazione dosimetrica della struttura accelerante della nuova macchina per IORT.

Il lavoro, che sarà descritto in questo capitolo, è stato svolto presso il Laboratorio di Dosimetria e Test Funzionali dell'Azienda Hitesys di Aprilia (LT).

4.1 Caratteristiche Generali ed Obiettivi del Progetto

Il progetto nasce innanzitutto dalla necessità di affrontare e risolvere alcune problematiche evidenziate nell'esecuzione dei trattamenti IORT con il NOVAC7, l'acceleratore dedicato per radioterapia intraoperatoria progettato e prodotto dalla HITESYS S.P.A in collaborazione con l'ENEA e già in uso dal 1997 nelle sale operatorie di diverse strutture ospedaliere in Italia.

In particolare la necessità di avere una migliore stabilità di funzionamento alle energie richieste per i trattamenti IORT e ridurre il valore troppo elevato del rateo di dose che impedisce di utilizzare per

D	1:3mm
t	0:1mm
f	10mm
b	1mm
V _a	12KV

Tabella 4.1: Parametri del Catodo a Triodo di Iort1.

la dosimetria assoluta la strumentazione standard utilizzata per i controlli di qualità sugli acceleratori convenzionali per radioterapia oncologica ha motivato una completa revisione del progetto della testa radiante dell'acceleratore.

Gli obiettivi che si intende raggiungere sono:

- ² maggiore stabilità di funzionamento alle energie richieste per i trattamenti IORT
- ² possibilità di modulare la corrente di fascio con conseguente modulazione del rateo di dose.

E' previsto anche un miglioramento nella struttura robotica di movimentazione e la progettazione di nuovi collimatori per permettere trattamenti IORT su regioni anatomiche particolari.

4.2 Speci...che Tecniche di IORT1

Il sistema IORT1 è costituito da due principali blocchi funzionali: una testata radiante, costituita da un cannone elettronico e da una struttura accelerante lineare autofoccheggiante ad onda stazionaria, e da un sistema robotico di movimentazione (stativo articolato). La testa radiante è inoltre completata da una serie di dispositivi accessori quali il modulatore del catodo che comprende tutta l'elettronica per la generazione dell'impulso e il generatore di radiofrequenza (Magnetron).

4.2.1 Cannone Elettronico

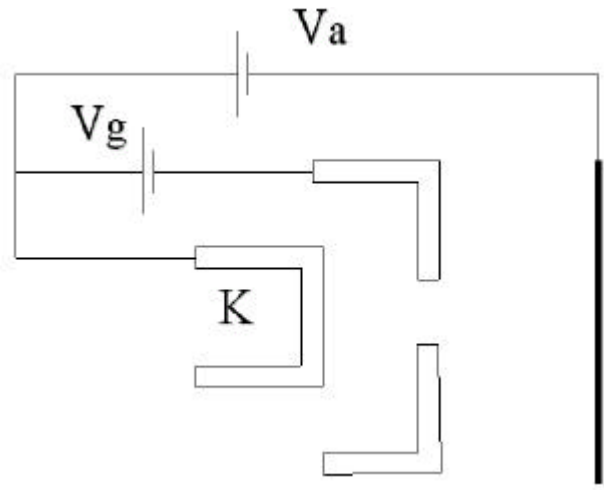
Al fine di poter modulare la corrente di fascio, IORT1 sarà dotato di un catodo a triodo (figura 4-1). La geometria degli elettrodi è stata ottimizzata utilizzando il codice EGUN, [27].

I parametri geometrici e la tensione anodica sono riportate in tabella 4.1.

La tensione di cut-off V_C ovvero la tensione che occorre dare all'elettrodo di griglia in corrispondenza della quale la tensione di catodo è interdotta è data da:

$$V_C = V_a \frac{0.046 t D^3}{t f t (b + t)}$$

dove V_a è la tensione anodica, D è il diametro del foro della griglia, t è la dimensione dell'elettrodo di



Figura~4-1: Schema del catodo a triodo di IORT1.

griglia, f è la distanza tra la griglia e l'anodo e b è la distanza tra catodo e griglia. Nel caso speci...co $V_C = 110:249$ e il rapporto $\frac{V_a}{V_C}$; de...nito parametro di ampli...cazione vale 108:844:

Il campo elettrico che penetra nel foro della griglia di diametro D stabilisce il diametro massimo della super...cie emettente secondo la legge:

$$D_C = D \frac{V_C + V_g}{V_C}:$$

Quando la tensione di griglia è uguale alla tensione V_C di cut-off, il diametro della super...cie emettente è pari al diametro del foro della griglia: in questo caso il cannone si comporta da diodo.

La corrente emessa dal catodo può essere calcolata utilizzando la formula di Child:

$$I = 2:34 \cdot 10^i \frac{S}{d^2} V^{\frac{3}{2}}$$

in cui al posto di s va messa la super...cie emettente, al posto di d va sostituita la distanza anodo-catodo ($b + t$) e al posto della tensione V occorre mettere $V_C + V_g$:

$$I = 2:34 \cdot 10^i \frac{D^2}{4 (b + t)^2} \frac{(V_C + V_g)^{\frac{3}{2}}}{V_C^2}:$$

La precedente formula (detta di Moss) è approssimata; valori di corrente più rispondenti alla realtà possono essere ottenuti introducendo un parametro a^1 ; dipendente solo dalle caratteristiche geometriche

$$^1 a = (b + t) \cdot \left(1 + \frac{1}{f} \right) \cdot \left(1 + \frac{f}{b+t} \right) \cdot \frac{4}{3} \cdot \frac{D^2}{4}:$$

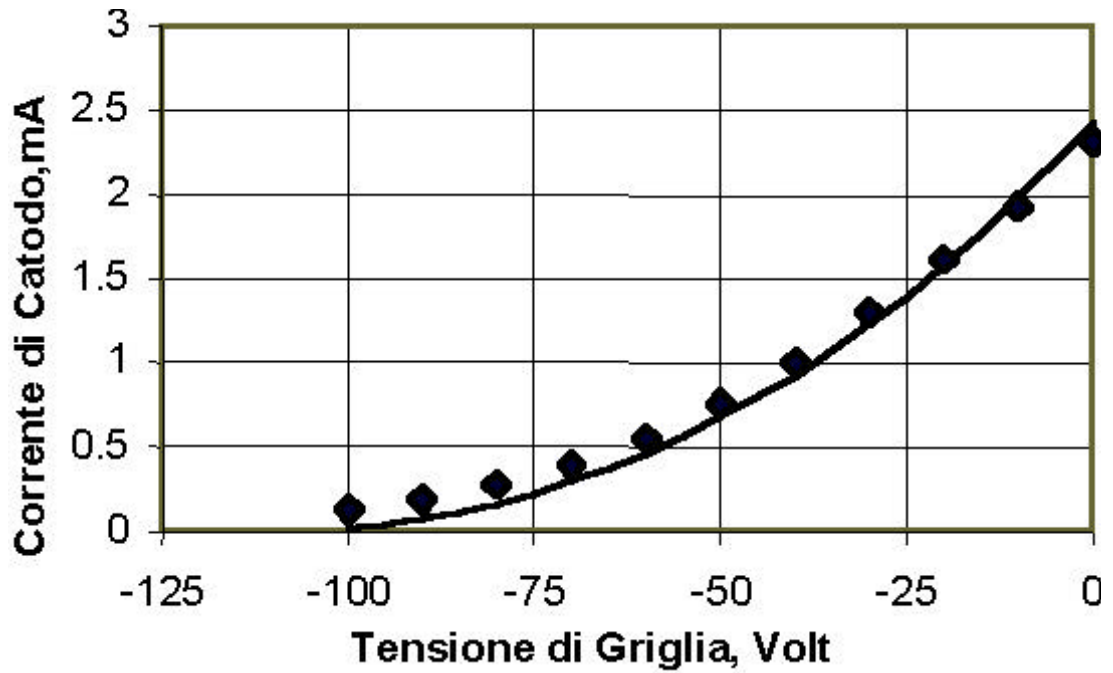


Figura-4-2: Corrente di catodo vs tensione di griglia misurata per il connone elettronico di IORT1.

cel cannone, nel seguente modo:

$$a = 2.34 \cdot 10^6 \frac{D^2 (V_C + V_g)^{\frac{3}{2}}}{4 (a)^2 V_C^2}$$

La variazione misurata [27] della corrente di catodo al variare della tensione di griglia è riportata in figura 4-2. Per $V_g = 0V$ si ha $I = 2.26mA$:

Il catodo a triodo di IORT1 è seguito da una lente unipotenziale del tipo a 3 cilindri necessaria per preservare le caratteristiche geometriche del fascio all'ingresso del LINAC.

4.2.2 LINAC

La struttura accelerante di IORT1 è costituita da una serie di cavità risonanti all'energia nominale di 2998MHz disposte lungo un'asse per una lunghezza complessiva di 75cm. La forma di ogni singola cavità è stata ridisegnata ed ottimizzata [27] in maniera tale da massimizzare l'efficienza dell'intera struttura e ridurre la corrente di dark che costituisce un serio problema soprattutto quando si ha la necessità di far lavorare il sistema in condizioni di bassa corrente di fascio. In particolare il foro della beam line è

stato ridotto da 8mm a 6mm: Rispetto al NOVAC7 sono state aggiunte quattro cavità grazie alle quali a parità di potenza di magnetron è possibile innalzare l'energia massima da 9 a 12MeV .

4.2.3 Magnetron

Il generatore di radiofrequenza di IORT1 è il magnetron CV V MG52GO, già in uso nel NOVAC7. Esso può fornire una potenza di picco massima di 2:4MW in una banda di frequenza compresa tra 2992 e 3001MHz: La potenza a radiofrequenza è estratta mediante un'antenna e trasferita alla guida d'onda ad impulsi della durata di 4ms e con una frequenza di ripetizione di 5Hz.

La dinamica di variazione della potenza di picco² di questo tipo di magnetron è abbastanza elevata; in questo modo potendo variare la potenza di uscita tra 0:5MW e 2:6MW , senza bisogno di altre variazioni, è possibile ottenere diversi livelli di energia cinetica del fascio di elettroni.

4.3 Stato di Avanzamento del Progetto IORT1

Per quanto riguarda la costruzione di IORT1 è stata per il momento completata sola la prima fase operativa che prevedeva la realizzazione della testata radiante della macchina: cannone elettronico e LINAC.

Sono state eseguite prime misure di caratterizzazione della nuova struttura accelerante ...nalizzate a:

- ² veri...carne il centraggio
- ² determinare la minima e massima energia ottenibile
- ² misurare la corrente di fascio al variare della tensione di griglia per veri...care la variazione del rateo di dose.
- ² veri...care il raggiungimento dell'uniformità di campo alla massima penetrazione del fascio attraverso l'inserimento di ...ltri di scattering.

I risultati ottenuti che saranno in dettaglio descritti nel paragrafo successivo sono incoraggianti anche se sono richieste ulteriori veri...che nelle reali condizioni operative.

²La potenza di picco può essere modulata variando opportunamente la corrente e il campo magnetico.

Punto di Lavoro	I_{mag} (A)	I_{EM} (A)	P_{med} (W)	P_{picco} (MW)	Energia del Fascio (MeV)
A	70	14	99:6	0:83	2:9
B	76	15	132:7	1:1	4:9
C	88	17	125:7	1:6	7:1
D	109	20	188:6	2:4	9:0

Tabella 4.2: I quattro punti di lavoro ...sati per IORT1.

4.4 Prime misure di Caratterizzazione sulla Struttura Accelerante di IORT1

4.4.1 Studio delle Caratteristiche del Fascio

Lo studio delle caratteristiche del fascio è stato fatto rilevando a campo aperto e cioè senza alcun collimatore le curve di dose in profondità a diverse energie. Da queste curve ottenute misurando, in un fantoccio ad acqua Scanditronix con sensori a diodo per elettroni (Sistema RFA300), la dose assorbita a diverse profondità, possono essere ricavati i parametri necessari per caratterizzare il fascio di elettroni ed in particolare:

- ² il range pratico degli elettroni che corrisponde all'estrapolazione lineare della curva nella sua parte discendente ...no alla dose di fondo dovuta a Bremsstrahlung,
- ² la profondità di build-up che corrisponde alla profondità alla quale si osserva il 100% della dose assorbita
- ² l'energia media alla superf...cie del fantoccio che è legato al range pratico degli elettroni dalla relazione lineare $R_P = 0:521 \sqrt{\bar{E}_0}(\text{MeV}) - 0:376\text{cm}$:

Per determinare la massima e la minima energia ottenibile da IORT1 e comunque ...ssare almeno quattro possibili punti di lavoro in energia utilizzabile al ...ne di applicazioni terapeutiche abbiamo, al variare della corrente di elettromagnete e di magnetron e dunque al variare della potenza del generatore a radiofrequenza, rilevato le curve di dose in profondità. Le misure sono state fatte utilizzando un magnetron provvisorio avente comunque caratteristiche simili a quelle del generatore RF previsto da progetto.

Sono stati ...sati quattro punti di lavoro (A, B, C, D) ai quali corrispondono ben determinate coppie di corrente di Magnetron (I_{mag}) ed Elettromagnete (I_{EM}) come mostrato nella tabella 4.2.

La corrente di magnetron è stata misurata con un toro Pearson. La potenza media P_{med} e di picco del generatore RF è stata determinata con una termopila differenziale con la quale si è misurato l'innalzamento della temperatura di un carico ad acqua inserito in cascata alla guida d'onda flessibile. L'energia media del fascio, riportata in tabella 4.2 è l'energia media alla superf...cie del fantoccio ricavata dalle curve di dose in profondità (...gura 4-3).

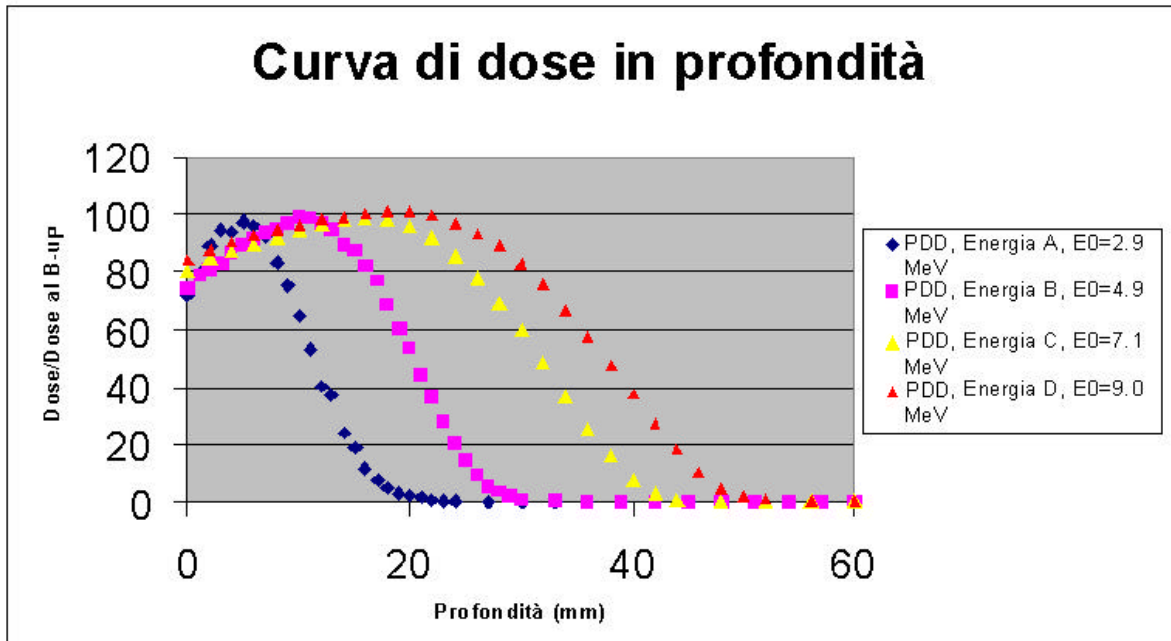


Figura-4-3: I quattro punti di lavoro scelti per IORT1.

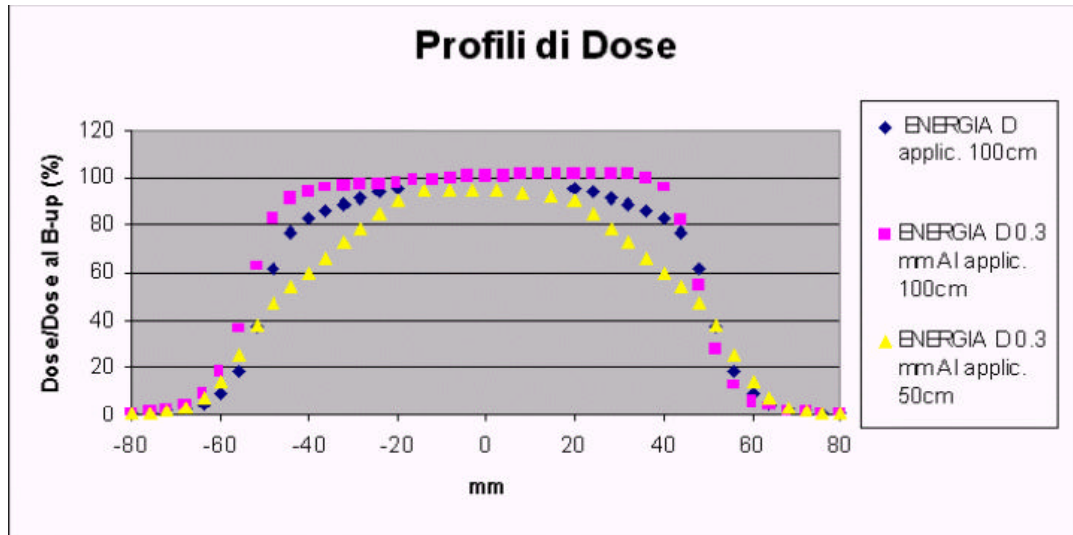
4.4.2 Studio dell'uniformità del fascio

Lo studio dell'uniformità³ e della simmetria⁴ del campo di radiazione è stato fatto attraverso la rilevazione dei profili di dose. Utilizzando il fantoccio ad acqua Scanditronix con sensori a diodo per elettroni (Sistema RFA300) si è eseguita, a profondità crescenti, una scansione lungo due direzioni ortogonali all'asse del fascio. La dose misurata in ogni punto è stata normalizzata al massimo della dose assorbita. I profili di dose rilevati sono riportati in figura 4-4.

