



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	102010901880777
Data Deposito	14/10/2010
Data Pubblicazione	14/04/2012

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
G	21	K		
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
G	21	K		
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
G	21	K		
Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	N		

Titolo

DISPOSITIVO PER SAGOMARE UN FASCIO DI ELETTRONI DI UNA MACCHINA PER
RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA.

DISPOSITIVO PER SAGOMARE UN FASCIO DI ELETTRONI DI UNA MACCHINA PER RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA

* * *

La presente invenzione riguarda un dispositivo per sagomare un fascio di elettroni di una macchina per radioterapia intraoperatoria (IORT – Intra Operative Radiation Therapy), che consente in modo semplice, efficace, affidabile, sicuro, ed economico, di sagomare il fascio di elettroni generato da una macchina IORT garantendo la sicurezza del paziente e la radioprotezione ambientale.

La presente invenzione riguarda altresì un metodo di calcolo della dose di fascio elettronico irradiata su organi e tessuti sottoposti a radiazione a valle di tale dispositivo ed una macchina per IORT provvista di tale dispositivo.

E' noto che la radioterapia intraoperatoria (IORT) è una tecnica innovativa che si sta progressivamente diffondendo a livello mondiale nel trattamento di diverse forme neoplastiche anche grazie allo sviluppo di macchine mobili. L'architettura delle macchine dedicate alla IORT permette l'irraggiamento di bersagli a simmetria sostanzialmente cilindrica o ellittica: il convogliamento del fascio sul bersaglio avviene attraverso applicatori circolari comprendenti tubi cilindrici in metallo (come nel caso della macchina Mobetron disponibile dalla IntraOp Medical Corp.) od in polimetilmetacrilato (PMMA) (come nel caso della macchina Novac 7 della NRT S.p.A. o della macchina LIAC della Sordina S.p.A.).

Nel seguito della descrizione si farà principalmente riferimento alla macchina LIAC della Sordina S.p.A. Si deve tuttavia tenere presente che quanto sarà illustrato vale per qualsiasi macchina per IORT, e che il dispositivo ed il metodo secondo l'invenzione sono applicabili a qualsiasi macchina per IORT, mobile o fissa, per qualsiasi energia degli elettroni generati, rimanendo sempre nell'ambito di protezione della presente invenzione.

Il LIAC disponibile dalla società Sordina S.p.A. è un acceleratore mobile ideato per eseguire un trattamento IORT in sala operatoria. Il LIAC comprende una unità mobile, provvista di acceleratore lineare con testa radiante, ed un armadio di controllo operativo connessi con un cavo. L'energia degli elettroni generati è regolata variando la potenza a radiofrequenza (RF) generata da un magnetron; in particolare, sono disponibili due versioni di LIAC, con energie 4-6-8 e 10 MeV e 6-8-10 e 12 MeV, rispettivamente.

L'unità radiante, avente basso peso, risulta estremamente mobile, facilitando la procedura di preparazione della macchina, che prevede che l'applicatore sia fissato rigidamente alla testa radiante dell'unità radiante (nota anche come procedura di "hard-docking"). In particolare, gli applicatori impiegati con il LIAC comprendono ciascuno un elemento prossimale, che viene fissato alla testa radiante, ed un elemento distale, che viene posto in contatto con la zona da irradiare e viene fissato all'elemento prossimale. Gli applicatori di PMMA del LIAC sono lunghi 60 cm e spessi 0,5 cm, completamente sterilizzabili e disponibili in vari diametri (tra 30 e 100 cm) e angoli di applicazione.

La frequenza di ripetizione viene variata tra 10 e 40 Hz in modo da garantire un dose rate maggiore o uguale a 10 Gy/min con un applicatore di diametro pari a 100 mm. E' comunque possibile ottenere dose rate maggiori, fino a 30 Gy/min.

Il campo ottenibile con applicatore circolare presenta una ovvia simmetria cilindrica, che risulta perfettamente adeguata nel trattamento di differenti forme di neoplasie, soprattutto della mammella; inoltre, in questo caso la protezione dei tessuti sani al di sotto del volume da irraggiare è garantita dall'utilizzo di un disco di radioprotezione di diametro corrispondente a quello dell'applicatore.

La simmetria cilindrica si rivela adeguata nel trattamento IORT della mammella perché il bersaglio dell'irraggiamento viene costruito dal

chirurgo, come illustrato ad esempio da U. Veronesi, R. Orecchia in “Intra-operative electrons”, *Semin Radiat Oncol.* 2005 Apr;15(2):pages 76-83.

Tuttavia, le macchine per IORT attualmente disponibili risultano inadeguate al trattamento di neoplasie che intrinsecamente presentano una forma irregolare (e.g. lunga e stretta) non riconducibile alla simmetria circolare (come ad esempio nei sarcomi), poiché la geometria del bersaglio non viene correttamente coperta da un campo circolare senza coinvolgere nel trattamento anche tessuti sani ed organi a rischio. In proposito, non è possibile irradiare un bersaglio avente forma irregolare suddividendolo in una pluralità di cerchi, poiché due cerchi non sono giuntabili con sovrapposizione nulla e, dunque, il bersaglio avrebbe zone irraggiate più volte che riceverebbero dosi eccessive di radiazione oppure zone irraggiate meno di altre con dosi insufficienti di radiazione.

Lo scopo della presente invenzione è, pertanto, quello di consentire in modo semplice, efficace, affidabile, sicuro, ed economico di sagomare opportunamente il fascio di elettroni generato da una macchina per IORT in conformità al bersaglio clinico da irradiare.

Ancora scopo della presente invenzione è quello consentire il calcolo della dose del fascio elettronico sagomato che viene irradiata su organi e tessuti sottoposti a radiazione.

Forma oggetto specifico della presente invenzione un dispositivo per sagomare un fascio di elettroni di una macchina per radioterapia intra-operatoria (IORT – Intra Operative Radiation Therapy) che usa un applicatore tubolare avente un condotto nel quale viene trasmesso il fascio di elettroni, il dispositivo essendo caratterizzato dal fatto di comprendere una lastra, provvista di un foro corrispondente al condotto dell'applicatore tubolare, ed almeno un elemento planare comprendente una piastra superiore ed una piastra inferiore tra loro amovibilmente fissabili mediante primi mezzi meccanici di accoppiamento, detto almeno un elemento planare essendo amovibilmente fissabile alla lastra mediante secondi mezzi mec-

canici di accoppiamento in modo tale che la disposizione di detto almeno un elemento planare rispetto alla lastra è regolabile in modo da definire una apertura di area minore di quella della sezione del condotto dell'applicatore tubolare, la piastra superiore di ogni elemento planare essendo realizzata in un primo materiale biocompatibile, sterilizzabile e con un primo numero atomico, la piastra inferiore di ogni elemento planare essendo realizzata in un secondo materiale biocompatibile, sterilizzabile e con un secondo numero atomico maggiore del primo numero atomico, per cui la piastra inferiore attenua i raggi X prodotti dalla piastra superiore.

Sempre secondo l'invenzione, il dispositivo può comprendere almeno due elementi planari atti ad essere disposti in modo da essere adiacenti, ogni elemento planare essendo in grado di scorrere rispetto ad un altro elemento planare adiacente mediante mezzi meccanici di guida e scorrimento, per cui la disposizione reciproca di detti almeno due elementi planari è regolabile in modo da definire detta apertura.

Ancora secondo l'invenzione, detti mezzi meccanici di guida e scorrimento possono comprendere almeno un cursore ed almeno una corrispondente guida.

Ulteriormente secondo l'invenzione, detti elementi planari possono essere quattro, ogni elemento planare avendo un primo lato provvisto di un bordo aggettante, preferibilmente sagomato con sezione a L, ed un secondo lato provvisto di un incavo, preferibilmente sagomato con sezione a L, di forma e dimensioni corrispondenti a quelle del bordo aggettante, per cui il bordo aggettante di un elemento planare è inseribile e scorrevole nell'incavo di un altro elemento planare, almeno una porzione del bordo aggettante ed almeno una porzione dell'incavo appartenendo più preferibilmente alla piastra inferiore.

