



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI CATANIA
FACOLTÀ DI SCIENZE MATEMATICHE, FISICHE E NATURALI
CORSO DI LAUREA IN FISICA

Francesco Romano

Radiochirurgia Stereotassica con Gamma Knife®:
simulazione Monte Carlo e verifiche sperimentali

TESI DI LAUREA

Relatore:
Chiar.mo Prof. E. Migneco
Correlatori:
Dott. G. Cuttone
Dott.ssa M.G. Sabini

ANNO ACCADEMICO 2005 – 2006

Indice

Introduzione.....	1
1. <i>Interazione delle radiazioni con la materia</i>	4
1.1 Radiazioni indirettamente ionizzanti	5
1.1.1 Neutroni	6
1.1.2 Raggi X e gamma	7
1.1.3 L'effetto fotoelettrico.....	8
1.1.4 L'effetto Compton	10
1.1.5 La diffusione coerente o Rayleigh	13
1.1.6 La creazione di coppie	14
1.1.7 Attenuazione di un fascio di fotoni.....	16
1.2 Radiazioni direttamente ionizzanti.....	19
1.2.1 Particelle cariche pesanti	20
1.2.2 Particelle cariche leggere	22
2. <i>Elementi di dosimetria delle radiazioni</i>.....	25
2.1 Grandezze radiometriche	27
2.2 Grandezze dosimetriche	28
2.2.1 L'esposizione.....	29
2.2.2 La dose assorbita	32
2.2.3 Il kerma.....	34
2.2.4 La misura della dose assorbita	37
2.3 Camere a ionizzazione	41
2.3.1 La camera EXRADIN A18.....	45

2.4	Determinazione della dose assorbita in un fascio di fotoni da ^{60}Co	47
2.5	Dosimetria con film radiocromici	49
2.6	Il GafCromico HS	54
2.6.1	Risposta sensitometrica	57
2.6.2	Dipendenza dal rateo di dose	60
2.6.3	Omogeneità	61
2.6.4	Altri fattori di influenza	62
2.7	Strumenti per la lettura dei film	65
2.7.1	I sensori CCD	68
2.7.2	Lo scanner Epson Expression 1680/Pro	71
3.	<i>La Radiochirurgia Stereotassica con Gamma Knife</i>	75
3.1	Effetti biologici delle radiazioni	76
3.2	La radioterapia	78
3.3	La radiochirurgia stereotassica	80
3.4	Leksell Gamma Knife®	82
3.4.1	Caratteristiche tecniche	82
3.4.2	Principio di funzionamento	91
3.4.3	Leksell GammaPlan®	96
4.	<i>Simulazione Monte Carlo della Gamma Knife® con il codice Geant4..</i>	107
4.1	Il metodo Monte Carlo	108
4.2	Il codice di simulazione Geant4	110
4.2.1	La struttura di Geant4	112
4.2.2	Le principali categorie di Geant4	113

4.2.3	La fisica in Geant4.....	117
4.3	Sviluppo del programma GammaKnifeRS.....	122
4.3.1	Struttura del programma	122
4.3.2	Simulazione della sorgente	124
4.3.3	Simulazione dei collimatori	128
4.3.4	Simulazione del fantoccio e del rivelatore.....	130
4.3.5	Primi risultati e metodi di ottimizzazione dei tempi	132
4.3.6	Simulazione del sistema completo (201 sorgenti)	135
5.	<i>Risultati: validazione del programma GammaKnifeRS e confronto con</i>	
	<i>GammaPlan[®]</i>	<i>140</i>
5.1	Calibrazione dei film HS	142
5.2	Validazione dell'applicazione <i>GammaKnifeRS</i>.....	147
5.3	Confronto tra simulazione e TPS	153
5.4	Confronto in fantoccio disomogeneo	159
5.5	Riproduzione di un piano di trattamento	161
	<i>Conclusioni.....</i>	<i>165</i>
	<i>Appendice.....</i>	<i>168</i>
	<i>Bibliografia.....</i>	<i>173</i>

Introduzione

Lo studio e l'osservazione degli effetti dovuti al passaggio di radiazioni ionizzanti attraverso la materia biologica ha condotto alla nascita di diverse metodiche che, con l'avanzare del progresso tecnologico, hanno raggiunto livelli di precisione sempre più elevati, portando allo sviluppo di una delle applicazioni fisiche oggi di primaria importanza, la *radioterapia*. Questa tecnica sfrutta a scopo terapeutico l'azione biologica delle radiazioni ionizzanti che, investendo le cellule tumorali, ne provocano la morte o ne inibiscono la riproduzione. In radioterapia si utilizzano fasci collimati di particelle ionizzanti con un'energia sufficiente a penetrare nel tessuto biologico fino a raggiungere la zona da irradiare, e si somministrano dosi non letali ad intervalli regolari di tempo. Trattamenti di questo tipo spesso non risparmiano le cellule sane in prossimità del target, che vengono in parte colpite dalla radiazione. Se il tessuto in questione è, ad esempio, la materia cerebrale, i danni possono essere di elevata entità e spesso irreversibili. In casi come questo nasce la necessità di conformare con la massima precisione possibile la distribuzione di dose al volume di interesse, limitando l'irraggiamento dei tessuti sani. Su questa linea nasce in Svezia intorno agli anni '50 la *radiochirurgia stereotassica* che, con l'ausilio di strutture per il posizionamento ad alta precisione, prevede l'utilizzo di alte dosi in un'unica sessione e con un elevato grado di conformazione. Circa 20 anni dopo, il neurochirurgo Lars Leksell, a cui già si deve la nascita della radiochirurgia, concepisce la *GammaKnife*[®], ritenuta una delle più affidabili tecniche radiochirurgiche (§ 3.4). Neoplasie cerebrali e malformazioni artero-

venose vengono curate con l'utilizzo di radiazione gamma proveniente dal decadimento radioattivo di 201 sorgenti di ^{60}Co , disposte sulla superficie di una semisfera in maniera tale da focalizzare i fasci radianti in unico punto, detto isocentro, dove viene rilasciata la massima energia (§ 3.4.1). Questa particolare metodica rappresenta l'oggetto del seguente lavoro di tesi, il cui scopo, in particolare, è la validazione, in diverse condizioni sperimentali, del sistema per la pianificazione dei trattamenti (TPS) con cui si utilizza questa tecnica, chiamato *GammaPlan*[®] (§ 3.4.3). Questo software gestisce l'esecuzione dei piani di cura e, tramite alcuni algoritmi in esso inseriti, fa un calcolo analitico della distribuzione di dose nel volume da irradiare. Per ottenere gli obiettivi prefissati, è stata sviluppata una simulazione Monte Carlo con il codice *Geant4*, scritto in linguaggio C++ con la tecnica Object Oriented, nato al CERN di Ginevra nel 1974 dalla collaborazione di centinaia di ricercatori. Inizialmente sviluppato per la simulazione nell'ambito della fisica delle alte energie, oggi si presta bene anche ad ambiti diversi, grazie all'introduzione di un pacchetto di nuove librerie che estende i processi fisici implementati anche a più basse energie. Questo ha dato un maggiore impulso all'utilizzo del metodo Monte Carlo anche nel campo della fisica medica, in cui le simulazioni degli apparati usati per la radioterapia consentono la validazione dei software dedicati ai piani di trattamento.

In questo lavoro di tesi è stata sviluppata l'applicazione *GammaKnifeRS*, con la quale è possibile simulare gli elementi e i processi fisici coinvolti nella Radiocirurgia Sterotassica con Gamma Knife[®] (§ 4.3). Nel percorso seguito per giungere ad un completo sviluppo del programma sono state affrontate diverse problematiche, specie riguardo ai metodi di generazione casuale delle posizioni e dei momenti, di cui si è fatto

uso per la simulazione delle sorgenti di ^{60}Co (§ 4.3.2). In una prima fase è stata sviluppata una parte di codice con cui viene simulata una “unità elementare” dell'apparecchiatura, per poi arrivare alla simulazione completa della Gamma Knife[®] per mezzo di una soluzione originale che prevede la rotazione del bersaglio rispetto ad un' “unità elementare” piuttosto che la simulazione di ben 201 sorgenti, con i relativi sistemi di collimazione, determinando un alleggerimento del codice non indifferente (§ 4.3.6). La validazione dell'applicazione è stata effettuata confrontando i risultati delle simulazioni con una serie di misure sperimentali eseguite presso il Centro Gamma Knife[®] dell'Azienda Ospedaliera Cannizzaro di Catania, dove è installato da più di un anno un modello di ultima generazione, il Leksell Gamma Knife[®] modello C. A tale scopo sono stati utilizzati come dosimetri relativi i film radiocromici HS (§ 2.6), calibrati rispetto ad un dosimetro assoluto di riferimento e letti per mezzo di uno scanner a trasmissione (§ 2.7.2). L'applicazione, una volta eseguita la validazione, è stata successivamente utilizzata per un confronto con la distribuzione di dose calcolata dal TPS GammaPlan[®], per verificare l'accuratezza di quest'ultimo (§ 5.3). Inoltre è stato eseguito anche un confronto tra i due sistemi, introducendo all'interno del fantoccio sferico zone di disomogeneità aria-acqua, che non sono tenute in considerazione negli algoritmi utilizzati dal TPS (§ 5.4). Alla fine del seguente lavoro sono mostrati e descritti i risultati finali, che hanno aperto la strada ad ulteriori ricerche in questo campo e dimostrano le potenzialità del metodo Monte Carlo, specie quando le condizioni sperimentali di misura sono difficilmente realizzabili.

1. Interazione delle radiazioni con la materia

In questo capitolo viene descritta la teoria delle interazioni fra particelle e materia. Sono descritti gli effetti fisici prodotti da radiazioni direttamente e indirettamente ionizzanti, con particolare riferimento ai fotoni, una cui applicazione in campo medico costituisce l'oggetto di studio del seguente lavoro di tesi.

Introduzione

Il termine *radiazione* viene utilizzato in fisica per descrivere fenomeni assai diversi tra loro ma sostanzialmente accomunati da una caratteristica peculiare: il trasferimento di energia da un punto ad un altro dello spazio senza il supporto di un mezzo materiale.

Quando una radiazione è in grado di produrre, direttamente o indirettamente, la ionizzazione degli atomi e delle molecole del mezzo attraversato, questa si indica con il termine di *radiazione ionizzante*. A seconda della natura della radiazione e del tipo di effetto che induce sulla materia al suo passaggio, si possono distinguere due tipologie di radiazioni: *direttamente e indirettamente ionizzanti*.

Le prime sono particelle cariche pesanti e leggere (ioni, protoni, elettroni, positroni) che, interagendo con gli atomi e le molecole del mezzo tramite forze di natura elettrica, cedono la propria energia causando la ionizzazione o l'eccitazione degli atomi.

Le seconde includono particelle neutre dotate di massa (neutroni) e radiazioni elettromagnetiche ad alta energia (raggi X e gamma), la cui interazione con la materia mette in moto particelle cariche secondarie che a loro volta producono ionizzazione ed eccitazione. I neutroni, non subendo alcuna perturbazione da parte degli elettroni atomici a causa della loro neutralità, producono particelle cariche o neutre tramite interazioni nucleari. I fotoni ad alta energia interagiscono con la materia per mezzo di alcuni effetti (fotoelettrico, Compton, creazione di coppie) il cui risultato è la produzione di particelle cariche leggere.

1.1 Radiazioni indirettamente ionizzanti

Per radiazioni indirettamente ionizzanti si intendono in sostanza tutti i tipi di radiazione priva di carica.

Le radiazioni indirettamente ionizzanti di maggiore importanza pratica sono i raggi X, i raggi gamma e i neutroni, che costituiscono le principali componenti dei campi di radiazione utilizzati abitualmente nel campo della radiodiagnostica e della radioterapia. Gli effetti da esse prodotti sono in definitiva gli effetti prodotti dalle particelle secondarie cariche originate. Risulta quindi indispensabile differenziare la loro trattazione in base al modo in cui tali radiazioni producono i secondari: in relazione al tipo di radiazione neutra incidente (fotoni o neutroni), si hanno diversi processi fisici che portano alla produzione di specifiche particelle.

1.1.1 Neutroni

Le interazioni dei neutroni con la materia si riducono solo a interazioni con i nuclei atomici che riescono facilmente a raggiungere dando vita a diversi tipi di reazioni nucleari.

In generale l'interazione tra un neutrone e un generico nucleo ${}_Z X^A$ può essere descritta in termini di formazione di un nucleo composto in uno stato eccitato $({}_Z Y^{A+1})^*$:



Dopo un brevissimo tempo (da 10^{-12} a 10^{-20} s) il nucleo composto, a seguito della sua diseccitazione, rilascia l'energia in eccesso emettendo una o più particelle. Nel caso in cui si ha emissione di un neutrone, il processo prende il nome di *diffusione* o *scattering* che, a seconda che il nucleo resti o no in un stato non eccitato, si dice rispettivamente *elastico* o *inelastico*. Negli altri casi la diseccitazione dà luogo ad un nucleo finale diverso da quello originario. A seconda dell'energia dei neutroni incidenti e della natura del bersaglio, si ha una certa probabilità di osservare diverse reazioni nucleari:

- Diffusione elastica (n,n)
- Diffusione inelastica (n,n), (n,n γ), (n,2n)
- Cattura radiativa (n, γ)
- Emissione di particelle cariche (n,p), etc
- Fissione (n,f)
- Spallazione (n,sciame)

La sezione d'urto totale, indicativa dell'attenuazione di un fascio di neutroni che incide su uno specifico target, è la somma delle sezioni d'urto relative ai singoli processi [1].

1.1.2 Raggi X e gamma

I raggi *X* e *gamma* sono radiazioni elettromagnetiche di lunghezza d'onda più piccola dei raggi ultravioletti che, in molte delle loro interazioni con la materia, si comportano come particelle, a cui ci si riferisce con il nome di *fotoni*. Questi trasportano una certa quantità di energia:

$$E = h \nu \quad (1.2)$$

dove ν è la frequenza e h la costante di Planck ($h = 6.63 \cdot 10^{-34}$ Js).

La distinzione tra raggi X e gamma riguarda i processi fisici da cui vengono originati e, conseguentemente, la loro energia. Si parla di raggi X per radiazione elettromagnetica di origine atomica e di raggi gamma per quella che accompagna le transizioni nucleari. Di fatto, quando il contesto non lo rende necessario, si può parlare indistintamente di fotoni.

A seconda della loro energia e della natura del materiale da essi attraversato, i fotoni subiscono una varietà di processi, tra i quali quelli di maggior rilevanza sono:

- *Effetto fotoelettrico*
- *Effetto Compton*
- *Diffusione di Rayleigh*
- *Creazione di coppie*

1.1.3 L'effetto fotoelettrico

L'effetto fotoelettrico consiste nell'urto tra un fotone e un atomo considerato nel suo insieme, cui segue assorbimento del fotone ed emissione di un elettrone atomico, di solito appartenente ad una delle shell più interne (K, L o M). L'elettrone emesso in seno a questo processo si indica con il nome di *fotoelettrone*, che possiede un'energia cinetica (T_e) pari alla differenza tra l'energia del fotone incidente ($h\nu$) e l'energia di legame della shell a cui l'elettrone appartiene (W):

$$T_e = h\nu - W \quad (1.3)$$

Questo processo è tanto più probabile quanto più l'elettrone è legato all'atomo, ovvero avviene più frequentemente per gli elettroni legati della shell K. Inoltre, fissata una shell, l'emissione fotoelettronica è più probabile quando il fotone ha esattamente l'energia necessaria per produrla. La sezione d'urto ha quindi un andamento decrescente con l'energia, con la presenza di improvvise discontinuità in corrispondenza delle energie di soglia del processo per le diverse shell (fig. 1.1). Queste discontinuità, giustificate dalle considerazioni precedentemente fatte, sono più numerose ed evidenti per i materiali con un elevato numero atomico [4].

Gli atomi che subiscono effetto fotoelettrico si riassetano successivamente emettendo raggi X caratteristici di fluorescenza (effetto predominante per elementi con elevato numero atomico) o *elettroni Auger*¹ (per elementi con basso numero atomico).

¹ elettroni degli ultimi orbitali atomici, emessi a seguito di interazione con i raggi X caratteristici (*effetto Auger*).

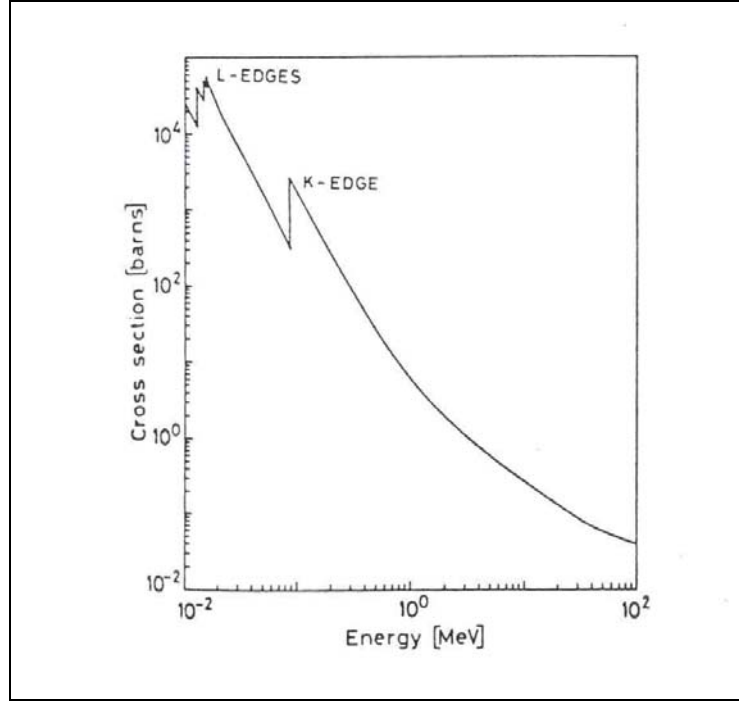


Figura 1.1: Sezione d'urto per l'effetto fotoelettrico calcolata per il piombo.

La sezione d'urto atomica per effetto fotoelettrico ha anche una forte dipendenza dal numero atomico Z del materiale assorbitore. Non esiste comunque un'unica espressione analitica valida per tutti i valori di energia dei fotoni incidenti. Per energie non relativistiche si può utilizzare l'approssimazione di Born, valida solo per la sezione d'urto atomica relativa ai fotoelettroni della shell K:

$${}_a\sigma_k = \phi_0 4\sqrt{2}\alpha^4 Z^5 \left(\frac{mc^2}{h\nu} \right)^{\frac{7}{2}} \quad (1.4)$$

dove $\alpha = 1/137$ è la *costante di struttura fine*, m è la massa dell'elettrone e ϕ_0 è una costante dipendente dalla massa e dalla carica elementare. Ad energie relativistiche la dipendenza da Z rimane invariata, mentre la dipendenza dall'energia passa da $(h\nu)^{-7/2}$ a $(h\nu)^{-1}$.

Per quanto riguarda la sezione d'urto totale², si è trovato sperimentalmente che la sua dipendenza dal numero atomico Z è del tipo:

$${}_a\sigma_{tot} = kZ^n \quad (1.5)$$

dove l'esponente varia da 4 a 4.6 per energie comprese tra 0.1 e 2.62 MeV, in buon accordo con le previsioni teoriche [1].

In definitiva l'effetto fotoelettrico predomina alle basse energie e per materiali con elevato numero atomico.

Relativamente all'uso di radiazione X e gamma in ambito medico le energie dei fotoni incidenti possono essere dell'ordine del MeV e gli elettroni del materiale attraversato, considerato *tessuto-equivalente*³, hanno un'energia di legame di circa 0.5 keV. In queste condizioni la probabilità per l'effetto fotoelettrico è molto bassa, ma nel caso in cui si dovesse avere, il fotoelettrone acquista sostanzialmente tutta l'energia del fotone incidente in modo tale che $T_e \approx h\nu$.

1.1.4 L'effetto Compton

Nell'effetto Compton un fotone di energia sufficientemente elevata rispetto all'energia di legame di un elettrone atomico interagisce con quest'ultimo come se fosse libero. Nell'interazione il fotone viene diffuso in una direzione diversa da quella di incidenza, mentre l'elettrone viene a sua volta messo in moto con una certa energia cinetica. Si tratta di un processo inelastico, a causa della frazione di energia spesa per

² relativa a tutte le shell atomiche

³ si intende un tessuto che ha densità ρ , potenziale di prima ionizzazione I , rapporto numero atomico su massa atomica Z/A , mediamente uguali a quelle di un tessuto biologico.

vincere l'energia di legame dell'elettrone, e incoerente, poiché gli elettroni si comportano come se fossero liberi diffondendo ciascuno indipendentemente dall'altro.

Utilizzando le leggi di conservazione dell'energia e dell'impulso, si può dimostrare che l'energia del fotone dopo l'urto ($h\nu'$) in funzione della sua energia iniziale ($h\nu$) e dell'angolo (θ) di diffusione è data da:

$$h\nu' = \frac{h\nu}{1 + \gamma(1 - \cos\theta)} \quad (1.6)$$

e l'energia cinetica dell'elettrone risulta:

$$E_e = h\nu - h\nu' = h\nu \left[\frac{\gamma(1 - \cos\theta)}{1 + \gamma(1 - \cos\theta)} \right] \quad (1.7)$$

dove $\gamma = h\nu/mc^2$.

E' evidente che l'energia degli elettroni secondari è strettamente correlata con l'angolo di diffusione θ del fotone (e quindi con l'angolo con cui gli elettroni vengono scatterati); in particolare, la loro energia cinetica assume valori compresi tra 0, quando il fotone “sfiora” l'elettrone ($\theta \approx 0^\circ$), e un'energia massima $E_{\max}$, quando l'urto è perfettamente frontale ($\theta \approx 180^\circ$).

La probabilità totale che un fotone subisca effetto Compton attraversando un sottile spessore di materiale contenente un elettrone per cm^2 (sezione d'urto totale per elettrone), si ottiene integrando la sezione d'urto differenziale per angolo solido⁴. Si ottiene un'espressione che, per $\gamma \gg 1$, si riduce a:

$${}_e\sigma_c \cong \pi r_e^2 \frac{1 + 2\ln(2\gamma)}{2\gamma} \quad (1.8)$$

⁴ ricavata da Klein e Nishina: $\frac{d_e\sigma_c}{d\Omega} = \frac{r_e^2}{2} \frac{1 + \cos^2\theta}{[1 + \gamma(1 - \cos\theta)]^2} \left\{ 1 + \frac{\gamma^2(1 + \cos^2\theta)^2}{(1 + \cos^2\theta)[1 + \gamma(1 - \cos\theta)]} \right\} \frac{\text{cm}^2/e^-}{\text{sterad}}$

Se moltiplichiamo la (1.8) per Z otteniamo la sezione d'urto totale atomica :

$${}_a\sigma_c = Z {}_e\sigma_c \quad (1.9)$$

La probabilità di avere tale effetto cresce linearmente con il numero atomico Z del materiale attraversato e decresce all'aumentare dell'energia del fotone incidente (Figura 1.2).

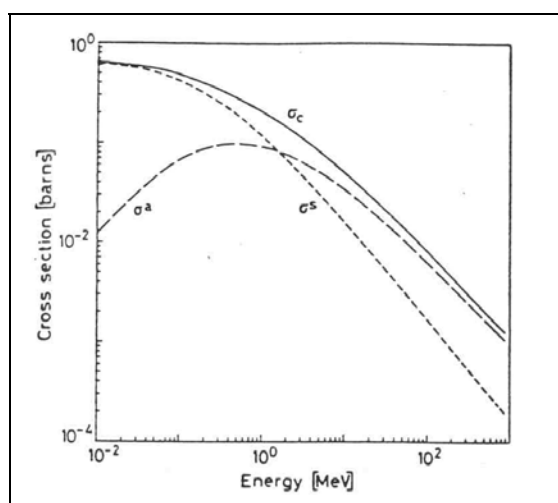


Figura 1.2: Sezione d'urto totale σ_c (per il piombo), somma della sezione d'urto σ_a (proporzionale all'energia media trasferita all'elettrone) e di σ_s (proporzionale alla frazione di energia totale del fotone diffuso)

L'effetto Compton predomina sugli altri effetti per energie comprese tra 0.8 e 4 MeV circa e quindi per applicazioni in campo sanitario esso risulta il principale meccanismo di interazione fra fotoni e tessuto biologico. In tale contesto è fondamentale calcolare l'energia trasferita per unità di lunghezza al tessuto. Ma questa non è altro che l'energia ceduta dai secondari carichi prodotti, in tal caso gli elettroni scatterati, durante il loro percorso. La frazione di energia del fotone incidente trasformata in energia cinetica degli elettroni diffusi non è costante, come è chiaro dalla (1.7) (Figura 1.3).

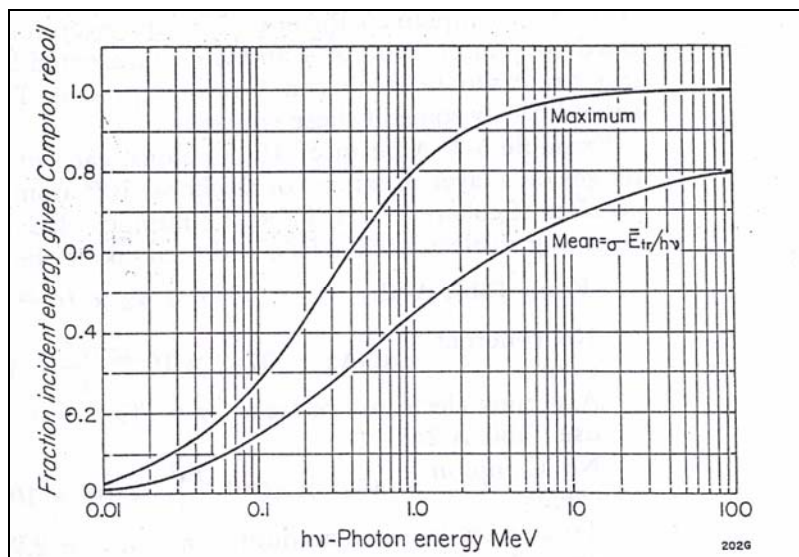


Figura 1.3: Andamento dell'energia media e massima (espressa come frazione dell'energia del fotone incidente) dell'elettrone in funzione dell'energia del fotone incidente.

Dal grafico è evidente che per fotoni con bassa energia viene trasferita solo una piccola frazione di essa e necessita un gran numero di collisioni prima che un fascio incidente venga assorbito. Viceversa, per fotoni ad alta energia buona parte di essa è ceduta all'elettrone come energia cinetica di rinculo, determinando una più rapida attenuazione del fascio [4].

1.1.5 La diffusione coerente o Rayleigh

Si tratta di una particolare forma di diffusione nella quale il fotone cambia la propria direzione di propagazione mantenendo la sua energia iniziale praticamente inalterata, senza trasferimento di energia a secondari carichi. L'atomo con il quale il fotone interagisce assorbe il momento di rinculo ma l'energia acquisita risulta trascurabile, per via della sua massa elevata.

La sezione d'urto totale per diffusione Rayleigh risulta:

$${}_a\sigma_R \propto (h\nu)^{-2} Z^{2.5} \quad (1.10)$$

Si tratta quindi di un effetto che diventa rilevante per materiali pesanti e la cui probabilità decresce all'aumentare dell'energia dei fotoni: è trascurabile per energie maggiori di 100 keV in materiali a basso numero atomico.

1.1.6 La creazione di coppie

Quando un fotone durante il suo percorso passa vicino ad un nucleo atomico, è soggetto ad un forte campo coulombiano che può determinare il suo assorbimento, accompagnato dalla creazione di una *coppia elettrone-positrone*. Per garantire la conservazione dell'energia, questo effetto⁵ può aver luogo solo se l'energia del fotone è maggiore di una certa soglia, univocamente determinata dalla somma delle masse a riposo della coppia: $h\nu \geq 2mc^2$ (1.02 MeV). Se questa condizione è soddisfatta, la quantità di energia cinetica trasferita alla coppia risulta:

$$E_+ + E_- = h\nu - 2mc^2 \quad (1.11)$$

L'energia viene quindi distribuita, non sempre in parti uguali, tra i costituenti della coppia, che proseguono il loro cammino cedendo al materiale l'energia cinetica posseduta. Ma il destino del positrone è un altro: investendo uno tra i numerosi elettroni presenti nella materia si *annichila*, emettendo due fotoni. Per la conservazione dell'energia e dell'impulso, i due fotoni prodotti hanno energia pari a 511 keV e si propagano in direzione opposta.

⁵ si tratta della conversione di energia in massa che, unito al caso ad esso complementare di conversione in senso opposto al momento dell'annichilazione del positrone prodotto, costituisce un interessante esempio dell'equivalenza tra massa ed energia.

La produzione di coppie può avvenire anche nel campo coulombiano di un elettrone orbitale, ma essendo un processo molto meno probabile del primo non verrà qui trattato.

Non esiste una semplice espressione per la sezione d'urto totale per creazione di coppie valida per ogni valore di energia. Ciò che si può dire è che:

$${}_a\sigma_p \propto (h\nu)Z^2 \quad (1.12)$$

quindi è più rilevante per materiali con alto Z e cresce all'aumentare dell'energia (Figura 1.4).

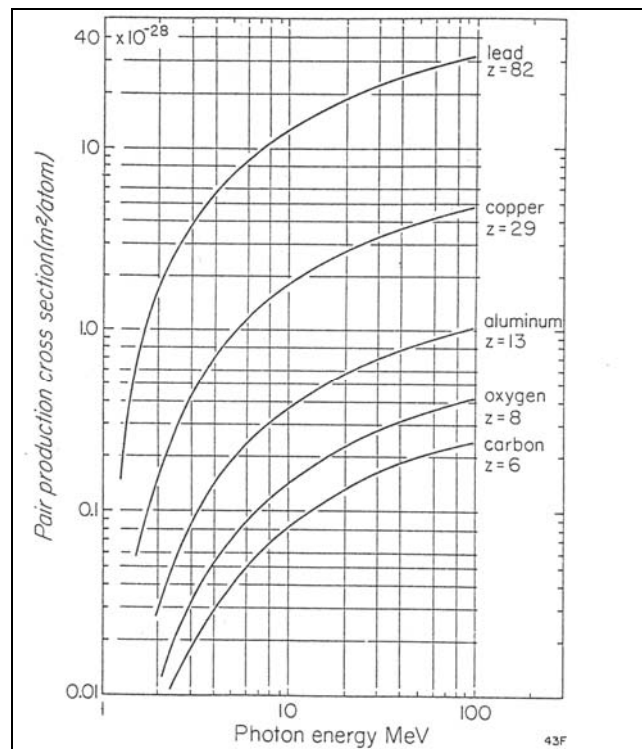


Figura 1.4: Sezione d'urto totale per creazione di coppie al variare dell'energia per alcuni tra i più comuni elementi.

Questo comportamento è in contrasto con quello relativo agli effetti Compton e fotoelettrico, nei quali si è visto che le probabilità hanno un andamento opposto in

funzione dell'energia. Tale peculiarità giustifica il fatto che un fascio di fotoni ad alta energia è meno penetrante di uno a bassa energia⁶ [4].

In conclusione è interessante confrontare le sezioni d'urto per i processi Compton, fotoelettrico e creazione di coppie, in relazione all'energia dei fotoni incidenti e al numero atomico del materiale (Figura 1.5). Per energie dell'ordine del MeV e materiali con basso numero atomico Z , è l'effetto Compton a dominare sugli altri due processi. Ciò non toglie che, dopo un certo numero di diffusioni, un fotone possa ritrovarsi con un'energia talmente bassa da favorire la fotoemissione di elettroni [3].

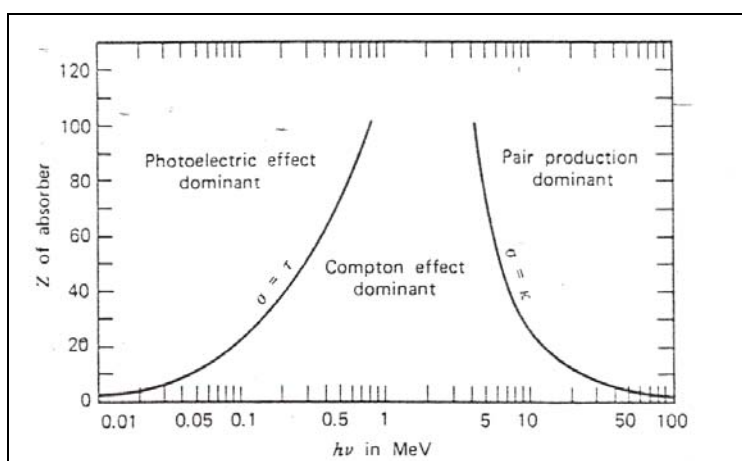


Figura 1.5: Confronto tra i principali effetti d'interazione di un fotone con la materia. Le linee continue rappresentano i valori di Z ed $h\nu$ per i quali effetti "vicini" hanno uguale probabilità di accadimento.

1.1.7 Attenuazione di un fascio di fotoni

Un materiale attraversato da un fascio di fotoni subisce i processi fisici fin qui descritti che, sebbene molto differenti tra loro nelle modalità e negli esiti finali, determinano un'attenuazione dell'intensità iniziale del fascio incidente. Alla luce della

⁶ assumendo di trovarsi in un range di energia in cui il principale processo di interazione sia la creazione di coppie

descrizione di questi effetti, è chiaro che un fotone non può essere “rallentato” dagli atomi del materiale attraversato. Esso infatti o interagisce con gli atomi tramite uno dei processi analizzati, così da essere rimosso dal fascio o in alternativa non viene assolutamente disturbato da essi, continuando a viaggiare lungo la direzione inizialmente posseduta. Se ci si pone in condizioni di “buona geometria”⁷, la frazione di fotoni dN/N che subisce interazioni nell’attraversare uno spessore sottile di materiale è regolata da una precisa legge matematica funzione del numero iniziale di fotoni incidenti, delle caratteristiche dell’assorbitore considerato e della sezione d’urto atomica totale σ_{tot} . Quest’ultima è data da:

$$\sigma_{tot} = \sigma_{ef} + \sigma_c + \sigma_R + \sigma_p \quad (1.13)$$

poiché tutti gli effetti concorrono insieme all’attenuazione del fascio.

Integrando l’equazione che esprime il rapporto dN/N si ottiene il numero di fotoni trasmessi N in funzione dello spessore l attraversato:

$$N = N_0 e^{-\mu l} \quad (1.14)$$

avendo posto:

$$\mu = \rho \frac{N_A}{A} \sigma_{tot} \quad (1.15)$$

dove N_0 è il numero di fotoni senza assorbitore e $\rho N_A/A$ rappresenta il numero di atomi presenti per cm^3 nel materiale [1].

Il coefficiente μ viene detto *coefficiente di attenuazione lineare* e rappresenta la frazione di fotoni che interagisce per unità di spessore del mezzo attraversato. Si misura

⁷ verificate nel caso in cui un rivelatore posto sull’asse del fascio, dietro l’assorbitore, difficilmente può essere raggiunto da fotoni che hanno subito interazioni nell’assorbitore stesso: solo i fotoni che non hanno subito alcuna interazione verranno rivelati da esso.

in cm^{-1} ed è pari al reciproco del *libero cammino medio* λ^8 . Rigorosamente, questo coefficiente si può considerare costante solo per fasci monoenergetici di fotoni, poiché la sezione d'urto totale è fortemente correlata all'energia.

Ci si aspetta quindi che all'interno del materiale attraversato, un fascio di fotoni subisca una continua attenuazione, la cui entità è tanto maggiore quanto più elevato risulta il numero di atomi per cm^3 presenti nell'assorbitore.

Nella pratica le condizioni di buona geometria vengono rispettate raramente e questo porta all'introduzione nella (1.14) di un fattore di correzione, chiamato *fattore di buildup*⁹.

In *dosimetria*¹⁰ spesso si fa uso del *coefficiente di attenuazione massico* (μ/ρ), che è dato dal rapporto tra il coefficiente di attenuazione lineare e la densità del materiale attraversato. Questo coefficiente ha la proprietà di essere indipendente dalla densità del mezzo assorbitore.

A conclusione della trattazione relativa all'interazione con la materia di radiazioni non direttamente ionizzanti e sulla base di quanto detto, è interessante fare alcune considerazioni. Come osservato in generale, uno spessore di un certo materiale subirà differenti interazioni al passaggio di un fascio di fotoni, la cui probabilità dipende dalla loro energia. In particolare, se consideriamo del tessuto biologico, la rilevanza relativa delle interazioni principali è schematizzabile come segue:

fino a 50 keV	effetto fotoelettrico
---------------	-----------------------

⁸ Definito come lo spessore dopo il quale l'intensità del fascio si riduce a $1/e$

⁹ ha la funzione di correggere la sottostima dei fotoni trasmessi, nel caso in cui non ci si trovi in condizioni di buona geometria.

¹⁰ studia i metodi e le tecniche di misura delle grandezze dosimetriche (vedi cap. 2)

da 60 a 90 keV	effetto fotoelettrico (diminuisce) e Compton
da 200 keV a 2 MeV	effetto Compton
da 5 a 10 MeV	effetto Compton e produzione di coppie
da 50 a 100 MeV	produzione di coppie

Questo dato è di cruciale importanza per applicazioni mediche di fasci di fotoni, soprattutto nella radiodiagnostica. Assumendo, ad esempio, di avere un fascio di fotoni con un range di energie in cui è principalmente presente l'effetto fotoelettrico, la differenza di assorbimento per i diversi materiali attraversati non è solo determinata da variazioni di densità, ma è ancor più amplificata dal numero atomico di quel particolare strato [4].

1.2 Radiazioni direttamente ionizzanti

Le radiazioni direttamente ionizzanti si identificano di fatto con le particelle cariche, il cui passaggio attraverso la materia è caratterizzato da una perdita di energia lungo il loro percorso e da una serie di deflessioni dalla direzione iniziale. Questi effetti sono fondamentalmente il risultato dei seguenti processi:

- Collisione inelastica con gli elettroni atomici del mezzo attraversato
- Scattering elastico con i nuclei
- Radiazione di frenamento (*bremstrahlung*)
- Effetto Cerenkov

In relazione alla massa e all'energia della particella incidente alcuni di questi effetti predominano su altri. E' opportuno quindi trattare le interazioni di particelle cariche pesanti separatamente dalle particelle cariche leggere.

1.2.1 Particelle cariche pesanti

I principali meccanismi di interazione delle particelle cariche pesanti¹¹ con la materia sono collisioni di natura inelastica, che producono ionizzazione ed eccitazione degli atomi che incontrano lungo il loro percorso. Parte dell'energia ceduta in seguito ad un processo di ionizzazione viene trasferita come energia cinetica dell'elettrone liberato: se tale energia è tale da poter produrre a sua volta ionizzazione, si parla di *elettroni secondari*. Inoltre, se le tracce di questi ultimi sono sufficientemente lunghe da potersi distinguere dalla traccia della particella primaria, si fa riferimento ad essi con il nome di *raggi δ* .

Le collisioni che subiscono le particelle nell'attraversare la materia sono di natura statistica ma, poiché il loro numero per unità di percorso è molto elevato, le fluttuazioni dell'energia ceduta sono molto piccole ed ha dunque senso parlare di energia media persa per unità di percorso: questa quantità si indica col nome di *potere frenante* o *stopping power*. Per particelle cariche pesanti il maggior contributo al potere frenante è dato dallo stopping power elettronico, la cui espressione in termini quantitativi è data dalla formula di Bethe-Bloch:

¹¹ Si intendono particelle che hanno massa a riposo molto più grande della massa a riposo dell'elettrone

$$-\frac{dE}{dx} = 2\pi N_a r_e^2 m_e c^2 \rho \frac{Z}{A} \frac{z^2}{\beta^2} \left[\ln \left(\frac{2m_e \gamma^2 v^2 W_{\max}}{I^2} \right) - 2\beta^2 - \delta - 2\frac{C}{Z} \right] \quad (1.16)$$

dove: $\beta = v/c$ $\gamma = 1/(1 - \beta^2)^{1/2}$

I , Z , A e ρ sono rispettivamente il potenziale medio di ionizzazione, il numero atomico, il peso atomico e la densità del materiale attraversato, z è la carica delle particelle incidenti in unità di e (carica elettrica elementare), m_e e r_e la massa a riposo e il raggio classico dell'elettrone e $W_{\max}$ è la massima energia trasferita in una singola collisione. Il termine δ , significativo alle alte energie, prende il nome di *correzione di densità* e tiene conto degli effetti di polarizzazione atomica dovuti al campo elettrico della particella carica incidente, col risultato finale di un campo elettrico di minore intensità sentito dagli elettroni più lontani. L'introduzione del termine C , con cui si indica la *correzione di shell*, è necessaria nel caso in cui la velocità delle particelle incidenti è confrontabile con la velocità orbitale degli elettroni atomici [3].

Questa formula è indispensabile per la comprensione delle peculiarità delle radiazioni direttamente ionizzanti e merita alcune considerazioni. A basse energie il termine che domina è $1/\beta^2$, quindi lo stopping power diminuisce al crescere dell'energia cinetica della particella. D'altra parte, alle alte energie prevale il termine logaritmico, determinando un'inversione di tendenza (*punto di minima ionizzazione*) nell'andamento del potere frenante, che in tal caso cresce all'aumentare dell'energia cinetica. Ciò implica che le particelle perdono gran parte dell'energia alla fine del loro percorso: si spiega così la caratteristica *curva di Bragg*, che si ottiene graficando lo stopping power dE/dx in funzione dello spessore attraversato (Figura 1.6).

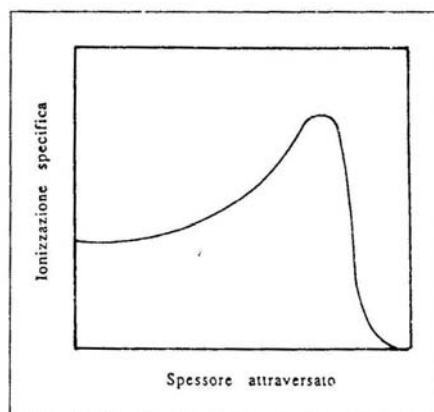


Figura 1.6: descrizione qualitativa della ionizzazione specifica, in funzione dello spessore attraversato, per particelle cariche pesanti.

Come è evidente dal grafico, le particelle cariche pesanti vengono frenate completamente ad una fissata distanza, dipendente dalla loro energia iniziale, che prende il nome di *range*. A causa della natura statistica dei processi di interazione, questa distanza è soggetta ad una fluttuazione, che determina il cosiddetto fenomeno del *range straggling*.

Questa peculiarità ha suggerito l'uso di tali radiazioni in campo medico, portando allo sviluppo di una importante tecnica per la cura di tumori, chiamata *adroterapia*.