È stato determinato il profilo di dose alla massima energia con un applicatore di 100cm di lunghezza (curva blu). Per ottenere l'uniformità necessaria per l'applicabilità clinica del campo di radiazione (\pm ness $\leq 5\%$) è stata valutata la necessità di inserire subito dopo la finestra di titanio del LINAC uno spessore di 0.3mm di Al. Il campo risulta sensibilmente più uniforme (curva rosa). La radiazione ambiente, misurata mettendo un radiometro a circa 1.5m dal LINAC dopo l'inserimento del filtro di scattering passa dal valore di 8.6mSV al valore di 12.95mSV ancora accettabile dal punto di vista radioprotezionistico per consentire l'utilizzo della macchina in una comune sala operatoria.

³Per uniformità si intende la variazione in dose assorbita, all'interno della porzione centrale corrispondente all'80% della superficie del campo.

⁴La simmetria si misura come la variazione in dose assorbita tra due punti qualunque del campo irraggiato, che siano equidistanti e simmetrici rispetto al centro, e contenuti all'interno della porzione centrale del campo corrispondente all'80% della superficie totale.



Figura~4-4: Pro...li di Dose, IORT1

La curva in giallo, in...ne, è il pro...lo del campo ottenuto con un applicatore lungo 50cm. Il campo è ancora uniforme nella zona centrale, ma su una area molto più stretta. E' necessario capire quanto è possibile ridurre la lunghezza dell'applicatore trovando un giusto compromesso tra diametro e lunghezza.

4.4.3 Misura della Dark Current

Alla massima Energia, con applicatore di 100cm di lunghezza, senza ...ltro di scattering, con una frequenza di ripetizione degli impulsi di 20Hz e a tensione di griglia 0V è stata determinata utilizzando una camera a ionizzazione del tipo RAMIC j 10A della ROTEM INDUSTRIES Ltd, la carica raccolta per impulso (0:049nC=pulse). La misura è stata fatta a 20Hz perché solo in questo modo è possibile avere la massima corrente di fascio (0:8mA). Chiaramente la dipendenza della corrente dalla frequenza di ripetizione degli impulsi, dovuta al tipo di elettronica utilizzata, non è accettabile.

Alla massima energia di NOVAC7 (Energia C per IORT1) il valore della dark current è risultato invece praticamente trascurabile.

4.4.4 Conclusioni

Il LINAC sembra lavorare bene tuttavia dal momento che:

- 2 il catodo non è quello da progetto. In particolare la cosa che non va è la dipendenza della corrente di fascio immessa nel LINAC dalla frequenza di ripetizione degli impulsi

² il magnetron utilizzato ha caratteristiche diverse da quelle previste da progetto

non è stato possibile fare le misure di caratterizzazione come da programma.

Solo quando IORT1 avrà il suo catodo e il suo magnetron definitivi sarà possibile fare le reali misure di caratterizzazione analizzate alla:

² determinazione di E_0 e dei profili di dose al variare della corrente di magnetron I_{mag} e di elettromagnete I_{EM}

² determinazione di E_0 , dei profili di dose e della corrente di fascio al variare della tensione di griglia

² verifica della stabilità del fascio: geometria, centraggio

² misura della dark current

² verifica della riduzione del rateo di dose

² uniformazione del fascio e misura della radiazione diffusa al variare dello spessore di scattering.

Strettamente connesso a quest'ultimo item è la progettazione e realizzazione dei collimatori.

Le misure effettuate, anche se preliminari sono servite ad evidenziare la necessità di trovare uno strumento efficiente attraverso cui studiare e valutare l'effetto dei parametri che influenzano la distribuzione di dose nei tessuti e cioè:

² energia del fascio accelerato uscente dal Linac

² finestra d'uscita degli elettroni dal Linac

² filtri aggiuntivi di scattering: spessore e composizione

² pareti delle camere monitor

² geometria degli applicatori: diametro e lunghezza.

Per la scelta della configurazione ottimale di trattamento è logico ed auspicabile avere informazioni precise e quanto più possibile accurate da utilizzare sia in fase di realizzazione della macchina per individuare i filtri e i collimatori più appropriati da fornire agli utilizzatori, sia durante l'utilizzo in sala operatoria per individuare la configurazione ottimale di trattamento e cioè verificare l'effetto dei filtri di scattering e selezionare le caratteristiche del collimatore (forma, dimensione, materiale) da utilizzare per trattamento sul paziente.

Un approccio significativo per affrontare questi aspetti sarà descritto nel capitolo successivo e prevede la simulazione dell'intero set-up sperimentale per lo studio e la caratterizzazione della linea di fascio.

Capitolo 5

Modellizzazione del Sistema IORT1 attraverso il toolkit di simulazione Monte Carlo "Geant4"

L'uso di elettroni di alta energia nei trattamenti radioterapici intraoperatori è divenuto oggetto di accresciuto interesse nell'ultimo decennio grazie alla realizzazione e commercializzazione di apparecchiature dedicate, da installare direttamente in sala operatoria, che consentono di applicare i trattamenti IORT con grossi vantaggi rispetto alle metodiche tradizionali.

Nello stesso tempo permangono problemi relativi alle tecniche e metodologie utilizzate per avere informazioni precise e quanto più possibile accurate da utilizzare sia in fase di realizzazione della macchina per individuare i filtri e i collimatori più appropriati da fornire agli utilizzatori, sia durante l'utilizzo in sala operatoria per individuare la configurazione più appropriata di trattamento e cioè verificare l'effetto dei filtri di scattering e selezionare le caratteristiche del collimatore (forma, dimensione, materiale) da utilizzare per trattamento sul paziente. L'ostacolo più importante è legato alla necessità di ottenere delle valutazioni precise sulle perturbazioni introdotte dagli elementi sulla linea di fascio, sulla distribuzione della dose assorbita al paziente. Questo problema può essere affrontato e risolto ricorrendo all'uso della tecnica Monte Carlo che in linea di principio consente rispetto agli algoritmi implementati su sistemi commerciali di ottenere informazioni più accurate nella ricostruzione della dose e trattare geometrie complesse di composizione disomogenea purché tutti i dati fisici e geometrici siano completamente conosciuti.

Il principale problema degli algoritmi Monte Carlo potrebbe essere l'eccessivo tempo di calcolo rispetto a quello dei sistemi commerciali; ma sebbene questo ne limiti l'applicabilità clinica, il ricorso al Monte Carlo resta sicuramente valido e insostituibile per alcune applicazioni quali ad esempio: messa a punto della linea di fascio e verifica della qualità, studio della risposta dei rivelatori in situazioni critiche, ricostruzione delle distribuzioni di dose in profondità per fantocci disomogenei, verifica dei risultati ottenuti nella pratica, test sulla precisione nella valutazione della dose assorbita con algoritmi di calcolo implementati su sistemi commerciali. Negli ultimi vent'anni sono stati sviluppati diversi codici tramite i quali sono stati ricavati importanti indicazioni e risultati di grande utilità nel campo della dosimetria clinica.

Buona parte di questo lavoro di tesi è stata dedicata alla realizzazione di un software, che sarà dettagliatamente descritto in questo capitolo, basato sull'utilizzo di un nuovo codice di simulazione Monte Carlo: Geant4.

L'obiettivo che ci siamo prefissati è quello di avere a disposizione uno "strumento" capace di fornire tutte le informazioni necessarie per definire la migliore configurazione da utilizzare nell'esecuzione di un trattamento radioterapico da effettuarsi con l'acceleratore IORT1.

Attraverso Geant4 e grazie alla sua capacità e flessibilità nel seguire l'interazione delle particelle in geometrie complesse si ha la possibilità di definire la struttura geometrica dell'intero set-up e descrivere la propagazione del fascio di elettroni attraverso la finestra d'uscita dell'acceleratore, le camere monitor, i fogli di scattering, il collimatore. Tutti questi mezzi, utilizzati per monitorare e uniformare il fascio di radiazione, sono interposti tra fascio primario e paziente e pertanto, inevitabilmente, modificano la posizione, la dimensione e l'energia del fascio prodotto.

La scelta di Geant4 come strumento di simulazione è motivata dal fatto che grazie alla recente implementazione di processi specifici a basse energie, dovrebbe essere, secondo quanto risulta, ciò che di meglio c'è sul mercato dei packages di simulazione. La possibilità di simulare e seguire le particelle prodotte nell'interazione del fascio con i tessuti biologici anche ad energie molto basse è indispensabile al fine di ricostruire con grande precisione le distribuzioni di dose nel volume di interesse.

5.1 Geant4

5.1.1 Applicazioni

Geant4 è un toolkit per la simulazione dell'interazione di particelle nella materia. È stato progettato per applicazioni in esperimenti di fisica delle alte energie e nucleare, in ambito medico [37] e spaziale ed in

studi di acceleratori.

Geant4 fornisce un insieme completo di strumenti per tutte le aree di simulazione tipiche di queste applicazioni: geometria e risposta di rivelatori, tracciamento, gestione di run, evento e traccia, visualizzazione ed interfaccia utente. Un'ampia varietà di processi fisici tratta le interazioni di particelle con la materia su un vasto intervallo di energie; in molti casi sono disponibili opzioni di diversi modelli per lo stesso processo fisico.

Le principali potenzialità di Geant4 sono il trasporto di particelle attraverso l'apparato sperimentale, la simulazione della risposta dei rivelatori posti lungo la traiettoria e la rappresentazione grafica dell'apparato sperimentale e delle traiettorie delle particelle. Geant4 permette inoltre di definire opportunamente la geometria, i materiali del rivelatore e la cinematica degli eventi fisici primari da utilizzare per generare le particelle che sono poi seguite attraverso il rivelatore simulando le loro interazioni fisiche.

5.1.2 Il Software di Geant4

Il toolkit di simulazione Geant4, proposto ed approvato dal DRDC (Detector Research and Development Committee) del Cern (Laboratorio Europeo per la Fisica delle Particelle Elementari) alla fine del 1994 è stato sviluppato nel periodo 1994 - 1998 da RD44 [31], una collaborazione internazionale costituita da un centinaio di fisici, informatici ed ingegneri provenienti da più di quaranta istituzioni europee, americane, russe, canadesi e giapponesi.

La prima versione di produzione è stata pubblicata nel dicembre 1998; con questa RD44 ha concluso il suo mandato, ed è stata creata una nuova Collaborazione internazionale Geant4 [32], regolata da un Memorandum of Understanding (MoU), per la gestione della fase di produzione. Il codice e la documentazione di Geant4 sono pubblicamente disponibili su Web [33].

Attualmente sono membri della Collaborazione Geant4: CERN, KEK, SLAC, TRIUMF, IN2P3, LEBEDEV (Accademia delle Scienze Russa), ESA, ATLAS, CMS, LHCb, BABAR e il Gruppo Italian Geant4 Developers [34].

Geant4 è interamente scritto in C++ ed utilizza la tecnologia Object-Oriented per una maggiore chiarezza delle implementazioni fisiche.

Nell'analisi Object-Oriented si utilizzano le categorie classe dette anche domini per creare unità logiche. La decomposizione in domini e l'analisi e il design orientati all'oggetto hanno condotto ad una chiara struttura gerarchica dei sottodomini, caratterizzata da un flusso unidirezionale di dipendenze. Una categoria classe contiene classi che hanno tra loro strette relazioni; classi appartenenti a differenti domini hanno legami molto deboli e solo un numero limitato di queste hanno relazioni con le altre categorie.

I domini utilizzati in Geant4 sono rappresentati in figura 5-1. Ogni box della figura rappresenta un

dominio e le relazioni tra i domini sono rappresentati da una linea continua. Il cerchio al termine di ogni linea indica che il dominio che ha il cerchio utilizza altri domini.

I principali domini di Geant4 sono:

- ² Run ed Event, legati alla generazione degli eventi. Il loro scopo principale è quello di fornire le particelle che saranno poi seguite con il Tracking Management.
- ² Tracking e Track. Sono i domini legati alla propagazione di una particella analizzando i fattori che limitano lo step e applicando i fattori fisici più rilevanti.
- ² Geometry e Magnetic Field. Queste due categorie gestiscono la definizione della geometria di un rivelatore.
- ² Particle Definition e Matter: gestiscono la definizione dei materiali che costituiscono il rivelatore e le particelle utilizzate nella simulazione.
- ² Physics. Questa categoria controlla tutti i processi fisici che intervengono nelle interazioni delle particelle con la materia. L'interfaccia dei processi fisici permette implementazioni multiple di vari modelli che possono essere selezionati per range, tipo di particella, materiali utilizzati.
- ² Hits e Digitization. Sono i domini che controllano la creazione di Hits ed il loro uso in fase di digitizzazione.
- ² Visualization. Questa categoria è predisposta alla visualizzazione della geometria, delle traiettorie seguite dalle particelle, dei punti di interazione; essa interagisce con le librerie grafiche di base come OpenGL, DAWN, Postscript e VRML.

5.2 Struttura del Programma

La struttura generale di un programma di simulazione basato sull'utilizzo di Geant4 prevede:

- ² una directory include contenente tutte gli header file (*.hh) in cui vengono definiti tutti i parametri, le classi, gli oggetti che vengono poi chiamati e definiti negli src
- ² una directory src che contiene tutti i file sorgente in cui si definiscono le caratteristiche fisiche e geometriche della simulazione (*.cc)
- ² un file sorgente cui nome è il nome dell'applicazione definito dall'utente (IORT.cc) e che contiene il main().

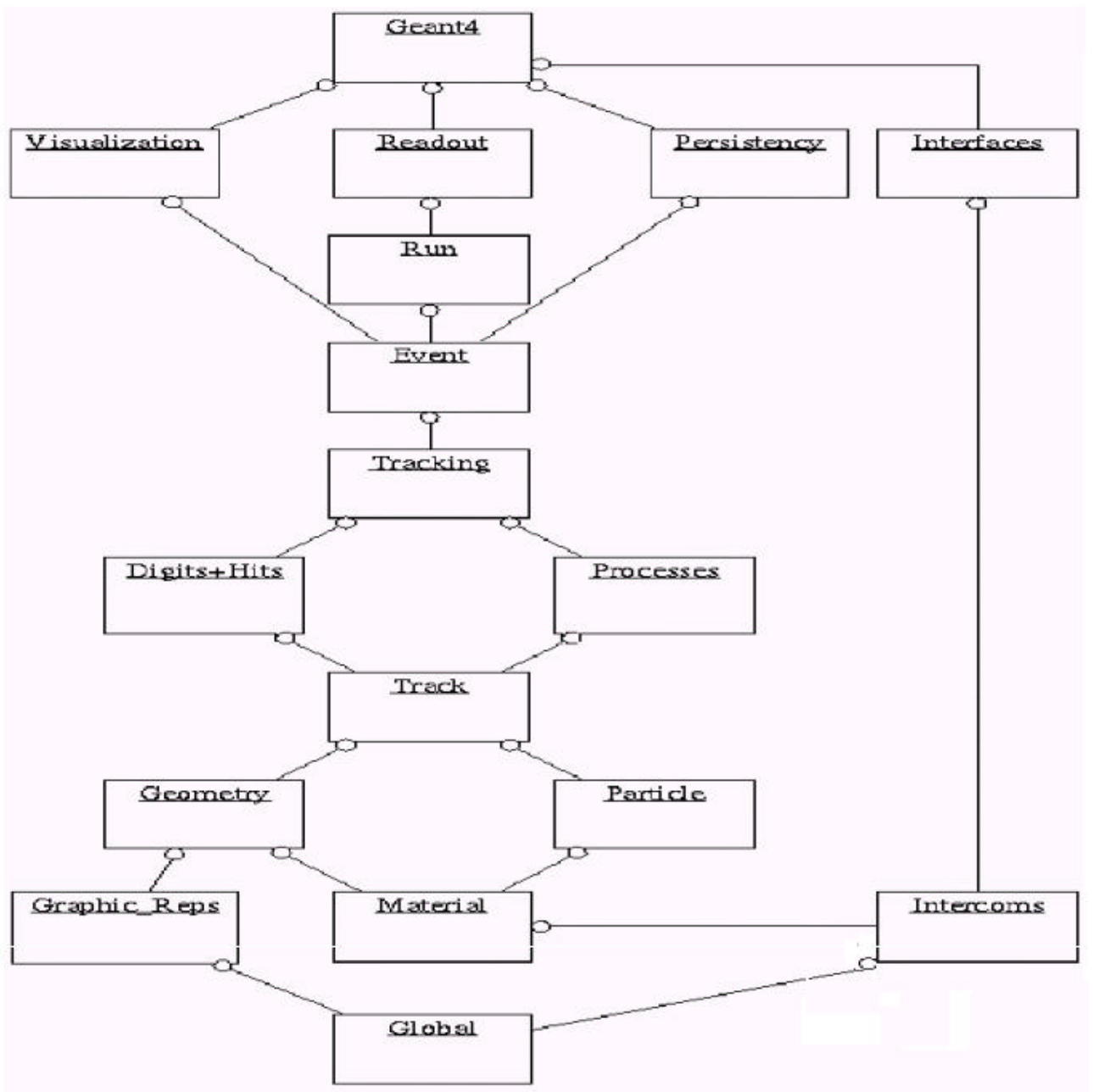


Figura-5-1: Rappresentazione a blocchi dei domini di GEANT4 e loro realzioni.

La routine `main()`, scritta dall'utente per costruire la specifica applicazione di simulazione, sta al di sopra di tutta la struttura del programma; ad essa spetta il compito di inizializzare, far girare e terminare l'applicazione.

Nel main programm bisogna esplicitamente costruire la classe `G4RunManager` che nella struttura gerarchica di Geant4 è la classe di root.

La classe `G4RunManager`:

- ² controlla il flusso principale del programma
- ² costruisce le principali classi manager di Geant4
- ² gestisce la procedura di inizializzazione degli eventi attraverso il metodo `initialize()`
- ² gestisce gli eventi attraverso il metodo `beamon()`
- ² termina le classi manager di Geant4.

Nel `main()`, rispettivamente attraverso i metodi `SetUserInitialization()` e `SetUserAction()`, vanno assegnate al `G4RunManager` le classi di Geant4 definite dall'utente: le `User Initialization Classes` e le `User Action Classes`. Le prime sono utilizzate per l'inizializzazione dell'applicazione, le seconde sono usate in fase di esecuzione della simulazione.

Ci sono almeno tre classi che devono essere definite dall'utente. Le prime due, del tipo `User Initialization`, sono:

- ² `G4VUserDetectorConstruction`: nella quale viene definito il completo set-up del detector: materiali, geometria, read-out etc.
- ² `G4UserPhysicsList` nella quale vengono specificate le particelle e i processi fisici che interessano.

La terza, del tipo `User Action`, è la classe `G4VUserPrimaryGeneratorAction` nella quale viene specificato il modo di generare gli eventi primari.