Sempre secondo l'invenzione, detti primi mezzi meccanici di accoppiamento possono comprendere almeno una vite.

Ancora secondo l'invenzione, la piastra superiore di almeno un e-

lemento planare può avere una superficie maggiore della piastra inferiore, una superficie inferiore della piastra superiore avendo una sede incavata in grado di alloggiare la piastra inferiore, detti primi mezzi meccanici di accoppiamento comprendendo una vite.

Ulteriormente secondo l'invenzione, detti secondi mezzi meccanici di accoppiamento possono comprendere almeno una vite amovibilmente serrabile all'elemento planare attraverso una rispettiva asola della lastra, detta almeno una vite appartenendo preferibilmente altresì a detti primi mezzi meccanici di accoppiamento.

Sempre secondo l'invenzione, detto primo materiale può essere selezionato dal gruppo comprendente politetrafluoroetilene (PTFE), silicone e polimetilmetacrilato (PMMA), la piastra superiore avendo preferibilmente spessore variabile da 8 mm a 40 mm.

Ancora secondo l'invenzione, detto secondo materiale può essere metallico, preferibilmente selezionato dal gruppo comprendente acciaio inossidabile e titanio, la piastra inferiore avendo più preferibilmente spessore variabile da 3 mm a 15 mm.

Ulteriormente secondo l'invenzione, il dispositivo può comprendere altresì un telaio fissato alla lastra, atto ad essere connesso con orientazione spaziale regolabile, tramite terzi mezzi meccanici di accoppiamento ad un letto operatorio, detti terzi mezzi meccanici di accoppiamento comprendendo preferibilmente un primo giunto di connessione del telaio ad un primo braccio il quale è a sua volta connesso, mediante un secondo giunto, ad un secondo braccio atto ad essere connesso ad un letto operatorio.

Forma ancora oggetto specifico della presente invenzione un metodo automatico di calcolo della distribuzione di dose irradiata da una macchina IORT tramite un dispositivo per sagomare un fascio di elettroni come precedentemente descritto, comprendente le seguenti fasi:

- acquisire la disposizione di detto almeno un elemento planare,
- acquisire l'energia del fascio di elettroni generato dalla macchina

IORT,

- determinare una distribuzione tridimensionale di dose a valle del dispositivo per sagomare il fascio di elettroni corrispondente alla disposizione di detto almeno un elemento planare, sulla base di dati simulati, preferibilmente secondo una simulazione Monte Carlo, della distribuzione tridimensionale di dose.

Il dispositivo secondo l'invenzione è in grado di sagomare spazialmente il fascio di elettroni esattamente sul bersaglio. Ciò consente, da un lato, di trattare tramite IORT tutte le neoplasie che presentano intrinsecamente una forma non riconducibile alla simmetria circolare (per esempio, i sarcomi), e dall'altro di migliorare la possibilità di definire il cosiddetto Planning Target Volume (i.e. il volume da irradiare che è più esteso del volume clinico contenente il letto tumorale per tenere conto dei movimenti di tessuti ed organi) risparmiando significativamente il coinvolgimento di tessuti ed organi sani.

Inoltre il dispositivo secondo l'invenzione permette di eseguire irraggiamenti con giunzione di campi. A titolo esemplificativo, nella preferita forma di realizzazione del dispositivo, che sagoma il fascio elettronico in modo che la sezione trasversale di esso sia un rettangolo di dimensioni regolabili, è possibile effettuare irraggiamenti successivi giuntando le aree rettangolari irradiate.

Ancora, la macchina per IORT provvista del dispositivo secondo l'invenzione comprende mezzi di elaborazione preferibilmente in grado di eseguire un metodo di calcolo della distribuzione di dose ottenuta mediante lo stesso dispositivo secondo l'invenzione.

La presente invenzione verrà ora descritta, a titolo illustrativo, ma non limitativo, secondo sue preferite varianti esecutive, con particolare riferimento alle Figure dei disegni allegati, in cui:

la Figura 1 mostra una vista prospettica dall'alto di una preferita forma di realizzazione del dispositivo di sagomatura di un fascio elettroni-

co secondo l'invenzione in una prima configurazione, insieme ad un elemento distale di un applicatore;

la Figura 2 mostra una vista laterale sinistra del dispositivo di Figura 1;

la Figura 3 mostra una vista frontale del dispositivo di Figura 1;

la Figura 4 mostra una vista parziale in pianta dall'alto del dispositivo di Figura 1;

la Figura 5 mostra una vista in pianta dall'alto (Fig. 5a) ed una vista in sezione secondo la linea AA di Figura 5a (Fig. 5b) di una porzione del dispositivo di Figura 1;

la Figura 6 mostra una vista parziale in pianta dall'alto, in cui risultano visibili anche i componenti nascosti, del dispositivo di Figura 1 in una seconda configurazione;

la Figura 7 mostra una vista prospettica dall'alto (Fig. 7a), una vista prospettica dal basso (Fig. 7b), una vista in pianta dall'alto (Fig. 7c), una vista frontale (Fig. 7d), una vista laterale destra (Fig. 7e), ed una vista posteriore (Fig. 7f) di un elemento planare del dispositivo di Figura 1;

la Figura 8 mostra una vista prospettica dall'alto (Fig. 8a), una vista in pianta dall'alto (Fig. 8b), una vista frontale (Fig. 8c), ed un ingrandimento di un particolare della vista frontale (Fig. 8d) di due elementi planari adiacenti del dispositivo di Figura 1; e

la Figura 9 mostra una vista in pianta dall'alto nella prima configurazione (Fig. 9a), in una terza configurazione (Fig. 9b), in una quarta configurazione (Fig. 9c), ed in una quinta configurazione (Fig. 9d) della porzione di Figura 5.

Nel seguito della descrizione verranno utilizzati uguali riferimenti per indicare elementi uguali nelle Figure.

In particolare, le quote riportate nelle Figure sono esemplificative e non devono essere intese come limitative dell'ambito di protezione della presente invenzione, a meno che non sia espressamente indicato il con-

trario.

Nel seguito della descrizione si farà riferimento ad alcune preferite forme di realizzazione del dispositivo secondo l'invenzione aventi quattro elementi planari identici, ognuno formato da due piastre sovrapposte realizzate in differenti materiali, in cui gli elementi planari sono adiacenti a due a due e scorrono ortogonalmente reciprocamente mediante la interazione di un cursore e di una corrispondente guida in modo da definire una apertura rettangolare. Si deve tuttavia tenere presente che il dispositivo secondo l'invenzione può comprendere un qualsiasi numero di elementi planari, anche un unico elemento planare accoppiato in modo regolabile alla lastra, nel caso in cui siano almeno due elementi planari questi possono essere adiacenti o meno, nel caso in cui siano almeno tre gli elementi planari possono essere a due a due adiacenti e reciprocamente orientati secondo rispettivi angoli, i quali angoli possono eventualmente essere anche variabili e/o regolabili, e/o che gli elementi planari possono essere differenti tra loro, e/o che ogni elemento planare può comprendere una sola piastra di un unico materiale od un numero di piastre superiore a due, eventualmente anche realizzate nello stesso materiale, e/o che gli elementi planari adiacenti possono scorrere reciprocamente mediante differenti mezzi meccanici di guida e scorrimento, e/o che gli elementi planari possono definire una apertura di sagoma diversa da un rettangolo, rimanendo sempre nell'ambito di protezione della presente invenzione come definito dalle allegate rivendicazioni.

Con riferimento alle Figure 1-5, si può osservare che la preferita forma di realizzazione del dispositivo secondo l'invenzione comprende una lastra 1, di forma sostanzialmente quadrata, provvista centralmente di un foro circolare 2 (mostrato in Figure 4 e 5) di diametro pari al diametro dell'applicatore circolare utilizzato con la macchina IORT; in particolare, nelle Figure è mostrato l'elemento distale 3 di un applicatore circolare utilizzato nel LIAC. Si deve tuttavia tenere presente che il diametro del foro

circolare 2 e dell'applicatore circolare possono anche non essere uguali, e che anche la forma del foro 2 può non corrispondere a quella del condotto dell'applicatore.