1.2.2 Particelle cariche leggere

Le particelle cariche leggere, ovvero elettroni e positroni, hanno interazioni con la materia della stessa natura di quelle relative alle particelle pesanti, ma ne differiscono per certi aspetti riconducibili essenzialmente alla loro piccola massa. Infatti essendo, particelle incidenti e particelle del mezzo, dotate di masse confrontabili, le prime subiscono grandi deflessioni, così che perde di significatività la nozione di percorso. Inoltre, poiché la collisione avviene tra particelle identiche, necessitano alcune

modifiche nella formula di Bethe-Bloch che tengano conto della loro indistinguibilità da un punto di vista quantistico. Alla luce di queste considerazioni, l'espressione dello stopping power per elettroni e positroni è data da:

$$-\left(\frac{dE}{dx}\right)_c = 2\pi N_a r_e^2 m_e c^2 \rho \frac{Z}{A} \frac{1}{\beta^2} \left[\ln \frac{\tau^2 (\tau + 2)}{2(I / m_e c^2)^2} + F^\pm(\tau) - \delta - 2 \frac{C}{Z} \right] \quad (1.17)$$

dove $\tau = T_e / mc^2$ (con T_e energia cinetica delle particelle incidenti) e le altre grandezze sono definite come per la (1.16). Non compare esplicitamente l'energia massima trasferita, che in questo caso è $W_{max} = T_e / 2$. E' presente invece un nuovo termine funzione dell'energia della particella incidente, che ha una forma differente nel caso di elettroni ($F(\tau)$) e positroni ($F^+(\tau)$):

$$F^-(\tau) = 1 - \beta^2 + \frac{(\tau^2 / 8) - (2r + 1) \ln 2}{(\tau + 1)^2} \quad (1.18)$$

$$F(\tau)^+ = 2 \ln 2 - \frac{\beta^2}{12} \left(23 + \frac{14}{\tau + 2} + \frac{10}{(\tau + 2)^2} + \frac{4}{(\tau + 2)^3} \right) \quad (1.19)$$

La piccola massa degli elettroni e dei positroni fa entrare in gioco anche un altro meccanismo di perdita di energia, finora non considerato: l'emissione di radiazione elettromagnetica dovuta all'interazione con i campi elettrici nucleari (*bremsstrahlung*). Classicamente questo fenomeno può essere interpretato come causato dall'accelerazione che l'elettrone subisce al momento in cui viene deviato dal campo nucleare. E' un processo che diventa dominante oltre i 10 MeV circa e che resta comunque accompagnato da processi di ionizzazione.

La perdita di energia lineare per bremsstrahlung risulta:

$$-\left(\frac{dE}{dx}\right)_r = \frac{N T_e Z (Z + 1) e^4}{137 m_e^2 c^4} \left(4 \ln \frac{2 T_e}{m_e c^2} - \frac{4}{3} \right) \quad (1.20)$$

con la solita definizione delle grandezze.

La presenza di T_e e Z^2 al numeratore implica che questo processo è significativo per alte energie e per materiali con elevato numero atomico.

Lo stopping power totale per particelle cariche leggere è il risultato dello stopping power relativo a processi di ionizzazione e bremsstrahlung:

$$\left(\frac{dE}{dx}\right)_{tot} = \left(\frac{dE}{dx}\right)_r + \left(\frac{dE}{dx}\right)_c \quad (1.21)$$

All'aumentare dell'energia la probabilità di emissione radiativa cresce fino ad una *energia critica* oltre la quale l'interazione per bremsstrahlung domina completamente [2].

In definitiva, per le energie di interesse nel contesto di questo lavoro di tesi, i processi di interazione dominanti sono la diffusione Compton¹², relativamente ai fotoni, e la ionizzazione ed eccitazione, relativamente alle particelle cariche leggere prodotte in seguito al passaggio dei fotoni.

¹² Alcuni fotoni, comunque, dopo aver subito un numero rilevante di scattering Compton che ne determinano una diminuzione dell'energia, acquistano una maggiore probabilità di dar vita ad effetto fotoelettrico.

2. Elementi di dosimetria delle radiazioni

In questo capitolo vengono spiegati i concetti che stanno alla base della dosimetria, insieme ad una breve introduzione sulle grandezze che descrivono la propagazione delle radiazioni nello spazio. Si descriveranno inoltre le caratteristiche dei film radiocromici, particolari dosimetri relativi tramite i quali si ottengono misure di dose in due dimensioni con un' elevata risoluzione spaziale.

Introduzione

Il passaggio delle radiazioni ionizzanti attraverso la materia induce una serie di effetti, precedentemente descritti, che hanno alla base un comune denominatore: la cessione di energia alla materia. E' fondamentale comprendere le modalità con cui questi trasferimenti avvengono e trovare delle grandezze con le quali si possano esprimere relazioni quantitative tra la radiazione e gli effetti prodotti. La determinazione di queste grandezze definisce il campo della *dosimetria*.

Per determinare le *grandezze dosimetriche* è necessario conoscere anche le caratteristiche del campo di radiazione presente, ovvero il tipo e il numero di particelle

che si propagano, l'energia che trasportano e quanto altro è espresso dalle *grandezze radiometriche*¹.

Dalla conoscenza dettagliata di questi due tipi di grandezze si può arrivare a quantificare l'effetto delle radiazioni sulla materia che, nel caso di tessuto biologico, si concretizza con la manifestazione di un mutamento biologico. La misura accurata della *dose assorbita*, definita più avanti, ha un ruolo fondamentale sia per la valutazione dei danni ai tessuti prodotti da contaminazione per contatto con elementi radioattivi, sia per un uso terapeutico delle radiazioni stesse, al fine di curare particolari patologie tumorali.

L'attenzione posta su questi temi ha portato allo sviluppo di un gran numero di tecnologie e strumenti atti a misurare con la minore incertezza possibile il valore della dose assorbita in un determinato volume. Questi si indicano con il nome di *dosimetri*, i quali, a seconda che la misura della dose sia diretta o indiretta, si distinguono rispettivamente in *assoluti* o *relativi*. La misura di dose assoluta è possibile mediante i metodi calorimetrico, chimico e ionimetrico. Un esempio relativo all'ultimo metodo sono le *camere a ionizzazione*, che misurano l'energia rilasciata tramite il numero di coppie di ioni prodotte al passaggio di radiazione in un gas. Attraverso la calibrazione con questo tipo di dosimetro assoluto, si può ottenere una misura di dose anche con dosimetri relativi, che generalmente hanno il vantaggio di dare maggiori informazioni spaziali rispetto ai primi. Tra i dosimetri relativi più frequentemente utilizzati vi sono i rivelatori a stato solido e le emulsioni fotografiche. Nel presente lavoro di tesi sono state utilizzate delle pellicole note con il nome di *film radiocromici* che, per l'alta precisione

¹ dette anche *grandezze di campo*

offerta e l'elevata praticità d'uso, sono fra i dosimetri relativi maggiormente utilizzati per applicazioni della fisica in campo medico.

2.1 Grandezze radiometriche

Quando in una certa regione dello spazio si propagano radiazioni di qualsiasi natura si dice che essa è sede di un *campo di radiazione*. Le grandezze di campo maggiormente utilizzate sono le seguenti²:

Fluenza di particelle → è il rapporto fra il numero dN di particelle che attraversano una sfera, la cui sezione massima ha area dA , centrata nel punto di interesse, e la sezione stessa. Si indica con il simbolo Φ e risulta:

$$\Phi = \frac{dN}{dA} \quad [\text{m}^{-2}] \quad (2.1)$$

Intensità di fluenza di particelle → è la derivata rispetto al tempo della fluenza di particelle e si indica col simbolo ϕ :

$$\phi = \frac{d\Phi}{dt} = \frac{d^2N}{dA dt} \quad [\text{m}^{-2}\text{s}^{-1}] \quad (2.2)$$

Fluenza energetica → descrive il trasporto dell'energia delle particelle nello spazio ed è data da:

$$\Psi = \frac{dR}{da} \quad [\text{J m}^{-2}] \quad (2.3)$$

dove R è l'*energia radiante*, che coincide con l'energia emessa, trasferita o ricevuta.

² Queste grandezze sono state definite dall' ICRU (International Commission Radiological Units and Measurements)

Intensità di fluenza energetica → è semplicemente la derivata rispetto al tempo della fluenza energetica e si indica col simbolo ψ :

$$\psi = \frac{d^2 R}{dadt} \quad [\text{W m}^{-2}] \quad (2.4)$$

Nel caso di fasci di fotoni monoenergetici le ultime due espressioni si semplificano notevolmente. In particolare:

Fluenza energetica → prodotto della fluenza di particelle per la loro energia:

$$\Psi = \Phi E \quad [\text{J m}^{-2}] \quad (2.5)$$

Intensità di fluenza energetica → prodotto dell'intensità di fluenza di particelle per la loro energia:

$$\psi = \phi E \quad [\text{W m}^{-2}] \quad (2.6)$$

2.2 Grandezze dosimetriche

Principale obiettivo della dosimetria è, per quanto detto, la misura dell'energia assorbita sull'unità di massa in un determinato volume attraversato dalla radiazione. Le relazioni che intercorrono tra le grandezze dosimetriche e che legano tali grandezze a quelle radiometriche sono notevolmente semplificate quando ci si pone in particolari condizioni sperimentali: si parla di *equilibrio di radiazione* in un certo punto quando la quantità di energia radiante che entra in un volume infinitesimo centrato in quel punto è uguale alla quantità dell'energia radiante che ne esce [1]. Ovviamente uno strumento di misura ha sempre dimensioni finite e, per verificare questa condizione, deve essere tale da perturbare il campo in maniera trascurabile.

In molti casi le condizioni di equilibrio suddette non possono essere verificate, ma ci si può trovare comunque in una condizione valida per un particolare gruppo di particelle. Se queste ultime sono particelle cariche, allora si parla di *equilibrio di particelle cariche*: il numero, l'energia e la direzione delle particelle cariche (primarie e secondarie) si mantengono costanti nel volume d'interesse³. Un caso di questo tipo è quello dei fotoni che, a causa del loro elevato libero cammino medio, difficilmente verificano le condizioni di equilibrio di radiazione. Per fotoni con energie non superiori a 3 MeV ci si trova nella seconda condizione di equilibrio che, in questo caso particolare, prende il nome di *equilibrio elettronico*⁴.

L'equilibrio di particelle cariche sussiste certamente quando l'elemento di volume considerato è immerso in una porzione di materia di dimensioni non inferiori al percorso massimo dei secondari carichi e a condizione che la fluenza di energia non vari apprezzabilmente su distanze dell'ordine di tale percorso.

2.2.1 L'esposizione

Una delle prime grandezze dosimetriche ad essere definite fu l'*esposizione*, a suo tempo introdotta per descrivere la capacità dei raggi X di produrre ionizzazione in aria, ed oggi ormai superata. E' definita come:

$$X = \frac{dQ}{dm} \quad [\text{C Kg}^{-1}] \quad (2.7)$$

³ Rapporto ICRU33

⁴ In questo caso infatti le uniche particelle cariche presenti sono gli elettroni e i positroni secondari prodotti dall'interazione dei fotoni con la materia.

dove dQ è il valore assoluto della carica totale degli ioni di un segno prodotti in aria quando tutti gli elettroni o positroni liberati dai fotoni nell'elemento di volume di massa dm sono completamente fermati in aria. L'unità di misura storicamente utilizzata è il *roëntgen* (R), il cui valore è: $1 R = 2.58 \cdot 10^{-4} C Kg^{-1}$. Nel calcolo di dQ non si tiene conto della perdita di energia per radiazione di frenamento emessa dagli elettroni secondari.

Sebbene sia stata una grandezza molto apprezzata nel tempo, essa presenta molti limiti nel suo utilizzo. Per il modo in cui è definita, è necessario che ci si trovi in condizioni di equilibrio elettronico, quindi, per quanto detto in precedenza, non ha senso parlare di esposizione per energie sopra i 3 MeV. Inoltre questa grandezza, essendo definita solo per i fotoni, risulta utilizzabile in un ambito molto ristretto.

La derivata rispetto al tempo dell'esposizione rappresenta il *rateo di esposizione*, definito come:

$$\dot{X} = \frac{dX}{dt} \quad [R s^{-1}] \quad (2.8)$$

Obiettivo della dosimetria è anche, come anticipato prima, mettere in relazione le grandezze dosimetriche con quelle radiometriche, al fine di trovare relazioni più generiche che contengano solo termini relativi alle caratteristiche del campo di radiazione e del materiale con cui interagisce. Più avanti si cercheranno di dedurre tali relazioni, cominciando appunto dall'esposizione.

Se si considera un fascio di fotoni incidenti in un determinato materiale di densità ρ , si avrà una certa attenuazione dovuta all'interazione dei fotoni con gli atomi dell'assorbitore, proporzionale al coefficiente di attenuazione lineare μ (formule (1.14) e (1.15)). Oltre a questo e al coefficiente di attenuazione massico (§ 1.1.7), si può definire

il *coefficiente di trasferimento di energia massico* (μ_{tr}/ρ), che si introduce quando si tiene conto solo della parte di energia dei fotoni primari che è stata trasferita come energia cinetica delle particelle secondarie cariche:

$$\frac{\mu_{tr}}{\rho} = \frac{1}{\rho EN} \frac{dE_{tr}}{dx} \quad (2.9)$$

dove dE_{tr}/EN rappresenta appunto la frazione dell'energia dei fotoni incidenti trasferita in energia cinetica dei secondari, a seguito delle interazioni subite nel tratto dx del mezzo di densità ρ .

Quando invece si vuole conoscere l'energia effettivamente ceduta in un elemento di volume si deve utilizzare il *coefficiente di assorbimento di energia massico* (μ_{en}/ρ):

$$\left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \right) = \frac{\mu_{tr}}{\rho} (1 - g) \quad (2.10)$$

dove g è la frazione di energia che i secondari carichi perdono per bremsstrahlung [1].

Detto questo, è semplice trovare una relazione tra esposizione e fluenza di energia Ψ . Infatti, se consideriamo un campo di radiazione costituito da fotoni monoenergetici, l'energia ceduta per unità di massa di aria è uguale al prodotto di Ψ per il coefficiente di assorbimento di energia massico dell'aria $(\mu_{en}/\rho)_a$. Il numero di coppie N prodotte nell'unità di massa di aria è allora:

$$N = \frac{\Psi}{\overline{W}_a} \left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_a \quad (2.11)$$

dove $\overline{W}_a$ è l'energia media necessaria per produrre una coppia. Moltiplicando per la carica elementare e si ottiene la carica totale generata per unità di massa che, ricordando la (2.7), è proprio l'esposizione, che si può quindi scrivere:

$$X = \frac{e}{W_a} \left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \right)_a \Psi \quad (2.12)$$

Fissata l'energia, l'esposizione è direttamente proporzionale alla fluenza, mentre a parità di fluenza, aumenta al crescere dell'energia cinetica posseduta dai secondari.

Nel caso di fotoni con energia dell'ordine del MeV, il processo di interazione più probabile è l'effetto Compton (§ 1.1.4), per il quale si ha un aumento della frazione di energia trasferita in energia cinetica dei secondari al crescere dell'energia dei fotoni incidenti⁵. Quindi, in un intervallo di energie in cui è prevalentemente presente la diffusione Compton, l'esposizione è tanto più elevata quanto maggiore è l'energia della radiazione incidente.

2.2.2 La dose assorbita

Per superare i limiti di applicabilità dell'esposizione ed avere maggiori informazioni sull'energia che di fatto viene ceduta ad una porzione di materia è stata introdotta successivamente una nuova grandezza, ritenuta la più importante tra le grandezze dosimetriche, la *dose assorbita*. Per la sua definizione è necessario introdurre prima la definizione di *energia impartita* in un certo volume di un mezzo attraversato da radiazione ionizzante:

$$\mathcal{E} = R_{in} - R_{out} + \Sigma Q \quad (2.13)$$

dove R_{in} rappresenta l'energia radiante incidente nel volume considerato, R_{out} quella uscente e ΣQ l'energia liberata nei processi di trasformazione di nuclei (variazioni di massa del sistema).

⁵ come è chiaro dalla figura 1.3, (§ 1.1.4).

La dose assorbita D è allora definita come il rapporto tra il valor medio dell'energia impartita⁶ alla materia in un volume infinitesimo di massa dm e la massa stessa:

$$D = \frac{d\bar{\varepsilon}}{dm} \quad (2.14)$$

e si misura in *gray* (Gy): $1Gy = 1 J Kg^{-1}$.

Il rateo di dose assorbita $\dot{D}$ è semplicemente la derivata temporale della dose e si misura in $Gy s^{-1}$.

Il volume infinitesimo contenente la massa dm deve essere piccolo abbastanza da poter pensare la dose assorbita come una funzione dei punti all'interno del materiale assorbitore, ma tale da permettere una misura di energia media non soggetta a troppe fluttuazioni.

Il calcolo della dose assorbita in un punto rappresenta uno dei problemi più controversi della dosimetria e non sempre è di facile soluzione. Se si è in presenza di equilibrio di particelle cariche le espressioni si semplificano notevolmente e le grandezze dosimetriche si possono mettere in relazione fra loro e con quelle di campo. In tali condizioni e supponendo di avere un fascio di fotoni monoenergetici, si può dimostrare che la dose è data da:

$$D = \left(\frac{\mu_{en}}{\rho} \right) \Psi \quad (2.15)$$

espressione che mostra come la dose sia proporzionale al coefficiente di assorbimento di energia massico e alla fluenza di energia dei fotoni nel punto considerato. Se invece

⁶ Essendo l'interazione con la materia un processo stocastico, si deve considerare appunto il valore medio dell'energia impartita

di considerare un generico materiale, consideriamo il caso dell'aria, la (2.15) confrontata con la (2.12) ci dà:

$$D_a = \frac{\overline{W}_a}{e} X \quad (2.16)$$

che consente di ricavare da una misura di esposizione il corrispondente valore di dose nell'aria [4].

2.2.3 Il kerma

In certi contesti occorre introdurre un'altra importante grandezza che descrive il processo di trasferimento di energia al mezzo. Questo è il caso delle radiazioni indirettamente ionizzanti (e in particolare dei fotoni) che cedono energia alla materia in due fasi (§ 1.1): la radiazione primaria mette in moto i secondari carichi che a loro volta depositano l'energia dopo un certo numero di collisioni con gli atomi del mezzo. La dose assorbita tiene conto dell'effetto finale, mentre il *kerma* (*kinetic energy realised in matter*) descrive essenzialmente la prima fase di questo processo. Esso è definito come:

$$K = \frac{dE_{tr}}{dm} \quad (2.17)$$

dove E_{tr} è la somma delle energie cinetiche iniziali di tutte le particelle cariche prodotte da particelle indirettamente ionizzanti in un volume di massa dm . Anche per questa grandezza si può definire la sua derivata temporale che rappresenta il *rateo di kerma*, $\dot{K}$.

L'unità di misura del kerma è il *gray* (Gy), definito come per la dose assorbita e, come per quest'ultima, si può trovare una relazione che legghi il kerma ad una grandezza radiometrica. In particolare, per un fascio di fotoni monoenergetico, utilizzando la definizione di coefficiente di trasferimento di energia massico μ_{tr} / ρ dato dalla (2.9) ed

esplicitando la fluenza energetica come nella (2.5), si osserva che il loro prodotto⁷ restituisce proprio il secondo membro della (2.17), cosicché:

$$K = \left(\frac{\mu_{tr}}{\rho} \right) \Psi \quad (2.18)$$

che mostra anche nel caso di questa grandezza la proporzionalità con la fluenza di energia.

Per come viene definito il kerma nella (2.17), è evidente che nel termine E_{tr} è inclusa l'energia che alcune particelle cariche secondarie possono eventualmente irradiare per bremsstrahlung. Questa considerazione mette chiaramente in luce la prima grande differenza tra kerma e dose assorbita, sebbene siano grandezze concettualmente molto simili. Se però, sempre in condizioni di equilibrio di particelle cariche, si considerassero trascurabili le perdite di energia dei secondari per radiazione di frenamento⁸, i coefficienti di assorbimento e di trasferimento di energia massici assumerebbero la stessa forma, come è chiaro dalla (2.10), con il risultato che la dose assorbita coinciderebbe con il kerma, ovvero $D = K$.

Con considerazioni analoghe a quelle precedentemente fatte nel caso della dose assorbita si può trovare la relazione che sussiste tra esposizione e kerma data da:

$$K_a = \frac{\overline{W}_a}{e(1-g)} X \quad (2.19)$$

con lo stesso significato delle grandezze utilizzate.

⁷ dopo le opportune semplificazioni tra le grandezze

⁸ approssimazione valida per energie dei fotoni incidenti poco elevate e per materiali assorbitori leggeri

Tornando all'eguaglianza trovata ($D = K$), tale relazione non è sempre verificata in tutta la parte di spazio attraversata dal campo di radiazione. Senza entrare troppo nei dettagli, basta fare alcune semplici considerazioni relative al caso di un fascio di particelle indirettamente ionizzanti incidente su un assorbitore, per confrontare l'andamento della dose assorbita e del kerma in funzione dello spessore attraversato (Figura 2.1).

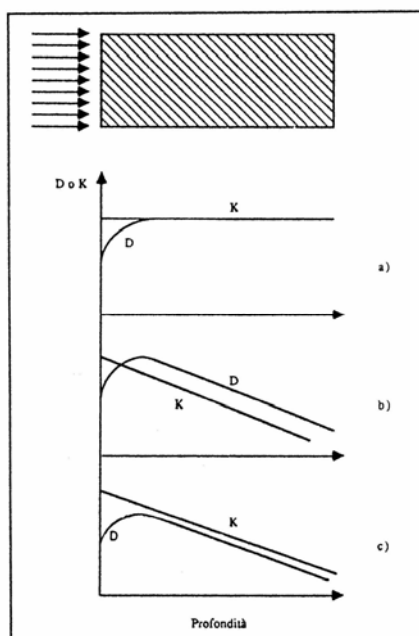


Figura 2.1: Andamento della dose assorbita e del kerma in funzione della profondità nel mezzo, nel caso di un fascio di raggi X o gamma incidenti normalmente, sotto tre ipotesi: a) perdite per irraggiamento da parte dei secondari e assorbimento dei primari trascurabili; b) assenza di perdite per irraggiamento da parte dei secondari e assorbimento dei primari non trascurabile; c) perdite per irraggiamento da parte dei secondari e assorbimento dei primari non trascurabili

Il primo grafico (a), ottenuto limitatamente a profondità per le quali si può trascurare l'attenuazione del fascio di particelle primarie e trascurando le perdite per irraggiamento, mostra come la dose cresce fino ad un valore massimo dopo il quale

coincide esattamente con il kerma. La porzione di materia che si estende fino alla profondità in corrispondenza della quale si ha il massimo di dose è la regione di *build up*, mentre la zona in cui kerma e dose coincidono è la regione di equilibrio elettronico.

In realtà l'attenuazione non è mai del tutto trascurabile, per cui la situazione è quella mostrata nel grafico (b) dove, superata la zona di build up, entrambe le grandezze hanno un andamento decrescente. In questo caso la zona di equilibrio si limita al punto di intersezione tra le due curve, anche se vi è un'ampia regione di proporzionalità dove si verifica la condizione di *quasi equilibrio*: si possono ancora applicare le relazioni fin qui trovate con l'introduzione di fattori di correzione.

Infine l'ultimo grafico (c) tiene conto anche della perdita di energia per bremsstrahlung da parte dei secondari carichi, che rappresenta un contributo da considerare solo per il kerma. La curva della dose assorbita può trovarsi anche al di sotto di quella del kerma, così da non avere neanche un punto di equilibrio elettronico. Anche in questo caso, nella zona di quasi equilibrio si mantiene una certa proporzionalità tra le due grandezze dosimetriche.

2.2.4 La misura della dose assorbita

La misura della dose assorbita in un punto di un mezzo attraversato da radiazione può essere eseguita, in linea di principio, studiando direttamente l'effetto della radiazione sul materiale in studio e mettendo in relazione l'assorbimento dell'energia in una data regione del mezzo con una variazione di una sua grandezza. Questo è ciò che accade nei metodi calorimetrici, tramite i quali si valuta l'innalzamento della temperatura nel punto di interesse. Gli incrementi della temperatura indotti da

radiazione sono molto piccoli, per cui questo tipo di misure risultano molto complesse e di fatto poco utilizzate.

Un metodo alternativo e maggiormente utilizzato in dosimetria consiste nella misura della ionizzazione prodotta in una cavità riempita di un materiale (G) sensibile al passaggio delle particelle, e posta in un punto del mezzo irradiato di cui si vuole conoscere la dose. Questa tecnica pone alcune complicazioni al processo di misura, prima fra tutte il fatto che, generalmente, il materiale utilizzato nella cavità è diverso da quello di cui è composto il mezzo attraversato (M), causando perturbazioni al campo esistente.

Il problema viene affrontato facendo ricorso al *principio di Bragg-Gray*, che sta alla base della maggior parte delle misure di dosimetria eseguite in campo medico.

Si consideri la cavità suddetta riempita di materiale G^9 e ricavata all'interno di un mezzo omogeneo di materiale M, attraversato da un fascio di fotoni. Questi interagiscono con gli atomi del materiale, producendo elettroni che a loro volta ionizzano, lungo il loro percorso, il mezzo M e il materiale G contenuto nella cavità.

E' evidente che l'introduzione della cavità modifica la fluenza della radiazione incidente, restituendoci una misura di dose D_G sostanzialmente diversa da quella, D_M , che avremmo voluto misurare nel materiale considerato. E' necessario introdurre un fattore correttivo f , la cui determinazione costituisce il principale obiettivo della teoria di Bragg-Gray (o teoria della cavità) [4]. Questa teoria si differenzia a seconda della

⁹ Si utilizza la lettera G poiché storicamente i primi dosimetri utilizzati per la misura di dose erano cavità riempite con del gas. Tuttora rappresenta il materiale più diffuso.

grandezza della cavità la quale, come si intuisce dalla figura, perturba il campo in misura tanto minore quanto più ridotte sono le sue dimensioni.

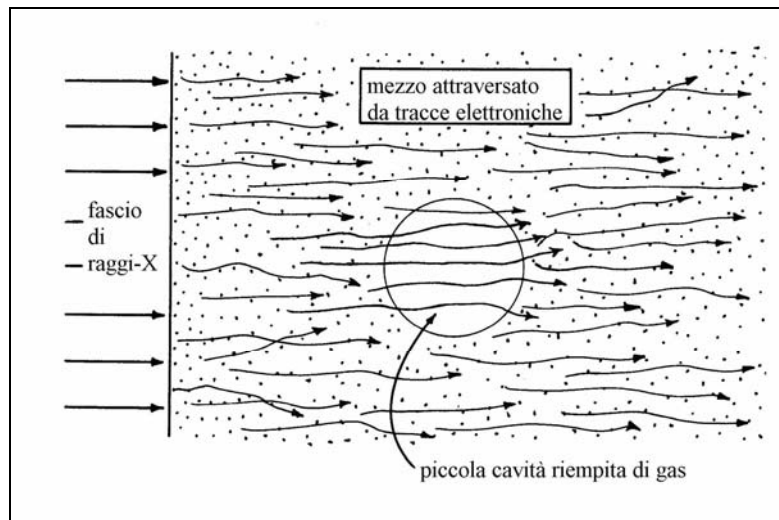


Figura 2.2: Rappresentazione di una cavità di Bragg-Gray in un mezzo attraversato da elettroni secondari carichi.

Si consideri pertanto di essere in questa condizione, dove per cavità “piccola” si intende una cavità per la quale siano verificate le ipotesi seguenti:

- Le sue dimensioni sono modeste a tal punto che i secondari carichi messi in moto nel mezzo M perdono in essa solo una piccola frazione della loro energia.
- Le sue dimensioni sono sufficientemente ridotte rispetto al libero cammino medio dei fotoni primari, da poter trascurare le interazioni che questi subiscono nella cavità.

Sotto queste condizioni, la ionizzazione all'interno della cavità dipende esclusivamente dai secondari provenienti dal materiale circostante (i fotoni, date le

piccole dimensioni della cavità, “non interagiscono” all’interno di essa) e il campo di radiazione dei fotoni non è perturbato da essa (così come il campo dei secondari carichi). Quindi la ionizzazione in essa prodotta è proporzionale alla dose ricevuta dal materiale circostante che, per le ipotesi fatte, è identica a quella che avrebbe ricevuto il materiale nella zona occupata dalla cavità, se questa non fosse stata inserita. La costante di proporzionalità è espressa dalla relazione di Bragg-Gray:

$$D_M = \frac{1}{S_M^G} D_G \quad (2.20)$$

dove S_M^G rappresenta il rapporto tra i valori medi del *potere frenante massico*¹⁰ per *collisione* nei due mezzi M e G¹¹:

$$S_M^G = \frac{(\overline{S/\rho})_{c,M}}{(\overline{S/\rho})_{c,G}} \quad (2.21)$$

Questo principio, descritto nel caso di raggi X o gamma, può essere applicato ad elettroni e a particelle cariche pesanti.

Oltre alle ipotesi precedentemente fatte, è importante che la parete delimitante la cavità sia costituita da un materiale avente lo stesso numero atomico efficace Z_{eff}^{12} e la stessa densità del mezzo o che tale parete sia talmente sottile da rendere irrilevanti le interazioni delle particelle con essa. Alla luce delle ipotesi fatte si spiega perché le cavità piccole sono facilmente ottenibili con mezzi gassosi, nei quali il percorso medio

¹⁰ definito come il rapporto tra il potere frenante ($S = -(dE/dx)$) e la densità del materiale.

¹¹ dove la media si intende effettuata sullo spettro di rallentamento dei secondari carichi.

¹² Relativamente al caso di interazione di fotoni, materiali aventi stesso Z_{eff} si comportano come “mezzi equivalenti” ma, a causa della dipendenza da Z dei vari effetti, per uno stesso materiale esso risulta diverso a seconda dell’energia considerata.

degli elettroni è dell'ordine di qualche cm (in aria e per energie dell'ordine di qualche centinaio di keV).

Le condizioni necessarie per la validità del principio di Bragg-Gray non sempre sono verificate nella pratica sperimentale, anche perché a volte le ridotte dimensioni del dosimetro non forniscono la sensibilità adeguata. In questi casi è possibile introdurre delle correzioni all'espressione trovata al fine di tener conto delle approssimazioni effettuate, correzioni che dipendono dal contesto specifico in cui si esegue la misura e che sono stabilite da protocolli internazionali.

2.3 Camere a ionizzazione

Un'applicazione della teoria della cavità è costituita dalle *camere a ionizzazione*, che sono state tra i primi rivelatori utilizzati per misure di grandezze dosimetriche e rappresentano tuttora una delle tecniche di dosimetria assoluta più diffuse. Il loro funzionamento si basa sul metodo ionometrico, che sfrutta la ionizzazione prodotta al passaggio della radiazione nella cavità, generalmente riempita con gas, per avere informazioni sull'energia ceduta. Come tutti i metodi indiretti di misura di dose, è necessario conoscere preventivamente il valore di un parametro caratteristico che, nel caso delle camere a ionizzazione, è l'energia media necessaria per creare una coppia di ioni in un gas, $\overline{W}_G$. Questa quantità dipende dal tipo di gas con cui è riempita la camera e si può considerare, con buona approssimazione, indipendente dall'energia della

radiazione incidente¹³. Ha un valore maggiore dell'energia di ionizzazione relativa agli elettroni atomici, poiché bisogna mediare su tutta una serie di processi alternativi che non producono ionizzazione ma che rappresentano di fatto un contributo positivo alle perdite di energie: ecco perché si parla di energia media per produrre una coppia.

La misura della dose assorbita può essere effettuata applicando il principio di Bragg-Gray al caso in questione. Se si indica con ΔE_g l'energia spesa dai secondari carichi prodotti dalla radiazione primaria nella massa Δm_g di gas e con Δn_g il numero di coppie di ioni conseguentemente create, la dose assorbita nel gas è data da:

$$D_G = \frac{\Delta E_G}{\Delta m_G} = \frac{\overline{W}_G \Delta n_G}{\Delta m_G} = \overline{W}_G J_G \quad (2.22)$$

dove con $J_G = \Delta n_G / \Delta m_G$ si è indicata la *ionizzazione specifica*. La (2.20) quindi diventa:

$$D_m = \overline{s}_{m,G} \overline{W}_G J_G \quad (2.23)$$

avendo posto $\overline{s}_{m,G} = 1 / S_M^G$.

In definitiva una camera a ionizzazione, per darci informazioni sull'energia ceduta da un fascio di particelle ionizzanti che la attraversa, deve riuscire a darci informazioni sul numero di ioni prodotti al suo interno in un determinato intervallo di tempo. In figura (2.3) è riportato lo schema di una camera a ionizzazione a facce piane e parallele: il fascio radiante che entra nella zona sensibile produce ioni negativi e positivi che vengono raccolti ai due elettrodi (separati da un supporto isolante), grazie al campo elettrico creato dalla differenza di potenziale ad essi applicata. Nel circuito esterno alla camera scorre una corrente proporzionale all'intensità della radiazione e dipendente

¹³ Nel caso dell'aria $\overline{W}_G = 33.97$ eV

dalla tensione di raccolta. All'aumentare del potenziale applicato cresce l'efficienza di raccolta (e quindi il valore della corrente misurata), poiché diventa sempre meno rilevante l'effetto di ricombinazione delle cariche di segno opposto.

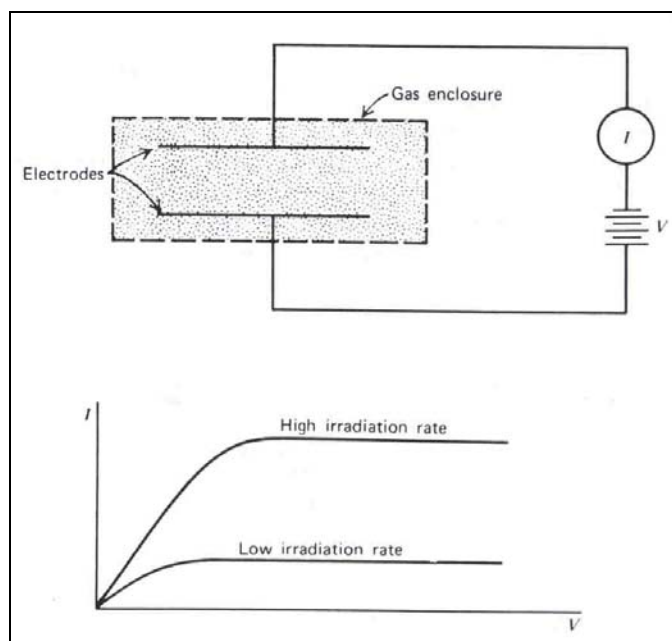


Figura 2.3: Schema di una camera a ionizzazione a facce piane e parallele e grafico dell'andamento corrente-tensione.

Incrementando ulteriormente la tensione, la corrente arriva ad un valore di saturazione, oltre il quale l'efficienza di raccolta risulta indipendente dal valore della tensione agli elettrodi: siamo nella regione del cosiddetto “pianerottolo”, che rappresenta l'intervallo di tensione a cui è consigliabile lavorare¹⁴. Per ottenere la lettura della carica raccolta nel tempo è necessario collegare la camera ad un elettrometro tramite cavi flessibili a basso rumore di fondo, insieme ad un sistema di amplificazione

¹⁴ all'interno di questo intervallo si è sicuri che eventuali fluttuazioni casuali della tensione non inficiano la misura della corrente, permettendo una corretta determinazione dell'energia depositata.

del segnale. Nella maggior parte delle applicazioni le correnti di ionizzazione sono molto piccole (dell'ordine di 10^{-12} A o meno) e la corrente di fuga attraverso l'isolante può portare una componente aggiuntiva nel segnale [4]. Per evitare ciò si utilizzano isolanti ad alta resistenza o si ricorre all'uso degli elettrodi di guardia.

Esiste una vasta tipologia di camere a ionizzazione con geometrie e materiali differenti a seconda del contesto specifico di utilizzazione. Oltre alle camere piatte, quelle attualmente più diffuse sono le *camere cilindriche*, frequentemente utilizzate per le verifiche dosimetriche relative a fasci di fotoni utilizzati in *radioterapia*¹⁵. Esse sono costituite da una cavità di aria circondata da una parete cilindrica conduttrice con al centro un filo sottile che funge da elettrodo di raccolta. A differenza di quelle piatte, in cui il campo elettrico all'interno è uniforme, nelle camere cilindriche il campo varia con l'inverso del quadrato della distanza ed inoltre presentano una maggiore praticità e robustezza rispetto alle prime.

Le camere a ionizzazione utilizzate a scopi dosimetrici devono inoltre possedere le seguenti caratteristiche:

- Corrente di fuga non superiore ad una frazione di picoAmpere
- Efficienza di raccolta superiore al 99%
- Stabilità nel tempo
- Indipendenza della risposta dall'energia

Per la misura di esposizione in aria spesso si usano camere a ionizzazione ad “aria libera”, così chiamate perché misurano l'energia rilasciata da raggi gamma che attraversano una porzione di aria delimitata non ermeticamente. Il volume sensibile di

¹⁵ Tecnica che sfrutta l'azione biologica delle radiazioni ionizzanti a scopo terapeutico

questo tipo di camere è generalmente compreso tra 0.1 e 1 cc. E' importante sottolineare che per questi strumenti, per i quali la parete non si può considerare trascurabile, le condizioni per poter applicare ad esse il principio di Bragg-Gray sono verificate se lo spessore della parete è maggiore del range degli elettroni secondari. In questo caso, la ionizzazione misurata nella cavità di aria è dovuta agli elettroni secondari prodotti dentro la parete, che rappresenta di fatto il mezzo circostante. La dose assorbita si indica infatti con D_w , intendendo appunto la dose assorbita dalla parete¹⁶. Quest'ultima deve essere quindi costituita da un materiale equivalente all'aria o al mezzo in cui viene inserita.

2.3.1 La camera EXRADIN A18

Quanto detto finora è la parte teorica che sta dietro l'utilizzo in campo medico delle radiazioni ionizzanti a fini terapeutici e diagnostici. In entrambi i settori si lavora con macchine spesso complesse che producono fasci di particelle ionizzanti di cui è necessario conoscere, con la massima precisione possibile, l'energia che trasportano e che poi rilasciano alla materia biologica. Nel contesto del presente lavoro di tesi, la tecnica studiata prevede l'utilizzo di fasci collimati di radiazioni gamma, originate per decadimento radioattivo del ^{60}Co (§ 3.4). Come previsto dai protocolli inerenti i controlli di qualità, mensilmente vengono eseguite misure di dose assorbita all'*isocentro* mediante l'uso di fantocci tessuto-equivalenti, per verificare le variazioni di attività delle sorgenti radioattive. Le stesse misure sono state eseguite per la calibrazione in dose dei film radiocromici (§ 2.5).

¹⁶ w sta per il termine inglese "wall"

Lo strumento utilizzato a questo fine è una camera a ditale di tipo EXRADIN A18, connessa ad un elettrometro Standard Imaging MAX 4000 (Figura 2.4).

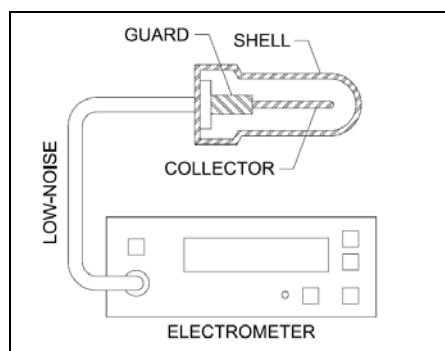


Figura 2.4: Schema della camera EXRADIN A18.

Grazie al suo piccolo diametro (6.9 mm) è adatta a misure di piccoli campi di radiazione (minimo 7 mm x 9 mm circa) e la sua risposta è indipendente dall'energia in un intervallo che va da 25 keV a 1.5 MeV circa. Ha un volume di raccolta di 0.125 cc ed è collegata all'ambiente esterno tramite un tubo che circonda il cavo di collegamento con l'elettrometro: quindi il gas di riempimento è aria a temperatura e pressione dell'ambiente circostante, cosa che implica, come si vedrà, eventuali correzioni (§ 2.4). La parete esterna, dello spessore di 1 mm, il collettore centrale, del diametro di 1 mm, e gli anelli di guardia sono aria-equivalenti.

Analogamente alla maggior parte delle camere a ionizzazione di queste dimensioni, la camera EXRADIN A18 viene, a sua volta, periodicamente tarata presso un Laboratorio di Dosimetria Accreditato, che ne fornisce il fattore di calibrazione, necessario per il calcolo finale della dose assorbita.

2.4 Determinazione della dose assorbita in un fascio di fotoni da ^{60}Co

Prima di utilizzare un qualsiasi dosimetro relativo, è quindi necessaria la determinazione della dose assorbita tramite misure di dosimetria assoluta. Esistono diversi protocolli da seguire che includono differenti procedure da seguire in relazione al tipo di radiazioni utilizzate, all'energia delle stesse e al metodo di misura applicato.

Per la dosimetria assoluta di un fascio di fotoni emessi a seguito di decadimento del ^{60}Co , è stato seguito il protocollo internazionale TRS-398 dell'*IAEA* (International Atomic Energy Agency), riguardante le misure di dose assorbita in fasci esterni per la Radioterapia [5]. Secondo questo protocollo, la dose assorbita in acqua ad una profondità di riferimento z_{ref} per un fascio di qualità¹⁷ Q_0 è data da:

$$D_{w,Q_0} = M_{Q_0} N_{D,w,Q_0} \quad (2.24)$$

dove M_{Q_0} è la lettura del dosimetro in condizioni di riferimento e N_{D,w,Q_0} è il fattore di calibrazione del dosimetro utilizzato, ottenuto da un Laboratorio Accreditato.

Nella maggior parte dei casi, non si lavora in condizioni di riferimento e, se il dosimetro in questione può essere influenzato dalla variazione di tali condizioni, è necessario introdurre alcuni fattori di correzione. E' questo il caso della maggior parte delle microcamere usate per misure di dosimetria le quali, essendo generalmente ad aria libera (come la Camera EXRADIN), danno risposte diverse in base alla pressione, umidità e temperatura esterna. La formula precedente diventa allora:

¹⁷ La qualità di un fascio è una grandezza di radiobiologia che rappresenta la capacità di produrre danno biologico a parità di energia ceduta.

$$D_{w,Q_0} = M_{Q_0} N_{D,w,Q_0} k_i \quad (2.25)$$

dove la quantità k_i include tutti i fattori di correzione [5].