Esistono inoltre altre classi opzionali definibili dall'utente che contengono metodi virtuali attraverso cui definire procedure per la simulazione. Alcune di queste sono:

- ² `G4UserRunAction`, in cui vengono definite le operazioni riguardanti il run nonché eventuali istogrammi che si vogliono creare per avere direttamente informazioni sulla simulazione.
- ² `G4UserEventAction`: un oggetto di questa classe contiene tutti gli input e gli output degli eventi che si vogliono simulare

- ² G4UserDetectorMessenger, in cui vengono specificate le operazioni che occorre compiere quando si vuole variare interattivamente uno o più parametri della simulazione senza intervenire direttamente sul programma e quindi risparmiando il tempo della compilazione
- ² G4UserVisManager in cui si definisce l'interfaccia grafica che permette di visualizzare la geometria della simulazione e le traiettorie delle particelle all'interno del rivelatore.

La G4UserAction contiene due metodi fondamentali:

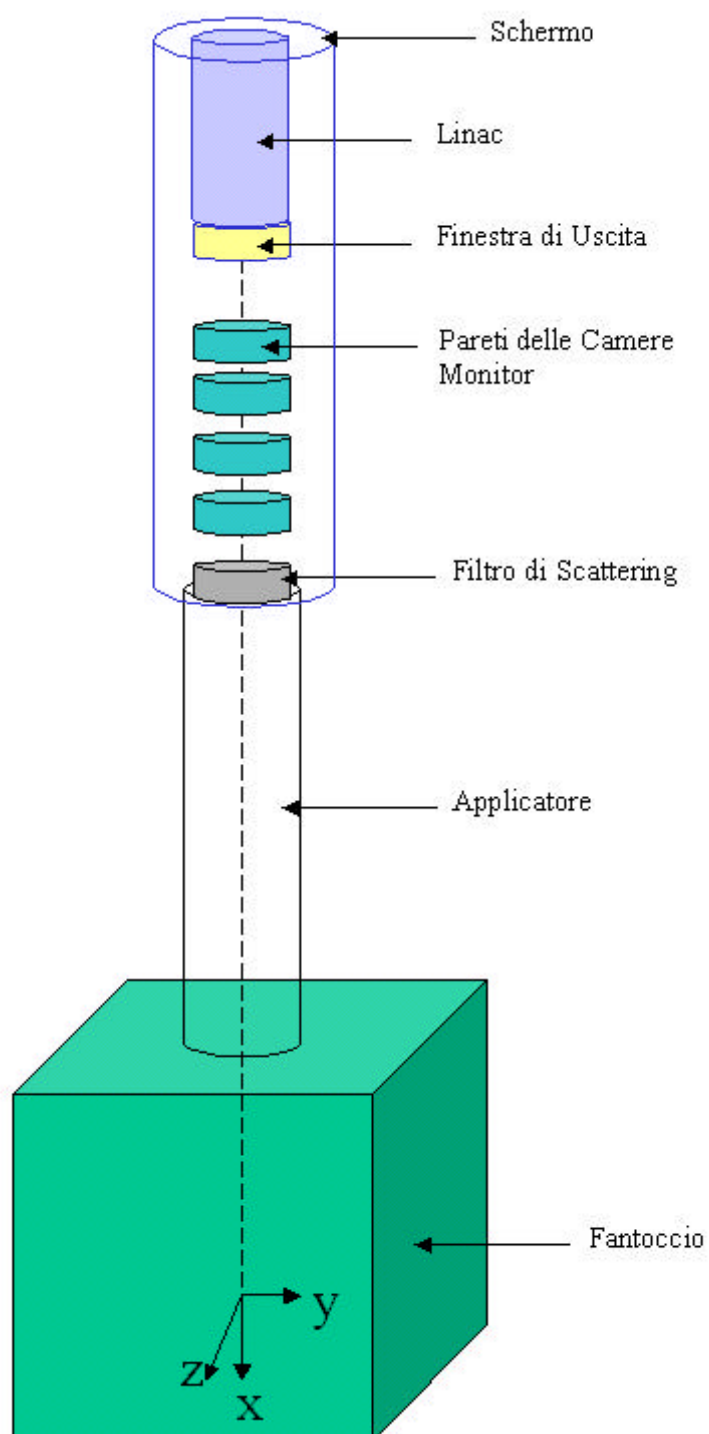
- ² beginofRunAction() che permette di effettuare alcune operazioni prima di un run, come ad esempio l'inizializzazione degli istogrammi
- ² endofRunAction() che, invocato al termine di un run permette di manipolare i dati dell'output.

5.3 Costruzione del Detector

La costruzione del Detector prevede la definizione della geometria del set-up di simulazione e la definizione dei materiali dei vari elementi che lo costituiscono. Lo schema del set-up di simulazione, che per semplicità chiameremo Detector IORT è quello riportato in figura 5-2. Esso rispecchia la reale struttura di IORT1 che comprende come elementi presenti sulla linea di fascio: una finestra d'uscita degli elettroni dal Linac realizzata in titanio ed avente uno spessore di 0.06mm; due camere monitor ciascuna delle quali avente due pareti di Mylar (50¹m) separate da un gap di 2mm di aria. C'è inoltre la possibilità di inserire filtri di scattering di spessore e composizione variabile ed un applicatore cilindrico in perspex le cui caratteristiche geometriche (lunghezza e diametro) variano a seconda dell'energia del fascio, in maniera tale da ottenere la voluta distribuzione di dose sulla superficie del fantoccio che per semplicità schematizza i tessuti umani.

5.3.1 Materiali

In Geant4 sono implementate tre importanti classi per la definizione dei materiali (elementi, materiali semplici, misture) e precisamente la G4Element che descrive le proprietà degli atomi: numero atomico, numero di nucleoni, massa atomica etc.; la classe G4Material che descrive, invece, le proprietà macroscopiche della materia: densità, stato, temperatura, pressione etc.; la classe G4Isotope che definisce i diversi isotopi in base al loro numero ed alla massa di una mole. Tutte queste classi, se le frazioni in massa dei vari elementi costituenti sono definite correttamente, calcolano e forniscono per ogni materiale una tabella delle sezioni d'urto, della perdita di energia e dei range per alcune delle più importanti particelle.



Figura~5-2: Schema del setup di simulazione, Detector IORT.

Elemento	Z	a(g=mole)	ρ (g=cm ³)
H	1	1:01	$8.3748 \cdot 10^{-5}$
C	6	12:01	1:9
N	7	14:01	$1.1653 \cdot 10^{-3}$
O	8	16:00	$1.3315 \cdot 10^{-3}$
Al	13	39:95	2:70
Ti	22	47:88	4:54

Tabella 5.1: Definizione dei materiali semplici utilizzati in Detector IORT.

Di seguito tramite alcuni esempi è descritto il modo in cui operativamente sono stati definiti i materiali utilizzati per la costruzione del Detector IORT; si parte dalla definizione degli elementi semplici costituenti un materiale per poi passare alla definizione vera e propria del materiale stesso.

La definizione degli elementi può essere fatta conoscendo il peso atomico a dell'elemento, il numero atomico Z , il simbolo chimico ed il nome dell'elemento. Ad esempio la definizione dell'azoto è la seguente:

$a = 14:01$ g=mole;

`G4Element n = new G4Element(name = "Nitrogen"; symbol = "N"; z = 7; a);`

La definizione di materiali semplici come ad esempio l'alluminio può essere fatta conoscendo oltre le proprietà necessarie per la definizione dell'elemento anche la densità:

$density = 2:700$ g=cm³;

$a = 26:98$ g=mole;

`G4Material Al = new G4Material(name = "Aluminium"; z = 13; a; density);`

In tabella 5.1 sono riportati i materiali semplici definiti per la costruzione di Detector IORT.

Per la definizione degli altri materiali possiamo distinguere due casi:

- materiali per cui si conosce la composizione chimica
- materiali per cui si conosce la frazione in massa degli elementi.

La definizione di materiali come ad esempio l'acqua, per la quale è nota sia la densità che la composizione chimica, (tabella 5.2) va invece fatta nel seguente modo:

$density = 1:000$ g=cm³;

`G4Material H2O = new G4Material(name = "Water"; density; ncomponents = 2);`

`H2O_i > AddElement(H; natoms = 2);`

`H2O_i > AddElement(O; natoms = 1);`

Per definire materiali per i quali sono noti la densità, i costituenti e le frazioni in massa possiamo utilizzare le seguenti istruzioni:

$density = 1:290$ mg=cm³;

`G4Material Air = new G4Material(name = "Air"; density; ncomponents = 2);`

Materiale	$\frac{1}{2}(g=cm^3)$	tipo di Componenti e Numero
H ₂ O	1:00	H; 2 O; 1

Tabella 5.2: Definizione dell'acqua.

Materiale	$\frac{1}{2}(g=cm^3)$	Costituenti: Elemento, Frazione in peso
Air	0:001290	C; 0:000124 N; 0:755267 O; 0:231781 Ar; 0:012827
Mayler	1:39	H; 0:041959 C; 0:625017 O; 0:333025
Perspex	1:19	H; 0:080538 C; 0:599848 O; 0:319614

Tabella 5.3: Definizione dei materiali utilizzati in Detector Iort.

`Airi > AddElement(N; fractionmass = 0:7);`

`Airi > AddElement(O; fractionmass = 0:3);:`

In tabella 5.3 sono riportati i materiali definiti per la costruzione del Detector IORT.

Inoltre per studiare le interazioni del fascio di elettroni con i tessuti biologici abbiamo definito i materiali (tabella 5.4) in accordo con le raccomandazioni sulla densità e sulla composizione dettate dall'ICRP (International Commission on Radiological Protection, [38]).

5.3.2 Geometria

In Geant4, la geometria di un rivelatore è definita attraverso un certo numero di volumi. Per costruire la geometria del Detector IORT, schematicamente rappresentata in figura 5-2, siamo partiti dalla definizione di un volume madre detto World Volume; esso è il volume più grande che contiene tutti gli altri volumi che costituiscono il set-up di simulazione vero e proprio.

Ogni volume è creato descrivendone la forma, le caratteristiche geometriche e ponendolo all'interno di un volume madre che nel caso più semplice coincide con il volume World.

Per descrivere la forma e le dimensioni di un volume si usa il concetto di solido. La definizione di solido "cubo" e solido "cilindro", ad esempio, sono possibili, in Geant4, attraverso le classi G4Box e G4Tubs rispettivamente.

Per descrivere tutte le proprietà di un volume si utilizza il concetto di volume logico.

Per definire la posizione del volume si definisce un volume fisico che è una copia del volume logico ma posizionato all'interno del volume madre.

Materiale	$\frac{1}{2}(\text{g}=\text{cm}^3)$	Costituenti: Elemento, Frazione in massa
Brain	1:03	H; 0:110667 C; 0:125420 N; 0:013280 O; 0:737723 Na; 0:001840 Mg; 0:000150 P; 0:003540 S; 0:001770 Cl; 0:002360 K; 0:003100 Ca; 0:000090 Fe; 0:000050 Zn; 0:000010
Bone	1:85	H; 0:063984 C; 0:278000 N; 0:027000 O; 0:410016 Mg; 0:002000 P; 0:070000 S; 0:002000 Ca; 0:147000
Lung	1:05	H; 0:101278 C; 0:102310 N; 0:028650 O; 0:757072 Na; 0:001840 Mg; 0:000730 P; 0:000800 S; 0:002250 Cl; 0:002660 K; 0:001940 Ca; 0:000090 Fe; 0:000370 Zn; 0:000010
SoftT issue	1.00	H; 0:104472 C; 0:232190 N; 0:024880 O; 0:630238 Na; 0:001130 Mg; 0:000130 P; 0:001330 S; 0:001990 Cl; 0:001340 K; 0:001990 Ca; 0:000230 Fe; 0:000050 Zn; 0:000030

Tabella 5.4: Definizione dei materiali utilizzati per simulare i Tessuti Biologici.

Nome	Solido	Materiale	Dimensione
World	Box	Air	WorldSizeX : 400cm WorldSizeY Z : 100cm
ExitWindow	Tubs	Titanium	ExitWindowR min : 0 cm ExitWindowR max : 0.7cm ExitWindowLenght : 0.006 cm
ScatterFoil	Tubs	Mayler	ScatterFoilR min : variabile ScatterFoilR max : 0.7cm ScatterFoilLenght : variabile
MonitorWall	Tubs	Mayler	MonitorWall1R min : 0mm MonitorWall1R max : 0.7cm MonitorWall1Lenght : 0.005 cm
Applicator	Tubs	Perspex	ApplicatorR min : variabile ApplicatorR max : variabile ApplicatorLenght : variabile
Calorimeter	Box	PhantomMaterial	Calorimeter SizeX : 32 cm Calorimeter SizeY Z : 32 cm
Layer	Box	PhantomMaterial	Layer SizeX : 1 mm Calorimeter SizeY Z : Calorimeter SizeY Z
RowZ	Box	PhantomMaterial	RowZ SizeX : 1mm RowZ SizeY : 1mm RowZ SizeZ : Calorimeter SizeY Z
RowY	Box	PhantomMaterial	RowY SizeX : 1mm RowY SizeY : 1mm RowY SizeZ : 1mm

Tabella 5.5: Descrizione degli elementi della geometria.

In tabella 5.5 sono riportati il nome logico, il tipo di solido, il materiale, e le dimensioni lungo i tre assi coordinati.

Tenuto conto della simmetria cilindrica del set-up è stato possibile schematizzare la ...nestra d'uscita degli elettroni dal linac, il ...ltro di scattering, le pareti delle camere monitor e l'applicatore attraverso l'oggetto G4tubs. Il loro posizionamento all'interno del volume madre è stato fatto traslando la loro origine rispetto quella del volume madre lungo l'asse X ovvero la direzione di propagazione del fascio.

Il fantoccio è stato costruito come una matrice di voxel (ROWY) aventi dimensioni di 1mm £ 1mm £ 1mm: Per far ciò innanzitutto è stato costruito un calorimetro di dimensioni 32cm £ 32cm £ 32cm: Nel calorimetro sono state posizionate repliche del Layer lungo l'asse X (...gura 5-3). In ciascun Layer sono state disposte repliche, lungo l'asse Z, di ROWZ; in...ne in ciascun ROWZ sono state posizionate repliche di ROWY lungo la direzione Y. Il materiale con cui sono riempiti tutti i voxel in cui è stato suddiviso il fantoccio è per default l'acqua; tuttavia esso può essere variato a seconda del tipo di mezzo in cui si vuole studiare l'interazione del fascio.

Tutti i voxel ROWY sono stati dichiarati Sensitive Detector ovvero i volumi in cui si innesca il ProcessHit che consente di ottenere tutte le informazioni di interesse: energia depositata, lunghezza dello step,

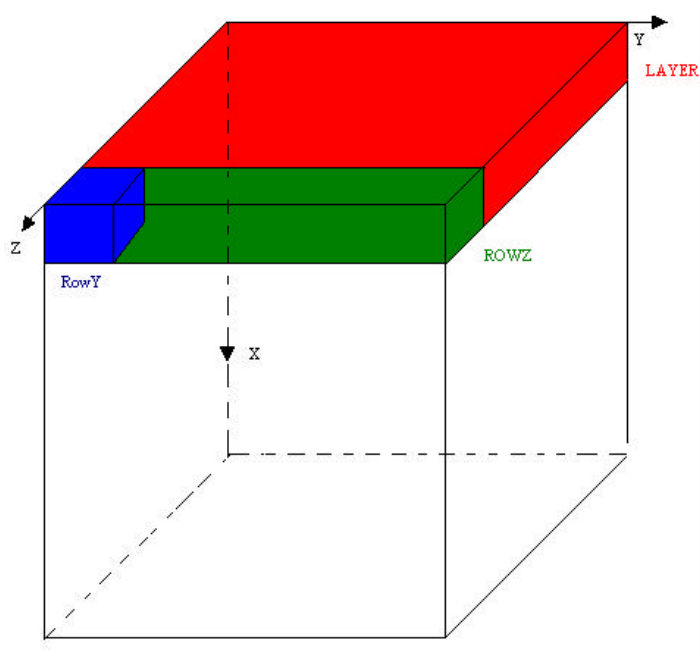


Figura-5-3: Descrizione della geometria del fantoccio. Tutti i voxel ROWY sono gli elementi sensibili ai ...ni della simulazione.

posizione etc. In particolare al ...ne di ricostruire le distribuzioni 3D della dose rilasciata dal fascio nel fantoccio occorre per ogni HIT memorizzare la quantità di energia rilasciata nel volume sensibile ed il punto in cui è avvenuta la deposizione.

5.4 Particelle e Processi Fisici

Il tipo di particelle che interessano ai ...ni della simulazione, le interazioni a cui sono sottoposte nell'attraversare i diversi mezzi materiali costituenti il detector, l'energia ed il numero delle particelle che compongono il fascio primario e i tagli cinematici necessari per la simulazione delle tracce delle particelle, sono state specificate creando gli header ...les `IortPhysicsList.hh` e `IortPrimaryGeneratorAction.hh` ed i ...le sorgente `IortPhysicsList.cc` e `IortPrimaryGeneratorAction.cc`

La classe `IortPhysicsList` è stata derivata classe `G4UserPhysicsList` di Geant4. Da essa sono stati implementati i metodi: `ConstructParticle()`, `ConstructPhysics()`, `SetCuts()`, attraverso i quali è possibile rispettivamente: costruire le particelle, costruire i processi ...sici da associare alle particelle, ...ssare i tagli in range per ogni particella.

La de...nizione del tipo di particelle da utilizzare è stata fatta attraverso la classe `G4ParticleDe...nition` ;

questa classe include le definizioni di svariati tipi di particelle: particelle ordinarie come elettroni, protoni, gamma, nuclei, quarks e gluoni, particelle risonanti con breve tempo di vita come mesoni vettori, barioni delta, etc. ed è in grado di caratterizzare le particelle attraverso il nome, la massa, la carica, lo spin ed altre caratteristiche.

Le particelle che interessano ai fini della nostra simulazione sono: elettroni per il fascio primario ed elettroni, positroni e gamma come particelle secondarie. Il metodo `ConstructParticle()` è stato dunque implementato per ciascuno di queste particelle.

Per specificare e costruire tutti i processi fisici da associare alle particelle occorre implementare il metodo `ConstructPhysics()`.

I processi fisici descrivono come le particelle interagiscono con i mezzi materiali costituenti le varie parti del detector. Nel caso specifico della nostra simulazione essendo il fascio primario costituito da elettroni i processi fisici che abbiamo preso in considerazione sono quelli elettromagnetici standard per elettroni e positroni e cioè:

- 1) Bremsstrahlung (`G4eBremsstrahlung`)
- 2) Ionizzazione e produzione di raggi delta (`G4eIonisation`)
- 3) Annichilazione di positroni (`G4eplusAnnihilation`)
- 4) Processi di perdita di energia (`G4eEnergyLoss`)

e quelli per fotoni:

- 1) Effetto Compton (`G4ComptonScattering`)
- 2) Effetto Fotoelettrico (`G4PhotoElectricEffect`)
- 3) Conversione Gamma, o produzione di coppie (`G4GammaConversion`).