La preferita forma di realizzazione del dispositivo secondo l'invenzione comprende altresì quattro elementi planari 10, tra loro identici, disposti in modo da essere adiacenti a due a due, che, come verrà descritto in maggiore dettaglio nel seguito, sono in grado di scorrere ortogonalmente reciprocamente in modo da definire una apertura rettangolare 20 ed ognuno dei quali è formato da due piastre sovrapposte realizzate in differenti materiali: una piastra superiore 11 preferibilmente di politetrafluoroetilene (PTFE, noto anche con il nome commerciale di Teflon®) ed una piastra inferiore 12 preferibilmente di acciaio inossidabile. Le due piastre 11 e 12 di ogni elemento planare 10 sono reciprocamente amovibilmente fissate mediante una rispettiva vite 13, che assicura altresì il fissaggio amovibile di ogni elemento planare 10 alla lastra 1 in una posizione variabile con continuità in funzione della posizione di serraggio della vite 13 lungo una rispettiva asola 14 della lastra 1.

Preferibilmente, il dispositivo comprende altresì un telaio 4 (non mostrato in Figura 5) fissato in quattro punti alla lastra 1, connesso, mediante un primo giunto 5, ad un braccio orizzontale 6 il quale è a sua volta connesso, mediante un secondo giunto 7, ad un braccio 8 di supporto del dispositivo. In particolare, il braccio 8 di supporto è provvisto, all'estremità inferiore, di un attacco 9 a morsa convenzionale ad una guida meccanica universale di un letto operatorio (non mostrato nelle Figure), consentendo il fissaggio del dispositivo secondo l'invenzione al letto operatorio sul quale è disteso il paziente da sottoporre a IORT. Tramite il telaio 4, i bracci 6 e 8 ed i giunti 5 e 7, il dispositivo di sagomatura del fascio elettronico può essere movimentato nello spazio: il secondo giunto 7 consente sia di spostare il braccio orizzontale 6 lungo il braccio 8 di supporto, regolando così l'altezza del dispositivo rispetto al letto operatorio, che di effettuare uno

spostamento di beccheggio del braccio orizzontale 6, e conseguentemente del dispositivo, rispetto al braccio 8 di supporto; il primo giunto 5 consente sia di effettuare uno spostamento di rollio del telaio 4 e conseguentemente del dispositivo, rispetto al braccio orizzontale 6, che di modificare l'angolo sul piano della lastra 1 tra telaio 4 e braccio orizzontale 6, come esemplificativamente mostrato in Figura 6.

Con riferimento alla Figura 7, si può osservare che ognuno degli elementi planari 10 è formato da una piastra superiore 11, preferibilmente di politetrafluoroetilene (PTFE) ed una piastra inferiore 12, preferibilmente di acciaio inossidabile, la piastra superiore 11 avendo una superficie maggiore della piastra inferiore 12. La piastra superiore 11 e la piastra inferiore 12 hanno un lato corto principale, rispettivamente 11A e 12A, ed un lato lungo principale, rispettivamente 11B e 12B. La superficie inferiore della piastra superiore 11 ha una sede incavata in cui può essere alloggiata la piastra inferiore 12, in modo tale che i rispettivi lati corti principali 11A e 12A ed i rispettivi lati lunghi principali 11B e 12B risultino allineati; inoltre, tale sede incavata impedisce che, una volta serrata la vite 13, le piastre 11 e 12 si spostino l'una rispetto all'altra, anche per rotazione reciproca. Altre forme di realizzazione del dispositivo di sagomatura del fascio elettronico secondo l'invenzione possono prevedere mezzi meccanici di fissaggio delle piastre 11 e 12 differenti dalla vite 13 e dalla sede incavata sulla superficie inferiore della piastra superiore 11.

Il lato corto principale 12A della piastra inferiore 12 ha un bordo aggettante 12C sagomato con sezione ad L verso la superficie inferiore della piastra inferiore 12. Il lato lungo principale 12B della piastra inferiore 12 ha un incavo 12D sagomato con sezione a L di forma e dimensioni corrispondenti a quelle del bordo aggettante 12C del lato corto principale 12A; in proposito, il lato lungo principale 11B della piastra superiore 11 ha inferiormente un incavo 11D sagomato con sezione rettangolare di dimensioni almeno sufficienti ad alloggiare il bordo aggettante 12C di un altro

elemento planare 10.

Come mostrato in Figura 8, due elementi planari 10' e 10'' adiacenti sono disposti ortogonalmente l'uno rispetto all'altro, ovvero con il lato corto principale delle piastre superiore ed inferiore del primo rivolto verso il lato lungo principale delle piastre superiore ed inferiore del secondo. Il bordo aggettante 12C' del primo elemento planare 10' è inserito, mediante scorrimento, nell'incavo 12D'' del secondo elemento planare 10''; in tal modo, il bordo aggettante 12C' risulta agganciato e scorrevole all'interno dell'incavo 12D'', in cui viene mantenuto dalla soprastante superficie dell'incavo della piastra superiore 11. In altre parole i bordi aggettanti 12C e gli incavi 12D degli elementi planari 10 costituiscono mezzi meccanici di guida e scorrimento che consentono di fissare i quattro elementi planari 10 tra loro in maniera regolabile; in particolare, i bordi aggettanti 12C operano quali cursori e gli incavi 12D operano quali guide. Grazie alla possibilità di far scorrere gli elementi planari 10 lungo le rispettive asole 14 e di far ruotare gli stessi elementi planari 10 rispetto alle rispettive asole 14, ciò consente di modellare il fascio di elettroni (ovvero il campo di radiazione) in campi rettangolari di dimensioni qualsiasi inscritti in una superficie contenuta all'interno del campo circolare definito dall'applicatore circolare, come mostrato esemplificativamente in Figura 9, eliminando qualsiasi interspazio tra gli elementi planari. In proposito, eventuali rotazioni degli elementi planari 10, e conseguentemente dei campi rettangolari da questi definiti, rispetto alla zona da irradiare possono essere compensate ruotando il telaio 4 rispetto al braccio orizzontale 6 mediante il primo giunto 5, come esemplificativamente mostrato in Figura 6.

Altri materiali possono essere utilizzati invece del PTFE per la piastra superiore 11 e dell'acciaio inossidabile per la piastra inferiore 12. I criteri di selezione dei materiali delle piastre per la preferita forma di realizzazione del dispositivo secondo l'invenzione prevedono che: il materiale della piastra superiore 11 sia un materiale biocompatibile, sterilizzabile e

con basso numero atomico (Z) in modo da interagire con il fascio elettronico generato dalla macchina IORT in modo simile all'acqua, ovvero frenandolo senza produrre molti raggi X (a titolo esemplificativo ma non limitativo, altri materiali utilizzabili per la piastra superiore 11 oltre al PTFE sono il silicone ed il PMMA); il materiale della piastra inferiore 12 sia un materiale biocompatibile, sterilizzabile, che assicuri robustezza meccanica all'elemento planare 10, e con alto Z in modo da attenuare i pochi raggi X prodotti dalla piastra superiore 11 (a titolo esemplificativo ma non limitativo, un altro materiale utilizzabile per la piastra superiore 12 oltre all'acciaio inossidabile è il titanio).