In base al citato protocollo, una misura di dose deve essere eseguita inserendo una camera preferibilmente cilindrica, con un volume sensibile di 1 cc al massimo, all'interno di un fantoccio¹⁸ acqua-equivalente (o anche in polistirene e PMMA) che si estenda per almeno 5 cm oltre i “bordi” del campo di radiazione. Seguendo questo procedimento e nell'ipotesi di non dover correggere per la qualità del fascio¹⁹, la misura della dose assorbita si può calcolare in questo modo:

$$D_w = MN_{D,w} k_{TP} k_{pol} k_S \quad (2.26)$$

Il fattore k_{TP} si introduce come correzione ai valori di pressione, temperatura e umidità dell'aria. Per quanto riguarda quest'ultima, nessuna correzione è necessaria quando si lavora in ambienti con umidità relativa compresa tra 20% e 80%. Relativamente agli altri due, si ha:

$$k_{TP} = \frac{(273.2 + T)P_0}{273.2 + T_0} \frac{P_0}{P} \quad (2.27)$$

dove T e P sono la temperatura e la pressione dell'aria al momento della misura e T_0 e P_0 i valori in condizioni di riferimento (20° C e 101.3 kPa).

Il fattore k_{pol} tiene conto degli effetti di polarizzazione dovuti al campo elettrico prodotto all'interno della camera per la raccolta degli ioni ed è dato da:

¹⁸ Con il termine fantoccio si indica un mezzo che simula le dimensioni e le caratteristiche fisiche dell'organo di studio.

¹⁹ ipotesi valida quando il fattore di calibrazione è calcolato nei Laboratori Accreditati usando lo stesso tipo di fascio radiante.

$$k_{pol} = \frac{|M_+| + |M_-|}{2M} \quad (2.28)$$

dove M_+ e M_- sono le letture dell'elettrometro ottenute al polo positivo e negativo rispettivamente, e M è la lettura dell'elettrometro ottenuta alla polarità usata solitamente. E' da sottolineare che la calibrazione presso i Laboratori Accreditati deve essere eseguita allo stesso potenziale di polarizzazione usato per le misure.

Infine il fattore k_s considera l'effetto di ricombinazione degli ioni prodotti al passaggio delle radiazioni ionizzanti, la cui influenza dipende dalla geometria della camera e dal campo elettrico applicato agli elettrodi:

$$k_s = \frac{(V_1/V_2)^2 - 1}{(V_1/V_2)^2 - (M_1/M_2)} \quad (2.29)$$

dove V_1 è il potenziale di polarizzazione solitamente utilizzato, V_2 è un potenziale arbitrario di intensità minore, M_1 e M_2 è la lettura dell'elettrometro alle suddette tensioni.

2.5 Dosimetria con film radiocromici

Nelle applicazioni di fasci di particelle ionizzanti a scopo terapeutico, la corretta determinazione della dose assorbita all'isocentro non è l'unico parametro importante. Gioca un ruolo essenziale anche la conoscenza della distribuzione spaziale di dose in una regione più ampia possibile, allo scopo di poter conformare in modo adeguato il campo di radiazione alla geometria del target che si vuole colpire. Nella pratica clinica è

necessario lavorare con le cosiddette *curve di isodose*²⁰, che uniscono i punti con uguale valore di dose, e che danno quindi importanti informazioni sulle caratteristiche del fascio come l'allineamento, la simmetria o l'energia.

Queste esigenze hanno condotto allo sviluppo di dosimetri che possiedano insieme una serie di caratteristiche, riassunte come segue [4]:

1. devono essere *tessuto-equivalente*, cioè densità ρ , potenziale di prima ionizzazione I e rapporto medio tra numero atomico e peso atomico $\langle Z/A \rangle$, devono essere simili a quelli del tessuto muscolare ($\rho = 1.050 \text{ gr/cm}^3$, $I = 74.6 \text{ eV}$ e $\langle Z/A \rangle = 0.55000$) o almeno a quelli dell'acqua ($\rho = 1 \text{ gr/cm}^3$, $I = 75 \text{ eV}$ e $\langle Z/A \rangle = 0.55508$);
2. devono avere una risoluzione spaziale sufficiente a riprodurre in maniera accurata le zone ad alto gradiente di dose;
3. devono avere, per quanto è possibile, risposte indipendenti dalla caratteristica del fascio e dal tipo di particelle che lo costituisce;
4. devono avere una risposta indipendente dall'energia delle particelle, almeno per un ampio intervallo;
5. devono avere la giusta sensibilità e una risposta lineare in funzione della dose assorbita.

I dosimetri convenzionali come camere a ionizzazione e semiconduttori non hanno una risoluzione spaziale adeguata a causa delle dimensioni relativamente grandi dell'area sensibile che mostrano al fascio di particelle (generalmente dell'ordine del

²⁰ Un insieme di curve di isodose, per un intervallo discreto di valori di dose, costituisce una distribuzione di isodosi, che dà una “mappa” della dose in un piano attraversato dal fascio radiante.

mm²). Inoltre alcuni tipi di dosimetri, come ad esempio quelli a termoluminescenza (TLD), sono poco pratici se utilizzati per costruire curve di distribuzione di dose, e non consentono ripetute letture dell'informazione in essi contenuta.

I suddetti problemi non si presentano nella misura di dose con le pellicole ed in particolare con i *film radiocromici*. Questi sono dosimetri relativi con un' elevata risoluzione spaziale (dell'ordine di 1-10 μm), sono facili da maneggiare, si possono considerare tessuto-equivalenti, e con una sola esposizione danno un'informazione bidimensionale della distribuzione di dose. Inoltre, le informazioni contenute nei film non vengono perse nei processi di lettura e possono, quindi, essere conservate per formare un archivio delle misure eseguite. La dosimetria con film è, probabilmente, il metodo più rapido per ottenere precise distribuzioni di dose, specialmente per campi di radiazione piccoli e dalla forma irregolare.

I film radiocromici si presentano come un sottile foglio di spessore dell'ordine del centinaio di μm costituito, nella parte più interna, da uno strato attivo. Al passaggio di particelle ionizzanti essi subiscono un processo di polimerizzazione che induce una colorazione stabile del film, con diverse gradazioni del blu a seconda della quantità di dose assorbita²¹. Quindi, dall'intensità della colorazione si può risalire alla dose assorbita in un determinato punto, poiché la quantità di polimeri prodotti risulta proporzionale all'energia rilasciata. Questo tipo di film non necessita di sviluppo chimico, a differenza delle pellicole radiografiche convenzionali, e inoltre può essere facilmente maneggiato in una stanza ben illuminata; bisogna solo evitare una lunga

²¹ Il primo processo radiocromico fu dimostrato da Niepce nel 1826.

esposizione alla luce solare e fluorescente, poiché lo strato attivo è sensibile anche all'ultravioletto. Ulteriori vantaggi dei film radiocromici sono l'indipendenza dal rateo di dose e una minima dipendenza dall'energia del fascio incidente. Unico difetto di questo dosimetro è una non perfetta omogeneità, derivante dal modo in cui viene steso lo strato attivo in fase di produzione, difetto che la casa produttrice ha tentato di superare con gli ultimi modelli.

Per avere informazioni quantitative sul fascio di radiazioni è necessario definire una relazione tra l'intensità della colorazione (che d'ora in avanti chiameremo "annerimento" per comodità) e la dose assorbita. L'annerimento viene misurato facendo incidere sul film un fascio di luce di una certa intensità e determinando la frazione della luce trasmessa dopo aver attraversato il film. Lo strumento utilizzato a questo scopo è un *fotodensitometro* (§ 2.7), con il quale si ottiene una misura di *assorbanza* o *densità ottica* (D.O.) definita come:

$$D.O. = \log_{10} \frac{I_0}{I_t} \quad (2.30)$$

dove I_0 è l'intensità della luce incidente sulla pellicola e I_t l'intensità della luce trasmessa. Una volta nota la densità ottica, si può ottenere il relativo valore di dose ad essa associato tramite una calibrazione del film con un dosimetro assoluto di riferimento, eseguita esponendo diversi film a dosi note crescenti. Dal grafico della densità ottica in funzione della dose assorbita si ottiene la *curva caratteristica* (che non è altro che la curva di calibrazione) diversa a seconda del tipo di film utilizzato. Essa presenta due zone nelle quali a grandi variazioni di dose corrisponde una lieve variazione di densità ottica, dette rispettivamente *piede* e *spalla*, e fra di esse una zona

più o meno ampia di *linearità*, nella quale generalmente si lavora, e che è importante tenere preventivamente in considerazione per la scelta del tipo di film da utilizzare [4].

I film radiocromici mostrano valori di densità ottica compresi tra 0 e qualche unità²². In realtà quando si misura la D.O. per un film non irradiato si ottiene comunque una quantità generalmente compresa tra 0.1 e 0.2, che costituisce il *fondo*: esso dipende principalmente dal materiale da cui è composto lo strato attivo e il suo rivestimento, che non sono perfettamente trasparenti alla luce, e in minima parte dipende dal fondo ambientale. Per conoscere la dose assorbita dal film attraversato da un fascio di radiazioni occorre sottrarre al valore della D.O. il fondo precedentemente misurato, ottenendo così la *densità ottica netta* (*D.O.N.*):

$$D.O.N. = D.O. - \text{fondo} \quad (2.31)$$

Altre importanti caratteristiche dei film sono la *sensibilità*, matematicamente uguale alla pendenza della curva caratteristica nella parte lineare, e la *risoluzione spaziale*, teoricamente dell'ordine del μm ma praticamente dell'ordine del centinaio di μm a causa della minore risoluzione in lettura del densitometro²³ [6].

I film radiocromici sono reperibili al NIST (National Standard Institute of Standards and Technology), MD, USA, o tramite la ISP Technologies (International Specialty Products), Inc, NY, Usa [7]. Sono disponibili diversi modelli e dimensioni, a seconda dell'intervallo di dose di interesse. I modelli inizialmente più diffusi erano il film *GafCromico DM1260* e il film *GafCromico MD55*, per misure di dose

²² E' da notare che misurare una D.O. di 3 ad esempio, significa che solo un fotone di luce su 1000 ha attraversato il film in quella zona.

²³ È comunque un valore migliore di quello relativo ad altri dosimetri come i TLD (~ 0.6 mm) o delle microcamere a ionizzazione (~ 1-2 mm)

rispettivamente nell'intervallo di 50-2550 Gy e 10-100 Gy. Successivamente il film MD55 è stato modificato aggiungendo un secondo strato di materiale attivo che lo rende sensibile a partire da circa 5 Gy. Di recente è stato prodotto un nuovo tipo di film, il *GafCromico HS*, che è stato progettato specificamente per misure di dose assorbita in fasci di elettroni e fotoni di alta energia (oltre 1 MeV). Ha una risposta lineare tra 2 e 30 Gy, risulta più omogeneo dei precedenti ed è circa due volte più sensibile del film MD55.

Il dosimetro utilizzato in questo lavoro di tesi è il film radiocromico HS, che sarà descritto con particolare attenzione nel prossimo paragrafo.

2.6 Il GafCromico HS

Il film GafCromico HS è fornito dalla casa costruttrice in un formato 12.5x12,5 cm² in confezioni contenenti 5 film in totale, facenti parte di un lotto di produzione numerato e classificato. Film di lotti diversi potrebbero dare risposte leggermente diverse, per cui è opportuno annotarne il numero ed eseguire preferibilmente una calibrazione distinta per ogni lotto considerato. Ogni film è inoltre contraddistinto da un taglietto posto in un angolo che indica la direzione lungo la quale lo strato attivo è stato spalmato: lungo la direzione parallela o perpendicolare, è possibile registrare lievi differenze di omogeneità [7].

Il film HS è composto da uno strato attivo policristallino di monomeri di *diacetilene* di 40 µm di spessore, spalmato su una base flessibile di poliestere di 97 µm, per uno spessore totale di 234 µm (Figura 2.5).

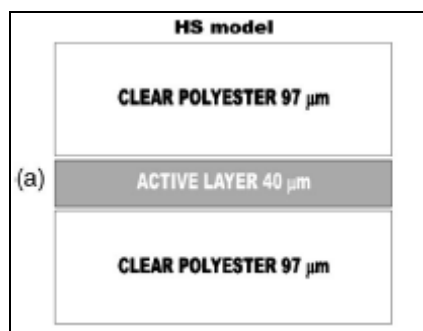


Figura 2.5: Schema della struttura interna del GafCromico HS.

I costituenti elementari dei due materiali da cui è composto e le loro percentuali in peso sono riportati in tabella; da una loro analisi è possibile verificare che questo film ha $\rho = 1.3 \text{ g/cm}^3$, $I = 67.2 \text{ eV}$ e $\langle Z/A \rangle = 0.5438$.

COMPOSIZIONE CHIMICA DEL FILM GAFCROMICO HS		
		% in peso
Base di poliestere	Carbonio	61
	Idrogeno	35
	Azoto	4
Strato sensibile	Carbonio	57
	Idrogeno	9
	Azoto	16
	Ossigeno	18

Tabella 3.1: Composizione atomica espressa in % in peso per i vari elementi costituenti la base e lo strato sensibile del film GafCromico HS

Queste caratteristiche consentono di considerare il film HS tessuto equivalente e quindi di approssimare il potere frenante di questo dosimetro a quello dell'acqua o del

tessuto muscolare. Per quanto visto in precedenza (§ 2.2), molte espressioni utili per il calcolo di grandezze dosimetriche si semplificano notevolmente in queste condizioni.

La formazione dell'immagine avviene tramite un processo di stato solido con il quale viene prodotto un polimero colorato. La reazione ha origine dal trasferimento di energia di una particella alla parte ricettiva del monomero, costituito da unità sovrapposte che contengono alcune impurità intrinseche. Quando avviene la polimerizzazione le catene si dispongono essenzialmente in allineamenti unidimensionali e i monomeri di diacetilene subiscono polimerizzazione per rotazione o traslazione (Figura 2.6). La colorazione proviene dalla parziale polimerizzazione dei monomeri che è caratteristica dei diacetileni ed è determinata dalla planarità dei polimeri lineari, con una caratteristica colorazione blu, tipica della polimerizzazione trans-parziale dei diacetileni.

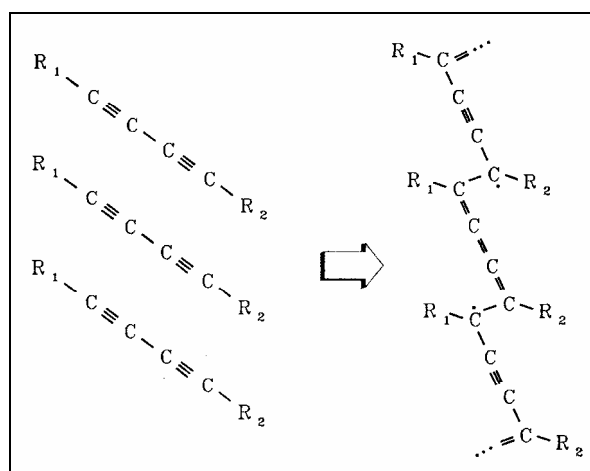


Figura 2.6: Modello cella catena polimerica che si forma per effetto dell'interazione dei monomeri sensibili del film GafCromico HS con la radiazione

La variazione cromatica implica un'aumento dell'assorbanza del film che, come già detto, può essere misurata per mezzo di un fotodensitometro.

Nei prossimi paragrafi verranno spiegate in dettaglio le caratteristiche di questo dosimetro²⁴.

2.6.1 Risposta sensitometrica

Il film GafCromico HS ha avuto un'ampia diffusione per misure di dosimetria in campo medico, poiché bene si adatta, per le sue caratteristiche, allo studio dei campi di radiazione prodotti dalle macchine utilizzate in radioterapia.

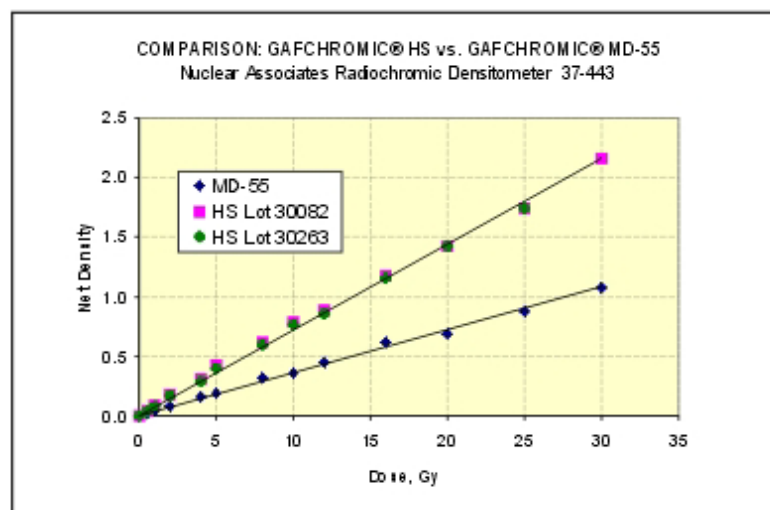


Figura 2.7: Confronto tra la risposta sensitometrica del film GafCromico HS e del film MD55

Esso consente un' accurata determinazione della dose, specie nelle zone prossime ai bordi del campo di radiazione in cui è importante determinare con precisione il gradiente di dose per evitare il danneggiamento dei tessuti sani prossimi al target da irradiare.

²⁴ I grafici seguenti sono tratti dai dati raccolti dalla ISP Technologies in collaborazione con l'Università della Pennsylvania.

Uno dei maggiori vantaggi di questo dosimetro è la risposta indipendente dall'energia per un ampio intervallo di valori. In alcuni studi sono stati confrontati i valori della densità ottica di film HS irradiati con fasci di diverse particelle e a diverse energie. Nel grafico seguente è mostrata la risposta sensitometrica nel caso di fotoni a 6 e 18 MeV e nel caso di elettroni a 6 e 20 MeV (Figura 2.8).

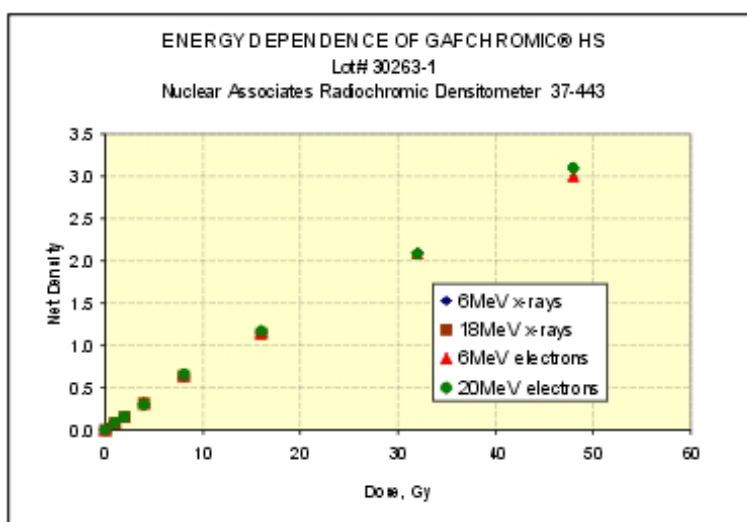


Figura 2.8: Confronto tra la risposta sensitometrica del film HS al variare dell'energia.

I risultati mostrano un' indipendenza della risposta dall'energia, sia nel caso di fasci di fotoni che di elettroni. E' da sottolineare che questo comportamento vale per energie non inferiori a 200 keV, al di sotto della quale la sensibilità può avere un comportamento diverso. Misure condotte sui film MD55²⁵ hanno mostrato che l'assorbanza può diminuire in maniera rilevante tra 10 e 100 keV (Figura 2.9). Dalla figura è possibile notare che comunque per energie dell'ordine di 1 MeV, che sono di

²⁵ costituiti da uno strato sensibile di uguale composizione di quello degli HS

interesse nel contesto di questo lavoro di tesi, la sensibilità assume un valore praticamente costante in un intorno abbastanza ampio.

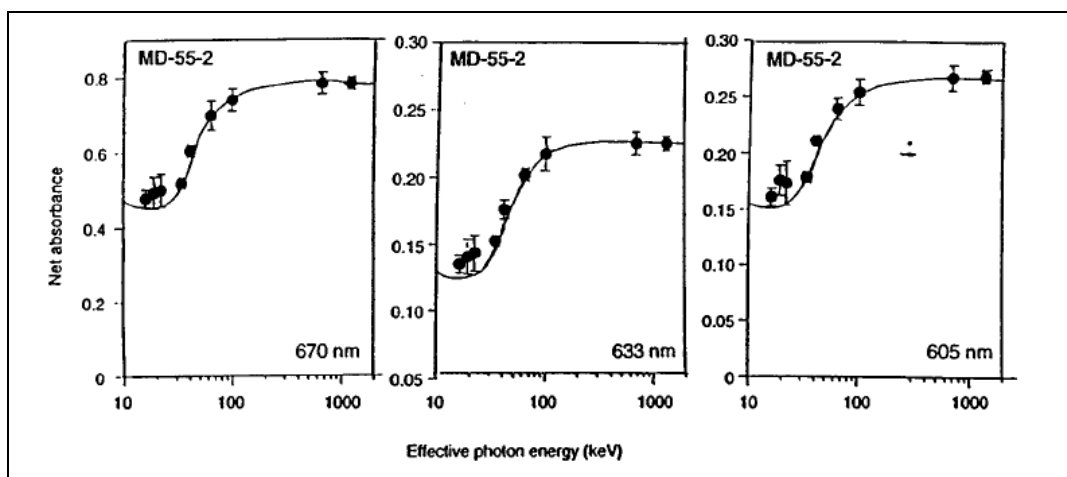


Figura 2.9: . Assorbanza del film MD55 in funzione dell'energia dei fotoni incidenti, misurata con tre fotodensitometri a lunghezza d'onda diversa.

Le misure di assorbanza oltre a dipendere dalle caratteristiche intrinseche del film, possono dipendere dalla metodologia seguita al momento della lettura tramite fotodensitometro. A seconda della frequenza della luce prodotta dallo strumento utilizzato, la misura della densità ottica può dare dei risultati diversi, poiché l'assorbanza dei film radiocromici non è costante sullo spettro della luce.

Il film GafCromico HS ha uno spettro di assorbanza che presenta due picchi in corrispondenza di due valori di lunghezza d'onda, di cui il più basso a circa 615 nm e il più alto a 675 nm (Figura 2.10). La conoscenza dell'assorbanza in funzione della lunghezza d'onda è essenziale per la scelta del densitometro da utilizzare per la lettura dei film, poiché lavorare in regioni lontane dai picchi di assorbanza implicherebbe una scarsa sensibilità [10].

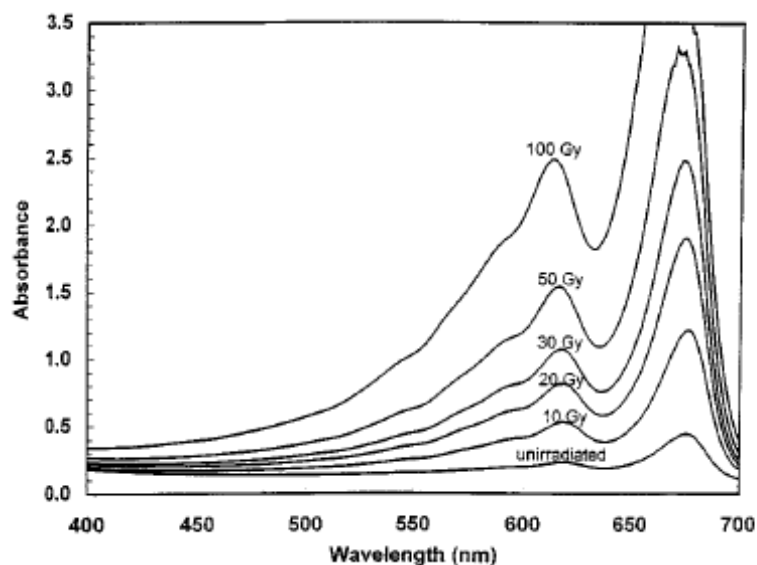


Figura 2.10: Spettri di assorbimento del film HS per i seguenti valori di dose assorbita: 0, 10, 20, 30, 50 e 100 Gy.

E' consigliabile a tal fine utilizzare fotodensitometri con sorgenti di luce di lunghezza d'onda all'interno della banda del rosso (da 630 a 750 nm circa) , che si estende proprio nella regione comprendente il picco di assorbanza più alto [8].

2.6.2 Dipendenza dal rateo di dose

Gli effetti del rateo di dose sulla risposta del film HS si possono considerare praticamente irrilevanti per valori che vanno da 0.34 Gy/min a 3.4 Gy/min. I dati relativi alle misure eseguite dalla ISP Technologies su 3 campioni (per ogni fissato valore di rateo di dose, esposti ad una dose totale di 10 Gy, e calcolando per ognuno di questi una media su 5 misure di densità ottica con la relativa deviazione) mostrano che i valori di assorbanza hanno differenze che rientrano negli errori percentuali e quindi che i film HS hanno una risposta indipendente dal rateo di dose [7].

Questa proprietà è necessaria quando si devono utilizzare i film per confronti relativi a sorgenti con diversa attività poiché, in caso contrario, l'influenza di questo parametro renderebbe il confronto incoerente.

I film HS, e in generale quasi tutti i film radiocromici, non subiscono inoltre effetti di frazionamento, per cui possono essere esposti ad una dose determinata in un'unica soluzione o ad intervalli di tempo differenti.

2.6.3 Omogeneità

Quando si irradia un dosimetro con un campo di radiazioni uniforme, esso deve fornire una risposta quanto più uniforme possibile su tutta la superficie. L'omogeneità è probabilmente uno dei difetti più grossi di tutti i film radiocromici, anche se con il film GafCromico HS si sono fatti dei passi avanti rispetto ai modelli precedenti. A differenza dei precedenti film MD55, che mostravano fluttuazioni medie del 6-7% e grosse differenze nelle due direzioni perpendicolare e parallela a quella di fissaggio dello strato attivo, il film HS non solo è caratterizzato da un valore di disomogeneità mediamente più basso (circa del 4%), ma inoltre mostra pressoché lo stesso valore in ogni direzione [7] [10].

Per ridurre ulteriormente l'errore dovuto alla disomogeneità si può utilizzare il metodo cosiddetto della *doppia esposizione*. Consiste nell'irradiare il film, che successivamente si userà per la misura da eseguire, con un campo uniforme; misurando la densità ottica su tutta la superficie si costruisce la seguente matrice di correzione:

$$f(i, j) = \frac{DO_1(i, j) - DO_0(i, j)}{\langle DO_1(i, j) - DO_0(i, j) \rangle} \quad (2.32)$$

dove $DO_1(i,j)$ è la densità ottica nel punto di coordinate (i,j) misurata dopo la prima esposizione e $DO_0(i,j)$ è il fondo relativo agli stessi punti misurato precedentemente alla prima esposizione. Il termine al denominatore rappresenta la media di tutti i valori $DO_1(i,j)$ sottratti del fondo $DO_0(i,j)$ punto per punto. In un secondo momento, si espone il film ad una dose sconosciuta e si misurano i nuovi valori $DO_2(i,j)$, dovuti alla seconda esposizione, che è di fatto la misura eseguita. Il valore di densità ottica sconosciuto sarà dato da:

$$DO_{net}(i,j) = \frac{DO_2(i,j) - DO_1(i,j)}{f(i,j)} \quad (2.33)$$

Questa tecnica ha delle limitazioni di carattere pratico, dovute alla complessità delle operazioni che richiede²⁶ e alla necessità di ripetere la lettura di densità ottica più volte nello stesso punto. Per quanto sofisticati siano gli strumenti in possesso di un utilizzatore, è comunque impossibile ridurre a zero gli errori di posizionamento.

2.6.4 Altri fattori di influenza

Tempo

La reazione di polimerizzazione che causa la colorazione del film dopo l'irraggiamento avviene in tempi dell'ordine del ms. Questo non vuol dire che la formazione di catene di polimeri avvenga solo durante l'esposizione del film. Si è osservato sperimentalmente che l'assorbanza continua a crescere a distanza di minuti dall'irraggiamento, con un ritmo decrescente nel tempo. Da studi fatti a tal riguardo si è

²⁶ Con questo procedimento articolato, di fatto si elimina uno dei pregi della dosimetria con film radiocromici, che è proprio la praticità d'uso e la velocità dei risultati di misura.

visto che i processi chimici si arrestano quasi del tutto dopo circa 24 ore, oltre le quali si ha una certa stabilità (Figura 2.11) [7].

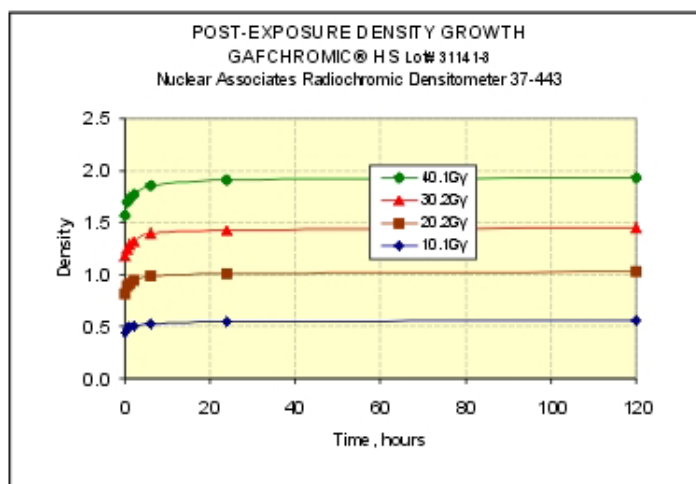


Figura 2.11: Crescita della D.O. per il film GafCromico HS, dopo un'esposizione alle seguenti dosi: 10.1, 20.2, 30.2 e 40.1 Gy

Attenzione deve essere posta se si vuole eseguire la lettura a poche ore dall'esposizione: in questo caso basterà leggere i singoli film dopo lo stesso numero di ore a partire dal momento dell'esposizione degli stessi, per ridurre al minimo gli errori. In caso contrario, una volta passate almeno 24 ore, si potranno eseguire le letture indipendentemente dal tempo passato dopo l'irraggiamento [6].

Temperatura

E' importante che il pacco contenente i film sia tenuto in un ambiente non soggetto ad elevati sbalzi di temperatura. Si è osservato infatti che oltre la temperatura di 50° C la risposta del film cambia irreversibilmente, determinando un'influenza casuale sulla misura di densità ottica. Oltre i 60° C può verificarsi un cambiamento di colorazione del film che tende a diventare rossastro. A tal riguardo, la casa produttrice si è preoccupata di porre all'esterno della confezione uno strato di test il cui colore

indica se i film sono stati conservati ad una temperatura adatta: senza questo accorgimento non si potrebbe venire a conoscenza di eventuali danneggiamenti del film durante il trasporto.

Luce

Come accennato in precedenza, i film radiocromici sono sensibili anche alla componente ultravioletta della luce. Ciò significa che una lunga esposizione ad illuminazione tramite lampade a fluorescenza potrebbe causare un aumento dell'assorbanza. Poiché la maggior parte dei laboratori utilizzano luci di questo tipo, è stato studiato l'effetto che queste possono avere sui film HS dopo una lunga esposizione.

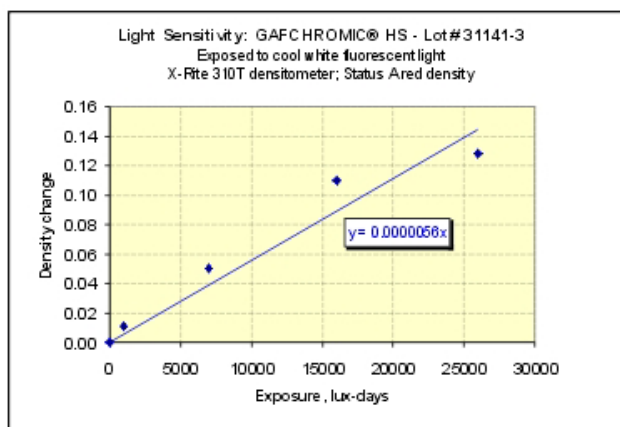


Figura 2.12: Sensibilità alla luce del film GafCromico HS

In questo studio è stato assunto che l'intensità di illuminazione “standard” è di circa 1000 lux. Sono state misurate le variazioni di densità ottica al variare della quantità di luce a cui è esposto il film in un giorno; ad esempio 1000 lux-giorno significa la quantità di intensità di luce che riceverebbe un film esposto ad un illuminazione di un ambiente “standard” per 24 ore (Figura 2.12). Dai risultati è

evidente che un film può essere maneggiato per molte ore in una stanza ben illuminata senza che si producano effetti rilevanti sulla misura densità ottica, anche se una sua esposizione alla luce per un tempo indefinito sarebbe ovviamente da evitare.

2.7 Strumenti per la lettura dei film

Per risalire alla dose assorbita in un determinato punto di interesse è necessario accoppiare al film radiocromico uno strumento che legga le informazioni raccolte sul dosimetro e che faccia da trasduttore. E' possibile misurare l'annerimento di una pellicola irradiata tramite il *fotodensitometro a scansione*, composto fondamentalmente da due elementi: una sorgente di luce e un rivelatore. Ogni strumento di questo tipo è poi sempre abbinato ad un software che lo gestisce in fase di lettura e ad una serie di programmi per l'analisi dei dati, spesso creati dall'utilizzatore stesso. Il concetto che sta alla dietro il suo funzionamento si basa sulla misura della frazione di luce trasmessa attraverso il film che viene posto tra la sorgente ed il rivelatore.

Esistono strumenti di modeste dimensioni, tali da poter essere facilmente trasportati, come il *densitometro puntuale*, che consente misure di D.O. un punto per volta, dando quindi poche informazioni spaziali, ma utile per l'esecuzione di misure più rapide. D'altro canto, se si vuole avere una distribuzione spaziale di dose in un piano, è necessario utilizzare fotodensitometri costituiti da una sorgente uniforme di luce che illumina contemporaneamente più punti della pellicola, apparecchi che si possono chiamare, per distinguerli dai primi, *fotodensitometri 2D*. A questo fine è necessario che sorgente e film si muovano l'uno rispetto all'altro attraverso un sistema motorizzato

che, a seconda dei casi, consente lo scorrimento del film oppure dispone di un piano di appoggio per la pellicola, sotto il quale si sposta la sorgente luminosa. E' facile comprendere che questa seconda tipologia di strumenti dà informazioni spaziali molto più dettagliate dei primi ed è per questo maggiormente diffusa in campo medico.

La luce è generalmente creata da una sorgente laser, che emette quindi un fascio coerente di luce monocromatica. Questo tipo di luce può creare, specie nel caso dei film radiocromici di più recente produzione, spiacevoli fenomeni di polarizzazione [9], che si amplificano se si ruota il film posizionandolo di volta in volta ad angoli diversi [11]. Inoltre non è detto che la lunghezza d'onda di emissione si trovi proprio nella regione occupata dal massimo dello spettro di assorbanza del film (§ 2.6.1.).

Per ovviare a questo tipo di problemi, è preferibile utilizzare densitometri che utilizzano sorgenti di luce a banda larga e non polarizzata. Sono stati condotti alcuni studi relativi all'utilizzo di scanner commerciali ad alta risoluzione per la lettura di film radiocromici, ottenendo risultati soddisfacenti, con una qualità di immagini e risoluzione spaziale confrontabili con i fotodensitometri prodotti unicamente a questo scopo e utilizzati in ambito ospedaliero [8]. Non è da trascurare il fatto che il costo di questi ultimi può essere 10-15 volte più elevato di un ottimo scanner commerciale. Gli scanner commerciali utilizzano generalmente una luce fluorescente bianca, da cui “a posteriori” viene estratta (§ 2.7.1) via software la componente di interesse (blu, verde o rossa).

Per quanto riguarda invece i rivelatori di luce, generalmente i fotodensitometri montano tubi fotomoltiplicatori (PMT) o rivelatori a stato solido come i dispositivi ad accoppiamento di carica (CCD), che misurano entrambi la quantità di fotoni trasmessi

attraverso la pellicola. Le caratteristiche più importanti per un rivelatore di questo tipo sono la *sensibilità*, la *risoluzione del segnale* e la *linearità*.

La sensibilità è principalmente determinata dal tipo di processo con cui viene contato il numero di fotoni trasmessi.

La risoluzione è specificata dal numero di tonalità di grigio che il rivelatore riesce a distinguere. Spesso viene espressa in termini di numero di bit di informazione per *pixel*²⁷. Ad esempio, uno strumento che lavora a 8 bit riesce a risolvere 256 (cioè 2^8) tonalità di grigio.

La linearità dipende anch'essa dal tipo di dispositivo utilizzato e può essere compromessa quando il numero di fotoni rilevati al secondo diventa troppo elevato (cioè nelle regioni meno annerite del film). Un modo di determinarla, come già detto, consiste nella calibrazione in dose tramite i film stessi; ma tale procedimento, coinvolgendo il dosimetro, può dare risultati non intrinseci al fotodensitometro. Un metodo alternativo e più corretto prevede l'uso di una striscia (strip) con ampie regioni ricoperte da uno strato uniforme di materiale (solitamente metalli stabili evaporati su quarzo) e contraddistinte da valori noti di densità ottica crescenti. Con l'uso delle strip si ottiene la calibrazione (livelli di grigio)-(densità ottica), e si può eseguire una verifica della linearità dello strumento [8].

Infine una caratteristica di cruciale importanza per l'uso di questi strumenti in campo medico, è la *risoluzione spaziale*. Essa è quantificabile dal numero di coppie di linee distinguibili per millimetro, ed è determinata dallo “spazio morto” esistente tra gli

²⁷ *Pixel* sta per *picture element* ed è un elemento di piano che rappresenta un valore di intensità di segnale o di colore in uno spazio bidimensionale.

elementi sensibili del sistema di acquisizione. Nel caso dei CCD, trattati in dettaglio più avanti, la risoluzione spaziale si identifica con lo spigolo del pixel, le cui dimensioni possono essere variate in un ampio intervallo di valori, a seconda delle esigenze di misura²⁸.

2.7.1 I sensori CCD

I sensori CCD sono nati intorno al 1969 presso i laboratori Bell del New Jersey, grazie al lavoro di due ricercatori impegnati nella ricerca di nuovi metodi di acquisizione delle immagini mediante cristalli di silicio. Si tratta di un dispositivo costituito da una matrice di macroscopiche regioni di forma quadrata o rettangolare, disposte a scacchiera sulla superficie di un cristallo di silicio, opportunamente trattato e integrato in un dispositivo comunemente denominato microchip. Tali regioni, molto sensibili alla luce, denominate pixel, sono ricavate direttamente nel silicio e sono disposte allo stesso modo delle mattonelle di un pavimento (Figura 2.13).

L'idea di base che sta dietro il loro funzionamento è schematizzabile come segue. I fotoni incidenti sul sensore arrivano su un pixel che ne raccoglie una certa quantità proporzionale alla durata del flusso luminoso e alla sua intensità. Parte di questi fotoni e della loro energia produce, per interazione con minuscoli fotositi, una certa quantità di elettroni che vengono conservati all'interno del pixel. Una volta raggiunto il bordo del sensore, la carica viene trasferita in uno speciale registro di output e quindi letta da un

²⁸ Per questi sistemi, la dimensione dei pixel può essere variata cambiando la posizione del rivelatore rispetto alla sorgente di luce

convertitore analogico-digitale. Il processo viene temporizzato da un segnale di clock generato da circuiti esterni al chip del sensore.

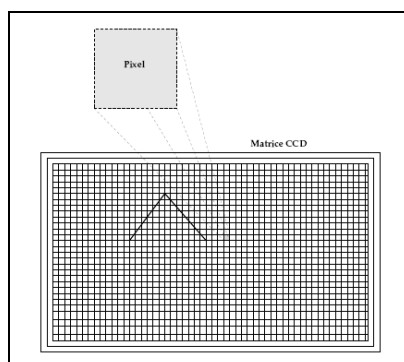


Figura 2.13: Schema di un sensore CCD, con il suo componente elementare, il pixel.

I sensori CCD si differenziano a seconda delle prestazioni che offrono. L'*efficienza quantica* è una delle caratteristiche più importanti; essa è indicativa della quantità di elettroni prodotti, fissato un numero di fotoni incidenti. Più precisamente è il rapporto, espresso in percentuale, tra la quantità di fotoni rivelati e la quantità di fotoni incidenti. Chiaramente questi dispositivi non offrono la stessa capacità di raccolta indipendentemente dalla lunghezza d'onda della luce incidente: da una misura dell'efficienza quantica in funzione della frequenza si ottiene la curva di sensibilità spettrale. Un buon sensore CCD deve avere una sensibilità spettrale elevata su tutto lo spettro della luce del visibile e, fissata una lunghezza d'onda, deve avere la stessa efficienza quantica su tutta la superficie del sensore, poiché variazioni di sensibilità tra un pixel e l'altro sono causa di rumore e riducono la qualità delle immagini.

Altra importante caratteristica è la *capacità elettronica per pixel*, cioè il numero massimo di elettroni che un CCD può accumulare in un singolo pixel. Questo parametro

dà quindi indicazioni sul limite di saturazione del dispositivo, essenziale ad esempio per le zone con bassa assorbanza che possono essere presenti nelle pellicole. Si è soliti indicare questa caratteristica con il nome di *range dinamico*. Il rumore elettronico avrà percentualmente un peso minore su strumenti con grande range dinamico.

La linearità per i sensori CCD è rispettata se il numero di elettroni creati in ogni singolo pixel è direttamente proporzionale alla quantità di fotoni incidenti.

Fattori che possono influenzare misure con i sensori CCD sono le “correnti di buio”, prodotte dall’emissione di elettroni all’interno dei pixel anche in assenza di luce incidente a causa di un aumento di temperatura dello strumento²⁹ ed anche il rumore elettronico provocato dal trasporto delle cariche elettriche prodotte.

Infine, la risoluzione del segnale è principalmente determinata dalla qualità di digitalizzazione del segnale elettrico raccolto ai bordi di ogni pixel, mentre la risoluzione spaziale è rappresentata, come già detto, dalla dimensione del pixel, che ovviamente ne rappresenta solo il limite inferiore.

Da quanto detto sembrerebbe emergere che il sensore CCD, non facendo altro che contare il numero di fotoni raccolti, è assolutamente “cieco” ai colori, ovvero indifferente alla lunghezza d’onda dei fotoni. Un sensore siffatto registrerebbe informazioni “in bianco e nero”. Senza entrare troppo nei dettagli, che esulano dal contesto del seguente lavoro, si può dire che tramite l’uso di 3 filtri corrispondenti ai tre colori primari della luce, si possono separare queste tre componenti, misurandole in modo indipendente, per poi addizionarle o separarle, a seconda delle necessità. Nel

²⁹ Per ovviare a questo inconveniente è buona norma, quando si utilizza questo tipo di sensori, mettere in funzione il dispositivo qualche minuto prima dell’esecuzione delle misure, per far sì che venga raggiunta una temperatura di regime, stabile per tutto il tempo di utilizzo dello strumento.

primo caso si ottiene l'immagine a colori come "realmente" la vede l'occhio umano, nel secondo caso si misurerà il livello di grigi contenuto in ogni singola componente. E' quest'ultima considerazione che ha fatto nascere in alcuni ricercatori l'idea di utilizzare questo genere di dispositivi, presenti negli scanner commerciali, per misure a scopo dosimetrico, poiché è possibile selezionare tra le 3 bande quella che meglio si sovrappone al picco di assorbanza del film (generalmente la banda del rosso), come se a tutti gli effetti stessimo illuminando la pellicola con un fascio di luce con quella banda di frequenze.