Tra parentesi sono indicate le classi di Geant4 utilizzate.

Geant4 può simulare tutti i principali processi elettromagnetici standard nell'intervallo di energia 10keV \leq 10TeV, considerando i processi dell'estensione `LowEnergy` si può scendere fino a 250eV: Le classi utilizzate in questo caso sono:

- `G4LowEnergyCompton`
- `G4LowEnergyRayleigh`
- `G4LowEnergyBremsstrahlung`
- `G4LowEnergyIonisation`
- `G4LowEnergyGammaConversion`
- `G4LowEnergyPhotoElectric`.

La creazione e la registrazione dei processi fisici alle particelle è fatta attraverso l'implementazione del metodo `ConstructProcess()`; invece attraverso il metodo `AddTransportation()`, provvisto nella classe `G4VuserPhysicsList` di Geant4, è possibile descrivere come le particelle si muovono nello spazio e nel tempo.

Geant4 segue una particella dalla generazione fino a quando si verifica uno dei seguenti casi:

- ² la particella scompare in seguito ad una interazione debole o decade;
- ² l'energia cinetica della particella scende al di sotto di un valore fissato ed in questo caso l'energia residua è assorbita localmente;
- ² la particella esce dal volume "madre".

Per descrivere il trasporto delle particelle, Geant4 come la maggior parte dei codici di simulazione utilizza un approccio differenziale in cui risulta fondamentale la scelta di una distanza o step sulla quale il Monte Carlo esegue il campionamento delle grandezze fisiche coinvolte nel processo. Il programma evita così di simulare ogni singola interazione con i nuclei e gli elettroni atomici. Lo step non deve essere troppo piccolo, perché altrimenti si rallenta l'esecuzione obbligando il programma a suddividere la traiettoria in un numero eccessivo di passi. Ovviamente, esso non deve neppure essere eccessivo per non incrinare la precisione dell'esperimento.

Per definire lo step massimo che la particella percorre all'interno dell'assorbitore prima di depositare la sua energia in Geant4 si utilizza il concetto di cut in range. Fissare un cut in range significa fissare un taglio in energia ovvero una soglia di produzione dei raggi \pm . L'implicazione più immediata risiede nel fatto che tagli troppo piccoli determinano energie molto basse dei raggi \pm ; questo comporta inevitabilmente un rallentamento dei tempi di simulazione per il fatto che molte più particelle dovranno essere seguite nel corso di un evento.

Nelle applicazioni Monte Carlo in campo medico è richiesta, in generale, un'accurata simulazione della perdita di energia sia delle particelle incidenti sia di quelle secondarie che si generano in conseguenza alla loro interazione con l'aria, i collimatori, i tessuti etc.. Per la massima sicurezza del paziente si richiede un'accurata conoscenza della dose in 3D all'interno di piccoli volumi; ciò naturalmente implica simulazioni con cut in range e lunghezza dello step molto ridotte e un conseguente ma necessario aumento del tempo di simulazione.

In Geant4 esistono fondamentalmente due metodi importanti per la descrizione dei processi fisici:

- ² `PhysicalInteractionLength()`, GPIL
- ² `DoIt()`.

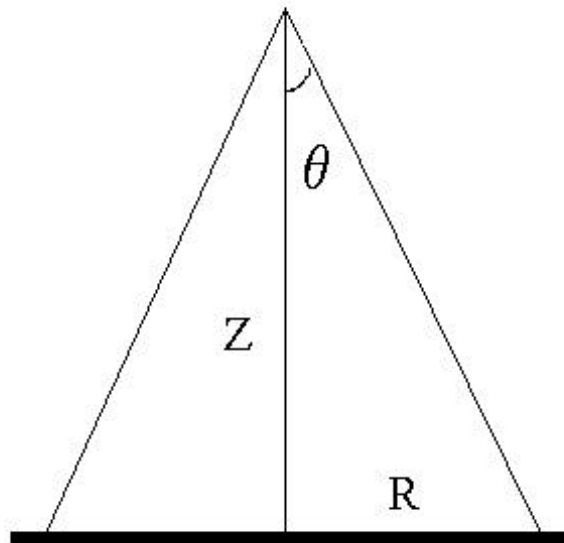


Figura-5-4: Divergenza del fascio di IORT1 ($z = 100\text{cm}$): $\mu = 0:09167^\pm$; $R = 0:16\text{cm}$ per $E_{\text{nom}} = 9\text{MeV}$ e $\mu = 0:11459^\pm$; $R = 0:19\text{cm}$ per $E_{\text{nom}} = 12\text{MeV}$.

Il metodo GPIL fornisce la lunghezza dello step a partire da una certa posizione spazio temporale ad un'altra; il metodo Dolt descrive ciò che accade in una interazione; esso fornisce le variazioni del momento, dell'energia, della posizione.

5.4.1 Cannone Elettronico

Per specificare il modo in cui un evento primario deve essere generato occorre derivare la classe G4UserPrimaryGeneratorAction. Attraverso l'oggetto G4ParticleGun è possibile definire esattamente le caratteristiche del fascio primario: l'energia, il numero di particelle, la posizione iniziale, la direzione dell'impulso.

L'energia delle particelle, la posizione iniziale del fascio e la direzione dell'impulso sono state definite in modo da tener conto delle reali caratteristiche del fascio prodotto dalla struttura accelerante di IORT1.

In particolare la posizione iniziale è stata scelta all'origine del volume World:

```
particleGun_i -> SetParticlePosition(G4ThreeVector(X0 = 0 cm; Y0 = 0 cm; Z0 = 0 cm));
```

con:

```
G4double X0 = 0;
```

```
G4double Y0 = 0;
```

```
G4double Z0 = 0;
```

Gli angoli μ e \hat{A} attraverso cui specificare la direzione dell'impulso delle particelle primarie:

```
particleGun_i > SetParticleMomentumDirection(G4ThreeVector( PX0; PY0; PZ0);
```

con:

```
G4double PX0 = cos( $\mu$ );
```

```
G4double PY0 = sin( $\mu$ ) cos( $\hat{A}$ );
```

```
G4double PZ0 = sin( $\mu$ ) sin( $\hat{A}$ );
```

sono numeri random generati con il metodo `EstreithetaPhiRandom()` appositamente costruito. Per \hat{A} si assume una distribuzione uniforme tra 0 e 2π . L'angolo μ è invece estratto secondo le distribuzioni misurate.

In figura 5-5 è riportata la distribuzione radiale alle due energie nominali di 9MeV e 12MeV; per il sistema IORT1. Essa dà l'intensità del fascio di elettroni in funzione della distanza dal suo asse centrale. Il fascetto è contenuto in un cono il cui apice è sull'asse ad una distanza z dal misuratore e presenta un angolo μ tra il proprio asse e la superficie conica in maniera tale che questa incontri la finestra del misuratore ad una distanza R dal suo asse.

L'energia delle particelle del fascio sono state estratte dagli spettri energetici misurati¹ (figura 5-6).

5.5 Simulazioni e Risultati

Il software² realizzato consente di descrivere con una tecnica strettamente Monte Carlo la propagazione del fascio di elettroni prodotto dalla testa radiante dell'acceleratore IORT1 attraverso tutti gli elementi presenti sulla linea di fascio: finestra d'uscita degli elettroni dal Linac, camere monitor, applicatore. Tutti questi mezzi, interposti tra il Linac e il paziente con lo scopo di monitorare e/o uniformare il campo di radiazione inevitabilmente modificano le caratteristiche del fascio primario.

Lo scopo delle simulazioni effettuate, descritte nei paragrafi seguenti è quello di individuare e valutare le perturbazioni subite dal fascio in conseguenza all'inserimento di tutti quegli elementi che caratterizzano la linea di trattamento.

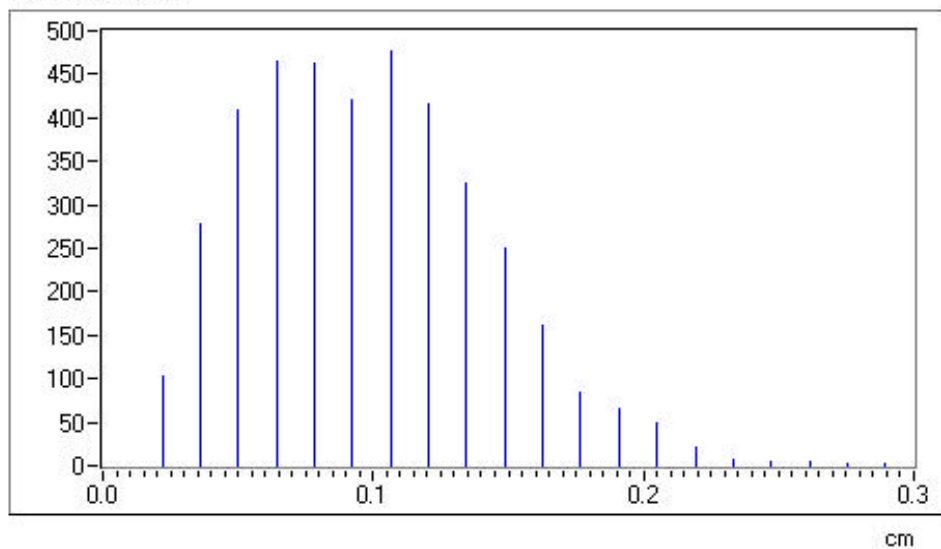
5.5.1 Caratterizzazione del Cannone Elettronico

Le caratteristiche del fascio primario di elettroni utilizzato per eseguire le simulazione MC: energia, numero di particelle, posizione iniziale dell'impulso, definite attraverso i metodi illustrati nel paragrafo 5.4.1 sono state verificate studiandone la propagazione nel vuoto.

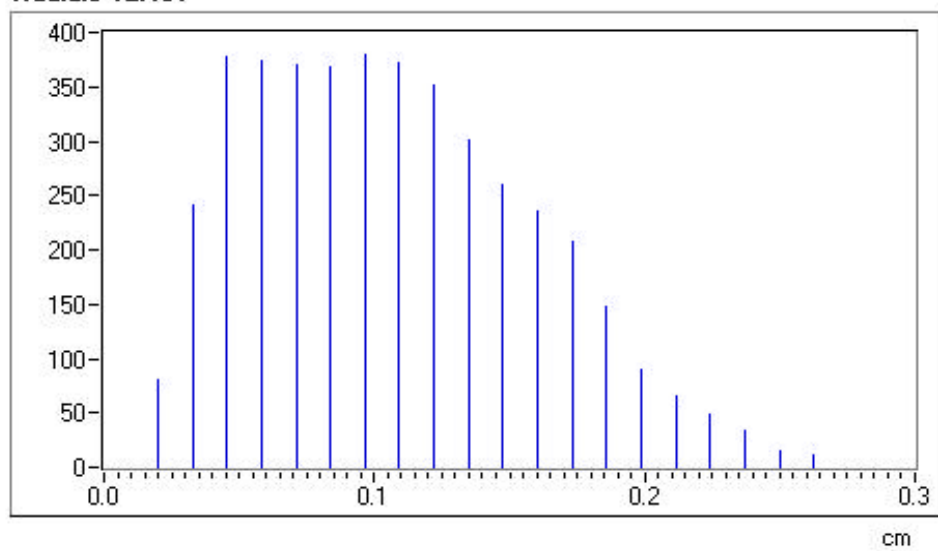
¹Dati forniti dal Dr. M. Rosetti e dalla Dott.ssa C. Ronsivalle dell'ENEA.

²Il programma di simulazione gira su un Pentium III con sistema operativo Linux (Red Hat 6.2).

Radiale 9 MeV

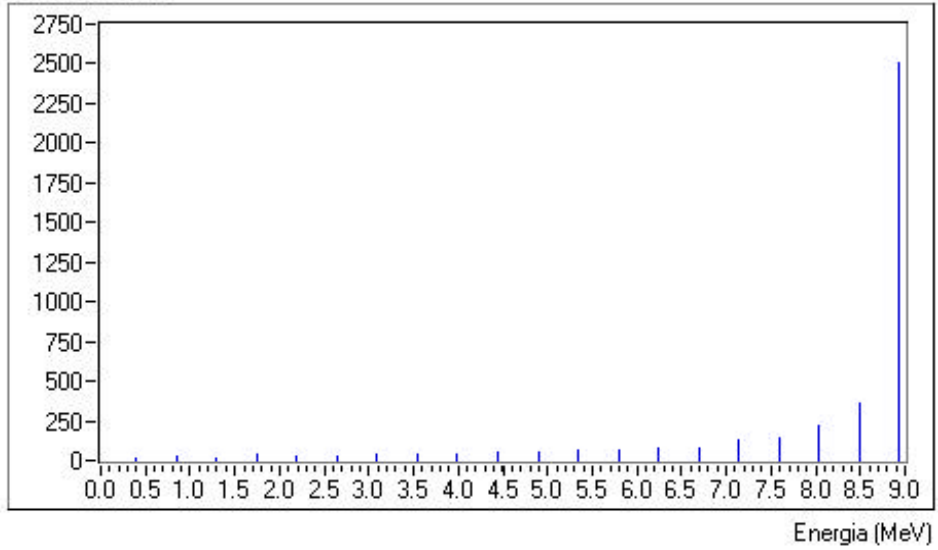


Radiale 12MeV

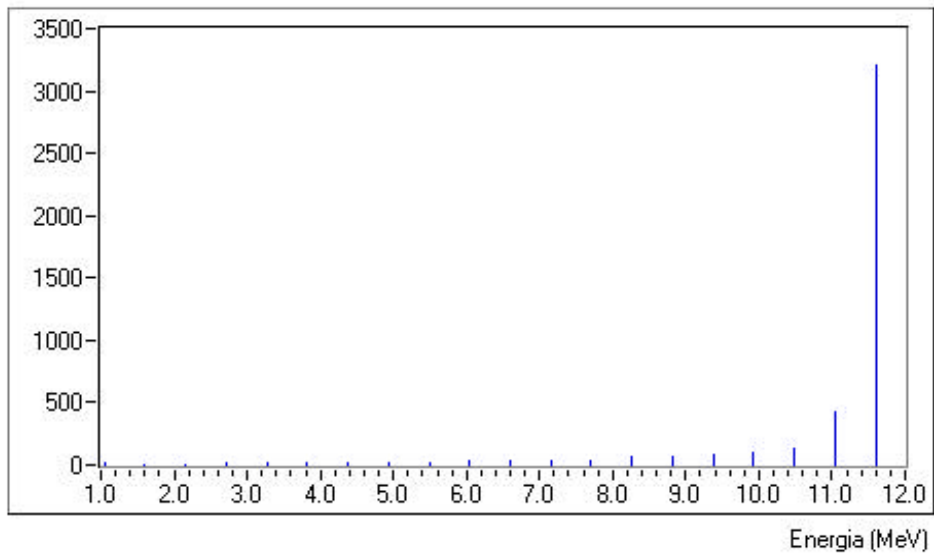


Figura~5-5: Intensità del fascio di elettroni in funzione della distanza dal suo asse centrale alla distanza di 100cm:

Spettro 9MeV



Spettro 12MeV



Figura~5-6: Spettri energetici del fascio di IORT1.

La geometria di riferimento è quella indicata in figura 5-2.

Una prima verifica è stata fatta sulla generazione random degli angoli μ e \hat{A} che specificano la direzione dell'impulso considerando una sorgente monocromatica di elettroni (caso $E = 9\text{MeV}$): Nelle figure, 5-7 e 5-8 sono riportate le distribuzioni angolari in μ e \hat{A} generati. È riportata, per confronto, la distribuzione in μ attesa.

In figura 5-9 sono riportate le coordinate di impatto y e z sulla finestra d'uscita dal Linac; il fascio all'uscita del Linac presenta un allargamento di circa 1,7cm perfettamente in accordo con quanto impostato nel MC per la generazione degli eventi primari.

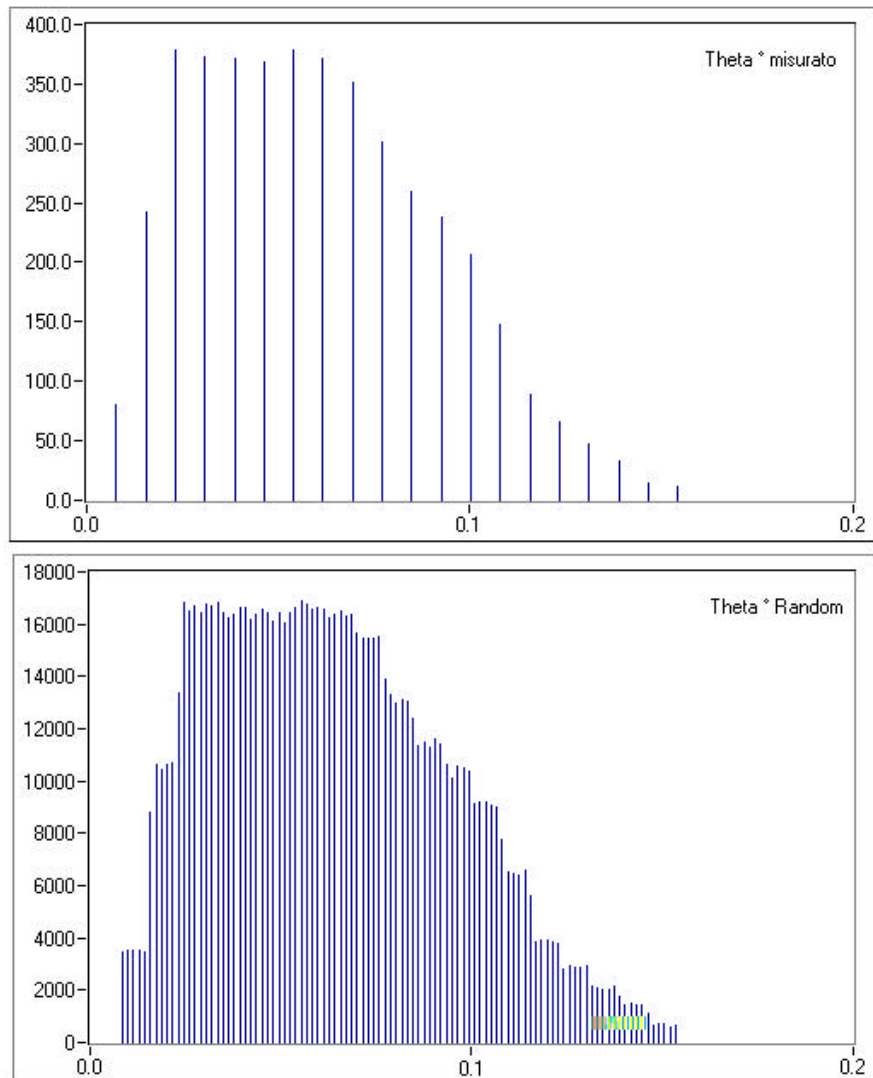
La propagazione degli elettroni nel vuoto è stata ricostruita dalla sua superficie fino alla profondità di 32cm lungo l'asse del fascio; in figura 5-11 sono riportate le tracce degli elettroni incidenti lungo i due piani passanti per l'asse del fascio.