Per quanto riguarda gli spessori delle piastre superiore ed inferiore, essi dipendono dal materiale utilizzato, dall'energia del fascio elettronico da bloccare, e dalla efficacia desiderata del blocco del fascio. Nel caso in cui la piastra superiore 11 sia di PTFE e la piastra inferiore 12 sia di acciaio inossidabile, per ottenere una dose residua media in superficie sotto l'elemento planare 10 inferiore al 3% della dose massima (D_{MAX}), si ha che, per una energia del fascio variabile da 4 MeV a 16 MeV, lo spessore della piastra superiore 11 varia preferibilmente da 8 mm a 40 mm e lo spessore della piastra inferiore 12 varia preferibilmente da 3 mm a 15 mm; più in particolare: nel caso in cui l'energia sia di 4 MeV, la piastra superiore 11 ha preferibilmente spessore di 8 mm e la piastra inferiore 12 di acciaio inossidabile ha preferibilmente spessore di 3 mm; nel caso in cui l'energia sia di 12 MeV, la piastra superiore 11 ha preferibilmente spessore di 26 mm e la piastra inferiore 12 di acciaio inossidabile ha preferibilmente spessore di 8 mm; nel caso in cui l'energia sia di 16 MeV, la piastra superiore 11 ha preferibilmente spessore di 40 mm e la piastra inferiore 12 di acciaio inossidabile ha preferibilmente spessore di 15 mm.

Nel seguito si descrive in maggiore dettaglio alcuni criteri di selezione dei materiali delle piastre superiore ed inferiore e dei relativi spessori.

Uno dei requisiti per la determinazione dei materiali è quello di ottenere una attenuazione elevata del fascio elettronico al di fuori del campo rettangolare definito dagli elementi planari, con una dose residua media in superficie sotto gli elementi planari minore del 3% della D_{MAX} con il fascio di massima energia disponibile della macchina IORT. La soluzione migliore per frenare il fascio di elettroni, mantenendo il più basso possibile il tasso di produzione di fotoni per Bremsstrahlung (i.e. radiazione di frenamento) e minimizzando lo spessore necessario, è l'utilizzo di due materiali diversi: il primo a basso Z, il secondo con densità più elevata (i.e. con alto Z). Altri requisiti sono quelli della sterilizzabilità e biocompatibilità di tutti i componenti del dispositivo, in particolare degli elementi planari 10.

Lo studio per il dimensionamento degli spessori può essere effettuato in prima approssimazione con la schematizzazione CSDA (Continuous Slowing Down Approximation) per l'interazione tra fascio elettronico e materia. Questa schematizzazione fornisce sia il range medio degli elettroni di una data energia che una stima della produzione fotonica per Bremsstrahlung; i dati relativi a tutti gli elementi e a numerosi composti di comune utilizzo in radioterapia sono disponibili in rete, per esempio al sito <http://physics.nist.gov/PhysRefData/Star/Text/ESTAR.html>.

Il range CSDA (RCSDA) è una buona approssimazione della lunghezza del cammino medio percorso da una particella carica in un mezzo, valutata come se essa rallentasse in modo continuo fino a fermarsi (Continuous Slowing Down Approximation). In questa approssimazione, la frazione di energia persa ad ogni punto lungo la traccia della particella è assunta essere uguale al suo stopping power totale. Sono trascurate le fluttuazioni di energia persa. Il RCSDA è ottenuto dall'integrazione del reciproco dello stopping power totale rispetto all'energia. Lo stopping power totale per gli elettroni è la somma dello stopping power collisionale e di quello radiativo. Quest'ultimo è la frazione di energia persa per unità di lunghezza percorsa dovuta a collisioni con atomi ed elettroni di atomi in

cui vengono emessi fotoni per Bremsstrahlung. Per gli elettroni è importante valutare la frazione media di energia cinetica iniziale di un elettrone che è convertita in fotoni per Bremsstrahlung. Queste grandezze sono alla base dei calcoli necessari a garantire la sicurezza del paziente e la radioprotezione ambientale.

La corrente accelerata all'interno dell'acceleratore lineare (linac) della macchina IORT può essere schematizzato come un fascio a simmetria cilindrica con profilo supergaussiano fino all'impatto con la finestra di uscita dal linac. Quindi, utilizzando la approssimazione CSDA, può essere calcolata la deposizione di dose e la produzione di radiazione per Bremsstrahlung lungo il cammino del fascio fino all'impatto con il dispositivo per sagomare il fascio secondo l'invenzione. I dati necessari al calcolo, relativi all'interazione radiazione materia, sono disponibili sulla rete Internet all'indirizzo <http://physics.nist.gov/PhysRefData/Star/Text/ESTAR.html>.

L'analisi può essere svolta per tutte le energie disponibili di una macchina IORT, in particolare un LIAC (i.e.: 4, 6, 8, 10 e 12 MeV), nel quale, grazie all'assenza di magneti curvanti ed alla realizzazione con materiali a basso Z, la radiazione diffusa è mantenuta a livelli molto bassi. E' possibile utilizzare una modellizzazione per il calcolo diretto della dose utilizzando l'approssimazione RCSDA. La dose depositata in acqua, ad esempio, può essere espressa come:

$$D_W = \int_0^{T_{MAX}} \Phi_{T'} \left[\left(\frac{dT}{\rho dx} \right)_{c,W} \right]_{T'} dT'$$

dove D_W rappresenta la dose depositata in uno spessore dx di acqua (ρ è la densità dell'acqua) da un fascio di elettroni con energia cinetica tra 0 e T_{MAX} con fluena Φ . La fluena è calcolabile come:

$$\Phi_{pulse} = \frac{i_{beam} \cdot t_{pulse}}{S_{Appl}}$$

ovvero come prodotto della corrente del fascio i_{beam} per il tempo di un im-

pulso t_{pulse} diviso la sezione dell'applicatore S_{Appl} . Considerando lo spessore t calcolato in approssimazione CSDA

$$t = R_{CSDA}(T_0),$$

è possibile calcolare la dose depositata nello spessore t nel mezzo di densità ρ . In questo modo possono essere ipotizzate configurazioni del dispositivo secondo l'invenzione con almeno due materiali con spessori tali da garantire una schermatura efficiente ai tessuti sani e una bassa produzione di raggi X per Bremsstrahlung.

Per valutare la Bremsstrahlung prodotta dall'attraversamento del materiale, si può effettuare una media pesata della radiation yield al variare del punto di materiale attraversato; quindi, si valuta la attenuazione dovuta allo spessore della piastra inferiore. Per valutare l'energia del fascio incidente sugli elementi planari 10 del dispositivo secondo l'invenzione, si utilizzano le misure di PDD (Percentage Depth Dose: dose in profondità percentuale) a centro campo. Questa scelta, utile per economizzare il tempo di calcolo, risulta fortemente conservativa: gli elementi planari non saranno investiti dal fascio a centro campo (ciò implicherebbe una configurazione del dispositivo secondo l'invenzione completamente chiusa che schermi tutto il fascio elettronico) ma in zone più periferiche dove nello spettro del fascio predominano le componenti diffuse dal materiale (preferibilmente PMMA) dell'applicatore cilindrico e l'energia media risulta quindi più bassa.

A titolo esemplificativo, per il PTFE ed il ferro (dell'acciaio inossidabile) possono essere ottenute dal summenzionato sito web ESTAR le tabelle relative alla stopping power, la radiation yield e RCSDA al variare dell'energia del fascio elettronico sulla base delle quali è possibile calcolare in approssimazione CSDA l'attenuazione del fascio da parte degli elementi planari 10 del dispositivo secondo l'invenzione. In base alla PDD, R50 (profondità a cui la dose si riduce al 50% del valore massimo) del fascio elettronico da 12 MeV risulta essere 4.7 cm; dunque il fascio ha una energia media E_{ave} di 10.98 MeV

$$E_{avg} = 2.33[\text{MeV} \cdot \text{cm}^{-1}] \cdot R50[\text{cm}]$$

La Tabella I mostra lo smorzamento del fascio elettronico in funzione dell'attraversamento della piastra superiore 11 di PTFE: oltre all'energia media del fascio di elettroni (E beam avg. Energy [MeV]) è riportata la frazione di energia trasformata in raggi X per Bremsstrahlung (radiation yield) e l'energia media della radiazione X generata (X ray avg. energy [MeV]) al variare dello spessore di PTFE attraversato.