2.7.2 Lo scanner Epson Expression 1680/Pro

Il fotodensitometro impiegato per la lettura dei film radiocromici in questo lavoro di tesi è lo Scanner Expression 1680/Pro prodotto dalla Epson, utilizzato presso i Laboratori Nazionali del Sud di Catania.

Si tratta di uno scanner commerciale di alta qualità che, grazie ad un adattatore di serie, è capace di acquisire anche pellicole trasparenti in modalità di trasmissione. Sfrutta la tecnologia dei sensori CCD (§ 2.7.1), che gli conferiscono una risoluzione spaziale di ben 1600x3200 dpi³⁰ e una profondità di colore di 48 bit. Usa una sorgente luminosa fluorescente al gas Xenon posta sotto il piano di appoggio per i film, che emette luce bianca successivamente divisa in 3 componenti tramite appositi filtri posti sui sensori di linea CCD, collocati dalla parte opposta rispetto al piano del film. La

³⁰ dpi ("dots per inch") sta per "punti per pollice", che in unità del Sistema Internazionale equivale al numero di punti su 2.54 cm (= 1 pollice). Praticamente una risoluzione di 254 dpi significa 254 punti su 2.54 cm, ovvero un pixel è distante dall'altro 0.1 mm; questo può essere assunto come "spigolo" del pixel.

risoluzione del segnale relativa ad una singola componente è di 16 bit, ovvero il dispositivo riesce a distinguere ben 65536 livelli di grigio (ldg). Può misurare valori di densità ottica fino ad un valore massimo pari a 3.6 ed offre un'area massima di lettura di $216 \times 297 \text{ mm}^2$. Ha una velocità di scansione di 9.2 ms/linea ed è consigliabile utilizzarlo in un ambiente ad una temperatura tra 5° e 35° C e ad un'umidità massima dell'80%. Prima del suo utilizzo è necessario eseguire una taratura ldg-D.O. tramite delle strip adatte.

In questo lavoro di tesi, per la misura della densità ottica dei film HS, è stata utilizzata una risoluzione spaziale di 0.2 mm, oltre la quale non ha senso andare visto che gli errori di posizionamento del film possono superare questa quantità e visto che una risoluzione inutilmente troppo elevata (es.: 0.1 o 0.01 mm) determinerebbe una diminuzione della statistica relativa alla raccolta dei fotoelettroni da parte dei sensori CCD. Inoltre si è deciso di lavorare nella banda del rosso, che coincide con buona approssimazione con il picco di assorbanza dei film HS (§ 2.6.1).

Un'immagine ottenuta tramite la scansione del film radiocromico, difficilmente è pronta per essere analizzata in termini quantitativi, ma necessita prima di una sua elaborazione. A tale scopo sono stati usati software commerciali e programmi realizzati in loco. Relativamente ai primi, si è fatto uso dei programmi “Picodose 8.0 Pro” della Tecnologie Avanzate (T.A.), Torino, Italia [7] ed “ImageJ 1.34s” del National Institutes of Health, Usa. Con questi software è stato possibile selezionare la banda di frequenze di interesse ed eseguire le delicate operazioni di posizionamento e selezione della regione di interesse. A tal fine, poiché lo studio in questione prevede la sovrapposizione di matrici di dati ottenute con diverse metodologie, sono stati utilizzati dei “marker”

fiduciali per rendere i diversi dati coerenti fra loro e minimizzare quanto più possibile gli errori dovuti a non corrette sovrapposizioni (§ 5). Una volta effettuata la lettura tramite lo scanner Epson dei film irradiati, questi software consentono la corretta selezione della zona di interesse tramite rotazione e traslazione dell'immagine ottenuta (Figura 2.14).

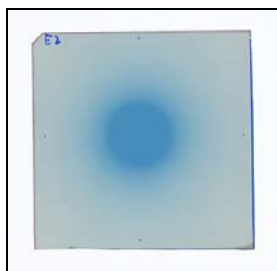


Figura 2.14: Esempio di immagine per mezzo di scansione con Epson di un film radiocromico HS irradiato con un campo di radiazioni gamma di energia dell'ordine di 1 MeV. Sono ben visibili i punti adiacenti ai 4 bordi del film, utilizzati come marker di riferimento.

Ottenuta la matrice di punti nella configurazione voluta, l'analisi dei dati è stata effettuata con programmi creati in ambiente MATLAB[®], tramite i quali si possono eseguire innumerevoli operazioni a seconda delle esigenze di studio. Principalmente sono stati creati programmi in grado di trasformare la matrice di densità ottica in una matrice di dose, tramite opportuna calibrazione dose/D.O., ottenere una distribuzione bidimensionale di dose tramite la visualizzazione delle linee di isodose e graficare il profilo del fascio lungo una determinata direzione (Figura 2.15).

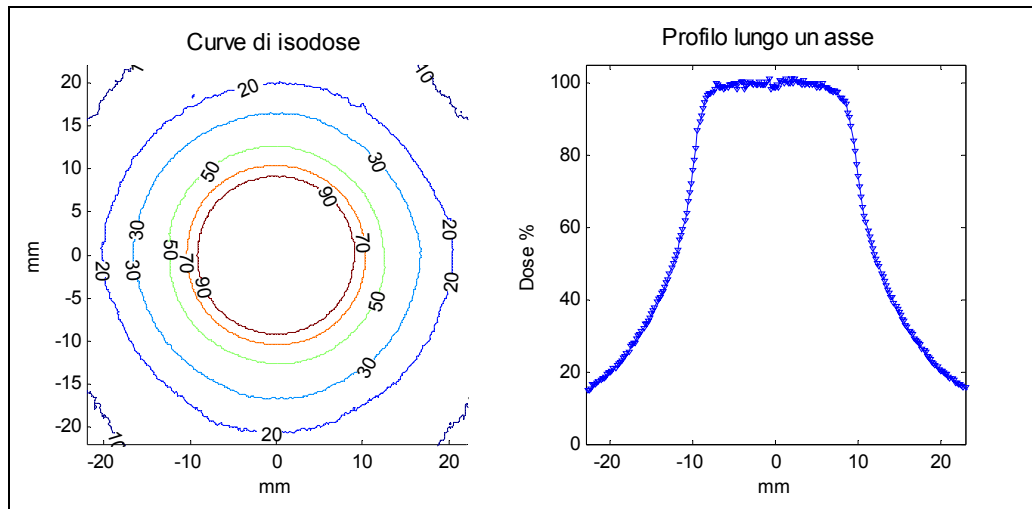


Figura 2.15: Esempio di analisi e rappresentazione tramite MATLAB[®] delle curve di isodose e di un profilo lungo un asse, per un fil GafCromico HS irradiato con un fascio di radiazioni gamma.

Con altri programmi e funzioni è possibile osservare in tre dimensioni la distribuzione di dose o sovrapporre su uno stesso grafico più matrici per un eventuale confronto.

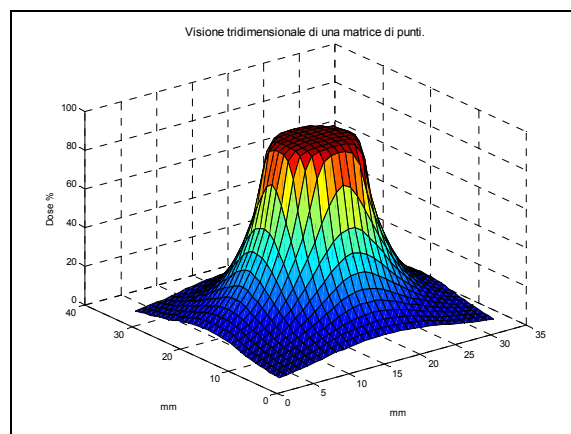


Figura 2.16: Esempio di una visione in tre dimensioni di una matrice di punti.

3. La Radiocirurgia Stereotassica con Gamma Knife®

In questo capitolo sono descritti i principi sui quali si basa l'uso delle radiazioni ionizzanti a scopo terapeutico. E' trattata in particolare una tecnica di cura, la Radiocirurgia Stereotassica con Gamma Knife®, che utilizza fasci collimati di fotoni ad alta energia per il trattamento di patologie cerebrali.

Introduzione

La nascita delle discipline e delle metodiche che si occupano dell'applicazione a scopo terapeutico delle radiazioni ionizzanti, è stata possibile grazie alle scoperte di importanti scienziati come Becquerel, Roentgen e i coniugi Curie i quali, intorno alla fine del 1800, studiarono la radioattività naturale. Sulla base delle loro ricerche e dell'osservazione, spesso involontaria, degli effetti biologici che questi fenomeni avevano sui tessuti umani e animali, si è fondato lo sviluppo di un gran numero di tecniche che oggi indichiamo con il nome di *radioterapia*. I primi apparecchi utilizzavano sorgenti radioattive, sfruttando il decadimento naturale di elementi instabili come il ^{60}Co , e solo dopo qualche anno si impiegarono tecnologie innovative per la produzione di fasci di raggi X ad alta energia tramite complesse macchine acceleratrici. Nacquero i primi *betatroni*, che verso gli anni '70 cedettero il loro posto agli

acceleratori lineari (o *linac*) i quali, parallelamente al progresso della ricerca pura relativamente alle tecniche di accelerazione per lo studio di reazioni nucleari, si potenziarono nel tempo, permettendo l'utilizzo di particelle cariche massive. Dall'esigenza di una sempre più elevata precisione spaziale e della salvaguardia dei tessuti sani circostanti, cruciale nel caso in cui il tessuto in questione è la materia cerebrale, nacquero intorno agli anni '50 le prime tecniche di *radiocirurgia stereotassica* che, con la creazione 20 anni dopo della *Gamma Knife®*, raggiunsero i più alti livelli di accuratezza geometrica.

3.1 Effetti biologici delle radiazioni

Si sono già discussi in dettaglio gli effetti fisici delle radiazioni ionizzanti con la materia ordinaria (§ 1). Ai fini dell'applicazione radioterapica è importante conoscere le conseguenze che tali effetti hanno quando il materiale in questione è un tessuto biologico. La ionizzazione dovuta al passaggio delle particelle ionizzanti produce, in questo tipo di tessuti, elementi estremamente instabili che possono legarsi con altri atomi o molecole, inducendo in tal modo cambiamenti biologicamente significativi. Le alterazioni prodotte possono portare ad un malfunzionamento delle cellule colpite e, in casi estremi, possono ucciderle. Il danno ad esse arrecato può provenire da un effetto indiretto, a seguito della produzione di nuovi elementi chimicamente attivi, o da un effetto diretto, procurato dalla rottura di un legame relativo ad una molecola di DNA in un cromosoma.

Le grandezze dosimetriche fino ad adesso introdotte non sono idonee a

rappresentare in modo completo gli effetti delle radiazioni ionizzanti sulla materia vivente perché, in sostanza, non tengono conto della diversità di tali effetti nel caso di radiazioni di diversa tipologia. E' opportuno l'uso di un fattore correttivo che introduca delle correzioni di origine biologica alle grandezze fisiche precedentemente descritte (§ 2). Si definisce a tale scopo l' *equivalente di dose*, H , in un certo punto di un tessuto irradiato:

$$H = DQ \quad (3.1)$$

dove D è la dose assorbita e Q è il *fattore di qualità* della radiazione, che si introduce per tener conto della diversa distribuzione dell'energia assorbita a livello microscopico, al variare del tipo di particella incidente considerata. L'unità di misura dell'equivalente di dose è il *Sievert*, che risulta: $1 \text{ Sv} = 1 \text{ Gy } Q$ (Q è adimensionale). Particelle con elevato stopping power, come le particelle cariche pesanti, hanno grandi fattori di qualità (maggiori dell'unità), mentre fotoni ed elettroni hanno un fattore unitario, che viene considerato come valore di riferimento [4].

Gli effetti indotti sull'uomo si differenziano a seconda della quantità di dose e delle modalità con le quali viene assorbita. Essi vengono distinti in *somatici* e *genetici*, a seconda se si manifestino sull'individuo esposto o sui suoi discendenti. I primi sono generalmente di tipo *deterministico*, e sono caratterizzati da una dose di soglia oltre la quale l'effetto si manifesta. La maggior parte degli effetti genetici hanno invece carattere *stocastico*, ed hanno una probabilità di accadimento funzione della dose ricevuta.

L'entità dei danni provocati al tessuto biologico dipende anche da fattori intrinseci legati alla risposta che diversi tessuti offrono ad una stessa radiazione, proprietà

denominata *radiosensibilità*. Si è osservato che la radiosensibilità di una cellula è tanto maggiore quanto più elevata è la capacità di riproduzione del tessuto a cui appartiene. Quindi cellule che hanno un'alta attività metabolica e che si riproducono più velocemente sono più sensibili alla radiazione. Un'esposizione duratura a radiazioni ionizzanti può indurre la nascita di neoplasie, il cui sviluppo consiste di diverse fasi e spesso non ha un andamento regolare nel tempo.

In relazione alla qualità del fascio radiante e alla radiosensibilità del tessuto irradiato, il danno arrecato può, o non, essere riparato e la velocità con cui ciò accade dipende dal tipo di tessuto considerato. Nello stesso tessuto, inoltre, la capacità di riparazione è diversa a seconda che si tratti di cellule sane o già malate. Su questo principio si basa fondamentalmente la radioterapia che, come vedremo, deve cercare un equilibrio compromesso tra le differenti reazioni alla radiazione che esibiscono i tessuti sani e le neoplasie.

3.2 La radioterapia

Alla luce di quanto detto, è chiaro che il passaggio di radiazioni ionizzanti attraverso tessuti biologici induce degli effetti che ne producono il danneggiamento (con l'eventuale insorgenza di tumori) o la necrosi. Sebbene possa apparire singolare, la cura di molte neoplasie viene effettuata colpendo il volume in questione proprio con radiazioni ionizzanti. Apparentemente sembrerebbe di curare una malattia con ciò che potrebbe anche indurla. In realtà, la radioterapia utilizza l'effetto più estremo dovuto alle radiazioni, cioè la distruzione delle cellule. In altre parole, si tenta di uccidere le

cellule tumorali arrestandone la divisione ed inibendone in tal modo l'attività riproduttiva. Scopo della radioterapia diventa allora quello di conformare quanto più possibile il campo di radiazione incidente al tumore che si vuole trattare, tentando di risparmiare i tessuti sani circostanti. A facilitare quest'ultimo obiettivo, interviene la diversa risposta alla dose assorbita tra un tessuto sano ed uno malato. Quanto detto appare chiaro se si prova a graficare le *curve dose-effetto* che, per i tessuti affetti da forme tumorali rappresentano la probabilità di ottenere un controllo sull'espansione del tumore, mentre per i tessuti sani prossimi al volume irradiato rappresentano la probabilità di provocare un loro danneggiamento [4]. Dall'andamento di queste due curve è interessante notare che, a parità di dose assorbita, un tessuto malato ha maggiore probabilità di controllo rispetto alla probabilità di danno di un tessuto sano. Si osserva, inoltre, che per alte probabilità di controllo della neoplasia, questa curva si sovrappone a quella relativa ai tessuti sani, determinando la compresenza, seppur con pesi diversi, dei due effetti.

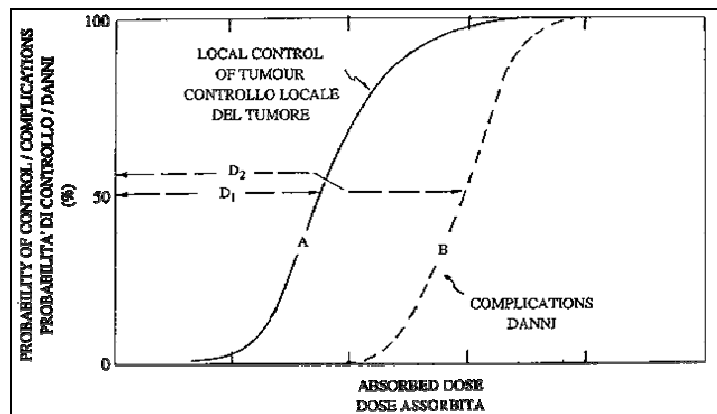


Figura 3.1: Curve dose-effetto per neoplasie (A) e tessuti sani (B). La figura sottolinea il compromesso da raggiungere tra cura del tumore e apparizione di complicazioni.

Su questa sottile differenza di comportamento si basa lo sviluppo della

radioterapia convenzionale, che ha l'arduo compito di trovare un equilibrato compromesso tra effetto desiderato sul tumore e danno sul tessuto sano circostante. Inoltre, dall'aver osservato che i processi di riparazione cellulare avvengono con più efficienza nelle cellule sane, è stata sviluppata anche la tecnica del *frazionamento*, che prevede la somministrazione di dose non letale ripetuta ad intervalli di tempo fissati.

Resta essenziale, comunque, la necessità di progettare macchine sempre più sofisticate per una conformazione del target quanto più precisa possibile. Una risposta a queste esigenze, specie nei casi più delicati di neoplasie cerebrali, è stata la nascita delle tecniche di *radiocirurgia stereotassica*.

3.3 La radiocirurgia stereotassica

Come si possa definire esattamente la *radiocirurgia* rimane tuttora un punto di discussione tra chirurghi e radioterapisti. Come suggerisce lo stesso termine, la *radiocirurgia* è una procedura seguita per il recupero di un danno tramite determinati strumenti (-chirurgia), che in questo caso sono le radiazioni (radio-). Verrebbe da domandarsi allora quale differenza possa esserci tra questa tecnica e la radioterapia, visto che entrambe utilizzano radiazioni ionizzanti a scopo terapeutico. La risposta non è da cercare negli "strumenti" usati per la terapia, ma nel modo in cui vengono utilizzati per il fine che si vuole ottenere. La radioterapia si serve di fasci di particelle ionizzanti con campi abbastanza ampi, implementa la tecnica del frazionamento e il suo fine è la graduale riduzione (fino all'eventuale scomparsa) del tumore con il metodo del frazionamento. Trattamenti di questo tipo hanno dunque un' elevata durata e colpiscono

in parte anche i tessuti sani. La radiocirurgia prevede invece l'impiego di radiazioni in un'unica sessione, con la somministrazione di un'elevata dose, al fine di avere la necrosi cellulare. Questo implica che il campo deve essere conformato al volume bersaglio con altissima precisione, poiché tutto ciò che viene investito dalla radiazione nel volume di conformazione è irrimediabilmente distrutto. Da qui, la nascita della *radiocirurgia stereotassica*¹, con cui si intende la somministrazione di alte dosi ben conformate con l'ausilio di strutture meccaniche esterne, le quali permettono una precisa localizzazione nello spazio del bersaglio da colpire. Effettivamente la radiocirurgia somiglia maggiormente ad un'operazione chirurgica che ad un trattamento radioterapico. In radioterapia è importante il frazionamento e la differente tolleranza di dose tra tessuti sani e malati, in radiocirurgia è cruciale la focalizzazione del fascio e un'elevata precisione spaziale.

La patria della radiocirurgia è la Svezia, dove intorno agli anni '50 il neurochirurgo Lars Leksell sviluppa questa rivoluzionaria metodica accoppiando alle radiazioni ionizzanti strutture stereotassiche, per la cura di neoplasie cerebrali, malformazioni artero-venose e meningiomi. Leksell è anche l'ideatore, circa 20 anni dopo, di una delle tecniche radiocirurgiche oggi ritenuta una delle più affidabili, la *Gamma Knife®*, sulla quale è stato sviluppato il presente lavoro di tesi [18].

¹ *Stereotassia* significa organizzazione e disposizione nello spazio.

3.4 Leksell Gamma Knife®

Letteralmente *Gamma Knife* significa “bisturi a raggi gamma”, ed è così che sicuramente Leksell immaginò questa tecnica al momento della sua ideazione. Utilizza la radiazione gamma proveniente dal decadimento naturale di 201 sorgenti radioattive di ^{60}Co , disposte in maniera tale da focalizzare i fasci radianti all’isocentro, dove viene rilasciata la dose massima [17]. L’idea di questo neurochirurgo era, appunto, sostituire il bisturi con radiazione altamente focalizzata che producesse l’effetto biologico desiderato in un predeterminato punto del cranio, difficilmente raggiungibile manualmente. In seguito, dopo i primi successi clinici della terapia, questa tecnica ha cominciato a sostituire, e in certi casi a completare, l’intervento chirurgico a “cielo aperto”, grazie alla non-invasività da cui è caratterizzata. Oggi circa 40000 pazienti all’anno in tutto il mondo vengono trattati con questa metodica e centinaia di studi scientifici sono stati pubblicati a tal riguardo, conferendo a questa tecnica un ampio consenso clinico. Questo non esclude che ancora molti passi avanti possono essere fatti nella direzione di un miglioramento della radiocirurgia con Gamma Knife® che, come ogni procedura che deve corredare insieme precisione e praticità d’utilizzo, si serve di una serie di approssimazioni che ne rappresentano anche i limiti. Di questo e dei principi di funzionamento si parlerà nei prossimi paragrafi.

3.4.1 Caratteristiche tecniche

Leksell Gamma Knife® è un sistema composto da un’unità radiante fissa, un sistema di posizionamento per la testa del paziente, e un elmetto di collimatori.

La macchina studiata in questo lavoro, il *Leksell Gamma Knife®* modello C progettato dall'*Elekta*, è stata installata presso l'Azienda Ospedaliera "Cannizzaro" di Catania (Figura 3.2) nel dicembre del 2005 ed è operativa da più di un anno.



Figura 3.2: Foto di una unità Gamma Knife® modello C, in cui è visibile il lettino per il paziente, il casco contenente i collimatori e la struttura di copertura delle sorgenti radioattive.

L'unità radiante è costituita da una struttura sferica che racchiude le 201 sorgenti di ^{60}Co , ed è circondata da 40 cm di ghisa che fanno da schermo, per un peso totale di circa 20000 Kg [15]. Le sorgenti sono distribuite in forma emisferica lungo 5 anelli (A, B, C, D ed E), e sono collimate in maniera tale da focalizzare in un punto, detto *isocentro* (o *fuoco*), distante 40.1 cm da ognuna di esse. Ponendoci in un sistema di coordinate polari (ρ, θ, φ) con origine all'isocentro, è possibile localizzare il centro di ogni sorgente, indicando con θ l'angolo formato tra il vettore posizione dell' i -esima sorgente e il piano XY perpendicolare all'asse Z di simmetria della semisfera, φ

l'angolo azimutale e $\rho = 40.1$ cm per tutte le sorgenti (Figura 3.3). In questo sistema, ogni anello si trova ad un angolo θ e, fissato un anello, ogni sorgente si trova ad un angolo φ , con una spaziatura $\Delta\varphi$ regolare². In tabella sono riassunti i dettagli quantitativi della disposizione delle sorgenti [14].

Anello Angolo	A	B	C	D	E
θ^α (gradi)	6.0	13.5	21.0	28.5	36.0
φ_i^α (gradi)	266.25	266.00	261.00	255.50	260.00
$\Delta\varphi^\alpha$ (gradi)	7.6	8.0	9.0	9.0	10.0

Nella tabella sono riportate le coordinate sferiche delle 201 sorgenti, dove θ^α (in gradi) e' la coordinata comune a tutte le sorgenti appartenenti ad un anello; la coordinata φ_i^α (in gradi) relativa alla i -esima sorgente di un fissato anello si ottiene dal valore tabulato φ_i^α e dalla spaziatura regolare $\Delta\varphi^\alpha$ relativi a ciascun anello nel seguente modo: $\varphi_i^\alpha = \varphi_i^\alpha - (i-1) \Delta\varphi^\alpha$. La coordinata radiale non è stata tabulata perché è la stessa per tutte le sorgenti, $r = 401$ mm.

Le sorgenti sono pressoché identiche fra loro in forma e attività; ciò che cambia è semplicemente la loro disposizione nello spazio. Per questo motivo, d'ora in avanti si descriveranno sorgente, apparato di schermatura e sistema di collimazione, come se costituissero insieme una “unità elementare”, ricostruita identicamente altre 200 volte in posizioni diverse.

² La spaziatura è diversa in ognuno dei cinque anelli e in certi punti, per motivi di carattere meccanico, assume un valore due volte più grande.

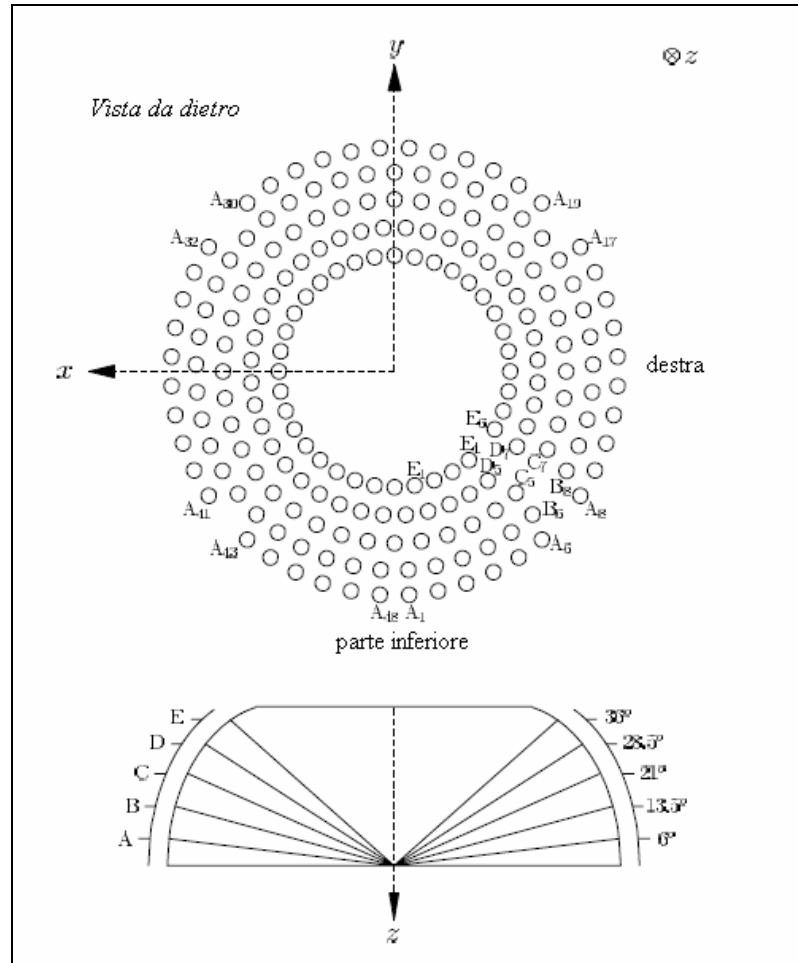


Figura 3.3: Schema delle distribuzione delle sorgenti. Nella figura in alto il sistema è visto da dietro (perpendicolarmente al piano XZ): sono visibili gli anelli concentrici contenenti le sorgenti (rappresentate dai cerchietti). Nella figura in basso, in cui il sistema è osservato lateralmente, è schematizzata la posizione dei diversi anelli.

Ogni sorgente radioattiva è costituita da 20 piccoli cilindri di 1 mm di diametro e 1 mm di asse, posti uno sull'altro lungo l'asse, a formare un unico cilindro di 20 mm di lunghezza. Quest'ultimo è circondato da uno spessore di 3,5 mm di acciaio inossidabile, e il tutto è contenuto all'interno di un struttura di copertura in alluminio (Figura 3.4).

Una delle due basi del cilindro contenente la sorgente radioattiva è ricoperta da un sottile strato di acciaio inossidabile che serve solo da vincolo ma che, di fatto, non

costituisce elemento di schermo. Da questo “foro” fluisce tutta la radiazione emessa dalla sorgente, mentre buona parte viene assorbita dai materiali di rivestimento.

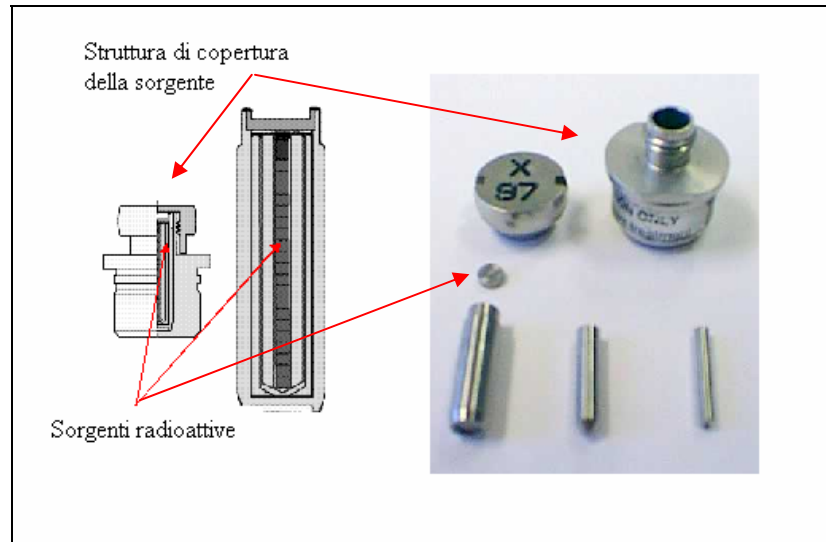


Figura 3.4: Schema di una delle 201 sorgenti radioattive e della struttura che la contiene. Si vede, dal disegno sulla sinistra, l'assemblaggio dei 20 cilindri di ^{60}Co con attorno lo spessore di acciaio inossidabile e, dalla foto sulla destra, uno di questi cilindri con la struttura di copertura in alluminio.

Adiacente alla sorgente si trova il corpo centrale della macchina, che rappresenta il sistema di collimazione fisso. E' rivestito esternamente da un compatto strato schermante in ferro, ed è costituito al suo interno da due collimatori di forma e materiale diversi. Il primo è un cilindro cavo di tungsteno lungo 60 mm e con un diametro interno di 2.5 mm. Il secondo è un tronco di cono cavo, in piombo, lungo 92.5 mm, con base minore di 2.5 mm di diametro e base maggiore di 4.25 mm di diametro³ [24].

³ La geometria è concepita in maniera tale che il volume interno attraversato dal fascio radiante aumenta gradualmente in sezione lungo la direzione di incidenza dello stesso, cioè in direzione dell' isocentro, così da determinare in questo punto un fascio ben collimato ma abbastanza ampio.

Proseguendo lungo l'asse di simmetria comune a sorgente e collimatori fissi si trova l'ultimo collimatore, anch'esso a forma di tronco di cono e nuovamente di tungsteno, che fa parte dell'elmetto mobile (*helmet*) (Figura 3.5).

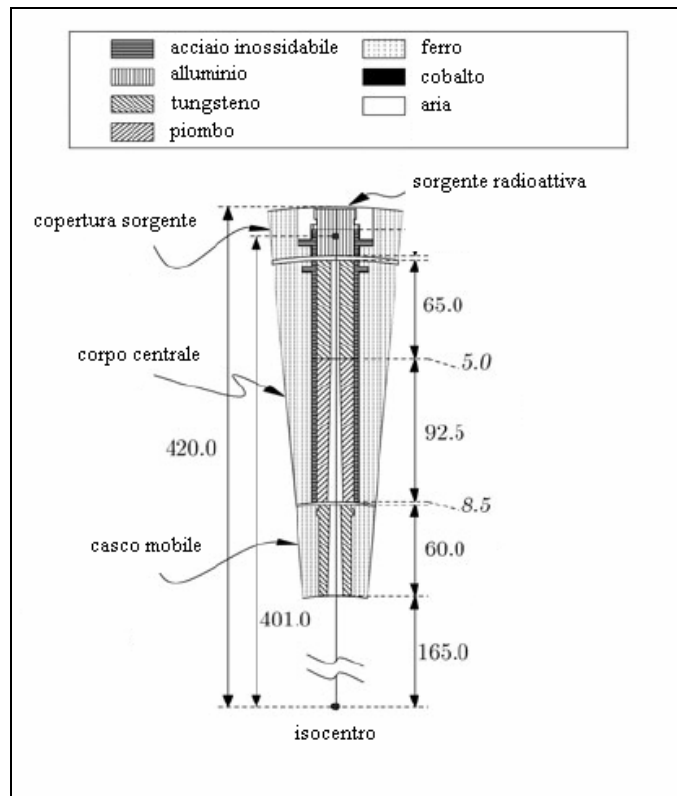


Figura 3.5: Schema di una “unità elementare” completa. Sono visibili la sorgente, il corpo centrale del collimatore fisso e l'ultimo collimatore all'interno del casco mobile.

Relativamente a quest'ultimo collimatore, le dimensioni interne sono variabili perché si tratta, appunto, di un sistema mobile che di volta in volta viene agganciato al sistema di collimazione fisso, a seconda delle esigenze di trattamento. E' una struttura di forma semisferica cava all'interno, somigliante ad un casco, costituita da uno strato di ferro e contenente 201 collimatori (Figura 3.6). Una volta fissato all'unità radiante, i

collimatori in esso racchiusi risultano contigui ai collimatori fissi, così da formare con essi un unico canale collimante. Il casco mobile è l'elemento che conferisce al campo radiante la larghezza finale nel fuoco e che, per soddisfare le diverse esigenze di terapia, è disponibile in 4 versioni: 18, 14, 8 e 4 mm [24].

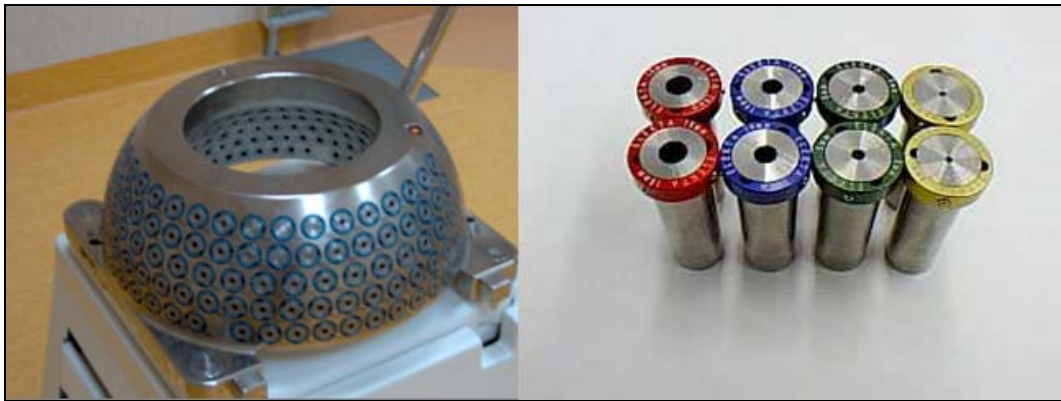


Figura 3.6: Foto del casco mobile: sulla sinistra è raffigurato uno dei 4 caschi in dotazione, contenente i 201 collimatori, raffigurati singolarmente sulla destra (18, 14, 8 e 4 mm).

Come si vede dalla foto sulla destra, ognuno dei collimatori è singolarmente estraibile dall' helmet, per poter essere sostituito da un otturatore detto *plug*, di uguali dimensioni e materiale del collimatore. I plug si utilizzano quando è necessario risparmiare tessuti sani particolarmente radiosensibili. Infatti, anche se fuori dalla regione che rappresenta il target, il rilascio di energia alla materia è irrilevante, esistono tessuti (come il cristallino o il midollo) che possono subire gravi danni anche per bassi valori di dose. Un numero determinato di plug, disposto a seconda delle esigenze, blocca il passaggio di alcuni fasci radianti in prossimità di organi o tessuti di rispetto,

non compromettendo comunque la riuscita del trattamento⁴ [12].

A differenza degli usuali acceleratori per radioterapia, nei quali il fascio radiante si muove rispetto ad un bersaglio fisso, nella Gamma Knife® è il bersaglio che si sposta rispetto alle sorgenti, grazie ad un sistema di posizionamento automatico, chiamato *APS* (*Automatic Positioning System*TM). Si tratta di un delicato sistema motorizzato che permette micro-movimenti del sistema di posizionamento della testa, spostando quindi il volume da irradiare all'isocentro.

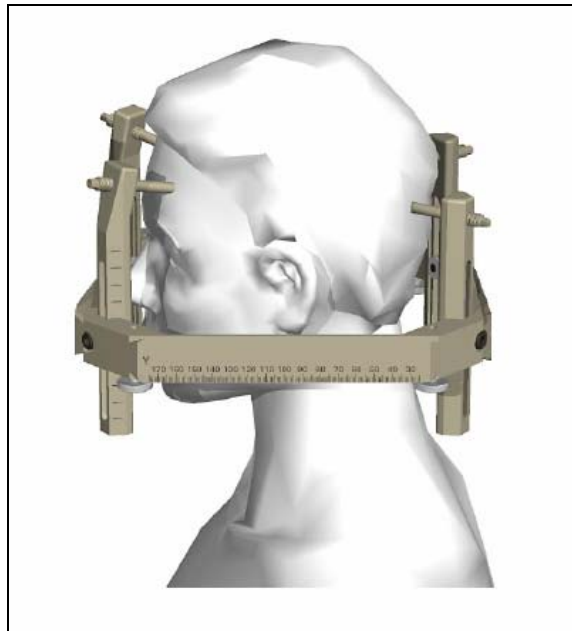


Figura 3.7: Visualizzazione del casco stereotassico e del metodo di fissaggio alla scatola cranica del paziente.

Il sistema di posizionamento ad alta precisione si completa con il *casco stereotassico*, un sistema rigido di forma rettangolare che porta incisi dei righelli graduati, fissato rigidamente alla testa del paziente per mezzo di viti che ne evitano lo

⁴ In realtà una minima frazione di fotoni riesce a passare attraverso i plug; dalle misure fatte a questo riguardo è stata stimata una trasmissione per ogni singolo fascio dello 0.3 % circa [12].

spostamento durante il trattamento (Figura 3.7). Questo essenziale elemento viene fissato prima di acquisire le immagini della testa, ottenute mediante le usuali tecniche di radiodiagnostica (TC, RM ed angiografia), e poi attaccato all'APS al momento del trattamento [13].

Una volta ottenuto un sistema di riferimento coerente che permetta la localizzazione del target, può avvenire la pianificazione del trattamento, effettuata per mezzo di un software dedicato.

L'accuratezza del sistema è un parametro fondamentale per questa metodica, ed è cruciale in generale per tutte le tecniche di radiocirurgia stereotassica per i motivi suddetti (§ 3.3). Dai dati tecnici forniti dalla casa costruttrice, si possono ricavare le informazioni relative all'accuratezza dei singoli elementi costituenti :

- Accuratezza del posizionamento dell'APS < 0.2 mm
- Raggio isocentrico meccanico < 0.3 mm
- Accuratezza del posizionamento del casco < 0.1 mm
- Timer del trattamento < 0.5 %

In realtà, per evitare una sottostima dell'incertezza totale del sistema bisogna tener conto anche di altri fattori, che possono non dipendere direttamente dal sistema descritto, come la risoluzione delle immagini di radiodiagnostica utilizzate durante la pianificazione del trattamento per la localizzazione della massa da irradiare. Da uno studio condotto dall' AAPM⁵ è emerso che, da un'attenta valutazione di tutti i possibili fattori di incertezza coinvolti, l'accuratezza totale del sistema è determinata da due distinti contributi: accuratezza di dose e accuratezza di posizionamento [12]. Il primo è

⁵ American Association of Physicists in Medicine.

legato maggiormente a fattori fisici, dovuti al decadimento delle sorgente, all'incertezza del tempo di trattamento e al calcolo di dose utilizzato dal software di gestione, il secondo è rappresentato fondamentalmente da imprecisioni geometriche. Sono stati stimati i seguenti valori totali di accuratezza relativamente ai due contributi:

- Incertezza totale per il posizionamento → 2.4 mm
- Incertezza totale per la dose assorbita → 3 %

I valori ottenuti sono molto simili a quelli applicati per misure di dosimetria in radioterapia con fasci esterni, tratti dal rapporto N° 277 dell'IAEA⁶.

3.4.2 Principio di funzionamento

L'idea che sta dietro al principio di funzionamento della Gamma Knife® è tanto semplice quanto efficace: 201 fasci di raggi gamma, provenienti da altrettante sorgenti di ⁶⁰Co disposte sulla superficie di una semisfera, si intersecano in unico punto focale, l'isocentro, nell'intorno del quale viene rilasciata un'energia risultante dalla somma dell'energia trasportata da ognuno di essi. Ogni singolo fascio contribuisce in minima parte lungo il suo percorso prima di arrivare all'isocentro, poiché l'energia che trasporta risulta circa la 201-esima parte di quella che verrà successivamente rilasciata al target, avendo così un minimo impatto sui tessuti sani circostanti, e un effetto rilevante solo sul volume di interesse (Figura 3.8).

Inoltre, la dose viene conformata al target con elevata precisione, grazie alla possibilità di poter combinare più collimatori di diverso diametro (tra quelli a disposizione), per adattare il trattamento quanto più possibile anche a masse tumorali

⁶ Agenzia Internazionale dell'Energia Atomica.

dalle forme irregolari.

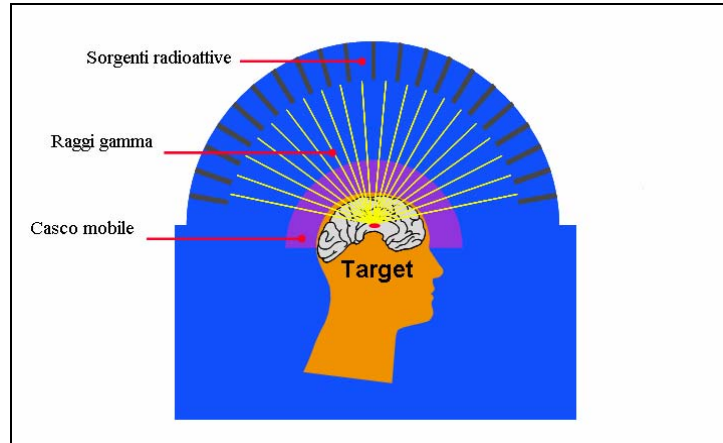


Figura 3.8: Schema del principio di funzionamento del Gamma Knife®. Questo semplice immagine mostra l'idea di base che sta dietro l'utilizzo di fasci focalizzati di particelle ionizzanti.

L'attività complessiva delle sorgenti di 5119 Ci, al momento dell'installazione, dà oggi un rateo di dose all'isocentro di circa 3 Gy/min⁷.