Posizionando il fantoccio ad acqua immediatamente dopo la finestra d'uscita dal Linac è possibile studiare l'interazione del fascio con l'acqua. Le interazioni delle particelle del fascio, costituite unicamente da elettroni, e di tutti gli altri secondari (elettroni e fotoni) generati in conseguenza all'interazione degli elettroni primari nel mezzo si avranno unicamente nel fantoccio.

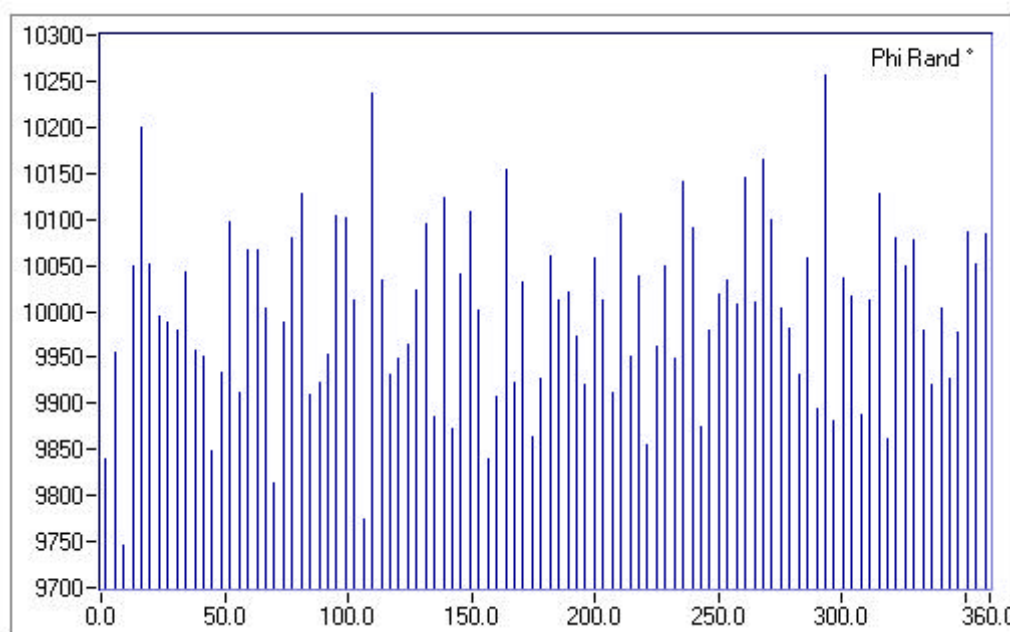
In figura 5-10 è riportata la ricostruzione tridimensionale degli Hit nel fantoccio ad acqua. Dalla superficie al crescere della profondità il numero degli Hit prodotti aumenta visibilmente; infatti nell'interazione tra la radiazione ionizzante primaria e le molecole di acqua prendono origine nuove radiazioni fotoniche ed elettroniche che a loro volta interagiscono con gli atomi del mezzo provocando nuove ionizzazioni e quindi nuove radiazioni fino al totale assorbimento dell'energia. I processi fisici coinvolti, alle energie in gioco, sono scattering coulombiano anelastico per elettroni ed effetto Compton per fotoni.

Ogni radiazione, dunque provoca un "grappolo" di ionizzazioni con caratteristiche in numero e distribuzione nello spazio assai diverse a seconda dell'energia del fascio primario incidente. In figura 5-12 è mostrata la curva di perdita di energia percentuale in profondità. La curva è stata costruita determinando a profondità crescenti lungo la direzione del fascio l'energia depositata in ciascun voxel in cui è stato suddiviso il fantoccio ad acqua.

All'aumentare della profondità, la quantità di energia depositata aumenta fino a raggiungere il massimo valore in corrispondenza della cosiddetta profondità di build-up corrispondente circa al range pratico degli elettroni (circa metà del CSDA Range riportato in tabella A.2 in Appendice A). La ragione di questo comportamento è stata già spiegata nel paragrafo 1:3:1. Le curve di dose percentuale in profondità sono quelle dalle quali possono essere ricostruite le caratteristiche principali di un fascio elettronico ed in particolare dalla determinazione del range pratico che corrisponde all'estrapolazione lineare della curva nella sua parte discendente fino alla dose di fondo dovuta a Bremsstrahlung, utilizzando la relazione lineare $R_p = 0,521 \left(\frac{E_0}{\text{MeV}} \right) - 0,376\text{cm}$ otteniamo un'energia media alla superficie del fantoccio di



Figura~5-7: Distribuzione dell'angolo μ di incidenza del fascio elettronico (Energia nominale 12MeV) misurato e generato.



Figura~5-8: Distribuzione dell'angolo ϕ di incidenza generato.

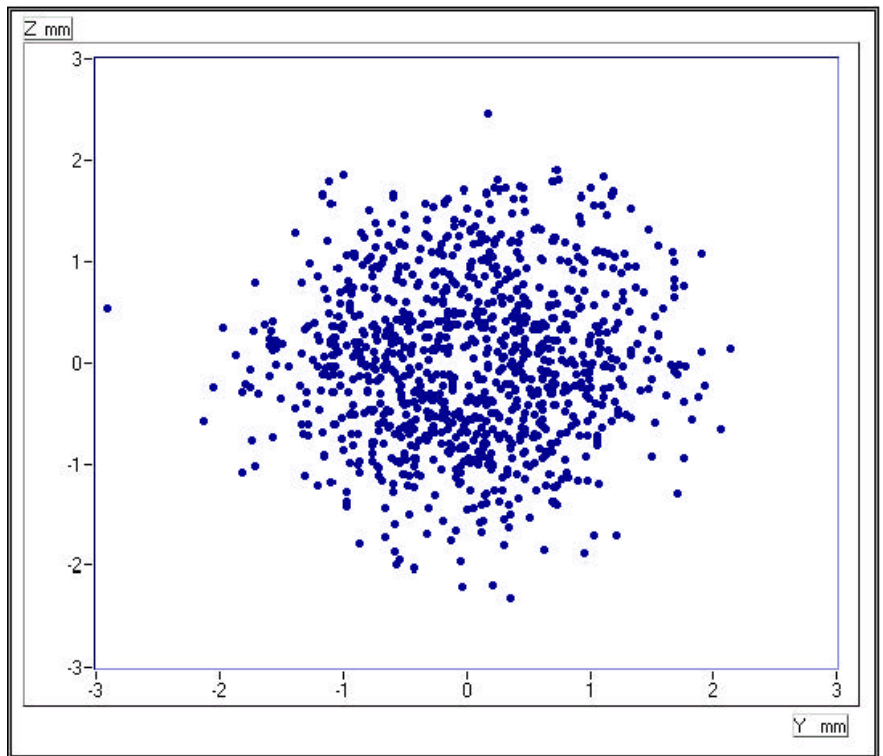
9MeV perfettamente in accordo con quanto simulato.

Per studiare la simmetria del fascio sono stati ricostruiti i profili di dose (Figura 5-13); in ascissa è riportata la coordinata spaziale lungo ciascuna delle direzioni ortogonali all'asse del fascio, in ordinata il valore della dose rilasciata in ciascun voxel rinormalizzata al valore massimo. All'aumentare della profondità la curva si riduce in ampiezza e si allarga pur conservando caratteristiche di simmetria; le grosse fluttuazioni sul deposito della dose a profondità maggiori del build-up (circa 25mm) sono dovute al numero comunque esiguo di eventi generati.

5.5.2 Deposizione dell'energia nel fantoccio

Per individuare e valutare le perturbazioni subite dal fascio generato dal Linac di IORT1 in conseguenza all'inserimento dei diversi elementi presenti sulla linea di trattamento sono state effettuate simulazioni in alcune configurazioni; in particolare, con riferimento alla geometria in Figura 5-2 sono stati ricostruiti sulla superficie del fantoccio i profili di dose nei seguenti casi:

- ² propagazione in vuoto
- ² propagazione in aria
- ² propagazione in aria attraverso tutti gli spessori



Figura~5-9: Coordinate di impatto del fascio sulla ...nestra d'uscita degli elettroni dal Linac.

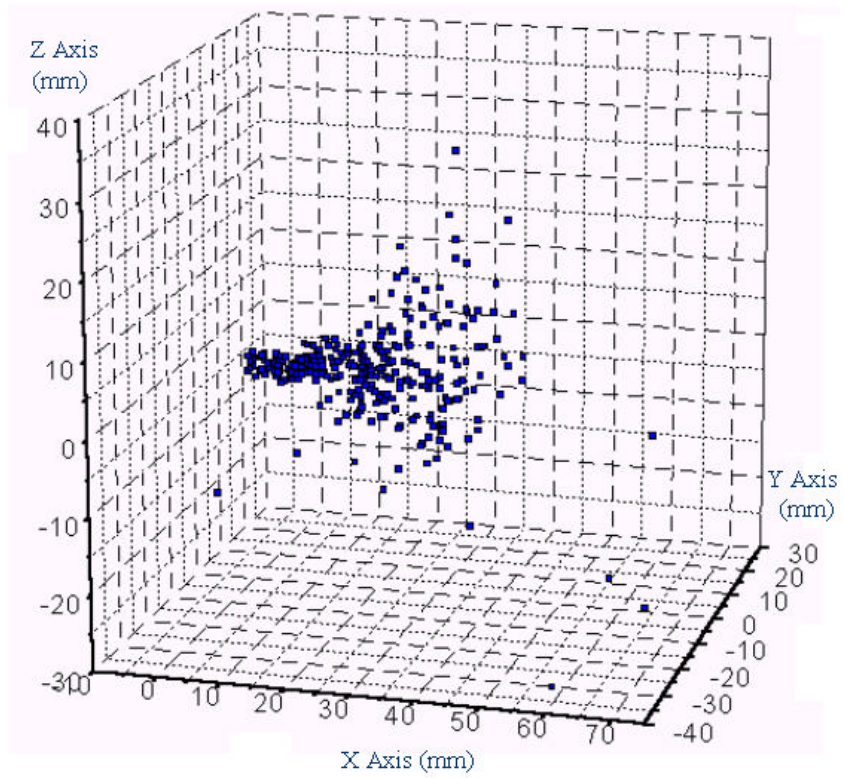
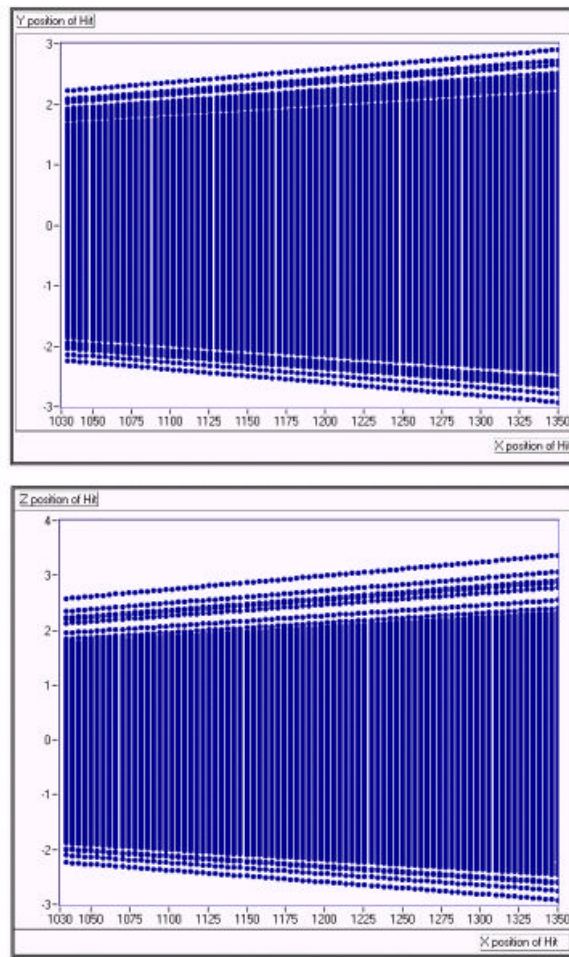


Figura-5-10: Distribuzione spaziale degli Hit generati dall'interazione del fascio primario e dei secondari nel fantoccio ad acqua.



Figura~5-11: Simulazione della propagazione delle tracce degli elettroni in vuoto sui due piani passanti per l'asse del fascio.

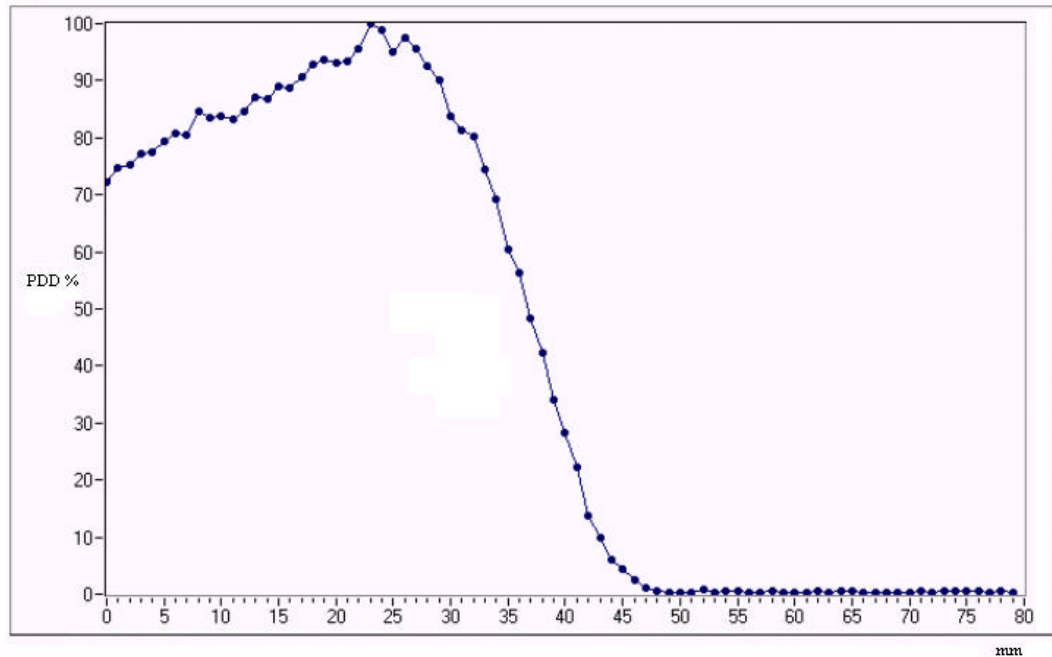


Figura-5-12: Curva di Dose Percentuale in profondità.

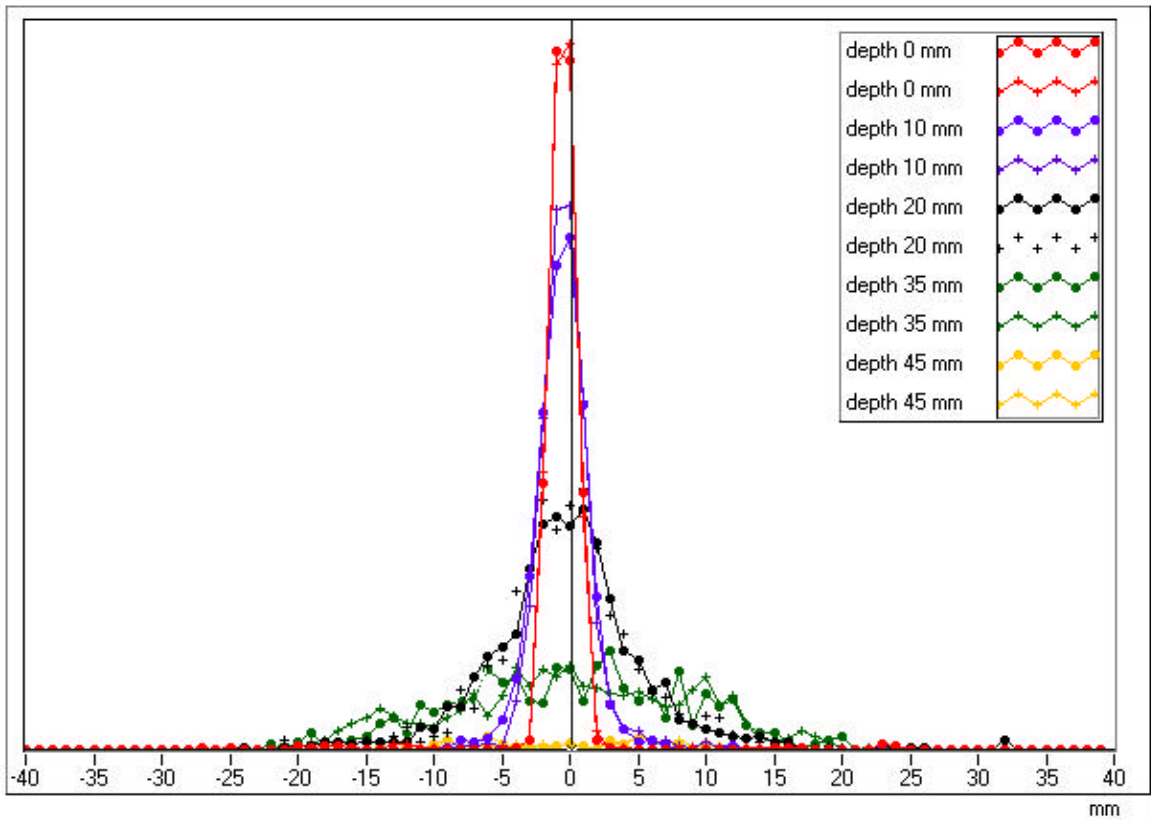
² propagazione in aria con applicatore

² propagazione in aria attraverso tutti gli spessori e con applicatore.