spessore PTFE attraversato (cm)	E beam avg. Energy (MeV)	radiation yield	X ray avg. energy (MeV)
0	10,76 MeV	0,050	2,7 MeV
0,2	10,01 MeV	0,050	2,5 MeV
0,4	9,26 MeV	0,050	2,3 MeV
0,6	8,50 MeV	0,045	2,1 MeV
0,8	7,75 MeV	0,035	1,9 MeV
1	7,00 MeV	0,030	1,7 MeV
1,2	6,25 MeV	0,030	1,6 MeV
1,4	5,49 MeV	0,025	1,4 MeV
1,6	4,74 MeV	0,020	1,2 MeV
1,8	3,99 MeV	0,020	1,0 MeV
2	3,23 MeV	0,015	0,8 MeV
2,2	2,48 MeV	0,010	0,6 MeV
2,4	1,73 MeV	0,010	0,4 MeV
2,6	1,16 MeV	0,010	0,3 MeV

Tabella I

All'impatto sulla piastra inferiore 12 di acciaio il fascio elettronico ha quindi una energia media di 1,16 MeV. Il range CSDA per tale fascio risulta essere inferiore a 0,1 cm e, dunque, nessun elettrone fuoriesce dalla piastra in acciaio. Lo spessore della piastra inferiore 12 di acciaio viene selezionato pari a 8 mm per garantire una attenuazione significativa dei

raggi X prodotti dalla piastra superiore 11 e dare robustezza all'elemento planare 10. La frazione di energia convertita in raggi X è circa il 2,9% con una energia media di circa 1.5 MeV. In letteratura è noto che il lobo di radiazione presenta forma a cardiode fortemente piccata verso la direzione del fascio. L'attenuazione di 0,8 mm acciaio è calcolabile come

$$e^{-\mu \cdot \rho \cdot \delta x}$$

dove

ρ	7,87	g/cm ³
$\mu @ 1,5 \text{ MeV}$	5,35E-02	cm ² /g

e δx è lo spessore di materiale attraversato, i.e. 0,8 cm. L'attenuazione è pari a circa il 30%. Quindi la frazione di energia che oltrepassa la barriera in acciaio è circa il 2% dell'energia trasportata dal fascio elettronico. E' possibile fornire una stima approssimata della dose deposita dai raggi X considerando che (conservativamente) depositino il 90 % di energia in 25 cm di acqua; questo implica che, poiché gli elettroni depositano tutta la loro energia in 6,5 cm di acqua, la dose depositata a $D_{\max}$ dai fotoni sotto gli elementi planari 10 è assolutamente minore dello 1% rispetto alla dose al centro campo a $D_{\max}$. Di conseguenza, il requisito che la dose residua media in superficie sotto gli elementi planari sia minore del 3% della $D_{\max}$ con il fascio di massima energia disponibile della macchina IORT è pienamente soddisfatto.

I materiali utilizzati nella preferita forma di realizzazione del dispositivo secondo l'invenzione, ovvero PTFE ed acciaio inossidabile, garantisce inoltre la biocompatibilità e permette di utilizzare la sterilizzazione in autoclave a 134 °C.

Gli inventori hanno altresì sviluppato un metodo, seguito da un software eseguito da mezzi di elaborazione della macchina IORT, per il calcolo automatico della distribuzione di dose in una qualsiasi configurazione degli elementi planari 10, ovvero per una qualsiasi apertura rettan-

golare definita dalla selezionata disposizione degli elementi planari 10.

I codici Monte Carlo (MC) consentono di simulare il comportamento del fascio di elettroni in geometrie complesse. In fase di progettazione il MC può risultare uno strumento utile per riprodurre misure particolarmente critiche per i limiti strumentali intrinseci e per procedure sperimentali complesse. Il codice utilizzato dagli inventori è EGSnrcMP/BEAMnrcMP, distribuito da Ionizing Radiation Standards Group - National Research Council of Canada, sulla rete Internet all'indirizzo http://www.irs.inms.nrc.ca/BEAM/user_manuals/DISTRIBUTION.html.

BEAMnrcMP è un sistema di simulazione Monte Carlo che è stato pensato per modellizzare sorgenti per radioterapia ed è basato sul codice EGSnrcMP che simula il trasporto di elettroni e fotoni. La versione utilizzata mette a disposizione dell'utente una interfaccia grafica (GUI) che permette di costruire la geometria della linea di trasporto del fascio (ovvero l'applicatore cilindrico) e di impostare i parametri di trasporto e le opzioni per le sezioni trasversali cross section più velocemente.

Sono state effettuate misure di distribuzione spaziale di dose: curve di deposizione di dose in profondità (PDD) e profili effettuati a profondità differenti in modo da ottenere le curve di isodose. Le misure sono state effettuate su tutto il volume interessato in modo da determinare la esatta distribuzione tridimensionale della deposizione di dose (ovvero sul bersaglio posto a valle del dispositivo per sagomare il fascio di elettroni secondo l'invenzione) ottenuta nelle diverse condizioni di sagomatura del fascio elettronico (ovvero di configurazione degli elementi planari 10). In particolare, queste misure sono state effettuate con fantoccio ad acqua motorizzato 3D (e.g. il fantoccio RFA 300 disponibile da IBA Dosimetry GmbH) e con analizzatore di fascio (e.g. MP3-XS Therapy beam analyser disponibile da PTW Freiburg GmbH). In particolare, sono stati utilizzati quali sensori i diodi per elettroni di IBA Dosimetry GmbH e la camera cilindrica isotropa pinpoint di PTW, realizzando specifici fantocci solidi con opportuni allog-

giamenti per i sensori.

Il risultato della simulazione Monte Carlo è stato quello di ottenere una riproduzione puntuale della distribuzione tridimensionale di dose e di calcolare dei fattori moltiplicativi per ciascuna configurazione del dispositivo di sagomatura del fascio rispetto a quella di riferimento (che ha il campo completamente aperto). La simulazione consente di riprodurre qualsiasi configurazione si voglia e di associargli un fattore di uscita (Output Factor). La misura in fantoccio ha consentito una verifica a campione ed eventualmente un feedback per la modifica della simulazione.

Tramite la simulazione MC e le misure effettuate, è stato possibile realizzare dei metodi (algoritmi) deterministici, implementabili per mezzo del software eseguito dai mezzi di elaborazione della macchina IORT, per il calcolo automatico della distribuzione di dose deposta dal fascio sagomato che consenta la determinazione in tempo reale della dose erogata al volume clinico. In particolare, è possibile che le dimensioni dell'apertura definita dagli elementi planari 10 siano acquisite, digitalizzate e trasmesse manualmente da un operatore o anche automaticamente (tramite appositi sensori) ai mezzi di elaborazione della macchina IORT che le utilizzerà poi nel calcolo automatico della distribuzione di dose.

Come accennato sopra, i risultati ottenuti con la simulazione di Monte Carlo sono stati inseriti nel metodo automatico di calcolo, per cui, acquisita la dimensione del campo di irraggiamento e l'energia del fascio di elettroni generato dalla macchina IORT, il metodo calcola la distribuzione di dose attraverso gli algoritmi deterministici determinati con la simulazione e le misure. Ciò consente una determinazione in tempo reale della caratterizzazione dosimetrica in funzione della conformazione geometrica del dispositivo secondo l'invenzione in modo da poter fornire i dati per impostare la macchina IORT, e.g. il LIAC, durante il trattamento di un paziente con fascio sagomato.

Preferibilmente, la macchina IORT è altresì provvista di un siste-

ma di centraggio, comprendente una luce campo ed un puntatore laser, per consentire la localizzazione del bersaglio e garantire l'efficacia della IORT. La luce campo simula la propagazione del fascio lungo l'applicatore cilindrico e l'interazione con il dispositivo di sagomatura del fascio secondo l'invenzione, in modo di illuminare esattamente il bersaglio; per individuare esattamente la direzione del fascio ed il suo asse di simmetria viene utilizzato il puntatore laser. Sia la luce campo che il puntatore laser sono vantaggiosamente dotati di una interfaccia meccanica che garantisce l'applicabilità alla testa radiante della macchina IORT e la facilità e rapidità di uso.