Il ^{60}Co è un elemento instabile creato artificialmente per esposizione di ^{59}Co ai neutroni uscenti da un reattore nucleare. Esso decade β^- verso due stati eccitati del ^{60}Ni , emettendo 2 β^- -elettroni di energia 0.313 MeV e 1.486 MeV, con probabilità rispettivamente del 99.8% e 0.12%:



Lo stato eccitato ad energia maggiore del ^{60}Ni decade gamma verso lo stato ad energia minore con probabilità del 99.8% (stato che si può trovare anche dall'altro decadimento β^- a minore probabilità), e a sua volta quest'ultimo decade gamma verso lo stato fondamentale, con probabilità massima (Figura 3.9). Osservando le probabilità in

⁷ I dati sull'attività sono periodicamente aggiornati a causa del decadimento radioattivo delle sorgenti.

gioco, è lecito considerare, con buona approssimazione, solo l'emissione del β -elettrone a 0.313 MeV, con la conseguente emissione “in cascata” dei due raggi gamma con energie rispettivamente di 1.17 MeV (E_1) e 1.33 MeV (E_2).

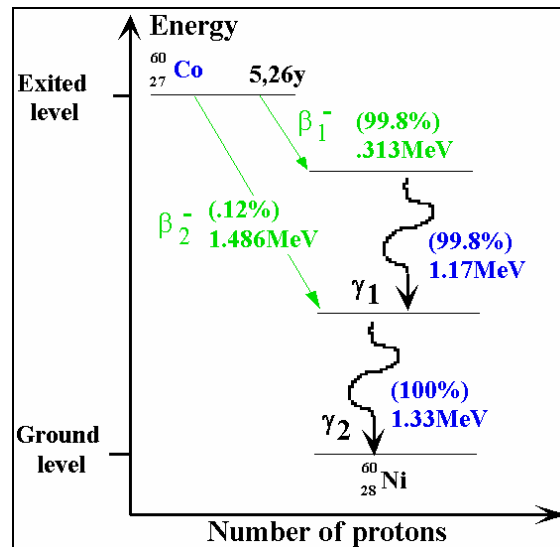


Figura 3.9: Schema di decadimento β^- del ^{60}Co e del decadimento gamma del ^{60}Ni , prodotto a seguito del primo decadimento.

C'è inoltre un'altra considerazione da fare. Elettroni emessi con i valori suddetti di energia, ammesso che non vengano fermati dal cobalto stesso della sorgente, sicuramente sarebbero frenati in modo rilevante dagli elementi posti prima del canale di collimazione, perdendo alla fine la restante energia residua in aria. Di conseguenza, un sistema radiante siffatto si può considerare a tutti gli effetti come un emettitore di raggi gamma monoenergetici, con energie E_1 ed E_2 equiprobabili.

La radiocirurgia stereotassica con Gamma Knife® rappresenta tuttora una delle metodiche più affidabili utilizzate per la cura di patologie cerebrali, dove è fondamentale, essendo il cervello uno tra gli organi più delicati del corpo umano,

colpire la massa malata con altissima precisione e risparmiare quanto più possibile non solo i tessuti sani ad essa contigui, ma anche quelli più periferici inevitabilmente attraversati dalla radiazione incidente. Basta fare un semplice esempio per comprendere come la metodica soddisfi, in linea di principio, i presupposti voluti.

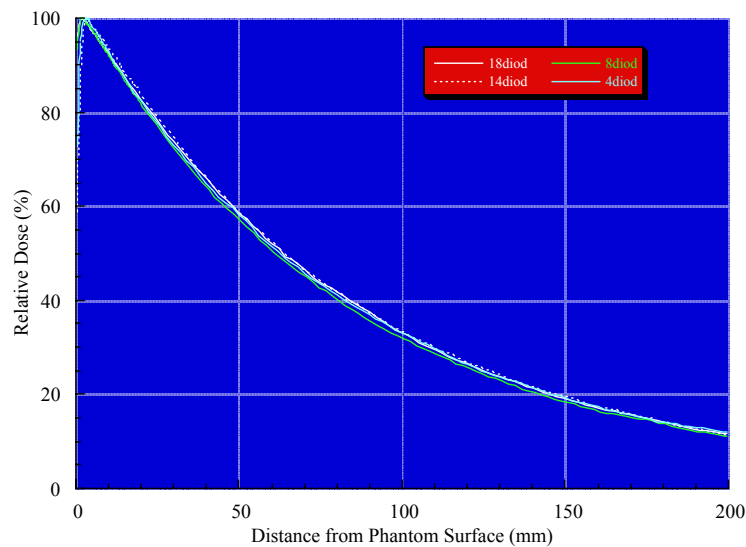


Figura 3.10: Curva della dose assorbita in funzione della distanza dalla superficie del fantoccio per i 4 collimatori da 18, 14, 8 e 4 mm, per un singolo fascio. Si nota intanto che l'andamento è identico per tutti i collimatori considerati, e che l'andamento della curva è esattamente quello che ci si aspetta nel caso di fasci di fotoni.

Se si osserva l'andamento della curva di attenuazione per un singolo fascio di fotoni da ^{60}Co incidente su un fantoccio di materiale tessuto-equivalente o, meglio ancora, la dose relativa in funzione dello spessore di tessuto attraversato (Figura 3.10), si vede che la dose assorbita all'isocentro posto, ad esempio, al centro di un fantoccio sferico di 80 mm di raggio, è circa il 40% della dose massima rilasciata a qualche mm dal bordo esterno della sfera, dopo la regione di build-up (§ 2.2.3).

Se, per esempio, si vuole irradiare un target posto al centro di tale sfera (con cui,

quindi, si deve fare coincidere l'isocentro del sistema), somministrando ad esso una dose di 50 Gy⁸, questo significa, per quanto detto sopra, che il contributo di un singolo fascio all'isocentro considerato è circa: $(50/201) \text{ Gy} = 0.249 \text{ Gy}$. Quindi, relativamente ad un singolo fascio, la dose massima, rilasciata sulla superficie, risulta: $(0.249/0.40) \text{ Gy} = 0.622 \text{ Gy}$, pari all' 1% circa della dose al target. Questo discorso è valido, in prima approssimazione, anche relativamente al caso di un trattamento reale: se consideriamo tutti i 201 fasci aperti, nella regione di spazio dove i fasci radianti non si incrociano (cioè ovunque tranne che nel target posto all'isocentro) viene rilasciato ai tessuti sani un quantitativo di dose irrilevante rispetto a quello somministrato al target. Siamo certamente in una situazione ideale, ma anche volendo considerare fenomeni di diffusione o quant'altro possa portare un contributo aggiuntivo di dose, si può affermare con certezza che i tessuti sani periferici ricevono, in generale, una dose più di un ordine di grandezza inferiore a quella della lesione da trattare. Questo è un ottimo risultato se si pensa che nella radioterapia convenzionale i tessuti sani (specie quelli in superficie) possono arrivare a ricevere un quantitativo di dose pari al 20% di quella assorbita nel volume di interesse.

Diverso è il discorso per i tessuti sani contigui alla massa colpita per i quali, come si vedrà più avanti, la situazione diventa più delicata, e le dosi da essi assorbite possono risultare più elevate.

Un sistema di questo tipo non potrebbe funzionare correttamente se non fosse gestito, sia da un punto di vista funzionale sia da un punto di vista fisico, da un software

⁸ Valore indicativo di dose, ma coerente con i valori mediamente utilizzati per un generico trattamento con Gamma Knife®.

dedicato, che rappresenta di fatto il cuore di tutto il sistema: il *Leksell GammaPlan®*. Di questo e degli algoritmi in esso implementati per il calcolo delle grandezze fisiche coinvolte, si parlerà nel prossimo paragrafo.

3.4.3 Leksell GammaPlan®

Leksell GammaPlan® è un sistema computerizzato integrato dedicato alla pianificazione e all'esecuzione della radiocirurgia stereotassica con Gamma Knife®. La piattaforma hardware da esso utilizzata è una Unix workstation Hewlett-Packard (HP). Il sistema importa immagini digitali della testa dei pazienti, ottenute mediante radiodiagnostica TC, RM⁹ o angiografie digitali [13]. Queste immagini vengono proiettate con precisione e presentate in modo bi- o tri-dimensionale per fornire informazioni geometriche dettagliate in fase di pianificazione del trattamento.

Le immagini tomografiche servono ad identificare la corretta posizione del volume da irradiare o di eventuali parti sane radiosensibili da dover salvaguardare. Per introdurre all'interno del software un sistema di coordinate spaziali coerente che permetta una localizzazione tridimensionale corretta, è necessario utilizzare il casco stereotassico (§ 3.4.1), già fissato alla testa, insieme ad una struttura aggiuntiva in plastica provvista di indicatori radiopachi¹⁰, chiamata localizzatore (Figura 3.12). Una volta eseguita la TC, si avrà a disposizione una serie di immagini visualizzabili in diversi piani (o fette), la cui distanza dipende dalla risoluzione che caratterizza lo

⁹ TC ed RM, rispettivamente tomografia computerizzata e risonanza magnetica, rappresentano oggi due fra le tecniche di radiodiagnostica maggiormente utilizzate in campo medico.

¹⁰ Per radiopaco si intende qualsiasi materiale opaco alla radiazione X, che su un'immagine tomografica da TAC appare come una macchia bianca.

strumento di diagnostica utilizzato.

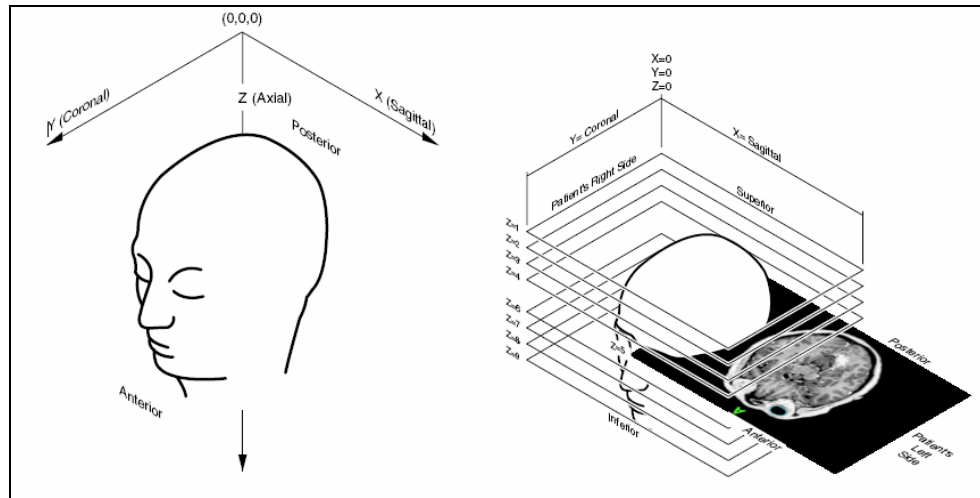


Figura 3.11: Visualizzazione dei piani di esplorazione delle immagini ottenute con radiodiagnostica. Sulla destra vi è un esempio di una fetta ottenuta sul piano assiale.

Le immagini ottenute possono essere esplorate lungo tre piani perpendicolari, che consentono di definire univocamente, in anatomia umana, la posizione di qualunque parte del corpo e indicati con questi nomi: *assiale*, *coronale* e *sagittale*. Il piano assiale è un piano orizzontale che divide il corpo in posizione superiore e inferiore. Il piano coronale attraversa il corpo nella sua lunghezza e lo divide in porzione anteriore e posteriore. Il piano sagittale attraversa anch'esso il corpo in verticale, dividendolo in parte destra e sinistra (Figura 3.11).

Sovrapponendo manualmente il “marker” del software sulla macchia dell'indicatore radiopaco posto sul casco e visibile dall'immagine TC, si ottiene il riferimento coerente, chiamato *sistema di coordinate stereotassiche di Leksell (X,Y,Z)* (Figura 3.12).

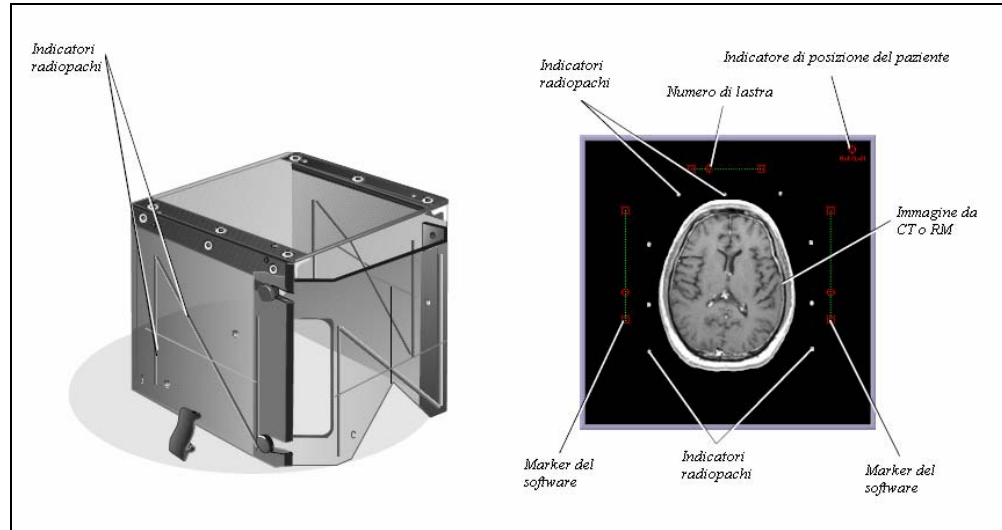


Figura 3.12: Sistema di riferimento stereotassico di Leksell. La figura a sinistra ritrae la struttura aggiuntiva provvista degli indicatori radiopachi. Sulla destra è rappresentata un'immagine TC dove sono ben visibili gli indicatori radiopachi (in bianco) e i marker del software (in rosso), i quali saranno sovrapposti manualmente sugli indicatori al fine di ottenere il sistema coerente di Leksell.

Per il corretto calcolo della dose da parte di GammaPlan®, è necessario inserire un' ultima essenziale informazione: le dimensioni della testa. Per misurare le distanze tra il centro del sistema di coordinate stereotassico e il limite esterno del cranio, si fissa sul casco stereotassico una sfera cava trasparente in perspex, forata sulla sua superficie in 24 punti predeterminati. Servendosi di una asta graduata si determina la distanza tra la superficie di tale sfera e la superficie esterna della testa, in corrispondenza dei 24 punti. Tali valori vengono inseriti nel software che, per interpolazione, aggiunge a quelli misurati altri 9 punti¹¹: con questi valori GammaPlan® è capace di costruire un modello tridimensionale della scatola cranica che, per verifica dell'accuratezza dell'operazione

¹¹ non determinati sperimentalmente a causa della loro scomoda posizione.

eseguita, deve sovrapporsi all'immagine ottenuta dalla TC (Figura 3.13).

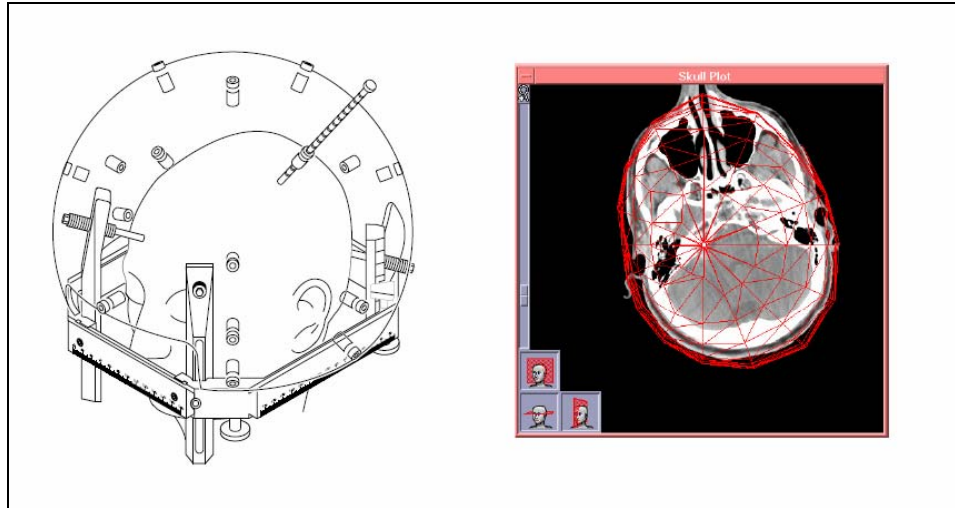


Figura 3.13: Determinazione delle dimensioni della scatola cranica. A sinistra è raffigurato la sfera cava forata, con la sonda di misura inserita in uno dei buchi. L'immagine a destra rappresenta la verifica della sovrapposizione tra il modello del cranio visualizzato da GammaPlan® successivamente alla sua misura (in rosso) e una fetta di un'immagine TC.

Una volta ottenute queste informazioni, si può procedere alla definizione del piano di trattamento, la cui descrizione esula dal contesto del seguente lavoro. E' interessante, invece, studiare gli algoritmi utilizzati da GammaPlan® per il calcolo della distribuzione di dose assorbita, in modo da comprendere più profondamente il funzionamento e i limiti della Gamma Knife® da un punto di vista fisico.

Algoritmi matematici di Leksell GammaPlan®

GammaPlan® è un *sistema di pianificazione dei trattamenti (TPS)* che permette all'utilizzatore di simulare accuratamente sessioni di trattamento, attraverso l'utilizzo di algoritmi matematici per il calcolo attendibile e rapido della distribuzione di dose.

Il software fa uso di due sistemi di riferimento correlati, il *sistema del fuoco*, con origine all'isocentro (dove focalizzano tutti i fasci) e indicato con $(P, Q, R)^{12}$, e il *sistema di coordinate stereotassiche*, descritto in precedenza, con origine nell'angolo posteriore/superiore/destro del casco stereotassico e indicato con (X_f, Y_f, Z_f) . Il casco è costruito in modo tale che il suo centro ha coordinate: $(X_f, Y_f, Z_f) = (100, 100, 100)$, espresse in mm [17].

Per il calcolo della dose assorbita in un determinato punto all'interno dello spazio tridimensionale stereotassico, l'algoritmo calcola la dose totale ricevuta in quel punto da tutte le sorgenti non “pluggate” (ovvero da tutte le sorgenti non otturate). L'attenuazione di ogni singolo fascio in funzione dello spessore attraversato è calcolata da GammaPlan® dopo aver introdotto all'interno di esso le informazioni geometriche relative alla forma e alle dimensioni della scatola cranica (Figura 3.13).

Alcune delle equazioni utilizzate nel calcolo sono semi-empiriche, per cui è necessaria la misura diretta di certe grandezze per ottenere informazioni sulla distribuzione di dose. Per semplificare i calcoli, il TPS utilizza l'assunzione che tutte le “unità elementari”, come sono state definite in precedenza (§ 3.4.1), sono identiche tra loro: basta allora eseguire i calcoli e le misure relative ad un singolo fascio ed estendere i risultati a tutti gli altri, ottenendo la dose puntuale totale come sovrapposizione della dose di ogni singolo fascio.

In particolare, la casa costruttrice fornisce (ed inserisce all'interno del programma di calcolo) la misura della distribuzione trasversale di dose all'isocentro (cioè ad una

¹² R coincide con l'asse centrale della macchina, ovvero con l'asse congiungente l'isocentro con il centro della semisfera contenente le 201 sorgenti radioattive.

distanza dal centro della sorgente pari a 401 mm), per un singolo fascio attenuato in 80 mm di acqua. In questo modo GammaPlan® conosce la dose assorbita nei punti appartenenti ad un piano passante per l'isocentro e perpendicolare all'asse del fascio, nel caso in cui l'isocentro coincida proprio con il centro di un fantoccio sferico acqua-equivalente di 80 mm di raggio, ed esprime questa quantità come funzione della distanza radiale d dal fuoco, $P(d)$ ¹³.

Dapprima viene calcolato il contributo di dose $D_i(d, dz)$ al punto $P \equiv (X_{ip}, Y_{ip}, Z_{ip})$ dalla i -esima sorgente (Figura 3.14):

$$D_i(d, dz) = \frac{D_{fi}}{\sum_{i=1}^N D_{fi}} \left[\frac{d_{f-s}}{d_{f-s} - dz} \right]^2 e^{\mu dz P(d)} \quad (3.3)$$

dove:

- dz è la distanza, lungo l'asse del fascio, dal fuoco (isocentro) all'intersezione con la retta perpendicolare al punto P ;
- D_{fi} è il contributo *relativo* della sorgente i alla dose totale nell'isocentro. Viene assunto uguale ad 1 il valore di dose assorbita alla profondità di 10 mm in un fantoccio acqua-equivalente e con l'isocentro ad una profondità di 80 mm;
- d_{f-s} è la distanza fuoco-sorgente, ovviamente costante e pari a 401 mm;
- μ è il coefficiente di attenuazione lineare (§ 1.1.7), uguale a 0.0063 mm^{-1} , calcolato nel caso di un fascio di fotoni con energia pari a 1.25 MeV incidente

¹³ Per ottenere una maggiore accuratezza nel memorizzare all'interno del programma i dati sperimentali (necessariamente conservati in forma di sequenza discreta di numeri), i programmatori di GammaPlan® hanno utilizzato un metodo che, piuttosto di considerare una costante spaziatura della distanza d in corrispondenza della quale memorizzare il valore $P(d)$, utilizza una costante spaziatura di $P(d)$ stesso, così da avere una buona accuratezza anche nelle zone ad alto gradiente di dose.

su materiale tessuto-equivalente¹⁴;

- $P(d)$ è la dose trasversale a distanza d dal fuoco, precedentemente definita;
- N rappresenta il numero di sorgenti non otturate e può quindi assumere un valore massimo pari a 201, quando nessun “plug” viene utilizzato.

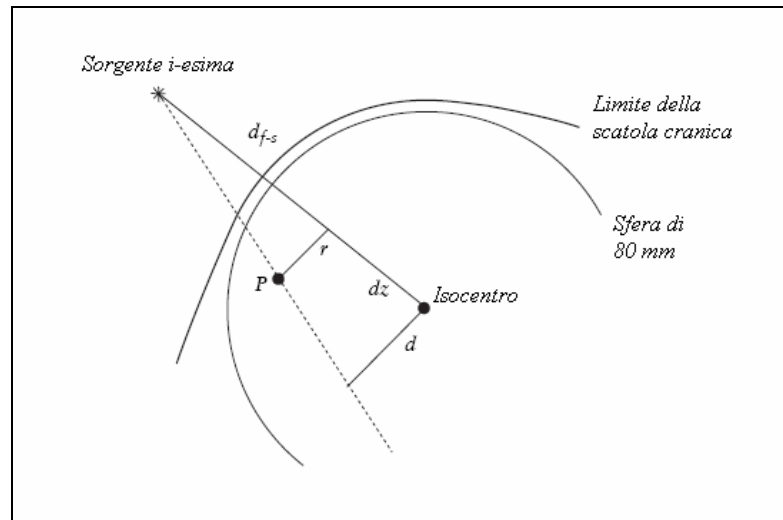


Figura 3.14: Rappresentazione delle grandezze geometriche utilizzate da GammaPlan® per il calcolo della distribuzione di dose.

Nella formula (3.3), una volta noti dz e D_{fi} , la dose nel punto P , D_i , è univocamente determinata e si può così ottenere il valore totale di dose nel punto, conoscendo i contributi di ogni i -esima sorgente attiva.

A questo punto resta da vedere come si definisce quantitativamente il contributo relativo D_{fi} alla dose totale nel punto. Questo è dato da :

¹⁴ E' da notare che GammaPlan®, per semplicità di calcolo, assume che l'energia dei fotoni è uguale alla media delle energie dei due gamma di decadimento (§ 3.4.2):

$$\bar{E}_\gamma = (E_1 + E_2) / 2 = (1.17 + 1.33) MeV / 2 = 1.25 MeV$$

$$D_{fi} = \left[\frac{d_{f-s} - 70}{d_{f-s}} \right]^2 e^{\mu(d_{e-r} - d_{f-ei})} \quad (3.4)$$

dove d_{e-r} è la distanza tra il punto di entrata del fascio nella scatola cranica, A_i , e il punto di riferimento, B_i , posto per definizione a 10 mm di profondità di un fantoccio acqua-equivalente con isocentro a 80 mm di profondità, e d_{f-ei} è la distanza tra il fuoco e il punto A_i [13].

Ciò che resta ancora da conoscere è proprio il punto di intersezione tra l'asse dell'i-esimo fascio e il limite esterno della scatola cranica. A tal riguardo, l'unica cosa che si conosce con precisione sono i 24 punti di misura del cranio, ottenuti sperimentalmente con la procedura suddetta (Figura 3.13), che ovviamente non coincideranno in generale con i punti A_i . Per una loro localizzazione il TPS esegue una doppia interpolazione tramite una cubica, con la seguente procedura (Figura 3.15):

- 1) calcola la direzione a partire dal fuoco, lungo la quale si trova il punto di intersezione A_i ;
- 2) individua i 4 punti di misura (M_1 , M_2 , M_3 e M_4) della scatola cranica più vicini ad A_i ;
- 3) effettua la prima interpolazione cubica tra M_1 e M_3 , e tra M_2 e M_4 , con cui trova i punti M_{1-3} ed M_{2-4} ;
- 4) effettua la seconda interpolazione cubica tra M_{1-3} e M_{2-4} , con cui ottiene finalmente A_i .

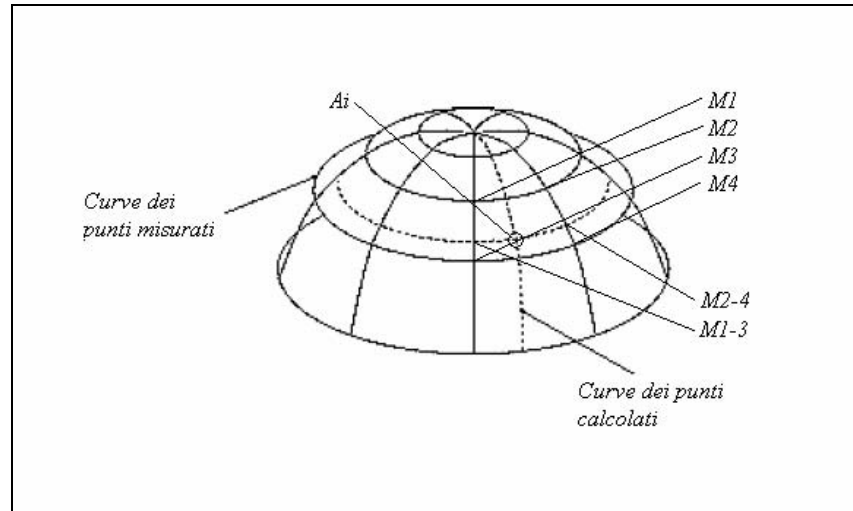


Figura 3.15: Metodo utilizzato da GammaPlan® per la localizzazione dei punti di intersezione dell' i-esimo fascio con la superficie della scatola cranica.

Quanto detto fino ad ora serve al programma di calcolo per il calcolo della distribuzione della dose nello spazio nel caso di un singolo “shot”¹⁵, cioè nel caso in cui si irradia tenendo fisso il fantoccio in un certo punto del sistema stereotassico e per un certo tempo. Si otterrebbe in questo modo il rilascio di dose pressoché costante in un volume in cui si incrociano tutti i fasci radianti i quali, avendo una sezione fissata e uguale per tutti (18, 14, 8 o 4 mm), determinerebbero una forma di tale volume assimilabile ad un ellissoide (in prima approssimazione può essere considerato una sfera), con curve di isodose (§ 2.5) di forma circolare. Poiché lo scopo della radiocirurgia con Gamma Knife® è proprio la conformazione di una distribuzione di dose costante a volumi di forma irregolare (tale è generalmente la forma delle lesioni da trattare), la tecnica prevede la composizione di più “shot” con diverso peso in modo tale

¹⁵ “shot” sta, letteralmente, per “sparo”. Esso rappresenta infatti una singola sessione di irraggiamento in una fissata posizione del sistema.

da determinare la forma finale della distribuzione di dose quanto più simile alla forma del target, con curve di isodose che conformano i contorni delle sezioni del volume bersaglio. In definitiva, per calcolare la dose finale in un punto P , il TPS utilizza questa formula:

$$D(P) = N_D \sum_{j=1}^n W_i \Phi_i(P) \quad (3.5)$$

dove $D(P)$ è la dose assoluta nel punto P (in Gy), N_D è il fattore di normalizzazione per la dose assoluta (in Gy)¹⁶, W_i è il fattore di peso relativo allo shot i -esimo, $\Phi_i(P)$ è la distribuzione spaziale (adimensionale) relativa allo stesso shot nel punto P , ed n il numero totale di shot utilizzati.

A questo punto, per calcolare l'esatto valore di dose assoluta, il TPS deve tener conto dell'attività delle sorgenti di ^{60}Co e del tempo di irraggiamento per ogni singolo shot. Il calcolo viene eseguito rispetto al punto di normalizzazione $N.P.$:

$$D(N.P.) = \sum_{j=1}^n T_i \dot{D}_i(N.P.) \quad (3.6)$$

dove T_i è il tempo di irradiazione dello shot i -esimo espresso in minuti e $\dot{D}_i(N.P.)$ è il rateo di dose [13].

La distribuzione spaziale di dose è descritta da una matrice tridimensionale di $31 \times 31 \times 31$ elementi: graficamente rappresenta un cubo diviso a sua volta in voxel cubici, ai cui vertici viene dato il valore di dose. Tale cubo deve avere uno spigolo sufficientemente grande da contenere il target da irradiare e tutti gli shot utilizzati per conformarlo; la sua dimensione può essere variata agendo sulla lunghezza dello spigolo

¹⁶ Il fattore N_D è calcolato in un punto, detto di normalizzazione, stabilito precedentemente dall'utilizzatore.

del voxel, indicato nel TPS con il nome di *grid-size*. I 29791 valori di dose ai vertici dei voxel rappresentano l'output che può essere prelevato da GammaPlan® dopo la pianificazione di un trattamento [17].

Utilizzando i dati numerici così ottenuti e analizzandoli con programmi creati in ambiente MATLAB®, si è eseguita un'analisi della distribuzione di dose calcolata da GammaPlan® su vari piani, per un confronto con i risultati delle simulazioni Monte Carlo (§ 4) e con i dati sperimentali (§ 5). Questa procedura permette di effettuare una validazione del TPS in condizioni standard e non. Inoltre consente anche di valutare quanto incidono sul calcolo della distribuzione spaziale di dose le approssimazioni utilizzate nell'algoritmo appena descritto. Ad esempio, il fatto che il TPS assimili la testa ad un volume costituito essenzialmente da acqua potrebbe portare a stime della dose non del tutto corrette, poiché non vengono considerate le differenze di densità che caratterizzano la testa, costituita al suo interno da parti ossee (come la superficie esterna della scatola cranica) e da cavità riempite di aria (come ad esempio le cavità nasali).

4. Simulazione Monte Carlo della Gamma Knife[®] con il codice Geant4

In questo capitolo viene descritta l'applicazione “GammaKnifeRS”, che simula il funzionamento e i processi fisici coinvolti nelle tecniche di Radiocirurgia Stereotassica con Gamma Knife[®]. Il programma è stato sviluppato tramite il codice di simulazione “Geant4”, di cui si farà una breve descrizione insieme ad alcuni cenni sui metodi Monte Carlo.

Introduzione

In fisica, come in svariati campi della ricerca, spesso sorge la necessità di conoscere a priori quali siano le conseguenze più probabili di alcune azioni. A volte è possibile ridurre le situazioni in esame ad un modello deterministico, basato su funzioni analitiche, in grado di illustrare i rapporti esistenti tra le variabili in gioco. In altri casi una tale operazione non è possibile perché, ad esempio, alcune delle variabili non sono sotto il nostro controllo, oppure perché l'apparato sperimentale necessario per la ricerca in questione risulta troppo complesso o costoso. La simulazione è una tecnica nata proprio per andare incontro a questo genere di esigenze.

Con il termine “simulazione” ci si riferisce ad una tecnica che ricerca le condizioni ambientali nelle quali un'azione dovrebbe essere effettuata e che, all'interno

di tale riproduzione, ci permette di condurre degli “esperimenti”. Si deve allo sviluppo della fisica nucleare degli anni '30 e '40, la nascita e lo sviluppo del metodo *Monte Carlo*, strumento tuttora utilizzato in questo stesso campo e, data la sua estrema flessibilità, esteso ai più svariati campi di applicazione. Con l'aumentare delle conoscenze in campo fisico, è sorta l'esigenza di creare codici di simulazione basati su questo metodo, e che fossero ottimizzati per ricerche nei diversi ambiti della fisica. Sono nati così numerosi codici, tra i quali *Geant*, inizialmente concepito per simulazioni di esperimenti alle alte energie, ed oggi utilizzato anche al di fuori di questo campo, per applicazioni in campo medico, biologico e spaziale.

In questo lavoro di tesi è stata utilizzata l'ultima versione del codice, *Geant4*, con il quale è stata sviluppata un'applicazione, chiamata “*GammaKnifeRS*”¹, in grado di simulare il sistema di irraggiamento e di collimazione di fasci gamma utilizzato per la Radiocirurgia Stereotassica con Gamma Knife®.

4.1 Il metodo Monte Carlo

Il metodo Monte Carlo fa parte della famiglia dei metodi statistici non parametrici. Il suo nome fu coniato da J. Von Neumann e S. Ulam mentre lavoravano, durante la II guerra mondiale, al progetto Manhattan presso il centro di ricerche nucleari Los Alamos, in New Mexico. Il nome “Monte Carlo” deriva dal celebre Casinò sito nel principato di Monaco, a cui essi si ispirarono per il carattere aleatorio che contraddistingue sia i giochi di sorte che lo strumento statistico in questione. Von

¹ che sta per *Radiocirurgia Stereotassica con Gamma Knife®*.

Newmann e Ulam utilizzarono sequenze di numeri casuali per generare i parametri delle equazioni che descrivevano la dinamica delle esplosioni nucleari. In tal modo era possibile ottenere le soluzioni delle equazioni senza dover inferire i parametri da dati sperimentali, per mezzo di numerosi esperimenti di complicata realizzazione.

Dare una definizione del metodo Monte Carlo coerente con tutti i riferimenti della letteratura risulta un'operazione dall'esito improbabile. Si potrebbe dire che tale metodo consiste nel cercare la soluzione di un problema, rappresentandola quale parametro di una ipotetica popolazione e nello stimare tale parametro tramite l'esame di un campione della popolazione ottenuto mediante sequenze di numeri casuali.

Il nucleo della costruzione di un modello di simulazione Monte Carlo consiste nello stabilire la distribuzione di probabilità delle variabili di *ingresso* e, successivamente, nel fissare una corrispondenza tra tali variabili e i valori in *uscita*. In grandi linee, la procedura seguita in tale tipo di simulazioni può essere schematizzata in questi punti:

1. estrazione di un numero casuale;
2. determinazione della variabile in ingresso sulla base del numero estratto;
3. calcolo del valore della variabile in uscita sulla base dei valori assunti dai dati in ingresso e delle relazioni matematiche che sussistono tra di essi;
4. ripetizione dei primi tre punti per un numero prestabilito di volte;
5. confronto dei risultati ottenuti al fine di stabilire quale combinazione di input consente di raggiungere gli obiettivi cercati.

La casualità con cui vengono generati tali numeri è proprio il punto più delicato di tale metodo, che a volte ne può rappresentare il limite. Se si utilizzasse, ad esempio, un dado, l'imprevedibilità della faccia ottenuta garantirebbe il suo carattere casuale, ma sappiamo bene che un calcolatore non è assolutamente in grado, per come è progettato, di generare eventi rigorosamente casuali, ma ha sempre bisogno di un algoritmo che gli dia precise istruzioni. Il problema diventa, quindi, trovare un buon algoritmo in grado di generare sequenze inevitabilmente deterministiche che abbiano, però, proprietà simili ad una sequenza casuale. Abbiamo appena enunciato uno dei più importanti concetti che stanno alla base del metodo Monte Carlo. Più precisamente: una sequenza di numeri *pseudo-casuali* (o *quasi casuali*) è una sequenza deterministica di numeri appartenenti ad un certo intervallo, che hanno le stesse proprietà statistiche rilevanti di una sequenza casuale di numeri. E' chiaro, quindi, che ogni nuovo numero della successione è determinato univocamente dal suo predecessore e, in prima istanza, dal valore iniziale di tale successione, che prende il nome di *seme* (o *seed*).

Ogni successione generata da un tale algoritmo non può essere, per come è definita, infinitamente diversa, ma prima o poi inizierà a ripetersi: il numero di eventi generati in corrispondenza del quale avviene la ripetizione della successione è detto *periodo*, e può essere considerato una misura della bontà del generatore di numeri casuali utilizzato.

4.2 Il codice di simulazione Geant4

Gli sviluppi della ricerca in fisica hanno spinto verso una diffusione sempre più

ampia delle tecniche Monte Carlo, poiché spesso le dimensioni e la complessità degli esperimenti di fisica nucleare, rendono sempre più difficile la realizzazione pratica di alcuni apparati sperimentali o, quantomeno, costringono a stretti margini di errore nella progettazione di componenti sperimentali. Questa potente metodica permette di valutare in anticipo i probabili esiti di certi esperimenti, permettendo un rischio minore in fase di pianificazione sperimentale con una conseguente ottimizzazione dei tempi e dei costi. Ultimamente, l'utilizzo di queste metodiche è stato esteso ad applicazioni della fisica alla medicina consentendo una verifica e, in certi casi, lo studio dei limiti dei sistemi di pianificazione dei trattamenti (TPS) utilizzati in radioterapia.

Gli studi sulla fisica delle alte energia hanno dato un nuovo impulso allo sviluppo delle tecniche Monte Carlo; non a caso, il codice di simulazione Geant è stato creato, nel 1974, al CERN di Ginevra (European Organization for Nuclear Research). L'intento era realizzare uno strumento che permettesse di simulare con l'uso dei calcolatori il passaggio di particelle elementari ad alta energia attraverso la materia, ma la prima versione del codice consentiva il trasporto solo di un piccolo numero di particelle attraverso volumi e rivelatori dalla semplice geometria. Nel 1982 nasce Geant3, realizzato interamente in linguaggio Fortran: la caratteristica di questo linguaggio implica spesso un' appesantimento del codice dovuto alla presenza di un numero troppo elevato di linee, strettamente legate tra di loro e di difficile comprensione. Ulteriori passi avanti vengono fatti negli anni successivi, con un miglioramento della fisica implementata ed un potenziamento del pacchetto geometrico. Il salto di qualità viene compiuto nel 1998, anno in cui esce una versione del codice completamente nuova rispetto alle precedenti, la versione *Geant4*. Questa utilizza come linguaggio base di

programmazione il C++, grazie al quale si possono sfruttare tutte le potenzialità della tecnologia orientata ad oggetti (object-oriented), ovvero una maggiore chiarezza delle implementazioni fisiche e la possibilità che più sviluppatori lavorino in parallelo a diversi settori del progetto, senza interferenze reciproche.

E' da sottolineare che questo codice è stato realizzato grazie alla collaborazione di un centinaio di scienziati provenienti da più di 40 istituti europei, americani, canadesi, russi e giapponesi.

4.2.1 La struttura di Geant4

Come ogni buon codice di simulazione Monte Carlo, Geant4 offre all'utilizzatore numerose funzionalità che si possono riassumere come segue:

- permette di definire i parametri caratterizzanti l'apparato sperimentale: geometria del sistema, materiali costituenti e processi fisici di interazione;
- permette di calcolare e tracciare la traiettoria delle particelle all'interno della materia, anche in presenza di eventuali campi elettromagnetici;
- permette di simulare uno o più rivelatori sensibili e di definirne la risposta;
- fornisce efficaci strumenti di visualizzazione tridimensionale dell'apparato sperimentale simulato e delle tracce di tutte le particelle definite.

Dispone inoltre di parecchi modelli fisici per la descrizione dei più svariati processi di interazione, in un ampio intervallo di energie: dai fotoni ottici fino alla scala dei PeV, per le interazioni elettromagnetiche, e dai neutroni termici alle scala dei TeV, per interazioni adroniche [21]. Ciò che lo contraddistingue da molti altri codici progettati per analoghi scopi è la sua struttura modulare, composta da unità logiche

indipendenti ben definite, rappresentate da categorie. Ogni categoria è responsabile di un aspetto specifico della simulazione, in modo da garantire un'evoluzione ed uno sviluppo di ogni singola unità indipendentemente dalle altre, in un'ottica iterativa e incrementale.

4.2.2 Le principali categorie di Geant4

Di seguito verranno descritte brevemente le funzioni delle principali categorie (o classi) di Geant4 e ciò che è possibile sviluppare all'interno di una simulazione per mezzo di ognuna di esse [19] [25].

Geometria

La classe *G4Geometry* offre la possibilità di descrivere l'apparato sperimentale con elevata accuratezza, permettendo la definizione di struttura, forma, dimensione e materiali che costituiscono ogni elemento geometrico. I volumi non possono essere definiti se prima non si sono fissate le dimensioni di uno spazio virtuale, che per Geant4 rappresenta il volume fuori dal quale non esiste nulla di definibile, chiamato *volume mondo* (*world volume*). Ogni elemento geometrico in esso contenuto ha bisogno di essere definito su tre livelli:

volume solido, che contiene informazioni sulla forma e sulle dimensioni;

volume logico, a cui si riferiscono proprietà qualitative quali il materiale, la presenza in esso di un eventuale campo elettromagnetico e la sensibilità, che gli attribuisce la funzione di rivelatore;

volume fisico, con il quale si specifica la posizione all'interno della configurazione sperimentale, intendendo con questa le coordinate del suo centro e

la matrice di rotazione;

Materiali

Con la classe *G4Material* è possibile inserire una vasta gamma di materiali, a partire da semplici elementi fino ad arrivare a materiali composti, potendo definire per essi proprietà quali, ad esempio, la densità, la quantità percentuale in peso dei singoli elementi, la temperatura, la pressione e altro.

Particelle

La classe *G4Particle* consente la definizione di tutti i tipi di particelle fino ad adesso conosciute, a partire dalle loro caratteristiche fondamentali quali, ad esempio, la massa, la carica, lo spin, etc.

Rivelatore

Con la categoria *G4Hit* si è in grado di ottenere informazioni relative a diverse grandezze quali l'energia depositata, l'energia cinetica, il momento, la dose assorbita, etc, utilizzando informazioni fornite da altre classi.

Geometria di lettura

La classe *G4ReadoutGeometry* è indispensabile quando si desidera una certa distribuzione spaziale delle informazioni ottenute tramite il rivelatore sensibile. Essa permette, infatti, di costruire all'interno del volume sensibile una sottostruttura virtuale caratterizzata da un insieme di volumi di forma e dimensioni determinate, fornendo così un'acquisizione più dettagliata dei dati in uscita.

Eventi

La classe *G4Event* gestisce ogni singolo evento, dove con esso si intende

l'insieme dei processi di interazione, a partire dalla generazione del primo evento, detto *evento primario*, e fino a quando tutte le particelle secondarie create non si sono fermate.