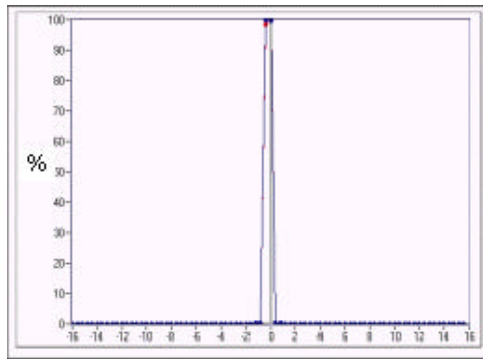
I profili di dose ottenuti, ricostruiti misurando lungo ciascuna delle due direzioni ortogonali al fascio l'energia rilasciata in ciascun voxel in cui è stato suddiviso il fantoccio, sono riportate in figura 5-14. In ascissa è riportata l'energia depositata espressa in percentuale dopo averla rinormalizzata al valore massimo, sulle ascisse è riportata in centimetri la coordinata spaziale.

Il fascio generato dal Linac è a divergenza stretta in uscita dalla camera dell'acceleratore. Lo scattering degli elettroni con le molecole dell'aria presente lungo il suo cammino allargano la distribuzione lasciandola piccata. L'introduzione delle pareti delle due camere monitor e del collimatore produce un ulteriore allargamento. Si ottiene invece una distribuzione uniforme inserendo uno spessore di scattering aggiuntivo lungo la linea di fascio.

Per studiare l'influenza dei parametri geometrici dell'applicatore (lunghezza e diametro) sulle distribuzioni di dose sulla superficie del fantoccio, sono state effettuate alcune simulazioni variando a parità di configurazione solo questi parametri. I profili di dose ottenuti sia in assenza che in presenza di un filtro aggiuntivo di scattering (3mm di Al) sono riportati in figura 5-15.

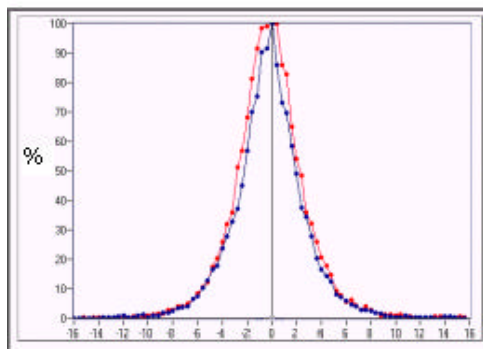


Figura~5-13: Intensità del fascio elettronico lungo due direzioni ortogonali al fascio a profondità crescenti.



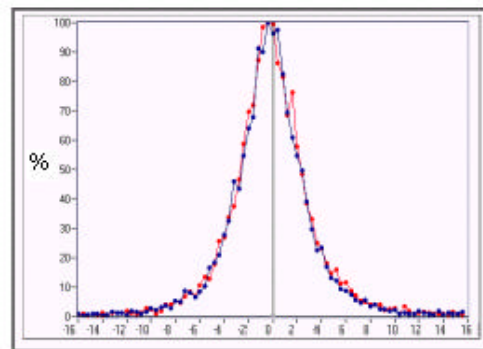
Tutto vuoto

cm



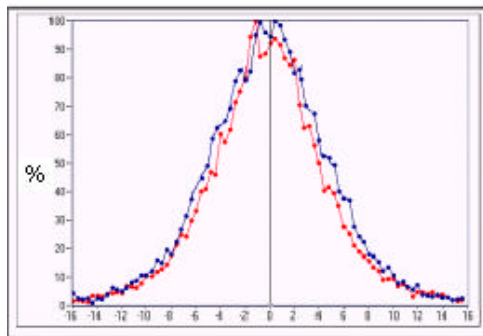
Aria

cm



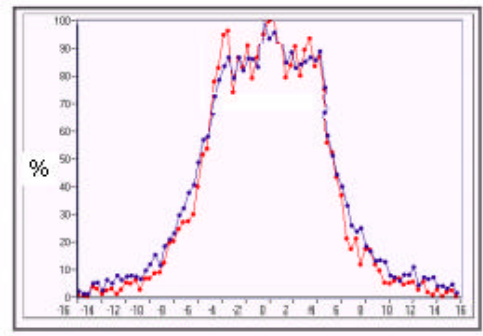
Aria, finestra e pareti delle camere monitor

cm



**aria e applicatore
L.80cm, R.4cm**

cm



aria, applicatore e filtro di scattering

cm

Figura-5-14: Pro...li di dose ottenuti da simulazioni MC in diverse con...gurazioni.

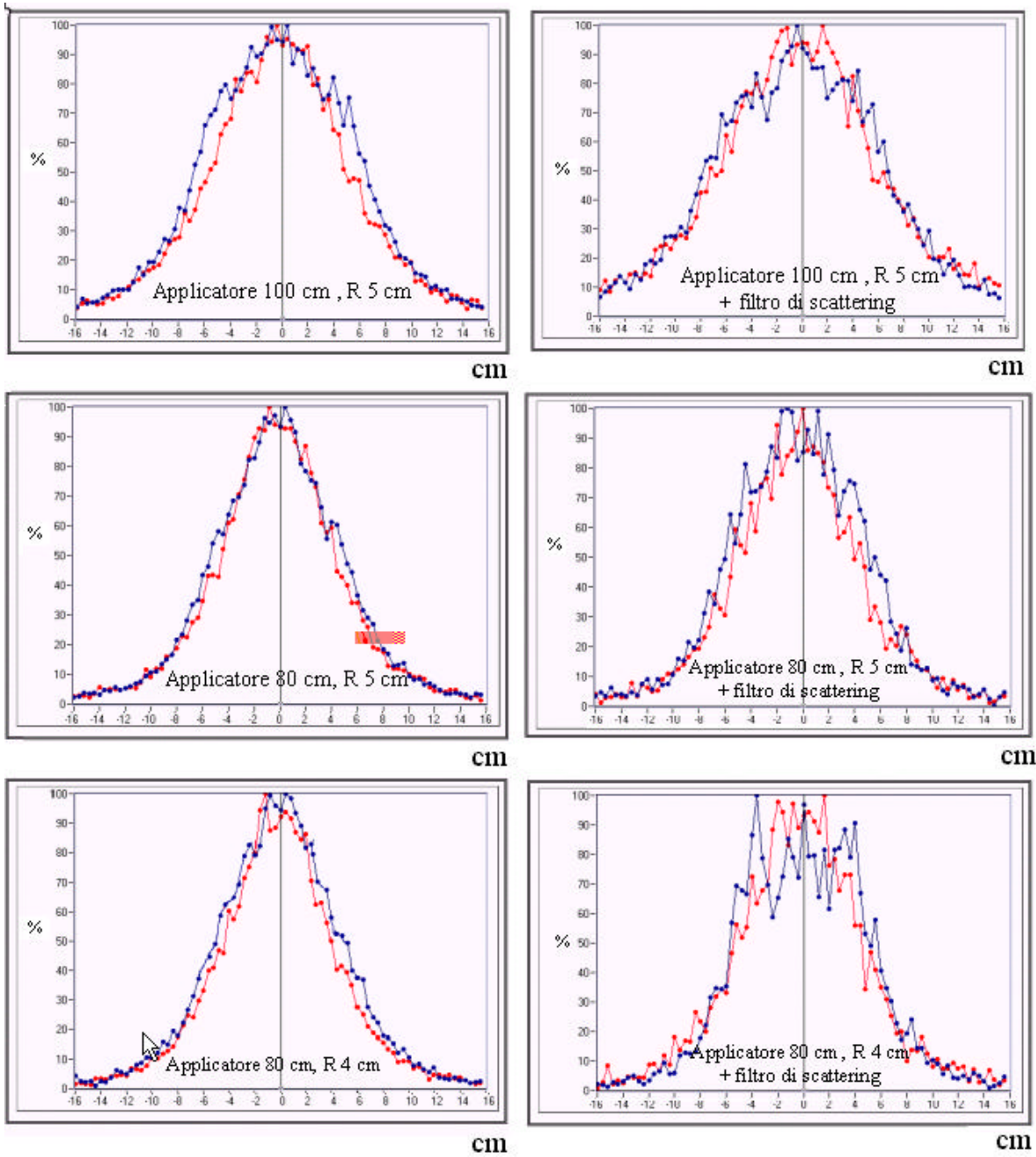


Figura-5-15: Inŕuenza dei parametri geometrici dell'applicatore (lunghezza e diametro) sulla distribuzione di dose.

E' possibile notare che l'uniformità del campo da generare è strettamente legata alla lunghezza del collimatore ed al suo diametro; tuttavia per l'energia considerata (12MeV in uscita dal Linac) occorre prevedere l'inserimento di un ...ltro aggiuntivo di scattering.

Conclusioni

Tra le tecniche radioterapiche più avanzate che consentono di irradiare i tessuti neoplastici selettivamente con alte dosi di radiazioni e che quindi consentono di ottenere migliori tassi di controllo locale e sopravvivenza libera da malattia un ruolo di grande importanza spetta alla Radioterapia Intraoperatoria. La IORT (Intra Operative Radiation Therapy) consiste nell'irradiazione a cielo aperto di un tumore situato in profondità, esposto chirurgicamente al fascio collimato di radiazione e perciò libero dalla sovrapposizione dei tessuti sani. Vengono utilizzati per lo più fasci di elettroni veloci generati da acceleratori lineari forniti di particolari collimatori.

Il grande interesse terapeutico della radioterapia intraoperatoria giustifica gli sforzi che si stanno facendo negli ultimi anni nella realizzazione di sistemi dedicati sempre più efficienti che consentano di effettuare trattamenti di radioterapia intraoperatoria sfruttando tutti i vantaggi che essa presenta nel trattamento delle neoplasie.

In particolare, in Italia è in corso il progetto IORT attuato dall'ENEA nell'ambito del piano "Nuove Tecnologie Diagnostiche, Chirurgiche e Terapeutiche", finanziato in base alla legge 488/92 ed approvato dal MURST (Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca Scientifica e Tecnologica) avente come finalità lo studio, lo sviluppo e la realizzazione entro il 31 Dicembre 2002 di un sistema avanzato per radioterapia intraoperatoria denominato IORT1.

IORT1 sarà installato nella sala operatoria dell'Ospedale Civile "Annunziata" di Cosenza; per questa ragione nell'ambito di una collaborazione tra l'Azienda Ospedaliera di Cosenza e il Dipartimento di Fisica dell'Università degli Studi della Calabria ho svolto parte del lavoro di tesi per seguire la fase di realizzazione e caratterizzazione dosimetrica della struttura accelerante di IORT1. Il lavoro, svolto presso il Laboratorio di Dosimetria e Test Funzionali dell'Azienda Hitesys con sede ad Aprilia (LT), è servito per verificare il raggiungimento degli obiettivi che hanno motivato la revisione completa della testa radiante del nuovo sistema IORT rispetto quella montata sugli acceleratori NOVAC7, realizzati dalla stessa Hitesys ed attualmente installati e funzionanti in almeno sette strutture ospedaliere in Italia. In particolare si è voluto verificare: il raggiungimento della maggiore stabilità di funzionamento alle energie richieste per i trattamenti IORT e la possibilità di modulare la corrente di fascio con conseguente

modulazione del rateo di dose.

Sono state, inoltre, eseguite prime misure di caratterizzazione della nuova struttura accelerante analizzate a: verificare il centraggio, determinare la minima e massima energia ottenibile, misurare la corrente di fascio al variare della tensione di griglia, verificare il raggiungimento dell'uniformità di campo alla massima penetrazione del fascio attraverso l'inserimento di ulteriori di scattering.

Le misure effettuate sono servite inoltre ad evidenziare la necessità di trovare uno strumento efficiente attraverso cui studiare e valutare l'effetto dei parametri che influenzano la distribuzione di dose nei tessuti e cioè: energia del fascio accelerato uscente dal Linac, l'energia d'uscita degli elettroni dal Linac, ulteriori aggiuntivi di scattering, pareti delle camere monitor, geometria degli applicatori. Tutti questi mezzi interposti tra fascio primario e paziente, utilizzati per monitorare e uniformare il fascio di radiazione, inevitabilmente modificano la posizione, la dimensione e l'energia del fascio prodotto.

Buona parte del lavoro di tesi è stata dunque dedicata alla realizzazione di uno strumento software, basato sull'utilizzo del toolkit di simulazione Monte Carlo Geant4, capace di fornire tutte le informazioni necessarie per determinare la migliore configurazione da utilizzare nell'esecuzione di un trattamento radioterapico da effettuarsi con l'acceleratore IORT1.

La scelta di Geant4 come strumento di simulazione è motivata dal fatto che grazie alla recente implementazione di processi specifici a basse energie, dovrebbe essere, secondo quanto risulta, ciò che di meglio c'è sul mercato dei packages di simulazione.

La possibilità di simulare e seguire, con una tecnica strettamente Monte Carlo, le particelle prodotte nell'interazione del fascio primario anche ad energie molto basse, permette di ricostruire con precisioni maggiori rispetto a quanto consentano i sistemi commerciali solitamente impiegati per la pianificazione dei trattamenti radioterapici ed utilizzando algoritmi semplificati, le distribuzioni di dose nel volume di interesse.

In particolare attraverso il software di simulazione messo a punto è possibile descrivere la propagazione del fascio di elettroni generato dalla testa radiante di IORT1 e seguire le sue interazioni attraverso la complessa struttura geometrica del sistema.

Le simulazioni effettuate hanno avuto come primo obiettivo l'individuazione e la valutazione delle perturbazioni del fascio elettronico di IORT1 in conseguenza all'inserimento dei diversi elementi che caratterizzano e definiscono la linea di trattamento. Alcune simulazioni sono state fatte cercando di riprodurre le stesse situazioni sperimentali cui si riferiscono le misure di caratterizzazione fatte in Hitesys e analizzate a ricostruire i profili di dose sulla superficie del fantoccio in alcune configurazioni previste per i trattamenti IORT e giustificare l'inserimento di un ulteriore aggiuntivo di scattering per il raggiungimento dell'uniformità del campo di radiazione prevista per l'esecuzione di trattamenti clinici su paziente in base ai protocolli sull'assicurazione di qualità in radioterapia ufficialmente riconosciuti ed accettati.

La simulazione accurata degli elementi significativi che caratterizzano la linea di fascio è indispensabile per studiare ed individuare il miglior set-up sperimentale; in particolare è applicabile:

² in fase di realizzazione, per individuare i filtri e i collimatori più appropriati da fornire insieme alla macchina

² durante l'utilizzo in sala operatoria, per stabilire la migliore configurazione (energia, filtri di scattering, collimatore) da utilizzare nell'esecuzione di un trattamento radioterapico su paziente.

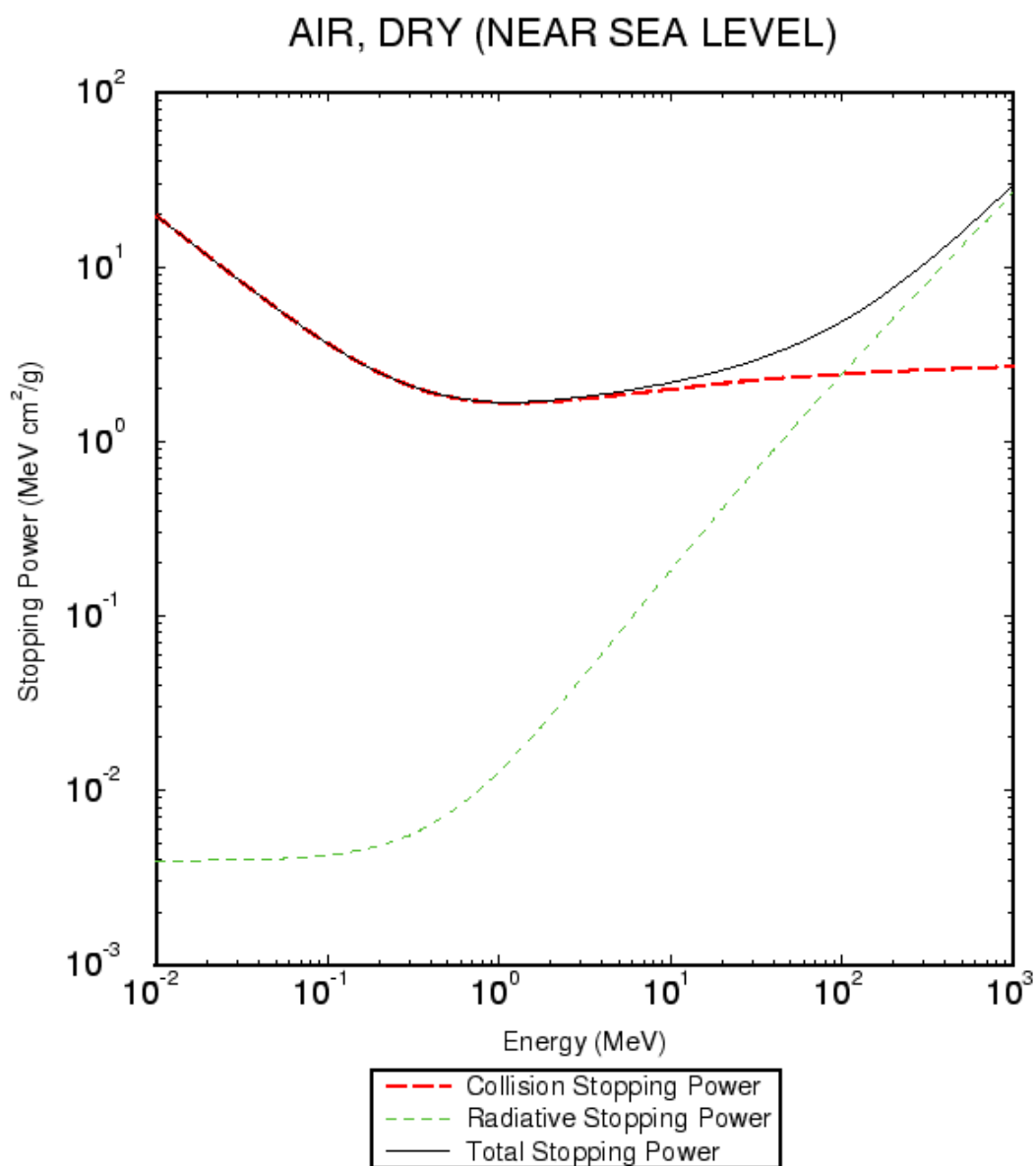
Il metodo messo a punto è applicabile qualunque sia la composizione dei materiali trattati ed integrabile con le informazioni ottenute dai metodi tipicamente impiegati per la ricostruzione tridimensionale dell'anatomia del paziente; è in progetto, infatti, l'introduzione nel software della descrizione analitica di un fantoccio antropomorfo che riproduca l'anatomia del paziente con l'obiettivo di permettere una pianificazione più realistica del trattamento IORT.