La procedura che viene seguita nell'uso del dispositivo di sagomatura del fascio elettronico secondo l'invenzione può essere la seguente:

- il chirurgo sceglie, assieme al radioterapista, l'area da trattare;
- prima del montaggio sull'applicatore cilindrico, il dispositivo di sagomatura del fascio elettronico viene preparato, mediante la regolazione degli elementi planari 10, in conformità alla forma ed alle dimensioni desiderate del campo di radiazione, anche grazie all'aiuto di scale millimetriche presenti sugli elementi planari 10;
- il dispositivo di sagomatura del fascio elettronico viene quindi posizionato in corrispondenza della breccia operatoria mediante il fissaggio del braccio 8 di supporto al letto operatorio e la regolazione dei giunti 5 e 7;
- infine, viene eseguita la procedura di hard docking dell'applicatore cilindrico con dispositivo di sagomatura del fascio elettronico.

Successivamente, il software dedicato provvede automaticamente al calcolo della distribuzione di dose nella configurazione scelta.

Altre forme di realizzazione del dispositivo di sagomatura del fascio elettronico secondo l'invenzione possono altresì prevedere che esso sia amovibilmente fissabile all'estremità distale dell'applicatore.

Ulteriori forme di realizzazione del dispositivo di sagomatura del

fascio elettronico secondo l'invenzione possono altresì prevedere che esso venga montato a monte di un elemento distale dell'applicatore cilindrico, e.g. di lunghezza pari a 5 cm, che viene poi inserito nella breccia operatoria; il campo risulterà ugualmente conformato ed il software è in grado di calcolare l'allargamento del fascio elettronico a valle del dispositivo di sagomatura.

In quel che precede sono state descritte le preferite forme di realizzazione e sono state suggerite delle varianti della presente invenzione, ma è da intendersi che gli esperti del ramo potranno apportare modificazioni e cambiamenti senza con ciò uscire dal relativo ambito di protezione, come definito dalle rivendicazioni allegate.

Barzanò & Zanardo Roma S.p.A.

RIVENDICAZIONI

1. Dispositivo per sagomare un fascio di elettroni di una macchina per radioterapia intraoperatoria (IORT – Intra Operative Radiation Therapy) che usa un applicatore tubolare (3) avente un condotto nel quale viene trasmesso il fascio di elettroni, il dispositivo essendo caratterizzato dal fatto di comprendere una lastra (1), provvista di un foro (2) corrispondente al condotto dell'applicatore tubolare (3), ed almeno un elemento planare (10) comprendente una piastra superiore (11) ed una piastra inferiore (12) tra loro amovibilmente fissabili mediante primi mezzi meccanici (13) di accoppiamento, detto almeno un elemento planare (10) essendo amovibilmente fissabile alla lastra (1) mediante secondi mezzi meccanici (13, 14) di accoppiamento in modo tale che la disposizione di detto almeno un elemento planare (10) rispetto alla lastra (1) è regolabile in modo da definire una apertura (20) di area minore di quella della sezione del condotto dell'applicatore tubolare (3), la piastra superiore (11) di ogni elemento planare (10) essendo realizzata in un primo materiale biocompatibile, sterilizzabile e con un primo numero atomico, la piastra inferiore (12) di ogni elemento planare (10) essendo realizzata in un secondo materiale biocompatibile, sterilizzabile e con un secondo numero atomico maggiore del primo numero atomico, per cui la piastra inferiore (12) attenua i raggi X prodotti dalla piastra superiore (11).

2. Dispositivo secondo la rivendicazione 1, caratterizzato dal fatto di comprendere almeno due elementi planari (10) atti ad essere disposti in modo da essere adiacenti, ogni elemento planare (10) essendo in grado di scorrere rispetto ad un altro elemento planare (10) adiacente mediante mezzi meccanici (12C, 12D) di guida e scorrimento, per cui la disposizione reciproca di detti almeno due elementi planari (10) è regolabile in modo da definire detta apertura (20).

3. Dispositivo secondo la rivendicazione 2, caratterizzato dal fatto che detti mezzi meccanici (12C, 12D) di guida e scorrimento comprendono

almeno un cursore (12C) ed almeno una corrispondente guida (12D).

4. Dispositivo secondo la rivendicazione 3, caratterizzato dal fatto che detti elementi planari (10) sono quattro, ogni elemento planare (10) avendo un primo lato (11A, 12A) provvisto di un bordo aggettante (12C), preferibilmente sagomato con sezione a L, ed un secondo lato (11B, 12B) provvisto di un incavo (11D, 12D), preferibilmente sagomato con sezione a L, di forma e dimensioni corrispondenti a quelle del bordo aggettante (12C), per cui il bordo aggettante (12C') di un elemento planare (10') è inseribile e scorrevole nell'incavo (12D'') di un altro elemento planare (10''), almeno una porzione del bordo aggettante (12C) ed almeno una porzione dell'incavo (12D) appartenendo più preferibilmente alla piastra inferiore (12).

5. Dispositivo secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni, caratterizzato dal fatto che detti primi mezzi meccanici (13) di accoppiamento comprendono almeno una vite (13).

6. Dispositivo secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni, caratterizzato dal fatto che la piastra superiore (11) di almeno un elemento planare (10) ha una superficie maggiore della piastra inferiore (12), una superficie inferiore della piastra superiore (11) avendo una sede incavata in grado di alloggiare la piastra inferiore (12), detti primi mezzi meccanici di accoppiamento comprendendo una vite (13).

7. Dispositivo secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni, caratterizzato dal fatto che detti secondi mezzi meccanici di accoppiamento comprendono almeno una vite (13) amovibilmente serrabile all'elemento planare (10) attraverso una rispettiva asola (14) della lastra (1), detta almeno una vite (13) appartenendo preferibilmente altresì a detti primi mezzi meccanici di accoppiamento.

8. Dispositivo secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni, caratterizzato dal fatto che detto primo materiale è selezionato dal gruppo comprendente politetrafluoroetilene (PTFE), silicone e polimetilmetacrilato

(PMMA), la piastra superiore (11) avendo preferibilmente spessore variabile da 8 mm a 40 mm.

9. Dispositivo secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni, caratterizzato dal fatto che detto secondo materiale è metallico, preferibilmente selezionato dal gruppo comprendente acciaio inossidabile e titanio, la piastra inferiore (12) avendo più preferibilmente spessore variabile da 3 mm a 15 mm.

10. Dispositivo secondo una qualsiasi delle precedenti rivendicazioni, caratterizzato dal fatto di comprendere altresì un telaio (4) fissato alla lastra (1), atto ad essere connesso con orientazione spaziale regolabile, tramite terzi mezzi meccanici (5, 6, 7, 8, 9) di accoppiamento ad un letto operatorio, detti terzi mezzi meccanici di accoppiamento comprendendo preferibilmente un primo giunto (5) di connessione del telaio (4) ad un primo braccio (6) il quale è a sua volta connesso, mediante un secondo giunto (7), ad un secondo braccio (8) atto ad essere connesso ad un letto operatorio.

11. Metodo automatico di calcolo della distribuzione di dose irradiata da una macchina IORT tramite un dispositivo per sagomare un fascio di elettroni secondo una qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 10, comprendente le seguenti fasi:

- acquisire la disposizione di detto almeno un elemento planare (10),
- acquisire l'energia del fascio di elettroni generato dalla macchina IORT,
- determinare una distribuzione tridimensionale di dose a valle del dispositivo per sagomare il fascio di elettroni corrispondente alla disposizione di detto almeno un elemento planare (10), sulla base di dati simulati, preferibilmente secondo una simulazione Monte Carlo, della distribuzione tridimensionale di dose.

Barzanò & Zanardo Roma S.p.A.