Evento primario

La categoria *G4PrimaryGeneratorAction* viene richiamata ogni volta che ha termine un evento e ne deve susseguire un altro. Essa si occupa della definizione delle caratteristiche dell'evento primario, ovvero la posizione, la direzione, l'energia ed altro. All'interno di questa classe è cruciale trovare la più corretta modalità di generazione casuale dei parametri suddetti (quando è necessario), al fine di simulare quanto meglio il caso reale.

Run

Un Run è la più grande unità di simulazione, all'interno della quale non è possibile modificare né la geometria dell'apparato sperimentale né i processi fisici implementati. Nella classe *G4Run* viene praticamente effettuata una raccolta di tutti gli eventi relativi ad una fissata disposizione dell'apparato simulato.

Traiettoria delle particelle

La classe *G4Step* insieme ad altre classi ad essa correlata, si occupa della gestione delle traiettorie attraverso gli *step*. Uno step è un oggetto dal quale si possono trarre tutte le informazioni possibili relative al passaggio di una particella da un punto (inizio dello step) ad un altro dello spazio (fine dello step). Questa categoria mette in evidenza la discretezza che caratterizza inevitabilmente le simulazioni: minore è lo step, più la simulazione si avvicina a ciò che avviene nei processi fisici reali, a scapito però dei tempi di calcolo.

Processi fisici

I processi fisici descrivono le interazioni delle particelle all'interno dei volumi costituenti l'apparato sperimentale definito. Fondamentalmente, essi possono essere di tre tipi:

processi a riposo: le particelle coinvolte non variano la loro posizione;

processi continui: si trattano le interazioni come se fossero distribuite nello spazio e nel tempo;

processi discreti: le interazioni hanno carattere puntuale;

A seconda del contesto e delle energie in gioco, è necessaria una scelta del modello più adatto tra tutti quelli disponibili nel codice. In Geant4 esistono sette principali categorie per la descrizione dei processi: *elettromagnetico*, *adronico*, *trasporto*, *decadimento*, *ottico*, *adro-fotoleptonico* e *parametrizzazione* [21]. In relazione al contesto del seguente lavoro di tesi (§ 3), i processi su cui si è posta maggiore attenzione sono quelli elettromagnetici, che il codice prevede in due differenti versioni: *Fisica Elettromagnetica delle Energie Standard* e *Fisica Elettromagnetica delle Basse Energie*. Rispetto ai processi standard, i cui modelli sono validi fino ad 1 KeV, i processi a bassa energia estendono il campo di validità fino a 250 eV, per elettroni e fotoni, e fino all'energia corrispondente al potenziale di ionizzazione di ciascun elemento, per adroni e ioni. La differenza sostanziale tra i due tipi di modelli è che nello standard i processi sono simulati a partire da metodi analitici, mentre il modello delle basse energie è basato sull'uso di tre librerie di dati: EPDL97 (Evaluated Photos Data Library), EEDL (Evaluated Electron Data Library) e EADL (Evaluated Atomic Data Library), ovviamente riformattate per essere usate come dati in ingresso

durante la simulazione [20].

Lo sviluppo del modello per basse energie è stato stimolato dall'estensione dell'uso di simulazioni Monte Carlo con Geant4 anche ad ambiti molto lontani da quelli per cui tale codice era stato concepito, come la fisica medica.

Visualizzazione

Tramite questa classe è possibile visualizzare in tre dimensioni la geometria sviluppata e le tracce di tutte le particelle coinvolte durante una simulazione, al fine di un controllo visivo della corretta implementazione dei volumi inseriti, delle particelle definite e dei processi utilizzati.

4.2.3 La fisica in Geant4

La scelta del modello fisico più adatto è di cruciale importanza per ottenere dalle simulazioni risultati quanto più affidabili possibile. Bisogna tener conto delle particelle coinvolte nell'apparato sperimentale che si vuole simulare, ma soprattutto dell'intervallo di energia di interesse. Per la simulazione di un sistema di Radiocirurgia Stereotassica con Gamma Knife®, poiché i fotoni emessi dalle sorgenti radioattive hanno energia dell'ordine del MeV ed è necessario, inoltre, calcolare anche l'energia ceduta dai secondari carichi di più bassa energia (§ 2.2.4), si è scelto di utilizzare il modello della Fisica Elettromagnetica delle Basse Energie.

Per una maggiore accuratezza della simulazione, è inoltre importante la corretta definizione di due parametri, dai quali possono dipendere le modalità di interazione della particella all'interno della materia attraversata: essi sono il “*cut in range*” e lo “*step massimo*”, definiti più avanti.

Fisica Elettromagnetica delle Basse Energie

Di seguito sono riportati i processi fisici (e le relative classi di Geant4) implementati nel modello *Basse Energie*, relativamente alle particelle principalmente coinvolte nella simulazione GammaKnifeRS, ovvero fotoni ed elettroni:

- Processi per fotoni:
 - Effetto Compton (classe G4LowEnergyCompton)
 - Effetto fotoelettrico (classe G4LowEnergyPhotoElettric)
 - Effetto Rayleigh (classe G4LowEnergyRayleigh)
 - Conversione gamma (o creazione di coppie) (classe G4LowEnergyGammaConversion)
- Processi per elettroni
 - Bremsstrahlung (classe G4eLowEnergyBremsstrahlung)
 - Ionizzazione (classe G4eLowEnergyIonisation)
 - Diffusione multipla (classe G4MultipleScattering)

In aggiunta, viene anche generata l'emissione fluorescente degli atomi eccitati, ed è stata da poco inserita l'implementazione dell'effetto Auger. Come già detto in precedenza, tutti questi modelli si basano su librerie valutate e a lungo testate, che forniscono i seguenti dati:

- sezioni d'urto totali per effetto fotoelettrico, scattering Compton, scattering Rayleigh e Bremsstrahlung;
- sezioni d'urto integrate per le subshell per effetto fotoelettrico e ionizzazione;

- spettri di energia per i secondari nei processi per elettroni;
- funzione di scattering per effetto Compton;
- fattori di forma per effetto Rayleigh;
- energie di legame per elettroni per tutte le subshell;
- probabilità di transizione tra le subshell per fluorescenza e per effetto Auger;

Per il calcolo relativo alla sezione d'urto di ognuno dei processi descritti, poiché le librerie suddette forniscono valori di tale grandezza su uno spettro discreto², la sezione d'urto totale ad una data energia E , è ottenuta per interpolazione:

$$\log(\sigma(E)) = \frac{\log(\sigma_1)\log(E_2/E) + \log(\sigma_2)\log(E/E_1)}{\log(E_2/E_1)} \quad (4.1)$$

dove E_1 ed E_2 sono rispettivamente i valori più vicini ad E (più basso e più alto) per i quali sono disponibili i dati (σ_1 e σ_2) [22].

La scelta di questo modello è giustificata anche da un miglior accordo con i dati sperimentali, specie a bassa energia. Sono state sviluppate da alcuni gruppi di ricerca, diverse simulazioni per testare il modello e confrontarlo con quello *Standard*. Dai risultati viene fuori che, il modello *Basse Energie*, è più appropriato al contesto di applicazioni in campo medico, dove sono rilevanti anche le interazioni a bassa energia [20]. Il test è stato eseguito valutando il coefficiente di attenuazione massico μ/ρ al variare dell'energia di un fascio di fotoni incidenti su acqua, e confrontando i risultati delle simulazioni relativi ai due diversi modelli, con i dati del NIST (*National Institute*

² Non essendo funzioni analitiche, ma dati sperimentali, non è possibile avere uno spettro continuo di valori.

for Standard e Technology).

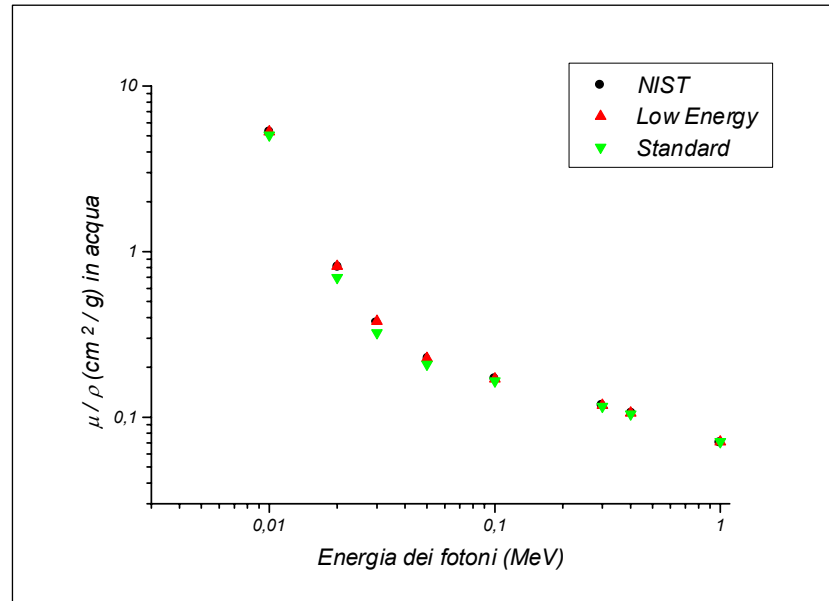


Figura 4.1: Confronto relativo al coefficiente di attenuazione massico μ/ρ tra i dati sperimentali del NIST, il modello *Standard* e il modello *Basse Energie*. A basse energie quest'ultimo ha un migliore accordo con i dati sperimentali.

Cut in range

Il *cut in range* è un parametro di soglia stabilito dall'utilizzatore all'interno della classe che si occupa dei processi fisici. Esso non rappresenta un parametro di taglio nella traccia delle particelle, che vengono altresì seguite fino a che non sono totalmente fermate, ma una soglia di produzione di particelle secondarie [25]. Con questa funzione si può stabilire, praticamente, quale valore di energia minima devono possedere tutti i secondari affinché siano prodotti e seguiti all'interno del volume virtuale. Se sono al di sotto di tale soglia, Geant4 simula comunque l'interazione della particella primaria in quel punto, con la differenza di considerare ceduta in un'unica soluzione l'energia che

avrebbe posseduto l'eventuale secondario prodotto. Questo parametro è indispensabile per ottenere un buon compromesso tra il tempo di calcolo³ e l'accuratezza. Un "cut" troppo piccolo, sebbene riproduca con maggiore affidabilità le interazioni delle particelle, può implicare la presenza di processi che spesso esulano dall'oggetto specifico di interesse. Il calcolo del cut da parte di Geant4, è eseguito in modo da non creare differenze al variare del tipo di materiale attraversato. A differenza della precedente versione (Geant3), il codice richiede l'inserimento di un parametro relativo ad una lunghezza, che rappresenta il "range" della particella in questione all'interno di qualsiasi materiale inserito nella simulazione. Sarà il codice stesso a convertire tale valore in unità di energia per ogni materiale. Si potrebbe dire che le soglie di energia per la produzione di particelle sono "normalizzate" rispetto al materiale.

Per venire incontro alle esigenze dell'utente, il codice permette inoltre di associare un cut diverso a seconda del volume considerato (*Cuts Per Region*): si può ad esempio stabilire un grande valore del cut per la geometria di collimazione e un cut minore per il rivelatore sensibile, in modo da garantire un buon grado di accuratezza totale.

Step massimo

Uno "step" è l'intervallo tra due punti di interazione consecutivi lungo il percorso seguito da una particella. Esso non dà solo informazioni spaziali, ma fornisce anche il valore di tutte le grandezze fisiche definite in quel determinato punto dello spazio, relative alla particella considerata. Geant4 permette di stabilire solo lo step massimo, dato che il limite minimo può dipendere proprio dalle interazioni fisiche con la materia.

³ fattore che spesso rappresenta il principale problema delle simulazioni Monte Carlo e che è scopo dello sviluppatore ottimizzare quanto più possibile.

4.3 Sviluppo del programma

GammaKnifeRS

In questo lavoro di tesi è stato utilizzato il codice Geant4 per lo sviluppo di un programma, chiamato *GammaKnifeRS*, in grado di simulare gli elementi e i processi fisici coinvolti nella Radiocirurgia Stereotassica con Gamma Knife®.

In questo paragrafo verranno descritti la struttura del programma, le principali classi utilizzate e i metodi implementati per lo sviluppo di tutti gli elementi fisici costituenti la macchina. In particolare, relativamente alla geometria dei vari componenti, saranno trattati separatamente la simulazione della sorgente, del sistema di collimatori e del rivelatore sensibile. Saranno inoltre descritti i metodi di ottimizzazione introdotti nel codice per la riduzione dei tempi di calcolo e mostrati i primi risultati, di cui si farà un'analisi più approfondita ed un confronto con i dati sperimentali nel capitolo 5.

4.3.1 Struttura del programma

Il cuore dell'applicazione risiede nel “*main*” che inizializza, gestisce e termina l'intera simulazione e che rappresenta, come suggerisce la stessa parola, il file principale. In relazione con esso ci sono altre due categorie di file, gli “*include*” e gli “*src*”. Negli *include* vengono definiti tutti i parametri, le classi e gli oggetti che verranno poi richiamati e specificati negli *src*, dove si definiscono le caratteristiche geometriche e fisiche della simulazione [19]. Le classi più importanti utilizzate in particolare nell'applicazione GammaKnifeRS sono:

DetectorConstruction, in cui viene definita la geometria del sistema, vengono dichiarati i volumi sensibili (ovvero i rivelatori) e infine vengono implementati i metodi necessari per eventuali modifiche della geometria tra un run e l'altro;

CalorimetrSD, in cui vengono specificate le caratteristiche del rivelatore sensibile e le grandezze fisiche che ha il compito di memorizzare;

PhantomROGeometry, dove viene implementata la suddivisione virtuale del rivelatore;

PrimaryGeneratorAction, dove si definiscono le caratteristiche degli eventi primari, cioè delle particelle emesse dalle sorgenti radioattive;

SteppingAction, in cui è possibile seguire la particella step per step, ed ottenere tutte le informazioni richieste dall'utente;

PhysicsList, in cui vengono definite tutte le particelle di cui interessa simulare l'interazione e vengono implementati i processi fisici coinvolti, con gli eventuali cut fissati;

Inoltre nel **main** viene scelto l'algoritmo utilizzato per la generazione dei numeri casuali e viene stabilito il *seed* (§ 4.1) relativo ad ogni simulazione e con il quale essa ha inizio.

4.3.2 Simulazione della sorgente

In una fase iniziale del progetto, si è posta l'attenzione su una singola "unità elementare" (§ 3.4.1) composta da sorgente radioattiva, canale dei collimatori e fantoccio (con il rivelatore sensibile all'interno).

Si è proceduto, in un primo momento, allo sviluppo della sorgente radioattiva. Per

far questo, si devono implementare nella classe “PrimaryGeneratorAction” dei metodi che simulino nel modo più reale possibile l’emissione di particelle ionizzanti per decadimento del cobalto60, contenuto in un volume di forma cilindrica.

In base alle considerazioni fatte in precedenza (§ 3.4.2), ogni singola sorgente è assimilabile ad un cilindro costituito da cobalto60, che emette due fotoni uno di seguito all’altro con energie:

$$E_1 = 1.17 \text{ MeV} \qquad E_2 = 1.33 \text{ MeV}$$

Nella simulazione è stato quindi sviluppato un metodo che fissa l’energia di ogni evento primario generato uguale ad E_1 ed E_2 , alternativamente.

Più complicata è la situazione nel caso della posizione che, per riprodurre fedelmente la realtà, deve essere generata in maniera casuale e con uguale probabilità all’interno di un cilindro di asse $L = 20$ mm e raggio base $R = 0.5$ mm (§ 3.4.1, Figura 3.4)⁴. Dapprima è stato implementato un metodo, successivamente sostituito con un altro alternativo che ha dato migliori risultati.

Il primo metodo consiste nella generazione casuale di tre parametri, che individuano univocamente la posizione dell’evento primario all’interno del cilindro: distanza l lungo l’asse dal centro del cilindro, raggio R (con $0 < R < 0.5$ mm) di una sezione perpendicolare all’asse del cilindro e angolo θ tra il raggio e una direzione prefissata appartenente a tale sezione. Questa procedura, che coinvolge la generazione casuale di grandezze trigonometriche, ha portato ad una non uniformità nella generazione della posizione. Infatti considerando una di tali sezioni, si osserva un

⁴ I 20 piccoli cilindri di ^{60}Co sono stati assimilati ad un unico cilindro, assumendo trascurabile lo spessore di aria compreso tra di essi.

addensamento di eventi primari nell'intorno del centro (Figura 4.2), contrariamente a quanto voluto.

Il problema è stato superato sviluppando un secondo metodo che genera casualmente la terna di numeri (x, y, z) , con $0 < x < R$, $0 < y < R$, e $0 < z < L$, in modo da ottenere posizioni casuali in una regione di spazio occupata da un parallelepipedo che contiene cilindro. Se la terna individua un punto interno al cilindro, la posizione ottenuta viene accettata dal programma, altrimenti viene rigettata, passando ad un nuovo tentativo. Quest'ultimo metodo garantisce l'uniformità spaziale cercata, così ogni particella gamma viene generata all'interno del cilindro con uguale probabilità.

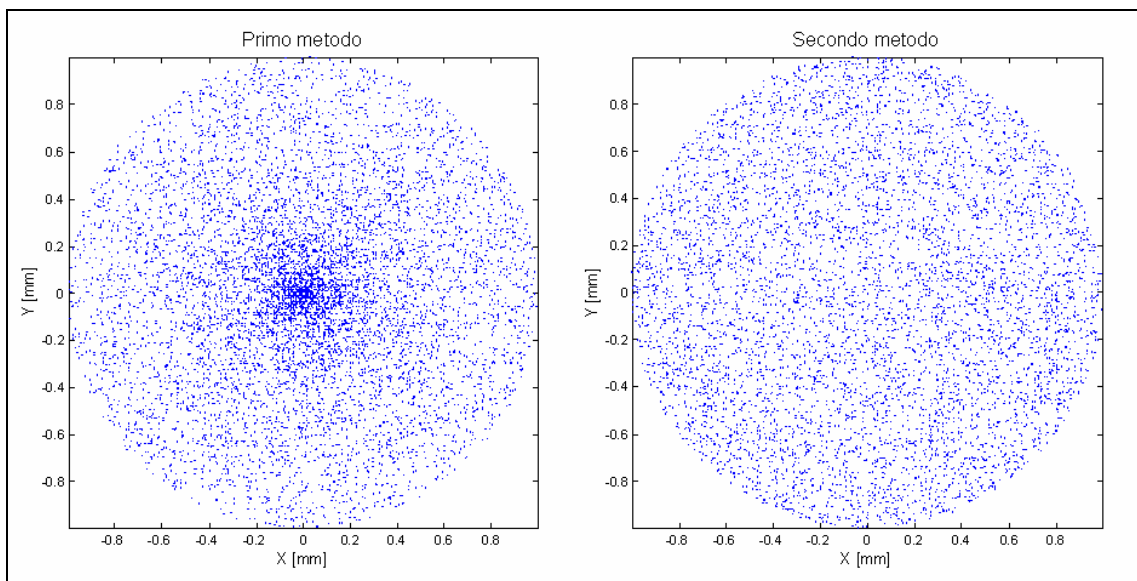


Figura 4.2: Confronto tra primo e secondo metodo, relativamente alla posizione. E' evidente, relativamente al primo metodo, l'addensamento di probabilità centrale, in contrapposizione ad una distribuzione uniforme, ottenuta con il secondo metodo. Il test è stato eseguito per una generazione casuale su un cilindro di raggio 1 mm, ma il risultato è di portata generale.

I risultati sono mostrati in figura 4.2, in cui è stato fatto un confronto tra i due metodi esposti.

Ultimo parametro da definire per la generazione dei gamma primari è la direzione. Per riprodurre in modo realistico il fascio radiante uscente dalla sorgente, bisogna simulare ciò che a tutti gli effetti accade in realtà: il gamma generato all'interno del cilindro per decadimento radioattivo, viene emesso con uguale probabilità in tutte le direzioni. Quindi, il momento della particella generata è un vettore contenuto all'interno di un angolo solido pari a 4π . Anche in questo caso, utilizzando un primo metodo di generazione casuale che coinvolge grandezze trigonometriche, si ottiene un effetto di anisotropia dello spazio.

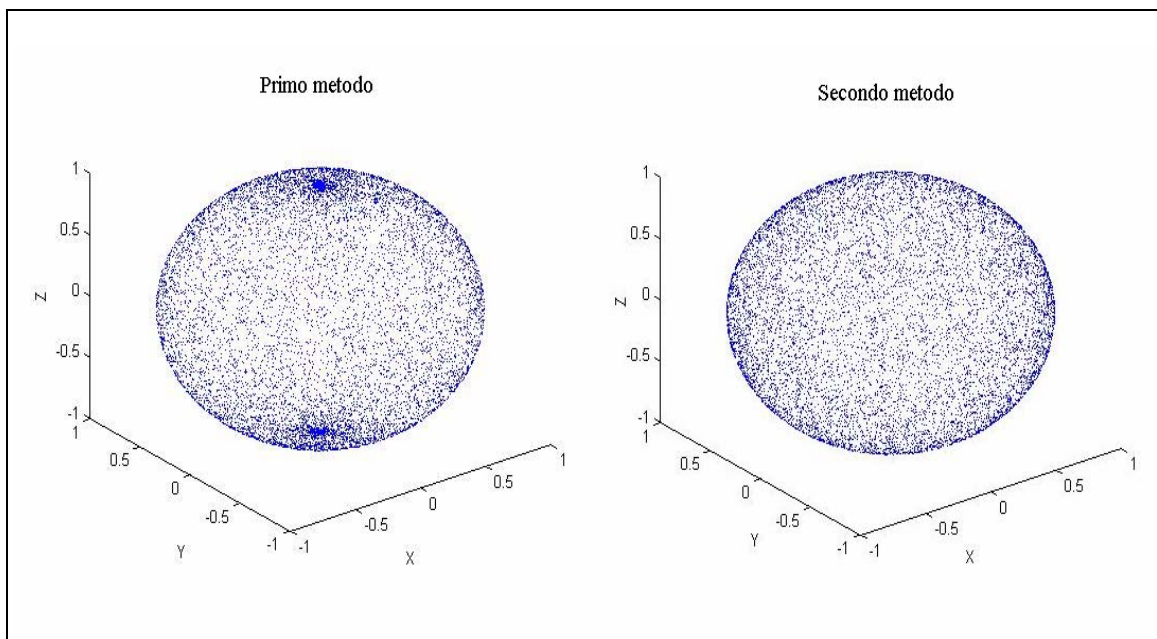


Figura 4.3: Confronto tra primo e secondo metodo relativamente alla direzione. Il primo evidenzia un'anisotropia in corrispondenza dei "poli" della sfera, non riscontrata nel secondo metodo, in cui si ha una distribuzione isotropa delle direzioni generate.

Per provare le procedure usate, supponiamo di fissare la posizione sull'origine di un sistema di riferimento (X, Y, Z) e di generare in maniera casuale la direzione di un vettore unitario. Per visualizzare con chiarezza nello spazio la distribuzione di un

elevato numero di vettori, visualizziamo solamente la punta degli stessi.

Se la generazione dei momenti è correttamente casuale, deve risultare una superficie sferica caratterizzata da una densità omogenea di punti (cui corrisponde, nel caso specifico, una uguale probabilità di emissione gamma nello spazio). Questo non accade relativamente al primo metodo, in cui si nota un addensamento in prossimità dei “poli” della sfera, indice di una direzione privilegiata che risulta del tutto assente utilizzando il secondo metodo (Figura 4.3). Quest’ultimo, analogamente a prima per la posizione, prevede la generazione casuale delle componenti del momento, con un successivo criterio di accettazione o di rifiuto del valore trovato.

Va sottolineato che l’alternanza regolare dei due valori di energia con cui vengono generati i gamma della sorgente, non viene influenzata dal rifiuto di certi valori relativi alla posizione e alla direzione poiché il programma, nel caso di rigetto di uno di questi due parametri, esegue nuovi tentativi senza generare nuovamente l’evento, conservando quindi il valore iniziale di energia.

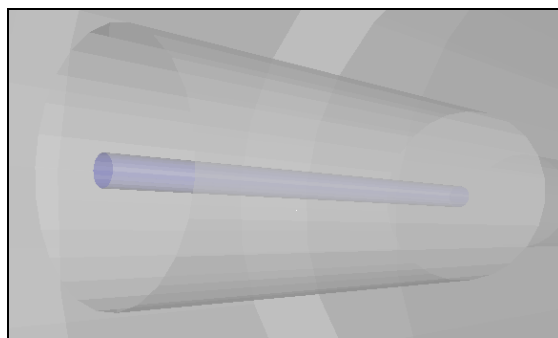


Figura 4.4: La sorgente radioattiva di cobalto60, come viene rappresentata in Geant4. Il cilindro più piccolo (in blu) raffigura la sorgente, mentre quello più grande (in grigio) è il cilindro schermante.

Di seguito vi è un’immagine della sorgente radioattiva tratta dalla visualizzazione con Geant4. Il cilindro più interno e sottile (in blu) rappresenta la sorgente di cobalto60,

mentre il cilindro che la contiene (in grigio) rappresenta lo schermo in acciaio.

4.3.3 Simulazione dei collimatori

La forma, le dimensioni e i materiali costituenti i collimatori sono stati implementati nella classe “DetectorConstruction”, dove sono state riprodotte tutte le più importanti componenti meccaniche del Gamma Knife®.

Anche in questo caso non ci si soffermerà sulle specifiche tecniche e geometriche già ampiamente trattate nel paragrafo § 3.4.1, in cui è anche rappresentato il canale dei collimatori con le dimensioni dei singoli componenti (Figura 3.5).

Tramite l’uso di metodi specifici, sono stati implementati, per ogni oggetto inserito, i volumi solido, logico e fisico, con i quali sono stati specificati rispettivamente dimensioni, materiale costituente e posizione all’interno del volume mondo (§ 4.2.2). Quest’ultimo è stato definito come un cubo di dimensioni 8m x 8m x 8m riempito di aria, con origine nell’isocentro: questo significa che il centro di una delle sorgenti ha coordinata $z = 401$ mm nello spazio di Geant4.

Il corpo centrale contenente i collimatori fissi, è stato sviluppato in modo permanente, mentre l’ “helmet” dei collimatori mobili è stato simulato in modo tale da poter scegliere, prima di lanciare la simulazione, uno dei quattro collimatori possibili: 18, 14, 8 e 4 mm.

Per un’iniziale verifica qualitativa della funzionalità del sistema collimante, è stata lanciata una simulazione da 500 milioni di eventi, misurando il numero di particelle passanti attraverso un piano posto appena dopo il corpo centrale dei collimatori fissi, perpendicolarmente all’asse del fascio. Queste informazioni sono

ricavabili dalla classe “SteppingAction”, con la quale sono stati memorizzati i punti (x,y) di passaggio dei gamma prodotti nella sorgente. Il risultato ha mostrato, almeno qualitativamente, che dal sistema fluisce un fascio ben collimato (Figura 4.5).

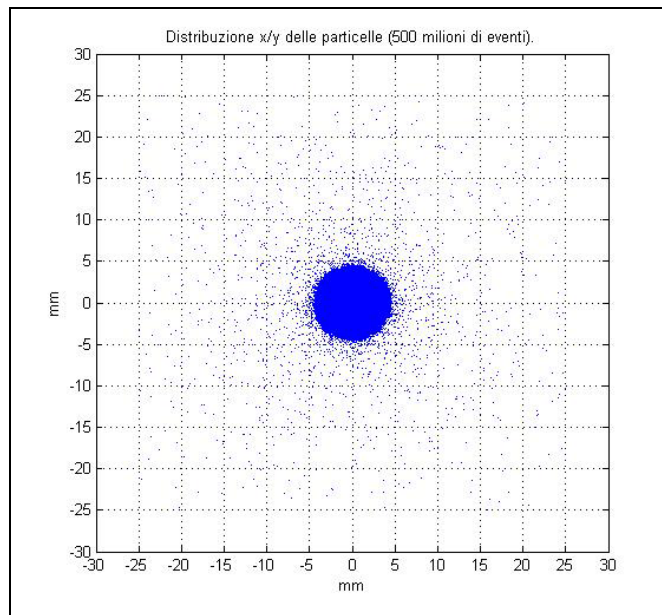


Figura 4.5: Immagine, ottenuta con MATLAB®, dei punti di intersezione tra le tracce delle particelle primarie e un piano perpendicolare all’asse del fascio.

La “macchia”, che rappresenta la larghezza del campo radiante in quel piano, è nettamente visibile rispetto ai radi punti più esterni. Non deve stupire la presenza di tali punti perché si deve tener presente che i fotoni di un fascio, sebbene questo sia ben collimato, hanno sempre una minima probabilità di attraversare gli spessori di piombo e tungsteno schermanti.

La figura seguente ritrae il sistema dei collimatori, come viene visualizzato durante la simulazione (Figura 4.6).

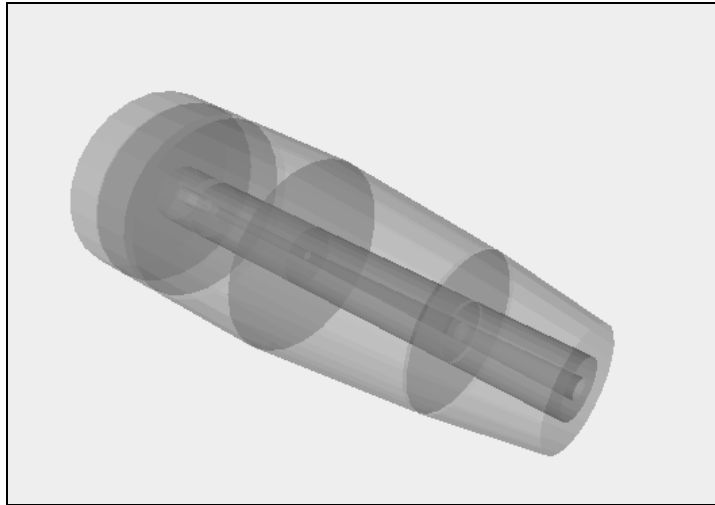


Figura 4.6: Immagine, tratta dalla visualizzazione in Geant4, del sistema di collimazione. E' ben visibile la parte fissa sulla sinistra, e sulla destra il collimatore mobile del casco, con la parte cava a forma di tronco di cono.

4.3.4 Simulazione del fantoccio e del rivelatore

Per poter effettuare un confronto tra i risultati prodotti dalla simulazione e i dati sperimentali, ai fini di una validazione dell'applicazione sviluppata, è necessario sviluppare nel codice un sistema che simuli esattamente l'apparato sperimentale con cui sono state eseguite le misure.

Come verrà illustrato nel prossimo capitolo, i dati sperimentali sono stati ottenuti misurando la dose assorbita all'isocentro con l'utilizzo di film radiocromici posti al centro di un fantoccio sferico acqua-equivalente di 16 cm di diametro⁵. Nella classe "DetectorConstruction" è stato quindi implementato un fantoccio di geometria, dimensioni e materiali uguali a quello suddetto, posto esattamente nella stessa

⁵ Questo oggetto riproduce approssimativamente la dimensione media e la forma di una testa umana.

posizione.

La realizzazione del rivelatore sensibile è molto più complessa di quella di un volume non sensibile, e coinvolge un gran numero di classi. Senza scendere troppo nei dettagli del codice, è importante descrivere almeno le caratteristiche geometriche del rivelatore e il modo in cui accumula le informazioni ottenute.

In una prima fase, relativa al confronto misure-simulazione, sarebbe stato sufficiente simulare un volume sensibile che riproducesse sostanzialmente il film radiocromico, e che fornisse dunque una distribuzione bidimensionale di dose, allo stesso modo dei film. Ma poiché i risultati della simulazione saranno usati anche per un ulteriore confronto con i dati provenienti dal TPS GammaPlan®, il quale calcola distribuzioni tridimensionali di dose (§ 3.4.3), si è pensato di simulare un oggetto che andasse bene anche per il secondo tipo di output. In definitiva, è stato simulato un cubo anch'esso acqua-equivalente, posto al centro del fantoccio, di spigolo uguale al lato del film radiocromico, cosicché quest'ultimo ne rappresenta la sezione centrale⁶.

Per ottenere la distribuzione di dose, è necessario creare all'interno del rivelatore una geometria di lettura, implementata nella classe "ReadOutGeometry". Il volume sensibile è stato suddiviso lungo ogni suo spigolo (di lunghezza pari a 45 mm) in 45 voxel⁷ cubici, per un totale di 91125 voxel distribuiti regolarmente all'interno del volume sensibile. Lo spigolo del voxel è dunque pari a 1 mm, ed ognuno di essi restituisce alla fine della simulazione il valore di dose assorbita dalla materia in esso

⁶ In pratica, tale cubo è inserito all'interno della simulazione solo allo scopo di misurare la dose assorbita dal fantoccio. Di fatto, il programma "non si accorge" fisicamente della sua presenza.

⁷ Un "voxel" è un elemento di volume che rappresenta un valore di una grandezza definita in uno spazio tridimensionale.

contenuta.

Di seguito è raffigurato il fantoccio sferico (in rosso) con all'interno il rivelatore sensibile (in blu), come appare nella visualizzazione di Geant4.

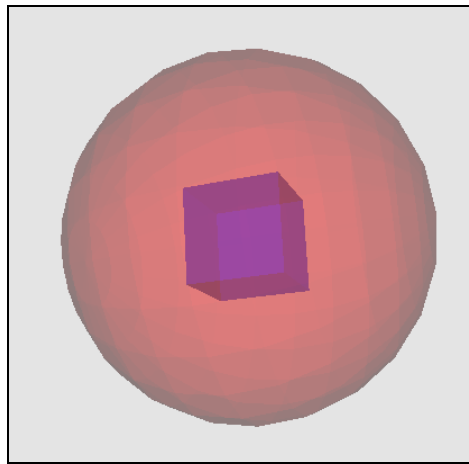


Figura 4.7: Rappresentazione del fantoccio sferico (in rosso) e del rivelatore (in blu), come appaiono durante la visualizzazione della simulazione.

All'interno del fantoccio è stato fissato un cut di 0.01 mm, utilizzando la funzione “Cut Per Region”, ed uno step massimo di 0.2 mm, in modo da avere una maggiore accuratezza nel calcolo della dose assorbita dal volume sensibile.

4.3.5 Primi risultati e metodi di ottimizzazione dei tempi

Una volta sviluppati tutti gli elementi costituenti una “unità elementare”, prima di passare alla simulazione con tutte le 201 sorgenti attive, si sono eseguite simulazioni di prova per una verificare di quanto finora sviluppato. Ovviamente, trovandoci ancora in una configurazione simulata rappresentata da un singolo fascio radiante, ed avendo

invece eseguito le misure sperimentali per il sistema completo (cioè 201 sorgenti), si tratta per il momento solo di confronti qualitativi, ma indispensabili perché hanno consentito un'ottimizzazione del codice necessaria per minimizzare i tempi di calcolo. Per passare ad una completa validazione si dovrà considerare la simulazione del sistema globale.

Il problema più comune che si incontra generalmente nelle simulazioni Monte Carlo, è quello di avere un numero di eventi tale che garantisca una statistica sufficiente per ottenere una buona accuratezza dei risultati e una bassa fluttuazione dei valori delle grandezze ottenute. Utilizzando l'applicazione come è stata descritta finora, i tempi di calcolo risultano esageratamente grandi poiché, fra tutti gli eventi primari generati, solo una piccola frazione di essi esce dal canale dei collimatori: l'angolo polare θ_{max} compreso tra l'asse del fascio e la superficie del cono definito dal centro della sorgente e dall'area a del collimatore finale, è pari all'1% circa di tutto l'angolo piatto (Figura 4.8) [24].

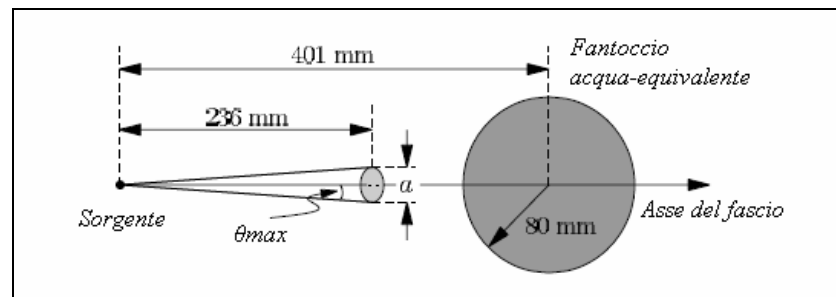


Figura 4.8: Schema della forma e delle dimensioni del campo radiante determinata dalla sezione dell'ultimo collimatore. Per semplicità, la sorgente è stata qui raffigurata come un punto.

Poiché la direzione dei gamma primari è stata inizialmente generata in modo casuale su un angolo solido $\Omega = 4\pi$, ciò significa che il 99% circa degli eventi prodotti

viene assorbito dal materiale schermante e dai collimatori, non costituendo di fatto un evento utile al deposito di energia all'isocentro, con un dispendio rilevante di tempi di calcolo.

Per minimizzare i tempi sono stati implementati diversi metodi di ottimizzazione⁸, alcuni dei quali trovati in letteratura [14] [24]. In particolare sono stati presi in considerazione 2 metodi:

- I. Implementando alcune funzioni all'interno della classe "SteppingAction" è stato possibile tagliare la traccia di alcune particelle primarie sotto certe condizioni (passaggio da determinati volumi, tipo i materiali di schermo), così da bloccare preventivamente la simulazione di eventi non utili.
- II. All'interno della classe "PrimaryGeneratorAction", è stata limitata la generazione casuale della direzione dei primari entro un angolo limite tale da evitare a priori la nascita di eventi che sarebbero successivamente assorbiti dai collimatori.

I risultati ottenuti con il primo metodo sono stati confrontati con quelli relativi alla simulazione senza nessuna limitazione (generazione casuale a 4π). E' evidente che l'implementazione di tale metodo, altera le condizioni fisiche del campo, determinando una direzione privilegiata di irraggiamento lungo l'asse, che non viene assolutamente riscontrata per generazioni casuali a 4π (Figura 4.9).

Relativamente al secondo metodo, si è visto che per angoli polari minori di una certa soglia θ_s , si riscontravano anche in questo caso deformazioni del campo radiante,

⁸ E' di primaria importanza che questi metodi di ottimizzazione non introducano un fattore di distorsione che possa compromettere la validità dei risultati finali.

mentre al di sopra di θ_s si avevano risultati fra loro confrontabili. Il valore di questo angolo di soglia è stato valutato pari a 2.5° . I risultati ottenuti in questo secondo caso hanno mostrato che il metodo sviluppato non produce alterazioni significative del campo (Figura 4.9).

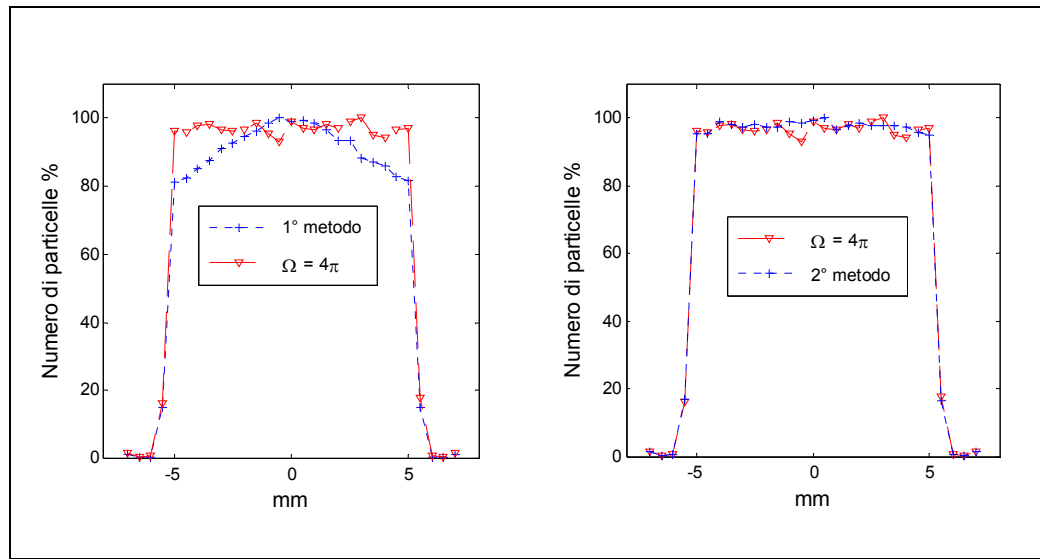


Figura 4.9: Confronto tra i due metodi di ottimizzazione, valutato lungo un diametro massimo del campo radiante, all'uscita del canale collimante. Sulla sinistra è visibile la deformazione del campo causata dall'implementazione del 1° metodo, mentre dal grafico sulla destra, a parte le fluttuazioni statistiche, è chiaro che i risultati del 2° metodo concordano con la generazione casuale a 4π .

4.3.6 Simulazione del sistema completo (201 sorgenti)

Una volta sviluppato il codice relativo ad una "unità elementare" e implementati i necessari metodi di ottimizzazione dei tempi di calcolo, il passo successivo è stato la simulazione del sistema completo, cioè con 201 sorgenti attive e con i rispettivi canali di collimazione.

La simulazione di un sistema siffatto implicherebbe lo sviluppo di una grande mole di codice probabilmente poco gestibile. Sulla base delle considerazioni fatte nel capitolo terzo, è stata trovata una soluzione originale che, sebbene non abbia ancora riscontri in letteratura, ha prodotto risultati in buon accordo con i dati sperimentali (§ 5).

Assumendo che ogni unità elementare sia identica alle altre, piuttosto di sviluppare 201 sorgenti con le rispettive geometrie di collimazione, si è pensato di riprodurre una situazione esattamente speculare, sviluppando una sola di queste unità e ruotando il fantoccio (con dentro il rivelatore) agli stessi angoli ai quali sono disposte le sorgenti. Questo metodo rappresenta una riproduzione coerente della realtà poiché, di fatto, nella Radiocirurgia Stereotassica con Gamma Knife®, l'unica cosa che differenzia una sorgente dall'altra è la posizione angolare. In definitiva:



Il codice risulta in tal modo sensibilmente alleggerito! La soluzione descritta è stata applicata inserendo nella classe “DetectorConstruction” una matrice di rotazione che si occupa di ruotare rigidamente il sistema fantoccio-rivelatore, e poi creando una “macro” che consente di variare 201 volte l’angolo di rotazione alla fine di ogni run⁹.