Appendice A

Stopping Power e Range degli Elettroni nei mezzi di interesse

I processi fisici che descrivono l'interazione di un fascio di elettroni con la materia sono scattering coulombiano anelastico e Bremsstrahlung. Nelle figure A-1, A-2, A-3, A-4, A-5, A-6, A-7, A-8, sono riportati i poteri d'arresto collisionale e radiativo degli elettroni nei materiali utilizzati simulazioni effettuate. Il potere d'arresto collisionale dà per unità di percorso l'energia persa dalla particella incidente dovuta alle collisioni coulombiane anelastiche che includono ionizzazioni ed eccitazioni degli atomi. Lo stopping power radiativo è invece l'energia media persa, sempre per unità di percorso, nelle collisioni con atomi ed elettroni atomici in cui si ha produzione di fotoni di Bremsstrahlung. Nelle Tabelle A.1, A.2, A.3, A.4, A.5, A.6, A.7, A.8, sono riportate, alle energie tipiche dei trattamenti IORT, i poteri d'arresto totale e il CSDA Range degli elettroni nei mezzi di interesse. Il CSDA Range è la lunghezza media di percorso calcolata nell'approssimazione del "Continuous Slowing Down". In questa approssimazione la quantità di energia persa dalla particella incidente in ogni punto della traccia si assume uguale al potere d'arresto. Sono trascurate le fluttuazioni della perdita di energia¹. Il CSDA Range è ottenuto integrando l'inverso del potere frenante totale rispetto l'energia.

¹Gli elettroni, colpendo un nucleo, possono subire anche grosse deflessioni. Non essendo trascurabili le fluttuazioni sulla perdita di energia è opportuno definire un Practical Range che risulta due o tre volte più piccolo del CSDA range.



Figura~A-1: Potere d'arresto Collisionale, Radiativo e Totale di elettroni in Aria.

Energia Cinetica	Stopping Power Totale (MeV cm ² =g)	CSDA Range g=cm2
3	1:783	1:658
5	1:911	2:740
7	2:020	3:757
9	2:115	4:724

Tabella A.1: Potere Frenante e CSDA Range degli elettroni in Aria. La densità del mezzo è 1.20479E-03 g/cm³, il potenziale di Ionizzazione è 85.7 eV.

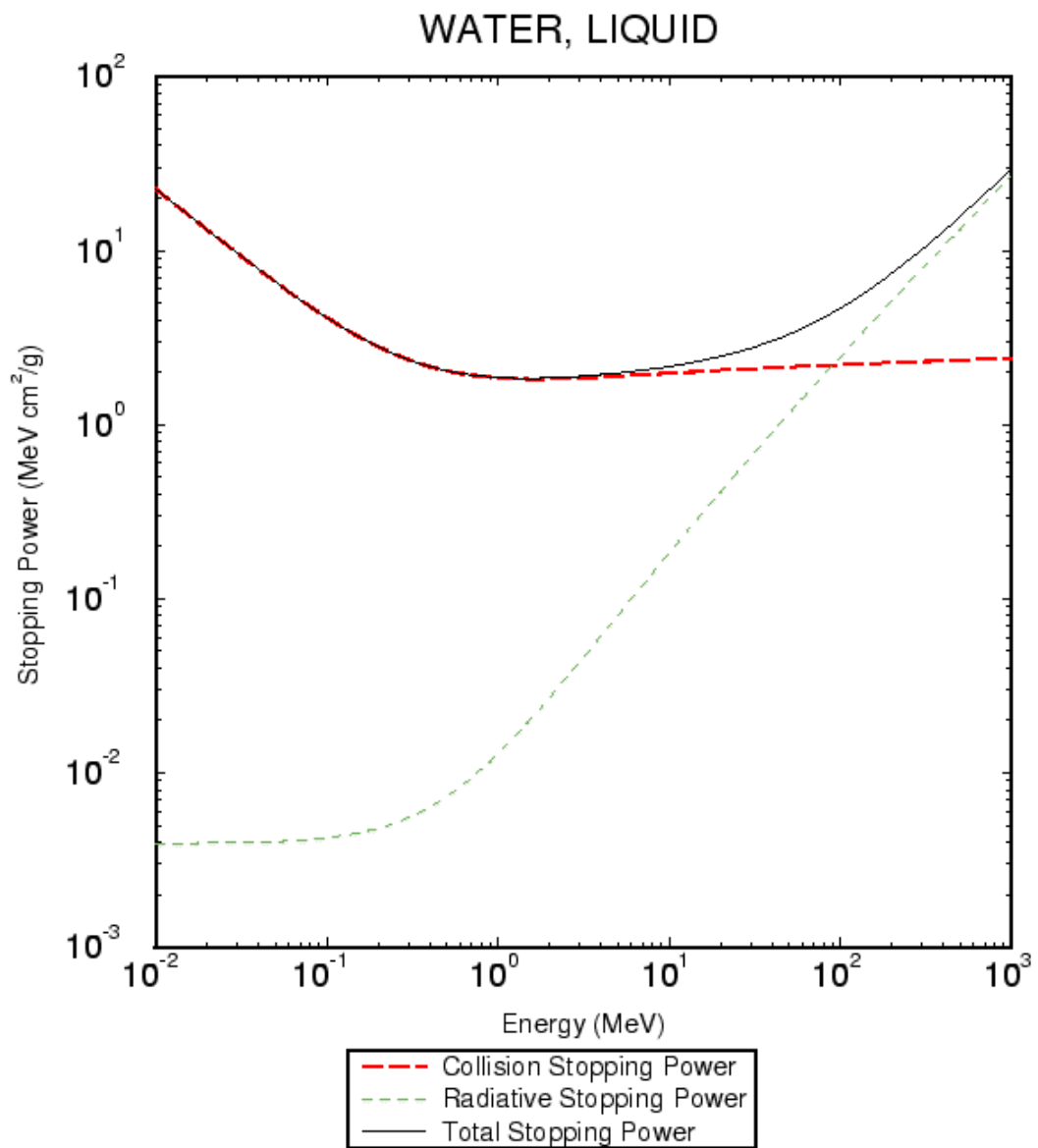


Figura-A-2: Potere d'arresto Collisionale, Radiativo e Totale di elettroni in Acqua.

Energia Cinetica	Stopping Power Totale (MeV cm ² =g)	CSDA Range g=cm ²
3	1:889	1:514
5	1:971	2:550
7	2:047	3:545
9	2:116	4:506

Tabella A.2: Potere Frenante e CSDA Range degli elettroni in Acqua. La densità del mezzo è 1.00 g/cm³, il potenziale di Ionizzazione è 75 eV.

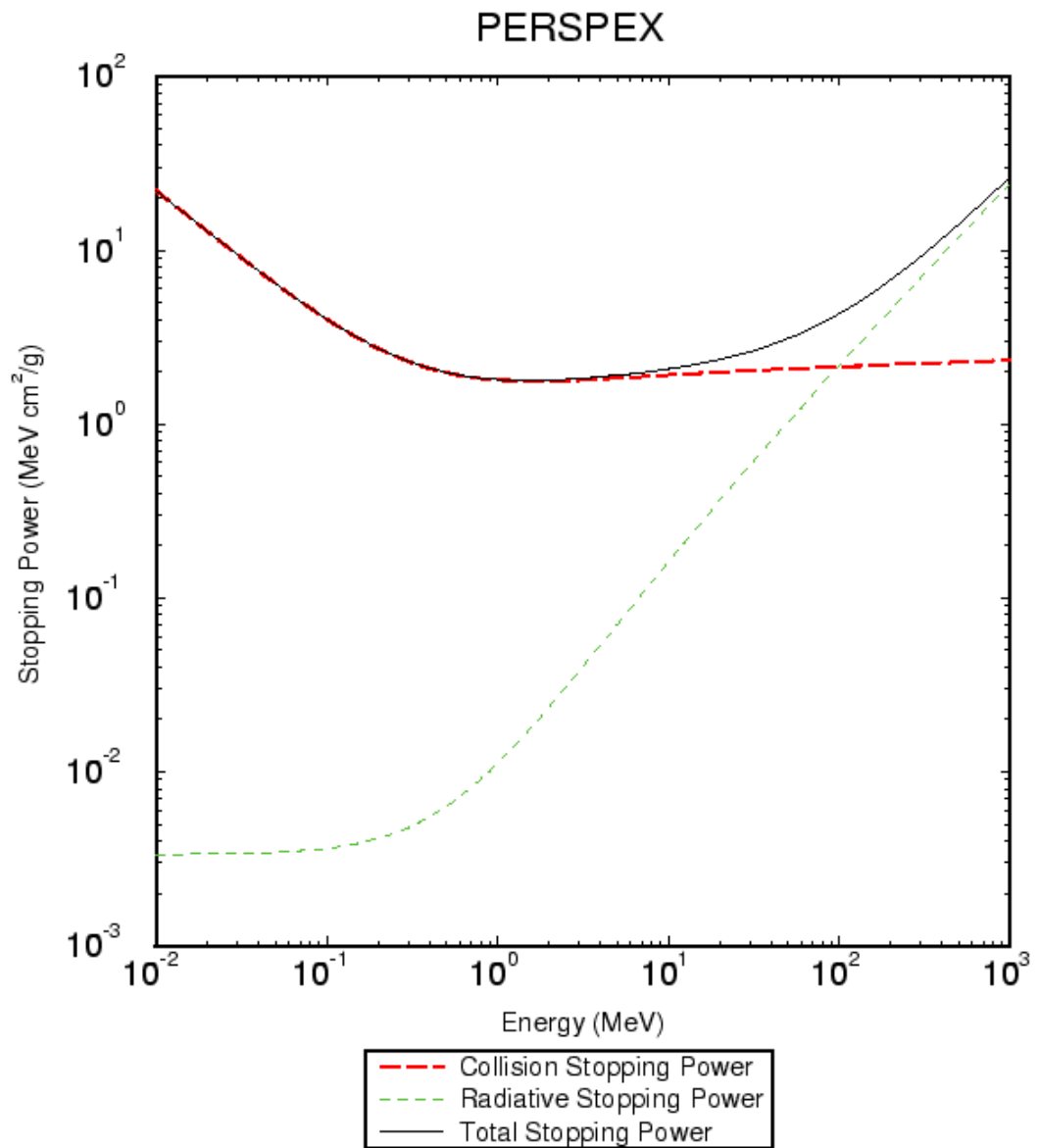


Figura-A-3: Potere d'arresto Collisionale, Radiativo e Totale di elettroni in Perspex.

Energia Cinetica	Stopping Power Totale (MeV cm ² =g)	CSDA Range g=cm2
3	1:822	1:567
5	1:901	2:641
7	1:972	3:673
9	2:037	4:671

Tabella A.3: Potere Frenante e CSDA Range degli elettroni in Perspex. La densità del mezzo è 1.19 g/cm³, il potenziale di Ionizzazione è 74 eV.

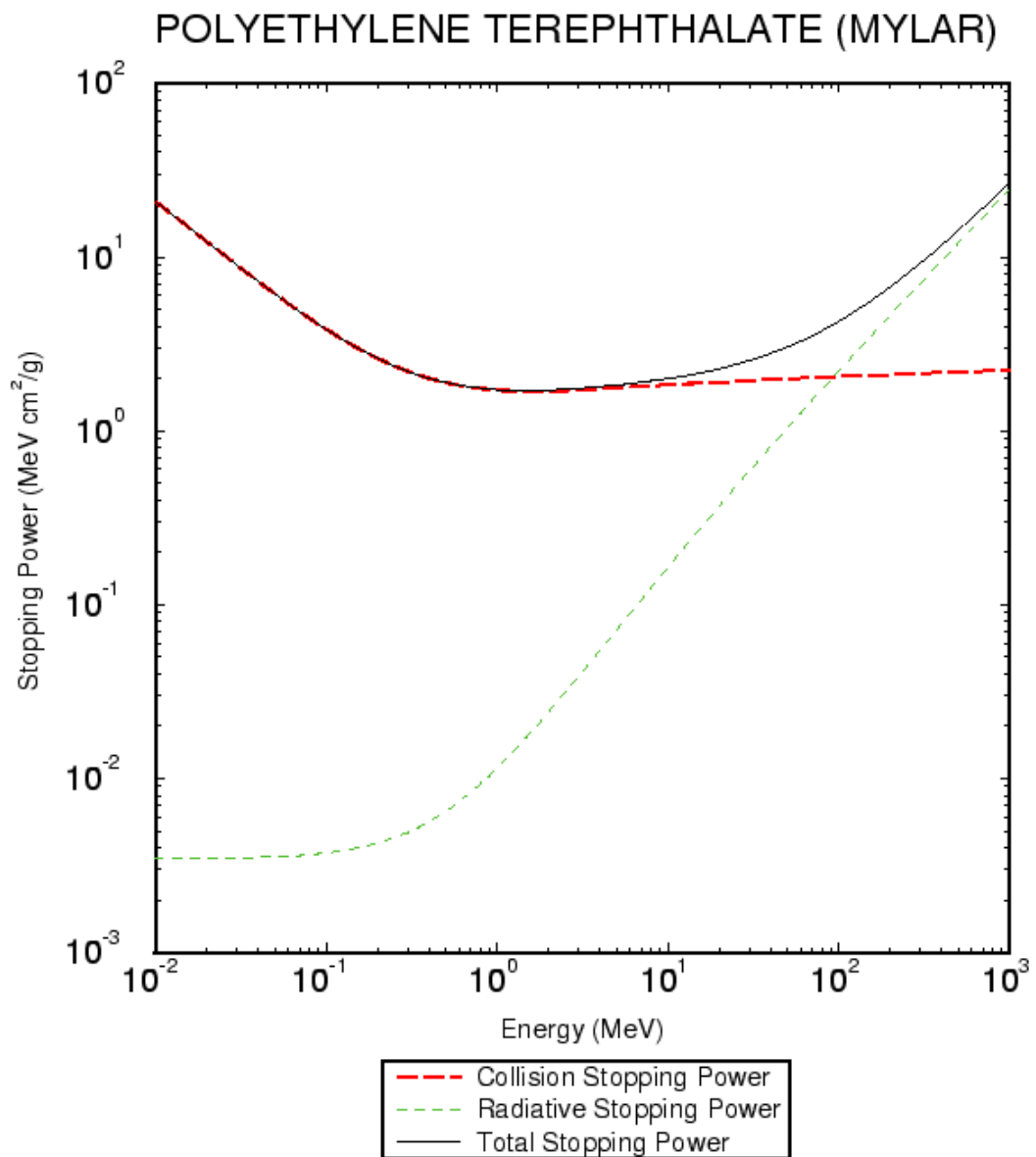


Figura-A-4: Potere d'arresto Collisionale, Radiativo e Totale di elettroni nel Mylar.

Energia Cinetica	Stopping Power Totale (MeV cm ² =g)	CSDA Range g=cm ²
3	1:748	1:636
5	1:827	2:755
7	1:898	3:828
9	1:963	4:864

Tabella A.4: Potere Frenante e CSDA Range degli elettroni nel Mylar. La densità del mezzo è 1.4 g/cm³, il potenziale di Ionizzazione è 78.7 eV.

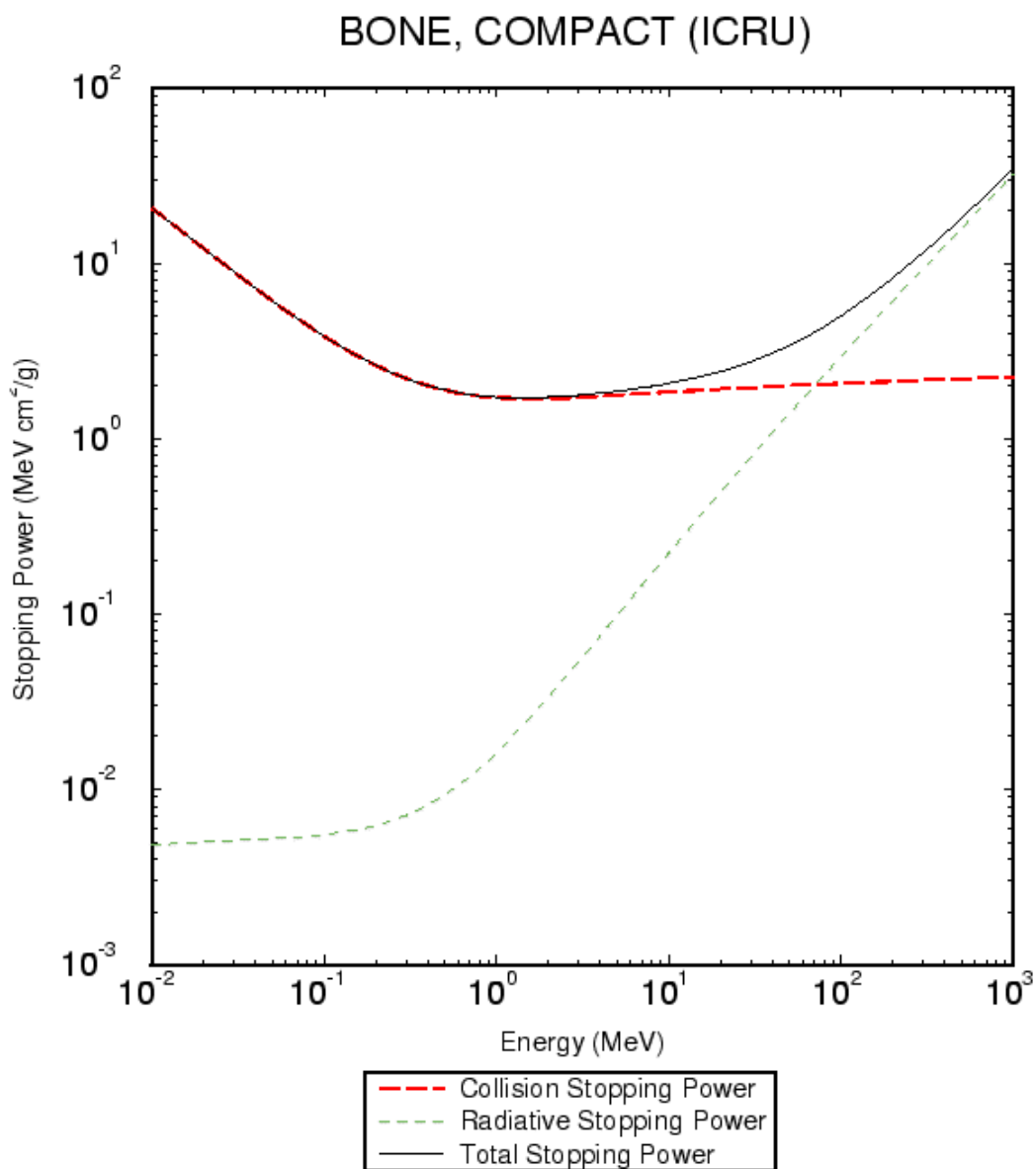


Figura-A-5: Potere d'arresto Collisionale, Radiativo e Totale di elettroni nel mezzo "Bone ICRP".