RIASSUNTO

DISPOSITIVO PER SAGOMARE UN FASCIO DI ELETTRONI DI UNA MACCHINA PER RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA

* * *

L'invenzione riguarda un dispositivo per sagomare un fascio di elettroni di una macchina per radioterapia intraoperatoria (IORT – Intra Operative Radiation Therapy) che usa un applicatore tubolare (3) avente un condotto nel quale viene trasmesso il fascio di elettroni, il dispositivo essendo caratterizzato dal fatto di comprendere una lastra (1), provvista di un foro (2) corrispondente al condotto dell'applicatore tubolare (3), ed almeno un elemento planare (10) comprendente una piastra superiore (11) ed una piastra inferiore (12) tra loro amovibilmente fissabili mediante primi mezzi meccanici (13) di accoppiamento, detto almeno un elemento planare (10) essendo amovibilmente fissabile alla lastra (1) mediante secondi mezzi meccanici (13, 14) di accoppiamento in modo tale che la disposizione di detto almeno un elemento planare (10) rispetto alla lastra (1) è regolabile in modo da definire una apertura (20) di area minore di quella della sezione del condotto dell'applicatore tubolare (3), la piastra superiore (11) di ogni elemento planare (10) essendo realizzata in un primo materiale biocompatibile, sterilizzabile e con un primo numero atomico, la piastra inferiore (12) di ogni elemento planare (10) essendo realizzata in un secondo materiale biocompatibile, sterilizzabile e con un secondo numero atomico maggiore del primo numero atomico, per cui la piastra inferiore (12) attenua i raggi X prodotti dalla piastra superiore (11).

L'invenzione riguarda altresì un metodo automatico di calcolo della distribuzione di dose irradiata da una macchina IORT tramite tale dispositivo per sagomare un fascio di elettroni.

Figura 1

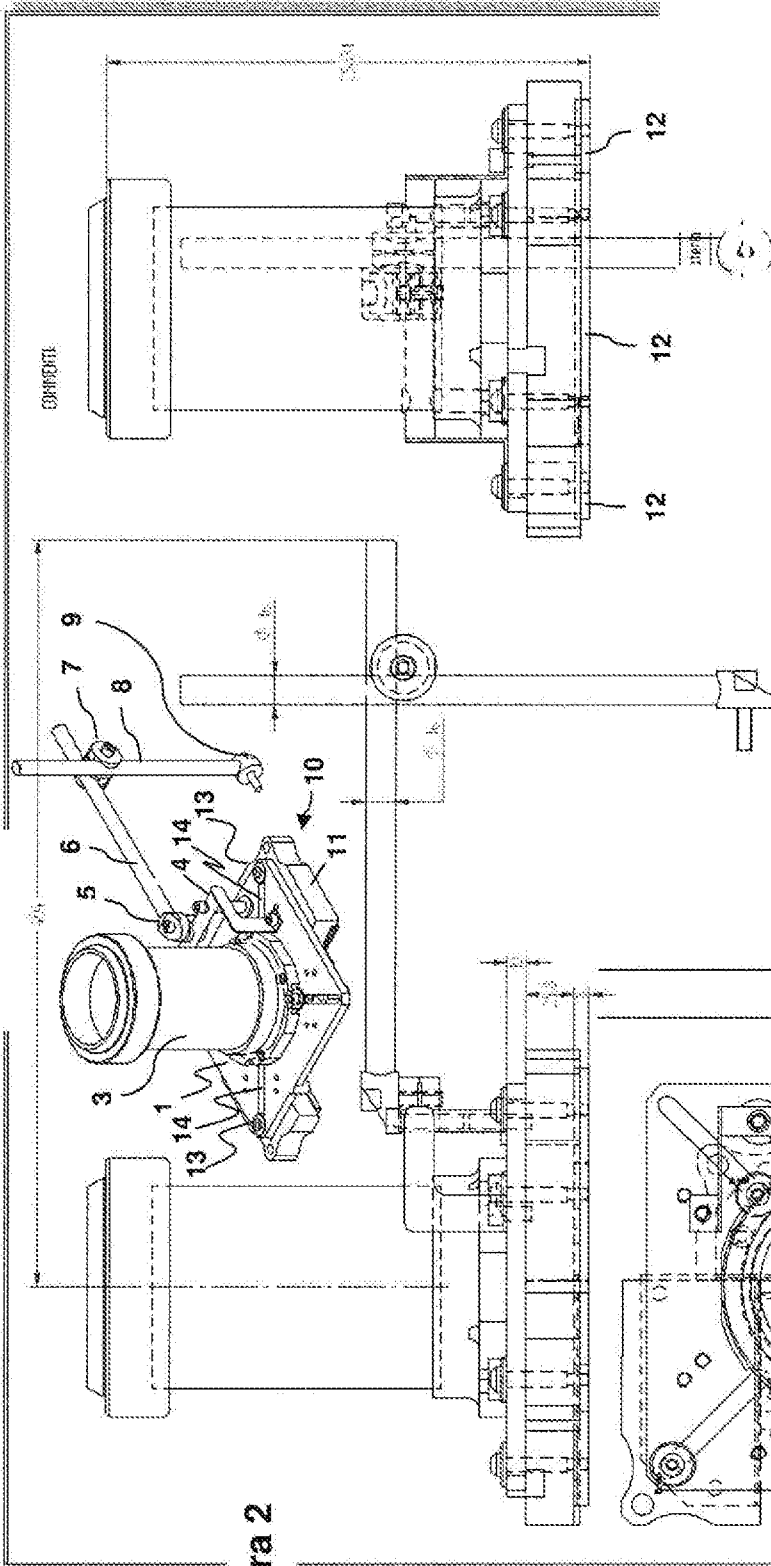
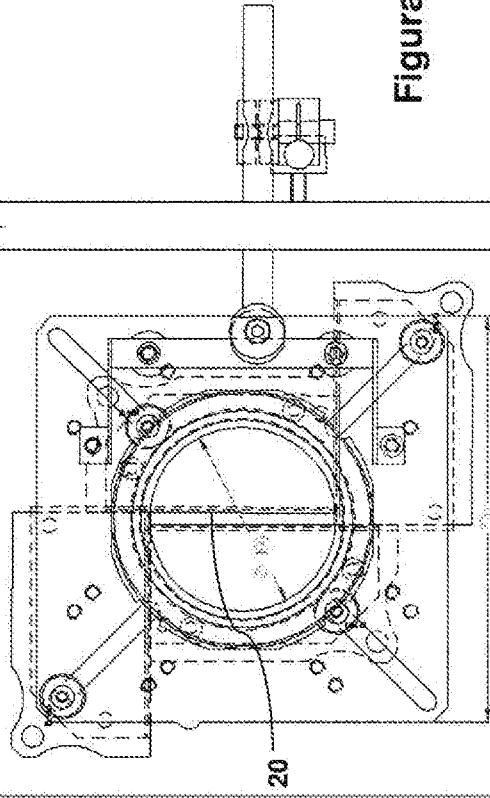
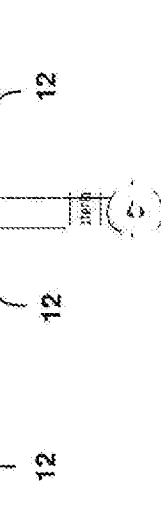