I risultati sono mostrati nella figura seguente, ma si rimanda al prossimo capitolo

⁹ Questo metodo non influenza il valore delle grandezze calcolate per mezzo della simulazione, poiché la dose assorbita è, in linea di principio, una grandezza additiva: misurare la dose in un punto, dovuta a 201 fasci che irradiano contemporaneamente, è lo stesso che misurarla nello stesso punto, considerando un fascio alla volta. L'importante è che le sorgenti siano attive in uno stesso intervallo di tempo che, nel contesto della simulazione, significa lanciare lo stesso numero di eventi per ogni sorgente.

per il confronto definitivo con le misure.

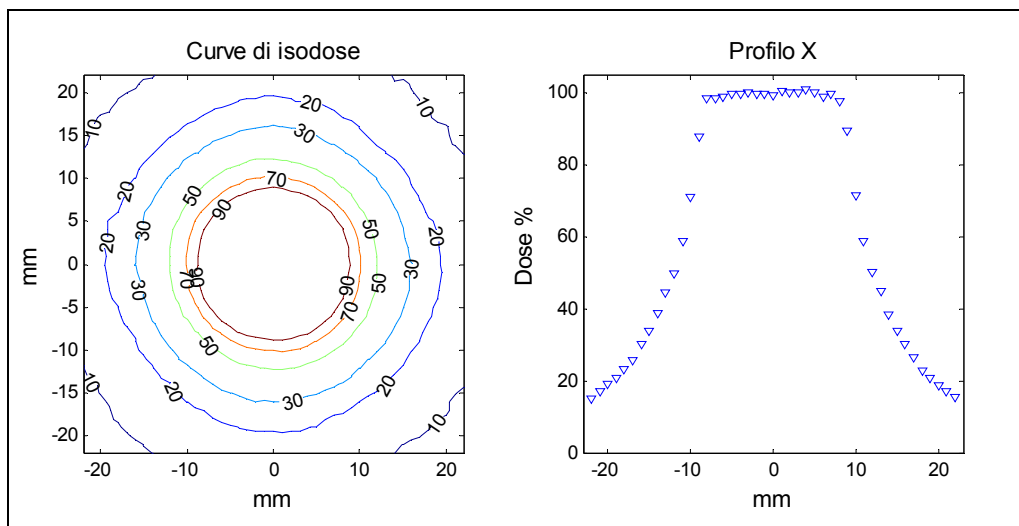


Figura 4.10: Risultati della simulazione del sistema completo, ottenuti con 201 rotazioni del fantoccio insieme al rivelatore sensibile. Sulla sinistra sono illustrate le curve di isodose, e sulla destra il profilo lungo l'asse X.

La figura 4.11 mostra invece la visualizzazione in Geant4 di tutti gli elementi sviluppati nel programma GammaKnifeRS, durante un run.

I risultati appena mostrati che, come si osserva dal grafico sulla destra (Figura 4.10), hanno una buona statistica, sono stati ottenuti solo dopo un incremento sensibile del numero di eventi primari. In queste condizioni si sono trovate fluttuazioni dell' 1% - 2% intorno al valore medio, a fronte dei primi risultati con fluttuazioni fino all' 8 %. Un numero elevato di eventi ha però determinato un aumento notevole dei tempi di calcolo, ragion per cui si è pensato di suddividere la simulazione in diversi blocchi, di far lavorare in CPU distinte ognuno di essi, e alla fine sommare i valori di output del rivelatore sensibile per ottenere il calcolo dell'energia totale rilasciata.

Per applicare questo metodo, è di cruciale importanza che il codice relativo alle

diverse simulazioni sia lo stesso per tutte, e che invece la generazione dei dati in ingresso sia quanto più casuale possibile, per garantire l'indipendenza dei diversi blocchi.

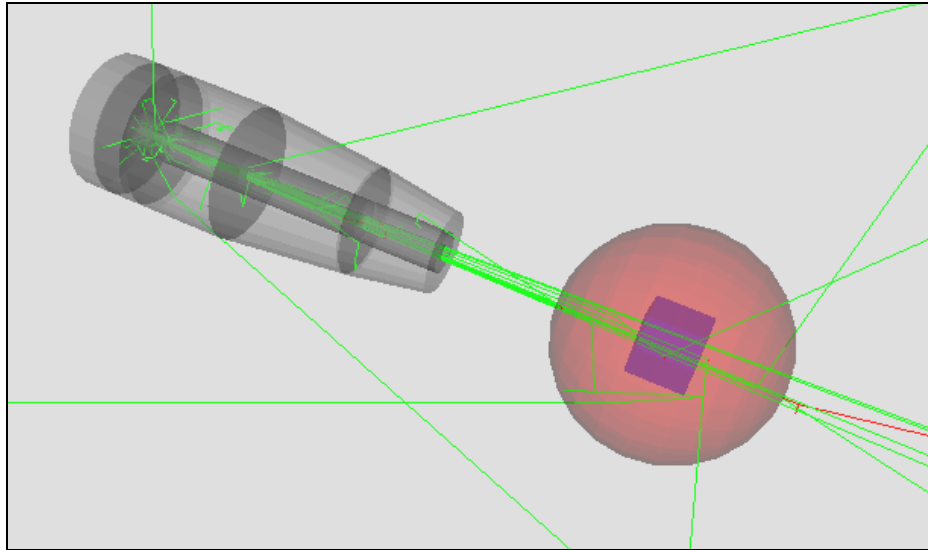


Figura 4.11: Immagine tratta dalla simulazione del sistema completo, durante un run. In verde sono visualizzate le tracce dei gamma, mentre in rosso sono visualizzate le tracce degli elettroni.

La riuscita di questo procedimento è legata alla scelta del seme iniziale (§ 4.1) relativo ad ognuno dei blocchi di simulazione, da cui dipende l'evoluzione dei processi simulati. In sostanza, i semi devono essere diversi e non correlati. Per superare questa difficoltà spesso si usano tavole di numeri da inserire come seme di ogni simulazione. Nel caso in questione, per aumentare ulteriormente la componente di casualità nella procedura, si è pensato di utilizzare il “tempo di sistema” delle CPU, definito come l'intervallo di tempo, espresso in secondi, a partire dal 1 Gennaio 1970 UTC¹⁰, e di assegnare come seme iniziale di ogni simulazione un numero ad esso correlato.

¹⁰ UTC sta per Tempo Coordinato Universale, relativo al fuso orario di riferimento.

Lanciando le simulazioni in diversi istanti di tempo, esse risultano totalmente indipendenti l'una dall'altra.

Dato l'elevato numero di CPU necessario per tale scopo, si è fatto uso di un cluster di computer, disponibile presso i Laboratori Nazionali del Sud di Catania, che consente di lanciare fino a 60 simulazioni contemporaneamente.

5. Risultati: validazione del programma GammaKnifeRS e confronto con GammaPlan®

In questo capitolo vengono confrontati i risultati della simulazione e le misure eseguite con i film radiocromici, per la validazione dell'applicazione GammaKnifeRS sviluppata con il codice Geant4. La simulazione Monte Carlo viene poi utilizzata per una validazione del TPS GammaPlan®, il software dedicato alla gestione dei piani di trattamento per la Radiochirurgia Stereotassica con Gamma Knife®. I film radiocromici sono stati inoltre utilizzati per una valutazione della distribuzione bidimensionale di dose nel caso di un trattamento terapeutico completo, ovvero con più sessioni consecutive di irraggiamento.

Introduzione

Come visto ampiamente nel precedente capitolo, le simulazioni Monte Carlo costituiscono un potente strumento per indagini dettagliate in condizioni spesso difficilmente riproducibili sperimentalmente. Per essere utilizzata a tale scopo, una applicazione necessita di una validazione tramite misure sperimentali, che consentano una valutazione della correttezza dell'apparato sperimentale simulato e dei processi

fisici implementati. Nel caso specifico della Radiocirurgia Stereotassica con Gamma Knife®, si è scelto di usare come strumento di misura della distribuzione di dose il film GafCromico HS che, per i valori di energia in gioco e per il tipo di informazioni che si sono volute ottenere, rappresenta uno dei dosimetri più adatti.

In un primo momento si è proceduto alla calibrazione dei film HS tramite una camera a ionizzazione cilindrica, considerata come dosimetro assoluto di riferimento. Successivamente, alcune parti del film opportunamente tagliate sono state poste all'isocentro per la misura della distribuzione spaziale di dose in due dimensioni: confrontando le misure eseguite e i dati ottenuti con il programma GammaKnifeRS, che simula l'apparato nelle stesse condizioni, è stata validata l'applicazione relativamente ai 4 possibili sistemi di collimazione mobili utilizzabili con la Gamma Knife®.

Una volta eseguita la validazione, la simulazione è stata usata per un confronto con il TPS GammaPlan®, di cui inizialmente si è indagata l'attendibilità in condizioni standard, cioè per un fantoccio sferico omogeneo acqua-equivalente. Dal confronto è emerso che il TPS presenta un buon grado di accuratezza per il calcolo della distribuzione di dose al centro del fantoccio e anche in piani contigui all'isocentro ma ad una certa distanza da esso.

A questo punto, considerando il fatto che il TPS non tiene conto, negli algoritmi che utilizza per il calcolo della dose assorbita (§ 3.4.3), delle differenze di densità presenti all'interno della testa, si è pensato di simulare un irraggiamento nel caso (più reale) di un fantoccio acqua-equivalente costituito al suo interno anche da una piccola cavità di aria (che potrebbe simulare, ad esempio, una cavità nasale). Diversamente da prima, il confronto con i risultati delle simulazioni hanno evidenziato una non corretta

predizione della distribuzione di dose da parte del TPS, con deviazioni fino al 4% nelle regioni di spazio prossime all'isocentro, e quindi nelle regioni di interesse radioterapeutico.

Oltre che fornire una conoscenza più dettagliata dei limiti caratterizzanti la tecnica in questione in certi casi particolari, i risultati di questo lavoro di tesi indicano quanto sia sempre più importante e necessario un completamento degli usuali algoritmi matematici utilizzati nelle metodiche per la radioterapia convenzionale con sistemi che utilizzano metodi Monte Carlo per calcoli più precisi di distribuzione di dose, anche in situazioni non standard.

I confronti tra i risultati ottenuti con i tre sistemi diversi, cioè le misure con i film radiocromici, i dati in uscita dalle simulazioni e i valori numerici ottenuti dal TPS, sono stati confrontati e analizzati con metodi statistici sviluppati proprio per questo tipo di confronti¹ in campo medico. Per una descrizione di questi metodi, si rimanda all'appendice.

5.1 Calibrazione dei film HS

Per la calibrazione dei film GafCromici HS è stato utilizzato un dosimetro assoluto di riferimento, tramite il quale è stato misurato il rateo di dose $\dot{D}$ relativo alle 201 sorgenti radioattive di ^{60}Co , all'isocentro (che nel sistema di coordinate dello spazio stereotassico corrisponde alla posizione (100, 100, 100) in mm) (§ 3.4). Il dosimetro in

¹ Si tratta di metodi statistici che confrontano la distribuzione spaziale di dose in due dimensioni, tenendo conto di criteri di soglia stabiliti convenzionalmente nell'ambito della radioterapia.

questione è una camera cilindrica a ionizzazione di tipo EXRADIN A18, accoppiata ad un elettrometro Standard Imaging MAX 4000 (§ 2.3.1), inserita all'interno di un fantoccio sferico acqua-equivalente di 16 cm di diametro, fornito dall'ELEKTA. La camera è posizionata al suo interno in modo da far coincidere il proprio volume di raccolta (125 cc) con il centro del fantoccio.

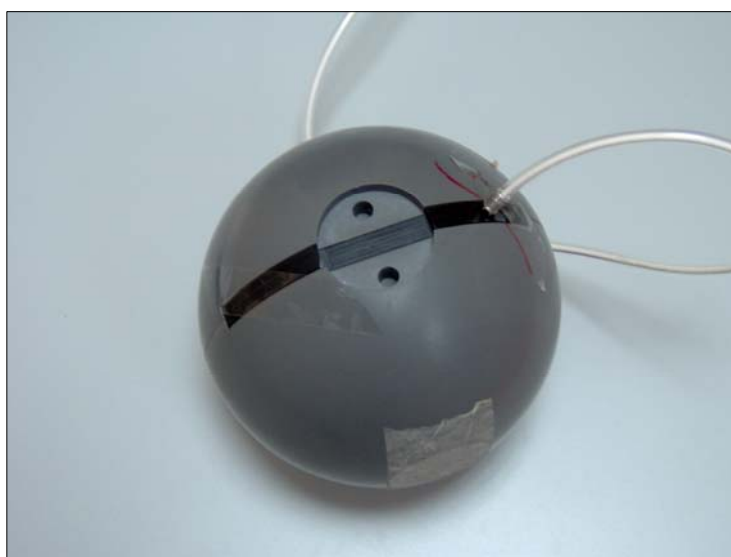


Figura 5.1: Foto del fantoccio sferico acqua-equivalente, utilizzato per le misure di calibrazione dei film HS. Il foro praticato al suo interno permette la misura della dose in diverse direzioni.

Questo fantoccio è composto da una fessura nella quale è possibile inserire un piatto estraibile forato (in nero, Figura 5.1) per la misura con la camera cilindrica o un altro piatto con uguale forma ma sezionato al centro, per permettere l'inserimento dei film radiocromici.

Con la camera a ionizzazione è stata misurata in 8 posizioni diverse la carica elettrica (in nC) prodotta in un minuto dal passaggio all'isocentro dei 201 fasci gamma, prodotti per decadimento radioattivo. Poiché si tratta di una camera ad aria libera è stata

misurata la temperatura e la pressione dell'ambiente circostante e calcolato il fattore K_{TP} che, insieme al fattore di correzione per la ricombinazione K_S e per la polarizzazione K_{pol} , è stato inserito all'interno della formula (2.26) per il calcolo della dose (§ 2.4). Il rateo di dose è risultato pari a 3.003 Gy/min.

	Carica raccolta in 1 minuto [nC]	
	Posizione camera: verticale	Posizione camera: orizzontale
In basso a destra	11.87	11.77
In basso a sinistra	11.92	11.72
In alto a destra	11.91	11.85
In alto a sinistra	11.92	11.85
Valore medio	11.86 ± 0.06	
Fattori di correzione		
K_{TP} [mbar]	K_{pol}	K_S
1.002	0.998	1.001
Fattore di calibrazione $N_{W,D} = 2.530 \cdot 10^8$ Gy/C		

Tabella 5.1: Sono riassunti i valori di carica raccolta agli elettrodi della camera e i fattori di correzione per il calcolo della dose. Il fattore di calibrazione è fornito dalla casa costruttrice della camera.

Dalla conoscenza del rateo di dose è possibile, impostando nel software di controllo della Gamma Knife® un intervallo di tempo determinato, stabilire il valore di dose assorbita all'isocentro. Inoltre, poiché il film radiocromico HS risulta anch'esso acqua-equivalente, ciò implica che la dose assorbita al centro del fantoccio coincide con la dose assorbita dal film nello stesso punto (§ 2.6). Fissando un insieme di intervalli di tempo crescente, si possono irradiare diversi pezzi di film a dosi note crescenti, per

valutarne la risposta sensitometrica ed effettuare la calibrazione.

Il film HS si presenta originariamente come un foglio quadrato di dimensioni 12.6x12.6 cm². Questo è stato tagliato in 12 pezzi di 3x3 cm², opportunamente contrassegnati per distinguere la direzione di fissaggio dello strato attivo, ne è stato acquisito il fondo per ognuno di essi, e infine sono stati posizionati uno ad uno con la stessa orientazione al centro del piatto da inserire nel fantoccio. Per un corretto centraggio nella posizione (100, 100, 100) dello spazio stereotassico, sul piatto sono stati precedentemente segnati gli assi X e Y, in corrispondenza dei quali si sono segnati 4 punti sul film usando una penna con punta sottile (Figura 5.2).



Figura 5.2: Foto della procedura seguita per la calibrazione dei film HS. Sulla sinistra è visibile uno dei film usati per la calibrazione, fissato sul piatto da inserire nel fantoccio. Sulla destra vi è una foto che ritrae l'apparato pochi istanti prima che il sistema di posizionamento conduca il fantoccio all'interno della struttura contenente le sorgenti.

I gaf così disposti sono stati irradiati a valori noti di dose assorbita, come riassuntato in tabella 5.2:

Dose [Gy]	D.O.N.	Δ D.O.N.
0.5	0.022	0.006
1	0.046	0.005
3	0.021	0.005
5	0.210	0.006
7	0.276	0.007
10	0.388	0.007
15	0.566	0.009
20	0.720	0.008
25	0.872	0.011
30	1.053	0.016
40	1.310	0.019
45	1.562	0.027

Dopo circa 24 ore dal momento dell'irraggiamento, i film sono stati letti per mezzo dello scanner Epson, ottenendo i valori suddetti di densità ottica netta (D.O.N.). Per D.O.N., si intende la densità ottica sottratta del fondo precedentemente misurato, (§ 2.5) e l'errore ad esso associato è dato dalla radice della somma in quadratura dell'errore sulla misura del fondo e sulla misura dopo l'irraggiamento.

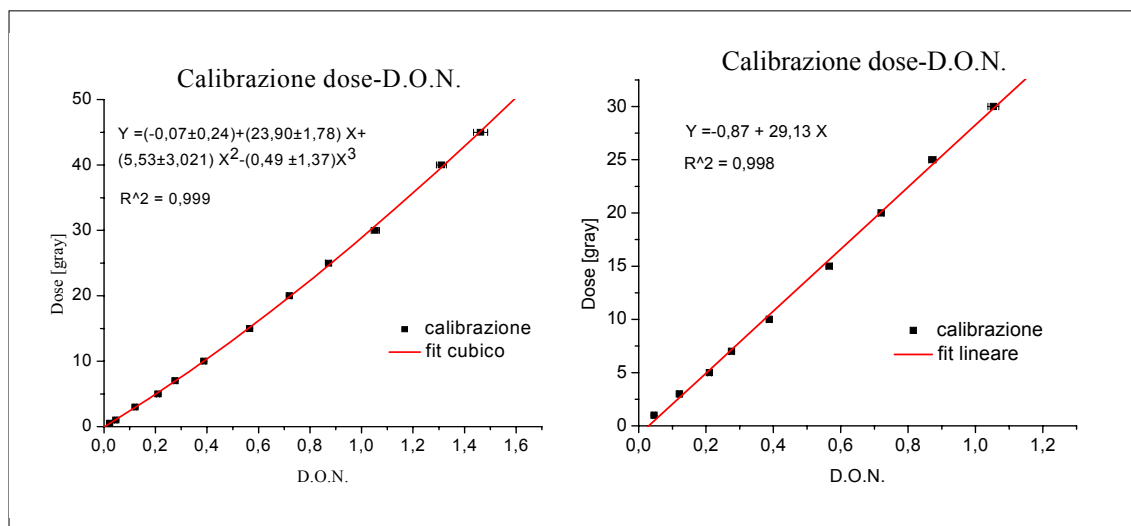


Figura 5.3: Risposta sensitometrica del film radiocromico HS.

La curva ottenuta rappresenta la curva caratteristica del film HS che, come è

chiaro dalla figura, presenta una zona di linearità che copre un intervallo di valori di dose che arriva fino a 30 Gy (Figura 5.3).

La lettura dei film è stata eseguita tramite uno Scanner Epson 1680 Pro in trasmissione (§ 2.7.2), nelle seguenti condizioni sperimentali:

- risoluzione spaziale → 0.2 mm (larghezza di un pixel)
- risoluzione del segnale → 16 bit (per la banda del rosso)

5.2 Validazione dell'applicazione

GammaKnifeRS

Una parte rilevante di questo lavoro di tesi è consistita nello sviluppo della simulazione Monte Carlo, chiamata *GammaKnifeRS*, tramite il codice Geant4. Una volta calibrati i film radiocromici, si è proceduto alla validazione di tale applicazione misurando la dose assorbita da un film (tagliato in 6 x 6 cm²) posto al centro dello stesso fantoccio usato per la calibrazione: si è fatto coincidere l'isocentro del sistema con il centro di tale fantoccio e si è posto il film sul piano assiale, in modo da ottenere un corrispondente annerimento di forma circolare (forma di una sezione del campo radiante).

Per una validazione completa del programma sviluppato, si è ritenuto opportuno un confronto dei risultati della simulazione con le misure sperimentali relative a tutti i possibili sistemi di collimazione. In definitiva:

- sono stati irradiati 4 film a 20 Gy, rispettivamente con i collimatori da 18, 14, 8 e 4 mm;

- sono state lanciate 4 simulazioni da 3 miliardi di eventi ciascuna, nelle stesse condizioni delle misure, cioè sostituendo per ogni simulazione l'ultimo collimatore (§ 4.3.3)

I risultati sono stati confrontati in una e in due dimensioni sovrapponendo rispettivamente i profili² sperimentale e simulato, e le matrici bidimensionali relative al film e alla simulazione. Per visualizzare meglio i risultati in due dimensioni, si sono graficate le curve di isodose relative ai due casi e si sono sovrapposte per valutarne la distribuzione nello spazio.

Tutti i confronti eseguiti da qui in poi sono da considerarsi in relativo, ovvero è stato considerato per entrambe le matrici separatamente un punto di normalizzazione rispetto al quale si esprime il valore di dose percentuale.

I dati ottenuti, siano essi sperimentali, simulati o provenienti dal TPS, necessitano di un'analisi che non solo fornisca un valore, indice dell' accordo complessivo tra i due gruppi di dati (come accade generalmente con i consueti test statistici usati in fisica), ma che dia dettagliate informazioni sull'accordo delle due famiglie di dati puntualmente, cioè in relazione alla posizione considerata. Questo è essenziale quando si vuole studiare l'accuratezza di un sistema per la radioterapia, dove la corretta conformazione spaziale della dose al target è indice di un buon funzionamento del sistema.

L'analisi è stata effettuata quindi con un metodo statistico appositamente sviluppato per il confronto di matrici di dati in due dimensioni in ambito radioterapico, e che fa uso del cosiddetto *indice gamma*. Per una spiegazione dettagliata del metodo si

² Un profilo di dose è la rappresentazione della dose in una dimensione in funzione dello spazio. Un modo per ottenere un profilo è semplicemente quello di graficare in funzione della distanza una riga o una colonna di una matrice di punti di dose.

rimanda all'appendice. Per poter decretare il passaggio o meno del test, questo metodo fa uso di *criteri di soglia* stabiliti internazionalmente e variabili da una tecnica all'altra. Da un report dell'AAPM [12] sullo studio dell'accuratezza dei sistemi di Radiocirurgia Stereotassica sono stati trovati i seguenti valori, rispettivamente per l'accuratezza spaziale e l'accuratezza di dose: 2.4 mm e 3%.

Con l' *analisi gamma*, le due soglie vengono inglobate insieme in unica soglia normalizzata, pari a 1. Per tutti i punti del piano per cui $\gamma < 1$, si può dire che si ha un buon accordo tra i due set di dati, mentre per tutti gli altri punti con $\gamma > 1$ il test non è superato (§ Appendice). E' da precisare che, poiché l'utilizzo di questo metodo statistico implica che le due matrici siano della stessa dimensione, si è resa necessaria, al momento dell'analisi, un'interpolazione di tutte le distribuzioni di dose in una griglia equispaziata di 0.5 mm, dopo aver verificato che questa procedura non deforma la distribuzione di dose bidimensionale.

Tutti i programmi sviluppati per la sovrapposizione delle matrici o dei profili, e per l'analisi tramite il metodo suddetto, sono stati realizzati in ambiente MATLAB®.

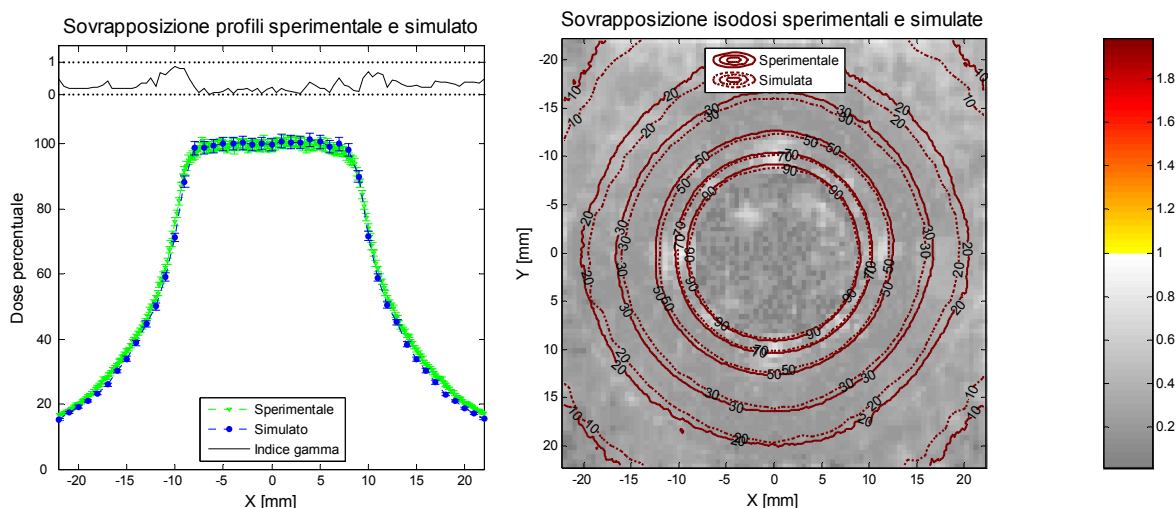
Di seguito sono visualizzati i grafici relativi al confronto tra misure sperimentali e risultati della simulazione. Per ogni collimatore sono stati considerati due grafici distinti. Nel primo sono visualizzate le curve di isodose (§ 2.5) sperimentali e simulate, entrambe sovrapposte alla matrice dei valori dell'indice gamma, rappresentati in scala di grigi. Ai fini di una più immediata visualizzazione, i punti che non passano il test ($\gamma > 1$) sono visualizzati con una scala graduata del giallo (fino al rosso, nei casi più estremi). Nel secondo grafico vengono sovrapposti i profili sperimentale e simulato, con una visualizzazione dell'indice gamma in una dimensione. Il valore di soglia è in

questo secondo caso rappresentato dalla retta $y = 1$.

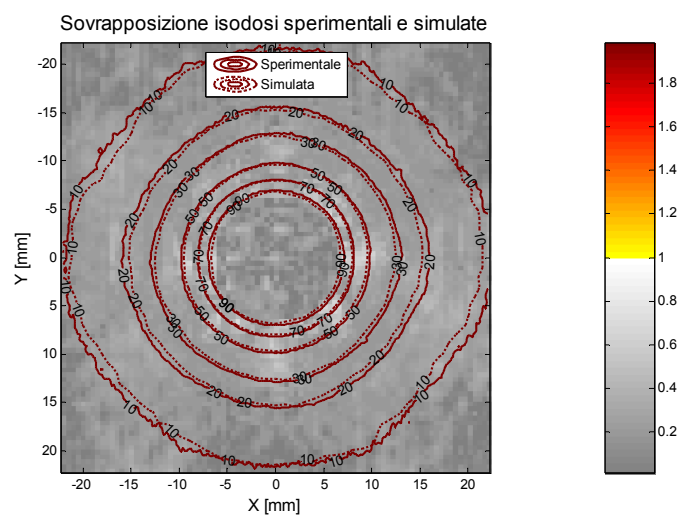
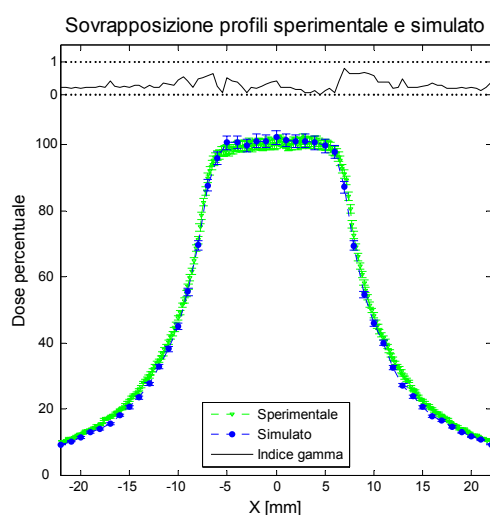
Gli errori relativi ai due set di dati sono stati valutati in percentuale. In particolare, per i film è stata misurata la densità ottica media e la deviazione standard in una regione irradiata da un campo omogeneo e letta sempre tramite lo stesso scanner, così da tenere contemporaneamente in conto l'errore dovuto alla disomogeneità dei film radiocromici e l'errore dello strumento usato per la loro lettura. Per quanto riguarda i dati simulati, sono state lanciate simulazioni identiche tra loro, ma con semi iniziali diversi, ed è stata fatta una media, di cui si è valutata la deviazione standard, su più voxel del rivelatore (§ 4.3.4). Ovviamente le fluttuazioni sono sensibili alle dimensioni di quest'ultimo che, per una maggiore coerenza dei risultati, sono state mantenute costanti (pari a 1mm). In definitiva gli errori in percentuale risultano: 1.5 % per le misure sperimentali, 2% per i dati ottenuti dalle simulazioni.

Di seguito sono riportati i grafici relativi ai confronti tra misure sperimentali e risultati della simulazione, per i collimatori nelle 4 dimensioni a disposizione.

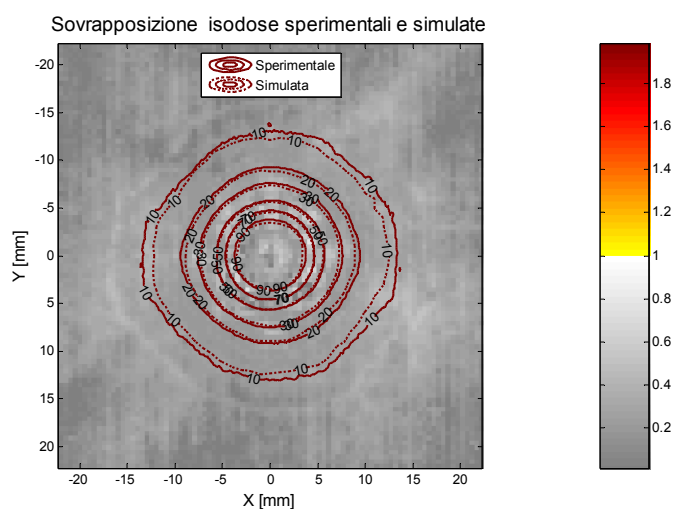
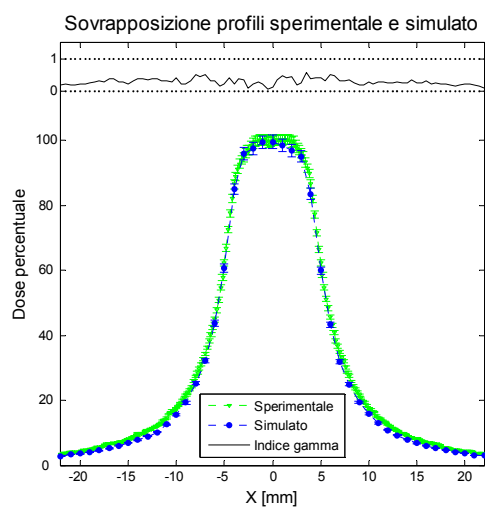
Collimatore da 18 mm



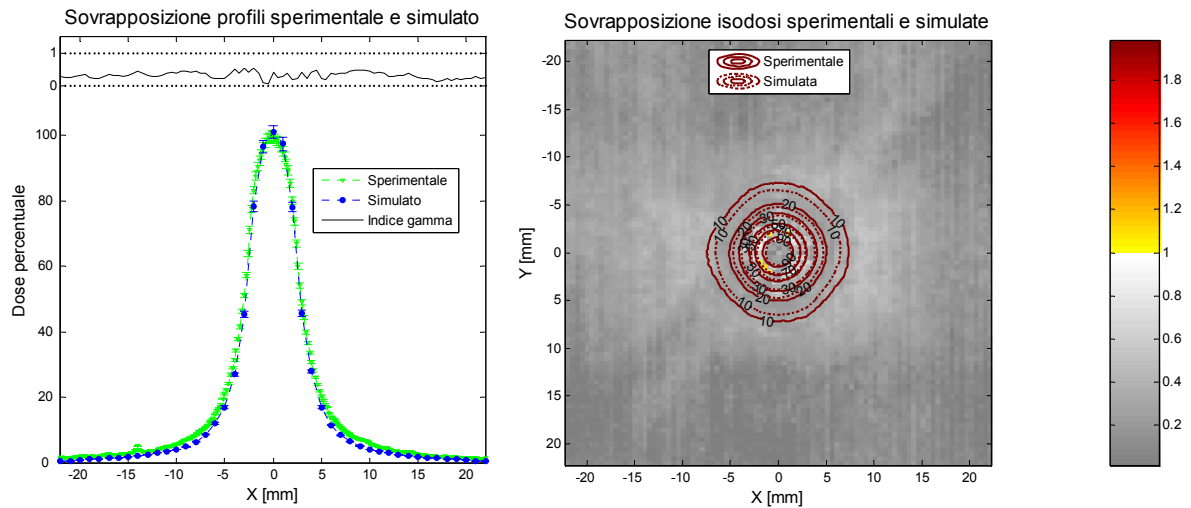
Collimatore da 14 mm



Collimatore da 8 mm



Collimatore da 4 mm



Dai confronti eseguiti si osserva che, per tutti i collimatori, i dati sperimentali e i risultati della simulazione non superano mai l'indice gamma sopra definito. Infatti le curve di isodose e i profili sono ben sovrapposti, entro il margine di errore. Si nota, solo nel collimatore da 4 mm, che qualche punto supera di poco la soglia prestabilita. Questo si spiega osservando il profilo ad esso relativo. Fra tutti i collimatori, quello da 4 mm presenta il più elevato gradiente di dose in una regione intorno al suo massimo, nella quale si osserva un'inversione del segno del gradiente in pochi mm. Nelle zone ad alto gradiente ci si può aspettare che il confronto non sia soddisfacente in ogni punto.

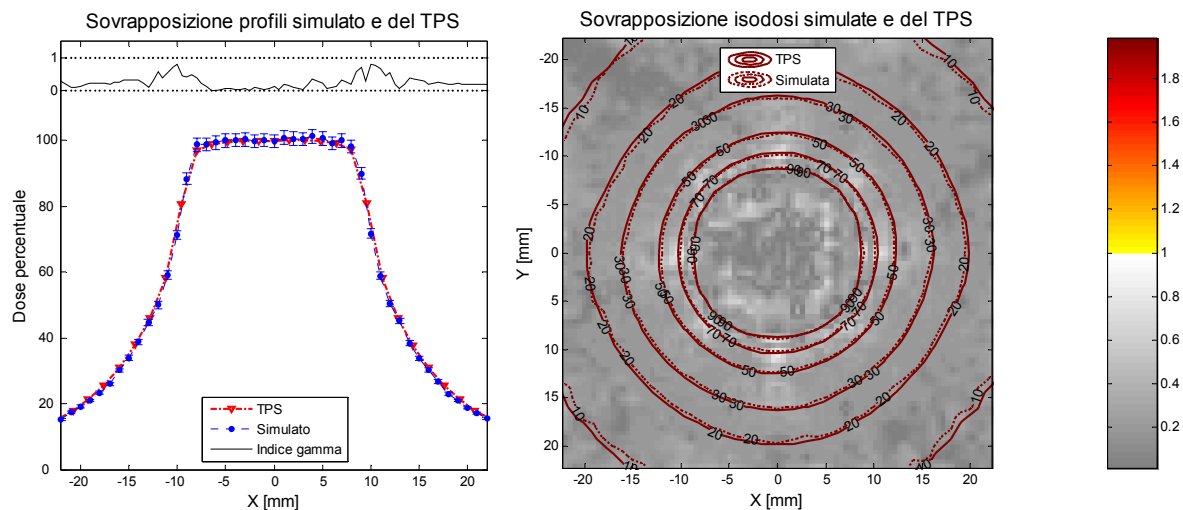
A parte questa osservazione, visto l'andamento generale, si può affermare ragionevolmente che il programma GammaKnifeRS fa delle corrette previsioni della distribuzione spaziale di dose, quindi l'applicazione risulta validata.

5.3 Confronto tra simulazione e TPS

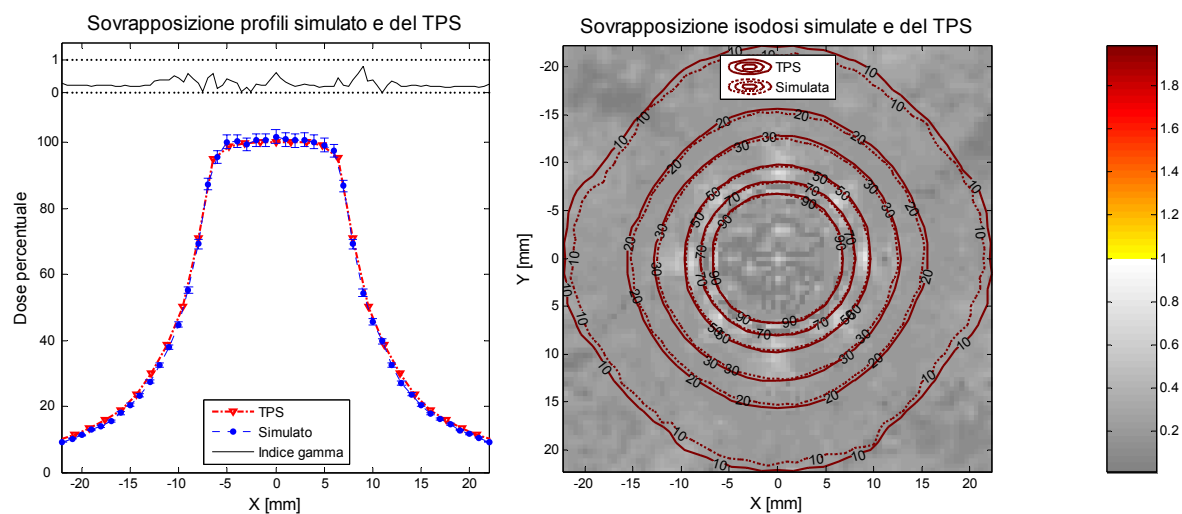
Una volta validata l'applicazione tramite le misure sperimentali, è possibile fare un confronto tra i risultati della simulazione e i dati prelevati dal TPS GammaPlan®, poiché adesso, con il metodo Monte Carlo, si ha a disposizione uno strumento per valutare il corretto funzionamento del sistema per l'elaborazione dei piani di trattamento. Questa procedura, a sua volta, permette una validazione di GammaPlan® anche in particolari condizioni non facilmente riproducibili sperimentalmente. In un primo momento sono stati valutati i confronti tra il TPS e la simulazione per distribuzioni di dose in condizioni standard, ovvero su piani passanti per l'isocentro del sistema.

I dati in uscita dal TPS sono stati prelevati con l'uso di un programma scritto in C++ e poi, anch' essi, importati e analizzati in MATLAB®. Come spiegato in precedenza (§ 3.4.3), il TPS calcola e memorizza la distribuzione spaziale di dose su una griglia di 31x31x31 punti, disposti in modo da formare un cubo con spaziatura regolare. Per avere informazioni in una regione di dimensioni confrontabili a quelle della simulazione, è stata scelta una spaziatura pari a 1.6 mm, così da avere distribuzioni bidimensionali di dose (ovvero sezioni del cubo) in matrici di 48 mm di lato. Anche in questo caso sono stati confrontati, sul piano assiale, le matrici e i profili dei due set di dati per tutti e 4 i collimatori. Di seguito sono mostrati i grafici e l'analisi con l'indice gamma.

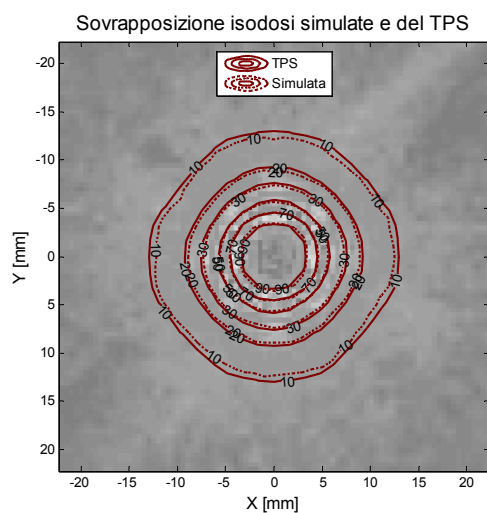
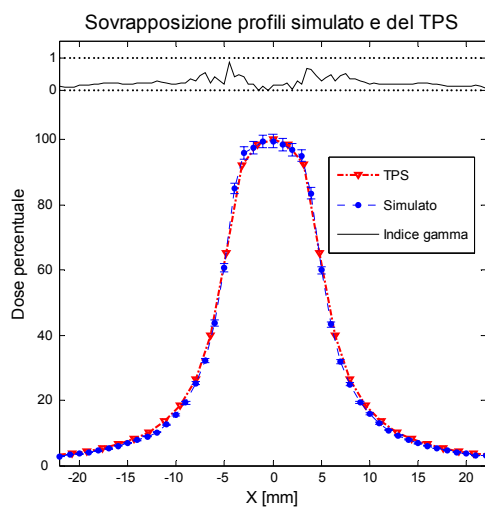
Collimatore da 18 mm



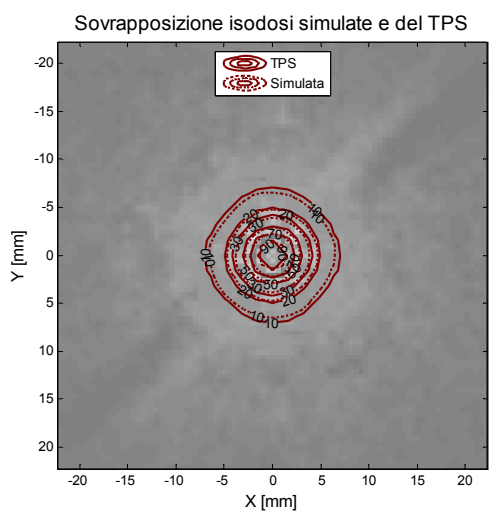
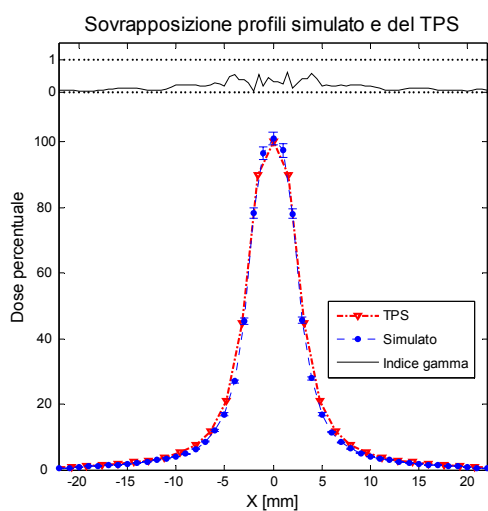
Collimatore da 14 mm



Collimatore da 8 mm



Collimatore da 4 mm

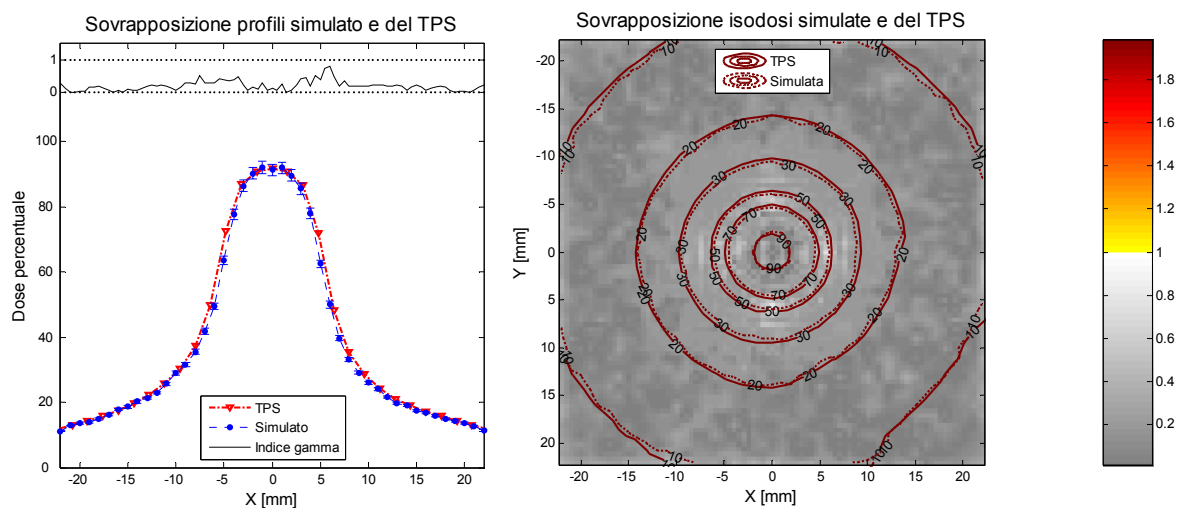


Dai grafici sopra si può affermare che, in condizioni standard, il TPS GammaPlan® riesce a prevedere con un buon grado di accuratezza la distribuzione di dose spaziale in due dimensioni. Le matrici e i profili sono infatti in ottimo accordo, come si nota facilmente andando ad osservare la sovrapposizione tra le due curve di isodose.