Energia Cinetica	Stopping Power Totale (MeV cm ² =g)	CSDA Range g=cm ²
3	1:762	1:631
5	1:855	2:737
7	1:939	3:791
9	2:018	4:802

Tabella A.5: Potere Frenante e CSDA Range degli elettroni in Bone (ICRP). La densità del mezzo è 1.85 g/cm³, il potenziale di Ionizzazione è 91.9 eV.

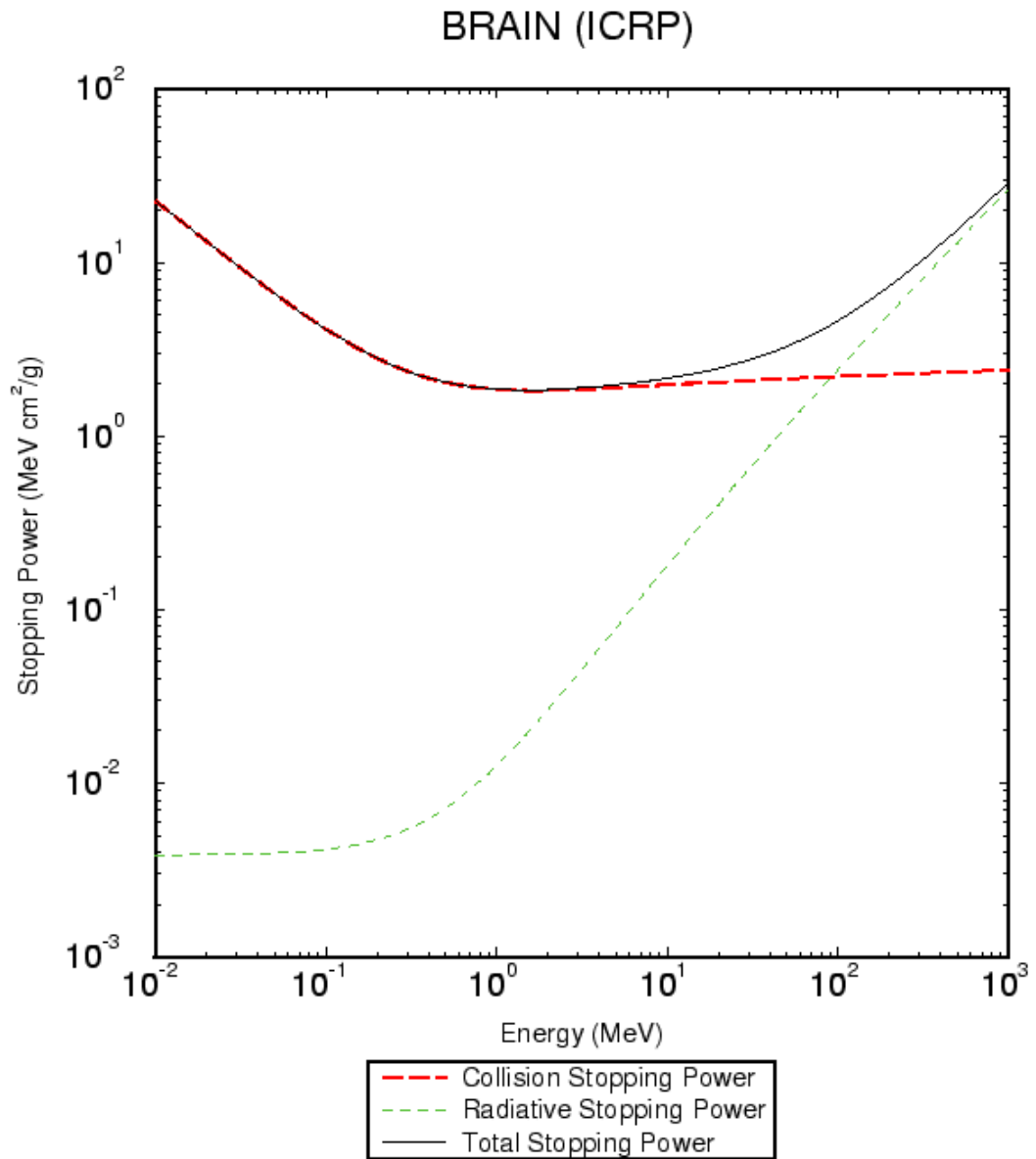


Figura-A-6: Potere d'arresto Collisionale, Radiativo e Totale di elettroni nel mezzo "Brain ICRP".

Energia Cinetica	Stopping Power Totale (MeV cm ² =g)	CSDA Range g=cm2
3	1:884	1:516
5	1:966	2:555
7	2:041	3:553
9	2:110	4:517

Tabella A.6: Potere Frenante e CSDA Range degli elettroni in Brain (ICRP). La densità del mezzo è 1.03 g/cm³, il potenziale di Ionizzazione è 73.3 eV.

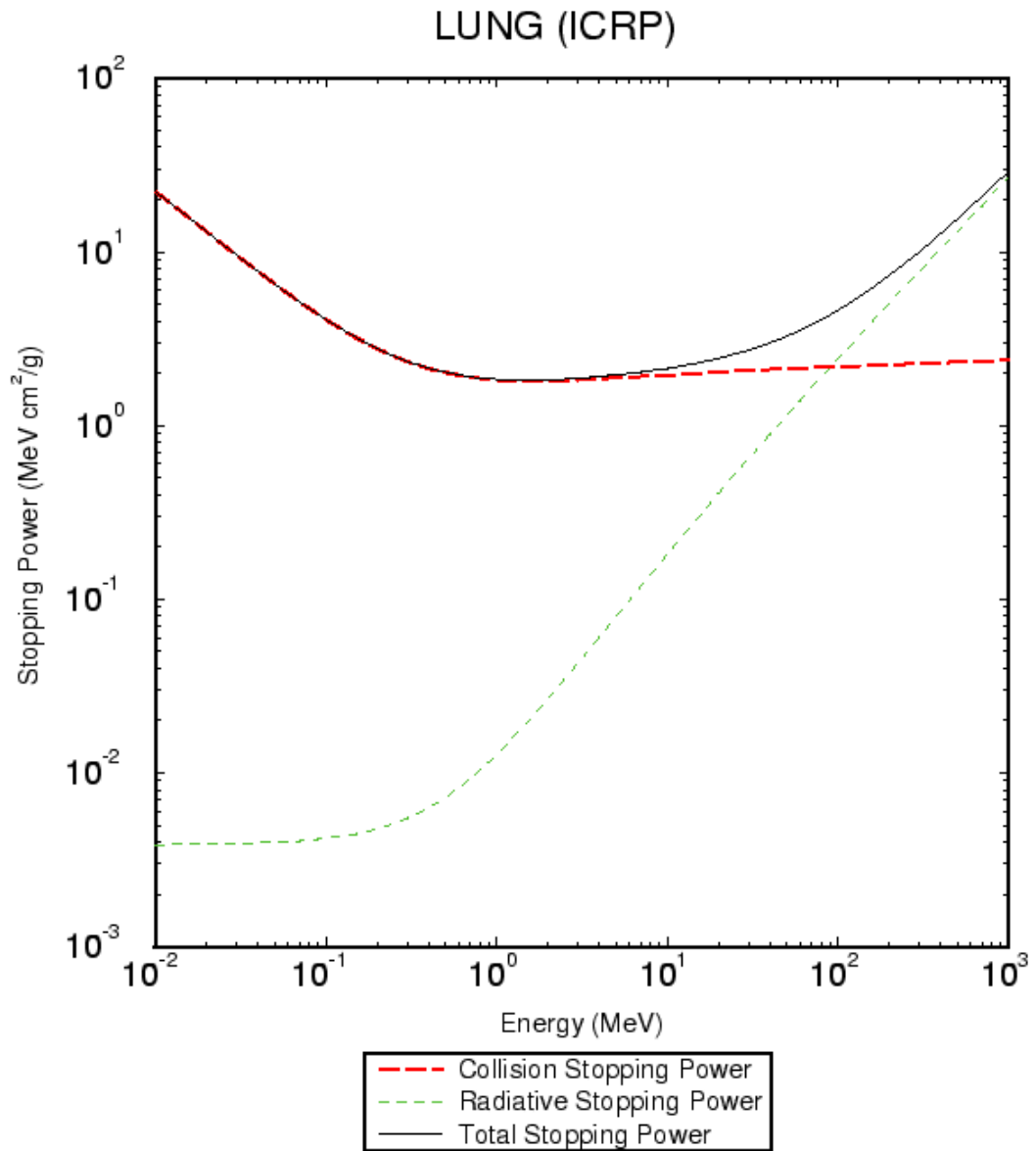


Figura-A-7: Potere d'arresto Collisionale, Radiativo e Totale di elettroni nel mezzo "Lung ICRP".

Energia Cinetica	Stopping Power Totale (MeV cm ² =g)	CSDA Range g=cm ²
3	1:867	1:532
5	1:949	2:580
7	2:024	3:587
9	2:093	4:558

Tabella A.7: Potere Frenante e CSDA Range degli elettroni in Lung (ICRP). La densità del mezzo è 1.05 g/cm³, il potenziale di Ionizzazione è 75.3 eV.

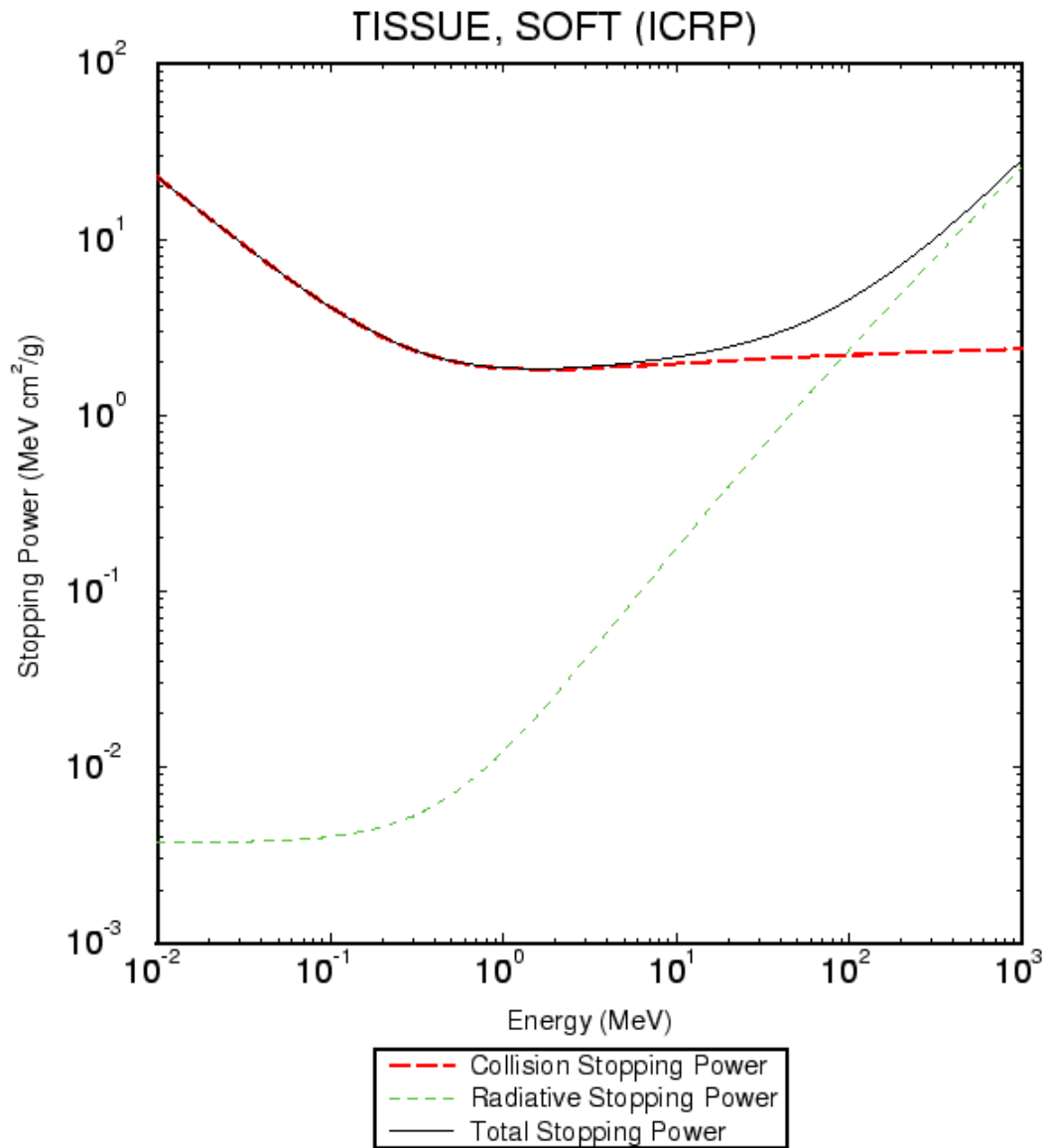


Figura-A-8: Potere d'arresto Collisionale, Radiativo e Totale di elettroni in "Soft Tissue ICRP".

Energia Cinetica	Stopping Power Totale (MeV cm ² =g)	CSDA Range g=cm2
3	1:876	1:523
5	1:957	2:566
7	2:031	3:569
9	2:099	4:538

Tabella A.8: Potere Frenante e CSDA Range degli elettroni in Soft Tissue (ICRP). La densità del mezzo è 1.00 g/cm³, il potenziale di Ionizzazione è 72.3 eV.

Bibliogra...a

- [1] "Towards Coordination of Cancer Research in Europe", Cancer Research Working Party ("Programma Europa Contro il Cancro"), 1994.
- [2] V.Valentini, Quaderni di Radioterapia: la Radioterapia Intraoperatoria. Ediz.Archimedita, Torino, 2001.
- [3] V.Valentini, IORT: Attualità e Validità Clinica del Metodo. Relazione al II Congresso Nazionale dell'AIFM, Brescia 2001.
- [4] Paolo Rotta, Radioterapia Oncologica. Ed. Minerva Medica.
- [5] Howard, Radiation Biophysics.
- [6] Collaborazione TERA, The design of Compact Proton Accelerator.
- [7] M.Abe, Intraoperative Radiotherapy. Past, Present and Future. Int.J. Radiat.Oncol. Biol. Phys. pp. 1987-1990; 1984.
- [8] M.Abe, M.Fukuda, et al., Intraoperative Irradiation in abdominal and cerebral tumors. Acta Radiol. 10:408-416; 1971.
- [9] M.Abe, M.Takahashi, Intraoperative Raditherapy: the Jeapanese Experience. Int.J. Radiat.Oncol. Biol. Phys. 7:863-868; 1981.
- [10] Attix, Radiation Dosimetry.
- [11] CAS - CERN Accelerator School: Cyclotrons, linacs and their applications, La Hulpe, Belgium, 28 Apr - 5 May 1994 : proceedings.
- [12] CAS - CERN Accelerator School: 5th Advanced Accelerator Physics Course, Rhodes, Greece, 20 Sep - 1 Oct 1993 : proceedings, v 1.

- [13] A.Wambersie, R.A. Gahbauer, Medical Application of Electron Linear Accelerator. Lecture notes at CAS - CERN Accelerator School.
- [14] Almond, Laitano, Dosimetria delle Radiazioni, Aspetti ...sici e biologici. HOELPI.
- [15] Clinical Electron Beam Dosimetry. Report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 25.
- [16] Protocollo per la Dosimetria di Base nella Radioterapia con fasci di Fotoni e Elettroni con E_{MAX} tra 1 e 40 MeV. A cura dell'AIFB.
- [17] A Protocol for Determination of Absorbed Dose from High Energy Photon and Electron Beams. Report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 21.
- [18] Intraoperative Electron Beam Radiation Therapy: Technique, Dosimetry and Dose Specification. Report of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 48. Int. Journal Radiation Oncology Biol. Phys. 1995, 33: 725 - 746.
- [19] M.Fantini et al., IORT NOVAC7: A New Linear Accelerator for Electron Beam Therapy, in Intraoperative Radiation Therapy in the Treatment of Cancer, Front.Radiat.Ther.Oncol., Vaeth J.M Editor, Basel, Karger, 1997, vol.31 , pp. 54-59.
- [20] Radiochromic Film Dosimetry. Recommendation of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 55. Med. Phys. 25(11), November 1998.
- [21] Ouseph, Introduction to Nuclear Radiation Detector.
- [22] H.W. Fulbrigh, Ionization Chamber in Nuclear Physics in Enciclopedia of Physics. Ed. S. Flugge.
- [23] A.Piermattei, S.Delle Canne, L.Azario, A.Fidanzio, A.Soriani, A.Orvieto, M.Fantini, Linear Novac7 electron beam calibration using GAF-Chromic ...lms. Physica Medica, European Journal of Medical Physics. Vol. XV, N.4, 1998.
- [24] Proceedings of the ISORT 1998 Conference. IST Congress of The International Society of Intraoperative Therapy, University of Navarra, Pamplona (Spain) 6-9 sept 1998
- [25] J.Le Du μ , Dynamics and Acceleration in Linear Structures. CERN Accelerators School.
- [26] Hitesys, Manuale Operativo del NOVAC7.
- [27] L.Picardi, C.Ronsivalle, A.Tata, A.Vignati, The Italian "IORT Project".
- [28] The European Physical Journal, Review of Particle Physics. Volume 3, Number 1-4, 1998. Springer.

- [29] W.R.Leo, Techniques for Nuclear and Particle Physics Experiments.
- [30] A.F.Bielajew, D.W.O. Rogers, Lecture Note: Electron Monte Carlo Simulation. National Research Council of Canada. Report PIRS-0394.
- [31] The RD44 Collaboration, <http://www.infocern.ch/asd/geant/rd44.html>.
- [32] The Geant4 Collaboration, <http://www.infocern.ch/asd/geant4/geant4.html>.
- [33] <http://geant4.web.cern.ch/geant4/>.
- [34] Italian Geant4 Developers, <http://www.ge.infn.it/geant4/group/collaborators.html>
- [35] Proceedings of the IEEE 2000 Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, Lyon (France), 15-20 October 2000.
- [36] Talks and short course at the IEEE 2001 Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, S.Diego (USA), 4-10 November 2001.
- [37] S. Chauvie, G. Cosmo, F. Foppiano, E. Lamanna, F. Marchetto, P. Nieminen, M.G. Pia, A. Solano, M. Tropeano, From HEP Computing to Biomedical Research and vice-versa: Technology Transfer and Application Results. Proceedings of CHEP2001, Beijing, 2001.
- [38] Report of the Task Group on Reference Man. Oxford Pergamon Press, ICRP publication 23.
- [39] ESTAR: Stopping Power and Range for Electrons. <http://physics.nist.gov/PhysRefData/contents.html>.