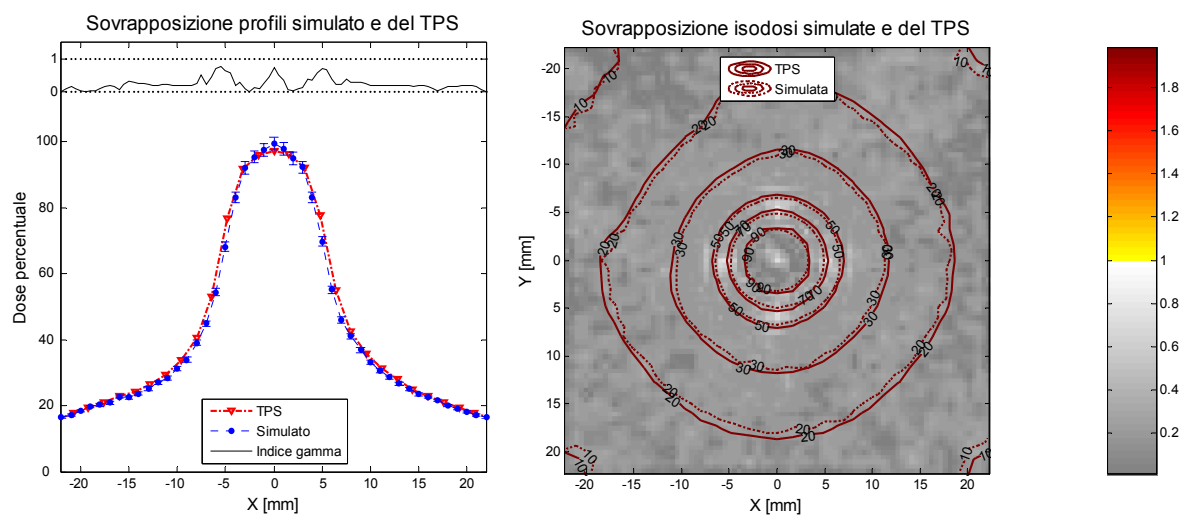
Per una completa validazione è auspicabile uno studio della distribuzione di dose calcolata dal TPS anche in piani non centrali, così da poter affermare che anche lontano dalla zona da irradiare, il TPS stima con precisione la quantità di radiazione ricevuta dai tessuti circostanti il target. Questo dato è di cruciale importanza quando si è in prossimità di tessuti particolarmente radiosensibili, per i quali un errore spaziale o una sottostima della dose assorbita può produrre danni irreversibili.

A questo scopo, è stato effettuato un confronto nei piani assiale e coronale a diverse distanze dal centro del cubo (coincidente con l'isocentro), utilizzando in tutti i casi il collimatore da 18 mm. Considerando il sistema di riferimento delle coordinate stereotassiche (§ 3.4.3, Figura 3.11), in cui il centro del fantoccio sferico utilizzato corrisponde al centro del casco stereotassico di coordinate $(X, Y, Z) = (100, 100, 100)$ espresse in mm, sono stati fatti due confronti nel piano assiale per $Z = 108$ mm e $Z = 92$ mm. Successivamente sono stati eseguiti altri 2 confronti, questa volta nel piano coronale, per $Y = 108$ mm e $Y = 116$ mm. Oltre i 20, 25 mm dal centro la dose relativa assorbita ha un valore tanto basso da non permettere un'analisi della sua distribuzione spaziale.

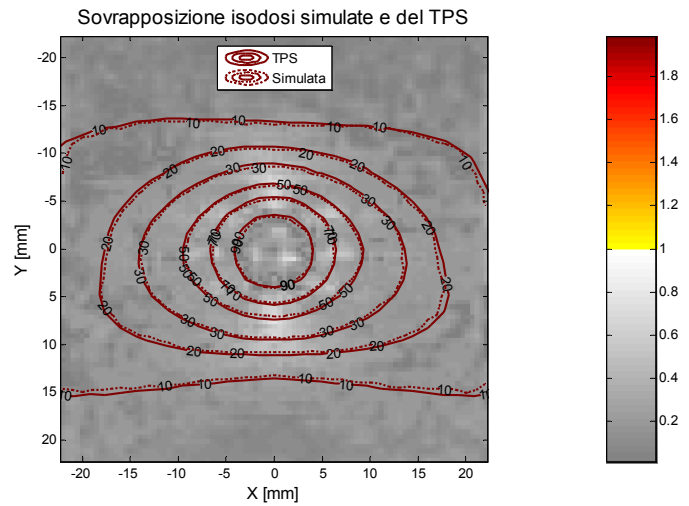
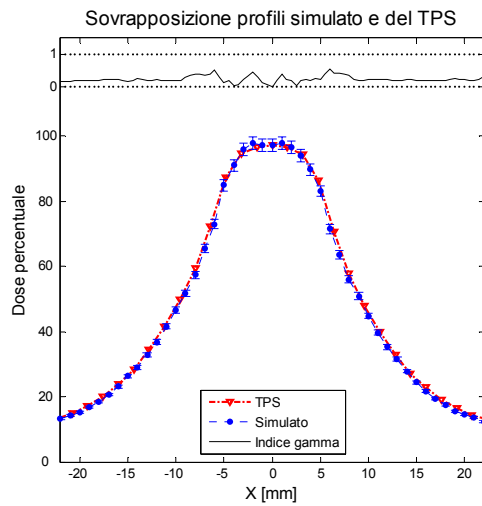
Assiale, Z = 108 mm



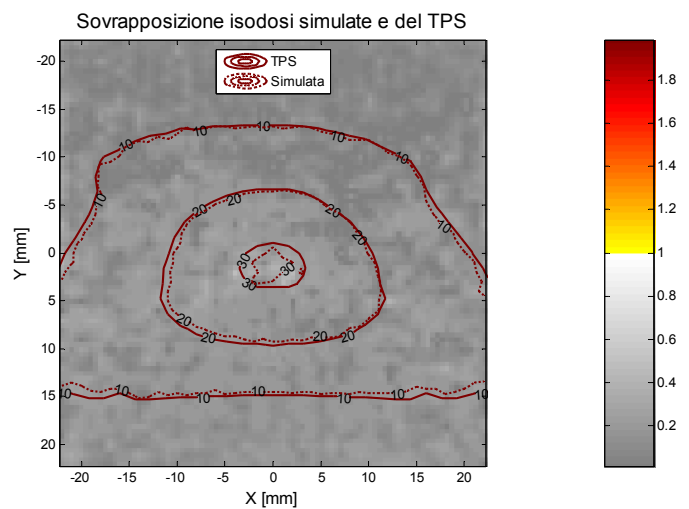
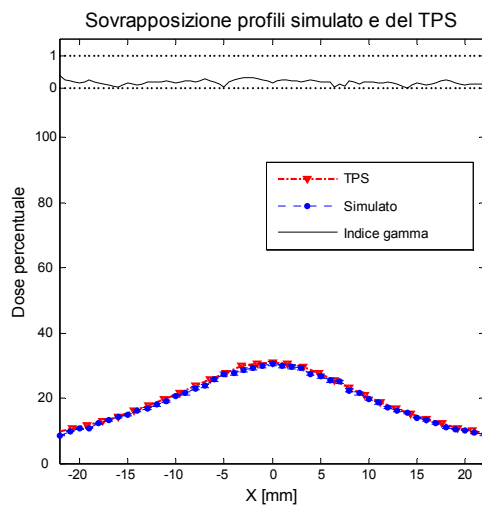
Assiale, Z = 92 mm



Coronale, Y = 108 mm



Coronale, Y = 116 mm



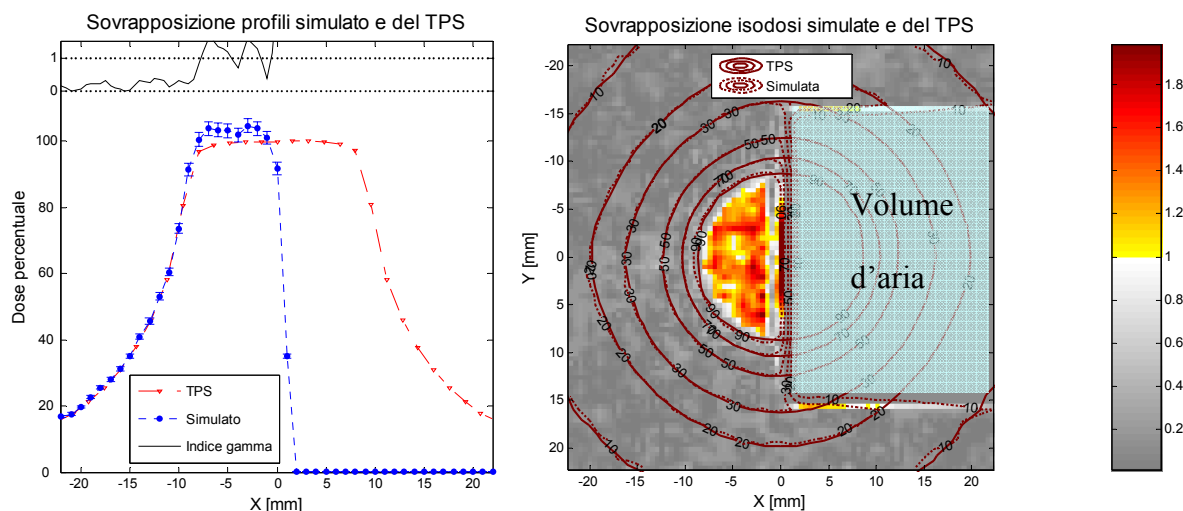
Considerando l'ottimo accordo presentato tra i risultati delle simulazioni Monte Carlo e i dati provenienti dal TPS GammaPlan®, il sistema di pianificazione dei trattamenti si può ritenere validato, poiché si è osservato che le sue predizioni del calcolo della distribuzione di dose risultano in accordo con la simulazione, entro gli errori, non solo per piani passanti dal centro, ma in tutto il volume compreso nello spazio stereotassico.

Quanto detto finora, si deve considerare valido solo se si è in condizioni standard, cioè per fantocci acqua-equivalenti omogenei. Nel prossimo paragrafo è descritto un confronto nel caso in cui queste condizioni non sono soddisfatte.

5.4 Confronto in fantoccio disomogeneo

Lo sviluppo della simulazione Monte Carlo *GammaKnifeRS* ha dato la possibilità di studiare ed analizzare la distribuzione di dose assorbita all'interno di un fantoccio acqua-equivalente, inserendo anche zone di diversa densità e composizione al suo interno. Come già detto in precedenza, il TPS non è in grado di valutare queste diversità, approssimando la testa ad un ellissoide composto essenzialmente da acqua. L'utilizzo dell'applicazione sviluppata permette di valutare quanto questa approssimazione possa incidere sul calcolo della distribuzione di dose.

A tale scopo, è stato simulato il caso di una cavità cubica di aria, di 3 cm di spigolo, posta a pochi mm dal centro del fantoccio, anche in questo caso coincidente con l'isocentro del sistema. Questa configurazione può simulare, ad esempio, un caso di irraggiamento di masse tumorali poste nelle vicinanze delle cavità nasali.



Come è evidente dai grafici, un numero non indifferente di punti (e per di più appartenenti alla zona del target, cioè dove si trova teoricamente la massa da irradiare), non supera il test gamma, mostrando differenze di dose percentuale tra la distribuzione di dose simulata e quella del TPS, che superano il 4 %. Questo è il risultato del fatto che un certo numero di fasci di particelle gamma attraversano la zona occupata dalla cavità d'aria, subendo in quella regione di spazio un'attenuazione di gran lunga minore di quella subita al passaggio attraverso l'acqua. Questo fatto determina un rilascio di energia al target maggiore di quello che si avrebbe nello stesso punto in assenza della cavità, a causa del differente coefficiente di attenuazione tra aria e acqua. Inoltre si rompe la simmetria del sistema, che vede in tal caso pesati in maniera diversa i contributi di ognuno dei 201 fasci non solo in base alla lunghezza del percorso nel fantoccio (questo è considerato negli algoritmi del TPS) ma anche in base al tipo di materiale attraversato (e questo non è considerato dal TPS).

Questo risultato, anche se non compromette il successo che tale tecnica merita da molti anni da un punto di vista clinico, è importante per comprendere come viene modificata la forma delle curve di isodose, che si devono adattare alle dimensioni della massa in questione. Quindi apre la strada a più approfondite analisi di casi analoghi tramite l'ulteriore implementazione, nell'applicazione GammaKnifeRS, di altri tipi di tessuto presenti all'interno del cranio.

Quanto detto finora fa ben comprendere l'importanza che può avere un approccio tramite simulazioni Monte Carlo a questo tipo di problematiche, difficilmente studiabili in condizioni sperimentali.

5.5 Riproduzione di un piano di trattamento

Tutto il lavoro descritto finora è stato sviluppato relativamente a irraggiamenti per un singolo shot, cioè in una sola sessione. La Radiochirurgia Stereotassica con Gamma Knife® prevede, come detto, l'utilizzo di più sessioni di irraggiamento con diversi collimatori, per la conformazione della dose al particolare target considerato. Si è pensato, quindi, di confrontare i dati ottenuti dal TPS con le misure tramite i film radiocromici HS nel caso di un piano di trattamento completo, riprodotto in una sua configurazione tipica.

Per questo tipo di misura non è possibile utilizzare il fantoccio finora considerato, poiché questo consente misure di dose solo all'isocentro, essendo agganciato al sistema di posizionamento manuale.

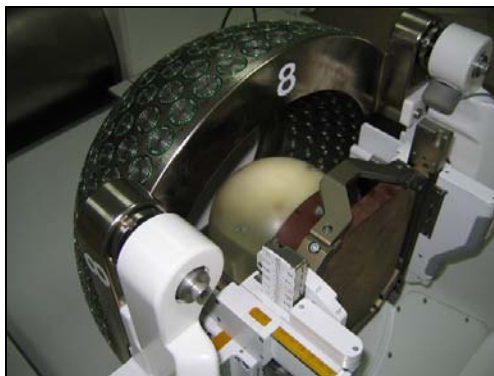


Figura 5.4: Foto del fantoccio utilizzato per la misura della dose assorbita in un trattamento completo, fissato all'APS.

A tale scopo è stato costruito un fantoccio acqua-equivalente sempre di 16 cm di diametro, con un sistema di aggancio al casco stereotassico che permette l'utilizzo del sistema di posizionamento automatico APS (§ 3.4.1), e quindi la pianificazione di un trattamento su una zona determinata del fantoccio. Poiché per questo tipo di misura si deve utilizzare il sistema di posizionamento tramite le coordinate dello spazio stereotassico all'interno del TPS GammaPlan®, è necessario trovare un metodo per rendere coerente tale sistema di coordinate con il posizionamento del film nel fantoccio. Quest'ultimo è costituito da una serie di piani sui quali è possibile fissare il film, che deve essere contrassegnato in corrispondenza di determinati punti di riferimento. Si è pensato allora di fissare sul piano del fantoccio, sul quale viene posto il film, dei fili di metallo posizionati perpendicolarmente fra loro, che risultano radiopachi. Al fantoccio è stata eseguita una tomografia computerizzata (TC) in queste condizioni, in modo tale da poter visualizzare, in fase di pianificazione del trattamento, il piano dove sono stati fissati i fili (che appariranno bianchi nell'immagine TC) e le due direzioni che essi individuano. In tal modo si ottiene una coerenza nel posizionamento.

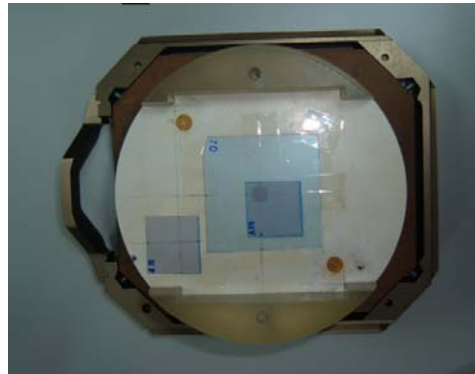
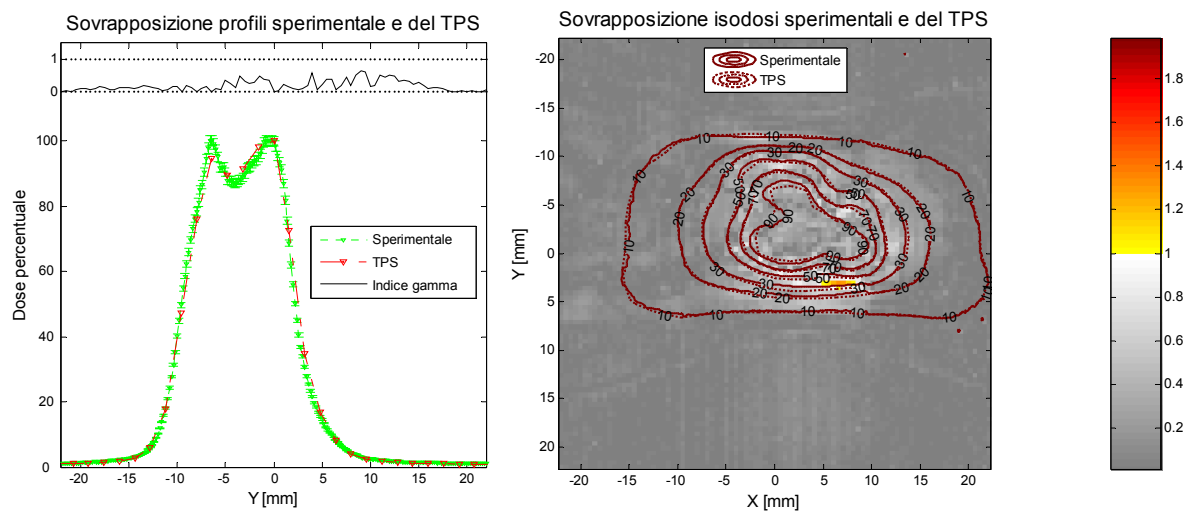


Figura 5.5: Piano centrale di appoggio per i film radiocromici.

E' stato riprodotto un piano di cura consistente in 9 shot con il collimatore da 4 mm ed uno con il collimatore da 8 mm, per una dose massima di 40 Gy. Un film HS è stato posizionato nel piano centrale del fantoccio con il metodo suddetto, il casco è stato agganciato all'APS e si è così proceduto all'esecuzione del trattamento (Figura 5.5).

I film sono stati letti dopo 24 ore dall'irraggiamento con il fotodensitometro e i dati sperimentali sono stati analizzati e confrontati con la distribuzione di dose calcolata dal TPS:



I risultati mostrano che anche nel caso di una complessa combinazione di diversi shot, come avviene per gli usuali piani di cura, il TPS predice con buona accuratezza la distribuzione spaziale di dose. Soltanto in una zona circoscritta si evidenzia un lieve disaccordo, con differenze di dose comunque inferiori al 3%, ma essendo zone ad alto gradiente di dose, un piccolo errore nel posizionamento del film può provocare divergenze di grande entità.

Nella seguente figura è visualizzata la distribuzione di dose bidimensionale, vista in 3 dimensioni, dove l'asse z è rappresentata la dose percentuale nel piano considerato. Il grafico evidenzia la particolare distribuzione dei diversi shot al fine di una buona conformazione al target.

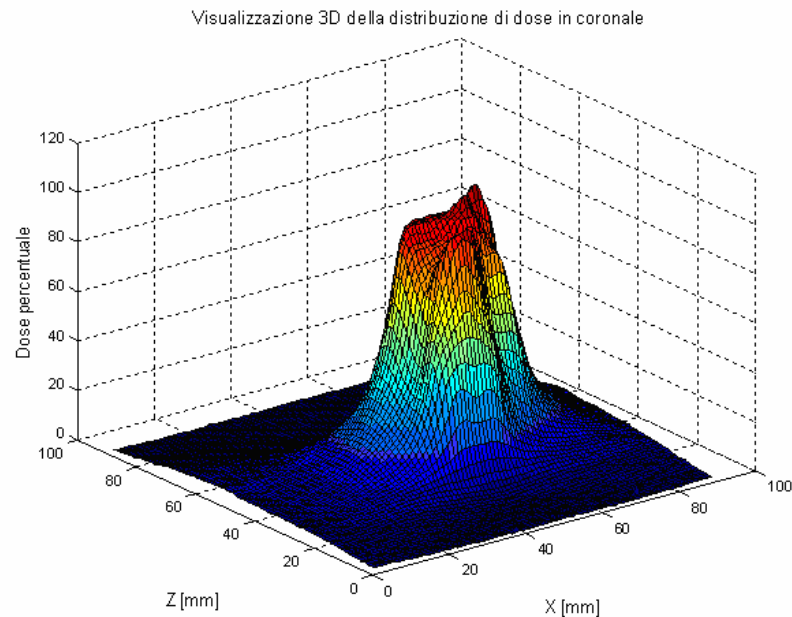


Figura 5.6: Immagine ottenuta con MATLAB® della distribuzione di dose in un piano, visualizzata in 3 dimensioni.

Conclusioni

Scopo di questo lavoro di tesi è stato lo studio e la validazione di un sistema di pianificazione dei trattamenti (TPS), denominato *GammaPlan*[®], dedicato alla *Radiochirurgia Stereotassica con Gamma Knife*[®] per mezzo di simulazioni Monte Carlo. Il percorso seguito nello sviluppo del seguente lavoro può essere schematizzato come segue:

1. sono state eseguite le misure sperimentali con film radiocromici HS, relativamente ai 4 collimatori a disposizione per la pianificazione dei trattamenti (§ 5.1, § 5.2);
2. è stata sviluppata con il codice di simulazione Geant4 un'applicazione, denominata *GammaKnifeRS*, che simula i componenti della *Gamma Knife*[®] ed i principali processi fisici che in essa hanno luogo (§ 4.3);
3. la simulazione è stata validata per confronto con i dati sperimentali (§ 5.2);
4. è stato eseguito un confronto tra i risultati della simulazione e i dati prelevati dal TPS *GammaPlan*[®] in condizioni standard e non (§ 5.3, § 5.4);
5. infine è stato fatto un confronto diretto tra la distribuzione di dose in due dimensioni misurata con i film e quella calcolata dal TPS, nel caso della riproduzione di un tipico piano di trattamento completo (§ 5.5).

I film utilizzati per le misure di cui al primo punto sono stati letti in trasmissione tramite un fotodensitometro a scansione. Dopo aver eseguito la calibrazione per valori noti di dose crescenti, i film sono stati posti al centro di un fantoccio sferico acqua-

equivalente per la misura della distribuzione di dose nel piano assiale relativa ai collimatori da 4, 8, 14 e 18 mm. Queste misure sono state utilizzate per la validazione dell'applicazione *GammaKnifeRS*, nella quale è stata riprodotta l'esatta geometria dell'apparato sperimentale utilizzato, comprendente la sorgente radioattiva di ^{60}Co , il sistema di collimazione fisso e mobile, e il fantoccio usato per le misure (§ 4.3). I risultati sono stati analizzati tramite un metodo statistico sviluppato proprio per la valutazione e il confronto tra distribuzioni di dose in due dimensioni (§ Appendice), e che tiene conto di criteri di soglia stabiliti da convenzioni internazionali: nel caso della radiocirurgia stereotassica, tali soglie di accuratezza sono fissate a 2.4 mm per l'accuratezza spaziale e al 3 % per l'accuratezza di dose (§ 3.4.1). I risultati della simulazione mostrano un buon accordo con i dati sperimentali entro i limiti suddetti, quindi l'applicazione sviluppata risulta validata. Il programma di simulazione è stato poi utilizzato per valutare l'accuratezza nel calcolo della distribuzione di dose eseguito dal TPS in condizioni standard. In un primo momento è stata confrontata la distribuzione di dose simulata con Geant4 con quella calcolata dal TPS, nel piano assiale passante per il centro del fantoccio e relativamente a tutti i collimatori. Successivamente il confronto è stato esteso anche al piano coronale e a piani distanti 8 e 16 mm dal centro del fantoccio (§ 5.3). Per entrambi i confronti si è osservato un ottimo accordo, che dimostra come il TPS *GammaPlan*[®] calcola correttamente la dose in tutto lo spazio in esso definito. Il passo successivo è stato quello di confrontare i risultati implementando nella simulazione zone di disomogeneità contenute all'interno del fantoccio. Il TPS non tiene conto delle eventuali differenze di densità all'interno della testa, considerandola costituita solo da acqua. Dai risultati ottenuti in queste particolari

condizioni si osserva che il TPS fa una sottostima della dose assorbita dal target di circa il 4 %, superando i limiti di accettabilità convenzionalmente usati (§ 5.4). Questo risultato, anche se non compromette il successo che la Radiocirurgia con Gamma Knife® merita da molti anni da un punto di vista clinico, fa comprendere quanto sia importante l'approccio a questo tipo di problematiche tramite il metodo Monte Carlo. Infine, per quanto riguarda l'ultimo punto, anche nel caso di un trattamento completo, costituito da più sessioni di irraggiamento, il TPS mostra un buon grado di accordo con i risultati sperimentali.

Il lavoro svolto ha quindi permesso una comprensione più dettagliata dei metodi utilizzati dal TPS GammaPlan® per il calcolo della distribuzione spaziale di dose e di valutarne, in certi casi particolari, i suoi limiti, aprendo quindi la strada ad ulteriori studi in questa direzione, tramite l'implementazione nell'applicazione GammaKnifeRS di tutti i tessuti necessari ad una corretta riproduzione della composizione e della struttura interna del cranio.

Appendice

Un trattamento radioterapico o radiochirurgico è un insieme complesso di fasi molto delicate che vanno dalla diagnosi all' esecuzione del trattamento stesso, durante il quale viene somministrata al paziente una dose frazionata nel tempo o in un'unica soluzione, come nel caso della radiochirurgia stereotassica.

E' necessaria dunque una scrupolosa valutazione degli errori che possono gravare sul calcolo della dose rilasciata in un certo volume poiché, a seconda dei casi, un errore sulla stima di tale dose potrebbe compromettere l'efficacia della cura o indurre serie complicazioni.

Il metodo più immediato per confrontare due distribuzioni bidimensionali di dose consiste nel sovrapporre le distribuzioni di dose misurata e calcolata, opportunamente normalizzate, in una o in due dimensioni, cioè rispettivamente sotto forma di profili o distribuzione di curve di isodose. Tuttavia una valutazione quantitativa del confronto di due distribuzioni è indispensabile.

Le prime tecniche sviluppate a tale scopo prevedono un confronto tra due distribuzioni di dose monodimensionali e bidimensionali. Esso è basato su due quantità: *“differenza di dose”* (dose difference) e *“distanza di accordo”* (distance to agreement, DTA).

Nelle regioni in cui è presente un basso gradiente di dose si fa uso della prima quantità, definita come la differenza puntuale di dose tra le due matrici normalizzate. Nelle regioni caratterizzate da un alto gradiente di dose il confronto quantitativo tra due

distribuzioni viene stimato mediante la distanza di accordo, o DTA, definito per ogni punto come la distanza tra il punto stesso appartenente alla prima matrice e il punto più vicino, appartenente all'altra, che presenta lo stesso valore di dose. Questo tipo di analisi non si presta molto bene alla visualizzazione grafica in quanto, scelti i criteri di accettabilità da applicare relativamente alla differenza di dose e al DTA, per ogni punto della distribuzione si utilizza il criterio binario "SI-NO", in base al quale i punti che non superano entrambi i test contemporaneamente sono da considerare non accettabili. L'analisi composita con questi due metodi evidenzia solo i punti di disaccordo tra le due distribuzioni considerate, senza dare alcuna informazione quantitativa.

L'introduzione di una nuova quantità, detta "*indice gamma*", permette di superare questo limite. Esso racchiude insieme, nella sua definizione, i concetti di differenza di dose e di DTA e rappresenta la minima distanza in uno spazio multidimensionale rinormalizzato tra la distribuzione di dose valutata e quella di riferimento. Di seguito è brevemente riportato il formalismo matematico delle tre quantità appena definite: *differenza di dose*, *DTA* e *indice gamma*.

La Figura A.1(a) mostra una rappresentazione schematica dell'analisi composita applicata, per un singolo punto di misura r_m , a due distribuzioni di dose bidimensionali. In questo e in tutti i casi seguenti, la valutazione presentata riguarda un singolo punto di misura r_m , posizionato all'origine del sistema di assi coordinati visibile in figura. Sono indicati con ΔD_M e Δd_M i criteri di accettabilità rispettivamente per la differenza di dose e per il DTA. Ovviamente, per le valutazioni cliniche i confronti vanno ripetuti per tutti i punti della distribuzione di dose misurata.

I due assi x e y rappresentano la localizzazione spaziale r_c della distribuzione di

dose calcolata, relativa a un punto misurato. Il terzo asse (δ) rappresenta la differenza tra la dose misurata $[D_m(r_m)]$ e quella calcolata $[D_c(r_c)]$. Il criterio di accettabilità per il DTA, Δd_M , è rappresentato da un disco nel piano $r_m - r_c$ con un raggio uguale a Δd_M . Se la superficie di distribuzione calcolata, $D_c(r_c)$, interseca il disco, il DTA è dentro il valore di tolleranza fissato, e la distribuzione calcolata supera (in quel punto) il test del DTA.

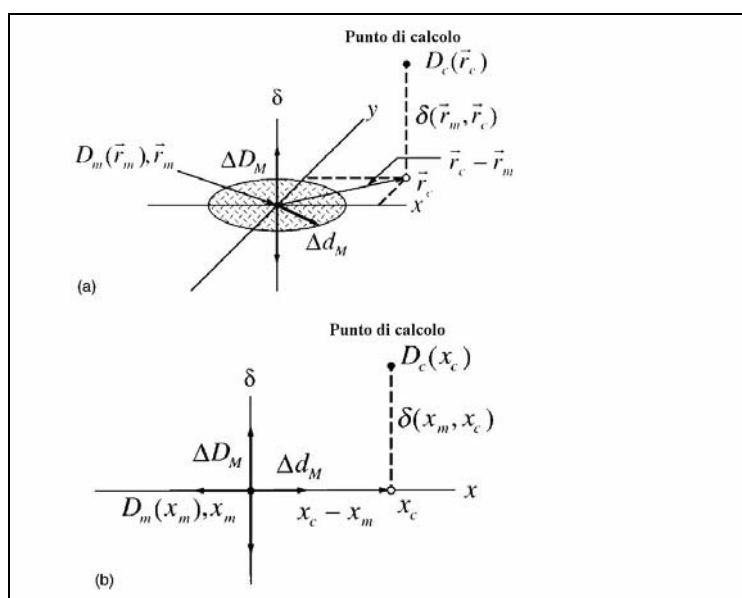


Figura A.1: Rappresentazione geometrica dell'analisi composta nel caso bidimensionale (a) e monodimensionale (b)

La linea verticale rappresenta la differenza di dose e la sua lunghezza è pari a $2\Delta D_M$. Se la superficie della distribuzione calcolata attraversa la linea $[|D_c(r_c) - D_m(r_m)| \leq \Delta d_M]$, la distribuzione calcolata supera il test della differenza di dose nel punto in questione.

In figura A.2 è rappresentato il metodo usato per determinare l'indice gamma che,

come si vede considera simultaneamente sia la differenza di dose che il DTA.

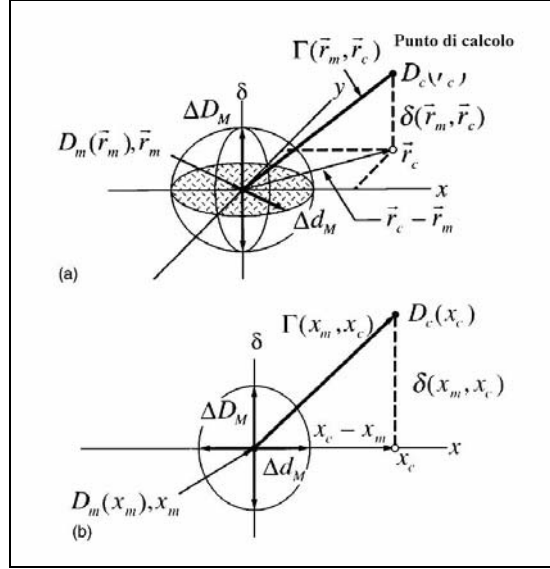


Figura A.2: Rappresentazione geometrica della definizione dell'Indice gamma nel caso bidimensionale (a) e monodimensionale (b)

Nel caso dell'indice gamma il criterio di accettabilità è rappresentato dalla superficie di un ellissoide definito in tal modo:

$$1 = \sqrt{\frac{r^2(\mathbf{r}_m, \mathbf{r})}{\Delta d_M^2} + \frac{\delta^2(\mathbf{r}_m, \mathbf{r})}{\Delta D_M^2}} \quad (1)$$

dove

$$r(\mathbf{r}_m, \mathbf{r}) = |\mathbf{r} - \mathbf{r}_m| \quad (2)$$

e

$$\delta(\mathbf{r}_m, \mathbf{r}) = D(\mathbf{r}) - D_m(\mathbf{r}_m) \quad (3)$$

Se qualche parte della superficie di $D_c(\mathbf{r}_c)$ interseca l'ellissoide definito nell'equazione (1), il calcolo supera il test nel punto $\mathbf{r}_m$.

Si può definire l'indice di qualità γ in ogni punto del piano di valutazione $r_m - r_c$ per il punto di misura r_m ,

$$\gamma(r_m) = \min\{\Gamma(r_m, r_c)\} \forall \{r_c\} \quad (4)$$

dove

$$\Gamma(r_m, r_c) = \sqrt{\frac{r^2(r_m, r_c)}{\Delta d_M^2} + \frac{\delta^2(r_m, r_c)}{\Delta D_M^2}} \quad (5)$$

con

$$r(r_m, r_c) = |r_c - r_m| \quad (6)$$

e

$$\delta(r_m, r_c) = D_c(r_c) - D_m(r_m) \quad (7)$$

è la differenza tra i valori di dose rispettivamente sulle distribuzioni calcolata e misurata. Il criterio passa – fallisce diventa quindi:

$\gamma(r_m) \leq 1$, il calcolo supera il test,

$\gamma(r_m) > 1$, il calcolo fallisce.

A differenza dei metodi di analisi precedenti, con questo indice si ha anche una valutazione del grado di accordo o disaccordo tra due distribuzioni spaziali di dose.

Bibliografia

1. M. Pelliccioni, *Fondamenti fisici della radioprotezione*, Pitagora Editrice Bologna
2. G. F. Knoll, *Radiation Detection and Measurements*, Editor J. Wiley, 1989
3. W. R. Leo, *Techniques for nuclear and particle physics experiments*, Berlin 1994, Springer – Verlag
4. H. E. Johns, *The Physics of Radiology*, C. Thomas Publisher, 1983
5. IAEA 398-*Absorbed Dose Determination in External Beam Radiotherapy: an International Code of Practice for Dosimetry based on Standards of absorbed Dose to Water*, International Atomic Energy Agency, Vol. 10, 2000
6. A. Niroomand-Rad et al., *Recommendations of AAPM Radiation Therapy Committee Task Group 55*, 1998 - American Association of Physicists in Medicine
7. www.tecnologieavanzate.com, Tecnologie Avanzate T.A Srl
8. S. Devic et al., *Precise radiochromic film dosimetry using a flat-bed document scanner*, Medical Physics, Vol. 32, N°. 7, July 2005
9. M. J. Butson et al., *Polarization effects on a high-sensitivity radiochromic*, Physics in Medicine and Biology - 48 (2003) N207–N211
10. L. E. Reinstein and G. R. Gluckman, *Predicting optical densitometer response as a function of light source characteristics for radiochromic film dosimetry*, Medical Physics, Vol. 24, N°. 12, December 1997
11. M. Bazioglou and J. Kalef-Ezra, *Dosimetry with radiochromic films: a document*

- scanner technique, neutron response, applications*, Appl. Radiat. Isot. **55**, 339–345 s2001d
12. *AAPM Report N. 54- Stereotactic Radiosurgery*, American Association of Physicists in Medicine, 1995
13. *Leksell GammaPlan[®] Online Reference*, Rev.03-Elekta
14. F. M.O. Al-Dweri and A. M. Lallena, *A simplified model of the source channel of the Leksell Gamma Knife[®]: testing multisource configurations with PENELOPE*, Physics in Medicine and Biology - 49 (2004) 3441–3453
15. S. M. Tozer-Loft et al., *An improved technique for comparing Gamma Knife[®] dose-volume distributions in stereotactic radiosurgery*, Phys. Med. Biol. 44 (1999) 1905–1919
16. F. M. O. Al-Dweri et al., *Effects of bone- and air-tissue inhomogeneities on the dose distributions of the Leksell Gamma Knife[®] calculated with PENELOPE*, Phys. Med. Biol. 50 (2005) 5665–5678
17. S. M. Marcu et al., *GammaPlan[®]—Leksell Gamma Knife[®] radiosurgery treatment planning verification method*, Medical Physics, Vol. 27, No. 9, September 2000
18. L. Steiner, L. Leksell et al., *Stereotaxic radiosurgery for cerebral arteriovenous malformations*, Acta Chirurgica Scandinavica 138:459-464, 1972
19. *Introduction to Geant, Guide – For application developers – Geant4 User's documents*, Version: Geant4.3.2(June2001),
<http://wwwinfo.cern.ch/asd/geant4/G4UsersDocuments/Overview/html/index.html>
20. *GEANT4 Low Energy Group Home Page*,
<http://www.ge.infn.it/geant4/lowE/index.html>

21. *Physics Reference Manual, Geant4 User's documents*, Version:
Geant4.3.2(June2001),
<http://wwwinfo.cern.ch/asd/geant4/G4UsersDocuments/Overview/html/index.html>
22. P. Nieminem et al., *Geant4 Low Energy Electromagnetics Models for Electrons and Photons*, CERN preprint OPEN-99-034
23. R. Foroni, M.G. Sabini, A. Fenzi, M. Sandri, A. Nicolato, M. Gerosa, *Eccentric Target in Gamma Knife Radiosurgery: A comprehensive dosimetry study performed with GAF chromic films and dedicated phantoms*
24. F. M. O. Al-Dweri et al., *A simplified model of the source channel of the Leksell Gamma Knife[®] tested with PENELOPE*, *Physics in Medicine and Biology*- 49 (2004) 2687-2703
25. S. Agostinelli et al., *Geant4 – a simulation toolkit*, *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A* 506 (2003) 250-303

Ringraziamenti

Affrontare questo impegnativo e appassionante lavoro di tesi è stata per me una esperienza davvero unica, e per questo desidero ringraziare tutti coloro che mi hanno dato la possibilità di farlo o anche chi mi è semplicemente stato vicino.

Ringrazio il Prof. Migneco. A lui sono davvero riconoscente per avermi dato la possibilità di iniziare e portare avanti questo lavoro, e per la grande comprensione dimostratami.

Desidero ringraziare il Dott. Cuttone e la Dott.ssa Sabini, per avermi dato l'opportunità di occuparmi di un lavoro a cui, giorno dopo giorno, mi sono sempre più appassionato, e per avermi sostenuto fino all'ultimo per portarlo a compimento.

Ringrazio il Prof. Lo Nigro, che mi ha permesso di conoscere questo interessante campo della fisica e le persone con cui ho condiviso il lavoro di un anno.

Un doveroso ringraziamento va ai medici e a tutti i responsabili del Centro Gamma Knife® dell'Azienda Ospedaliera Cannizzaro di Catania per la loro disponibilità, che ha consentito lo sviluppo di parte di questo lavoro.

Ringrazio affettuosamente tutti i componenti del gruppo di ricerca e tutti i ragazzi del laboratorio che, visto il numero non indifferente, non elenco uno ad uno per non rendere ancora più noiose queste righe, a partire da chi ha condiviso costantemente con me lo sviluppo di questo lavoro, fino a chi mi ha aiutato nelle piccole cose. Sono ad essi davvero riconoscente per il supporto che mi hanno dato e per i loro consigli preziosi.

Desidero ringraziare affettuosamente anche tutti coloro che mi sono stati vicino in questi anni, i miei amici di sempre (i “siracusani”) e i miei amici catanesi (e acquisiti) che, visto il tempo trascorso, cominciano anch’essi a diventare di sempre!

Ringrazio con grande affetto voi, miei cari genitori, che in tutti questi anni mi avete sostenuto e compreso anche nei momenti di maggiore difficoltà. A voi devo tutto. Grazie anche ai miei fratelli e a tutta la mia famiglia, per il loro affetto sempre presente.

Ringrazio infine una persona con cui ho condiviso questi indimenticabili anni di università: gioie, ansie, soddisfazioni, dolori e anche la semplice quotidianità. Grazie Katia, per tutto.