Figura 2

Figura 3

Figura 4



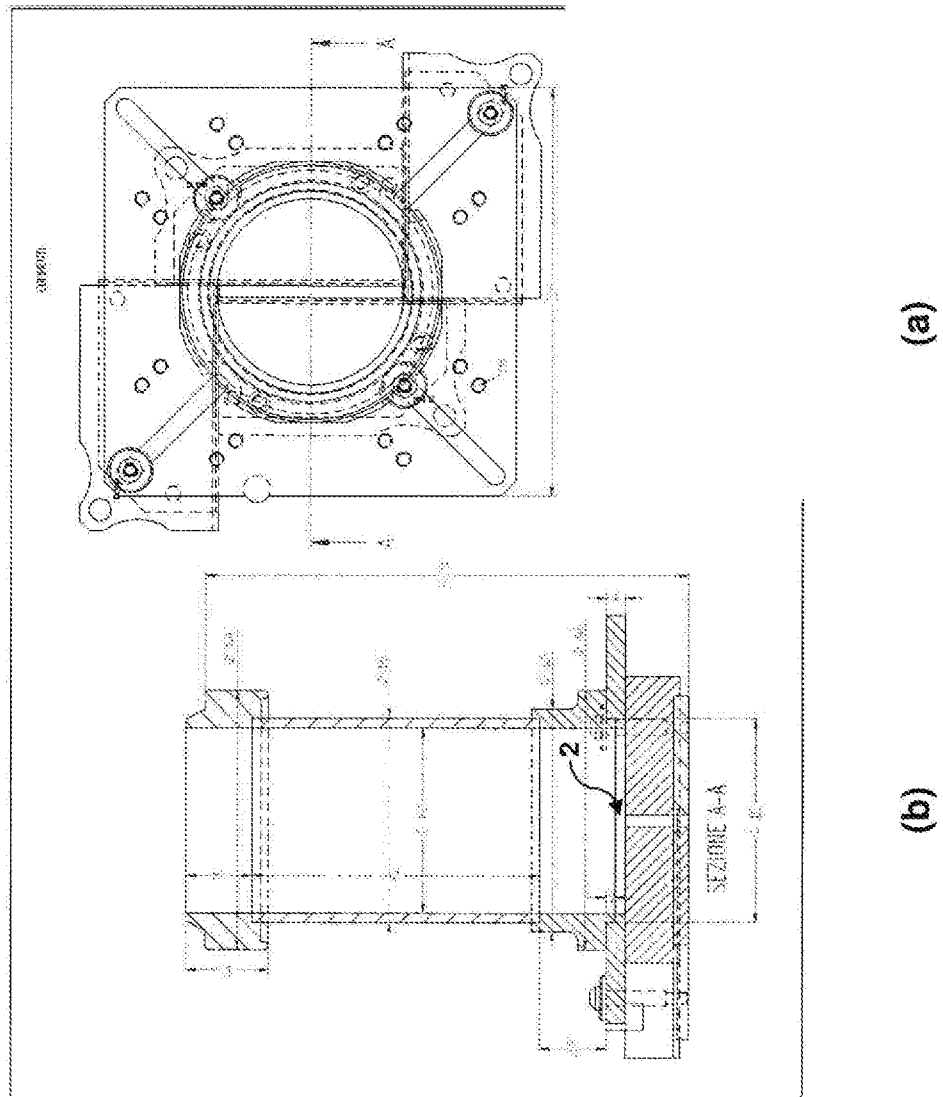


Figura 5

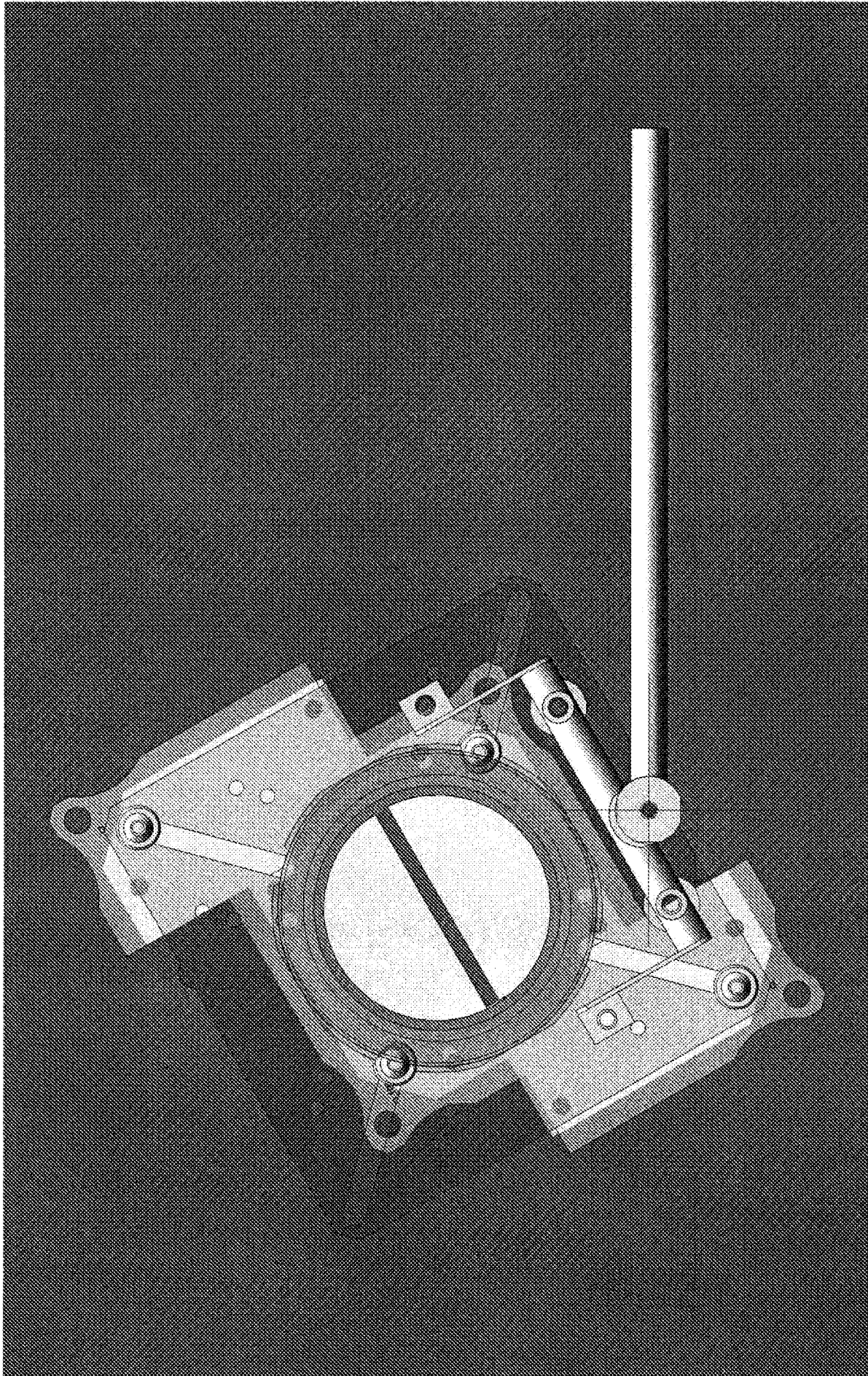
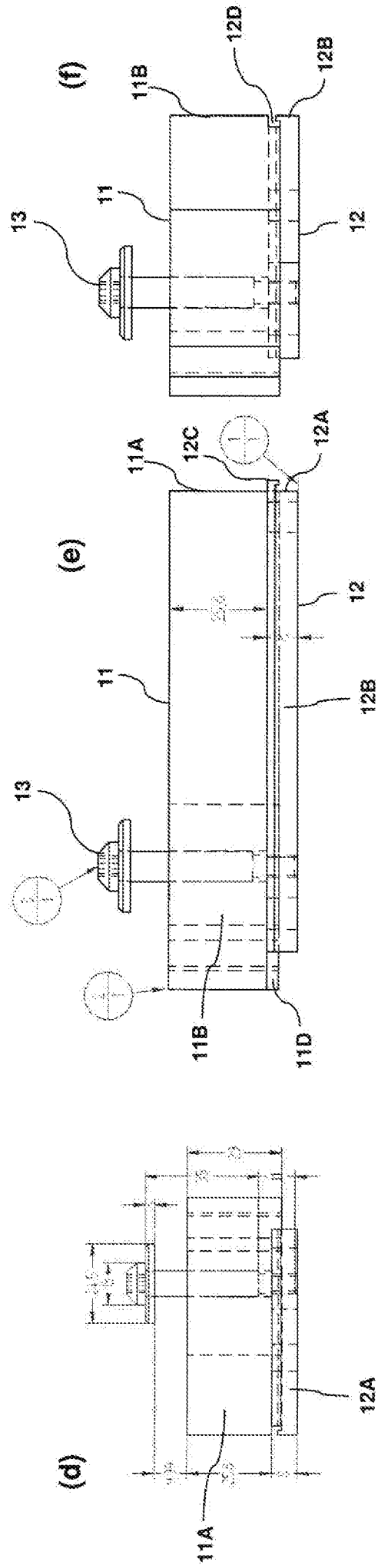
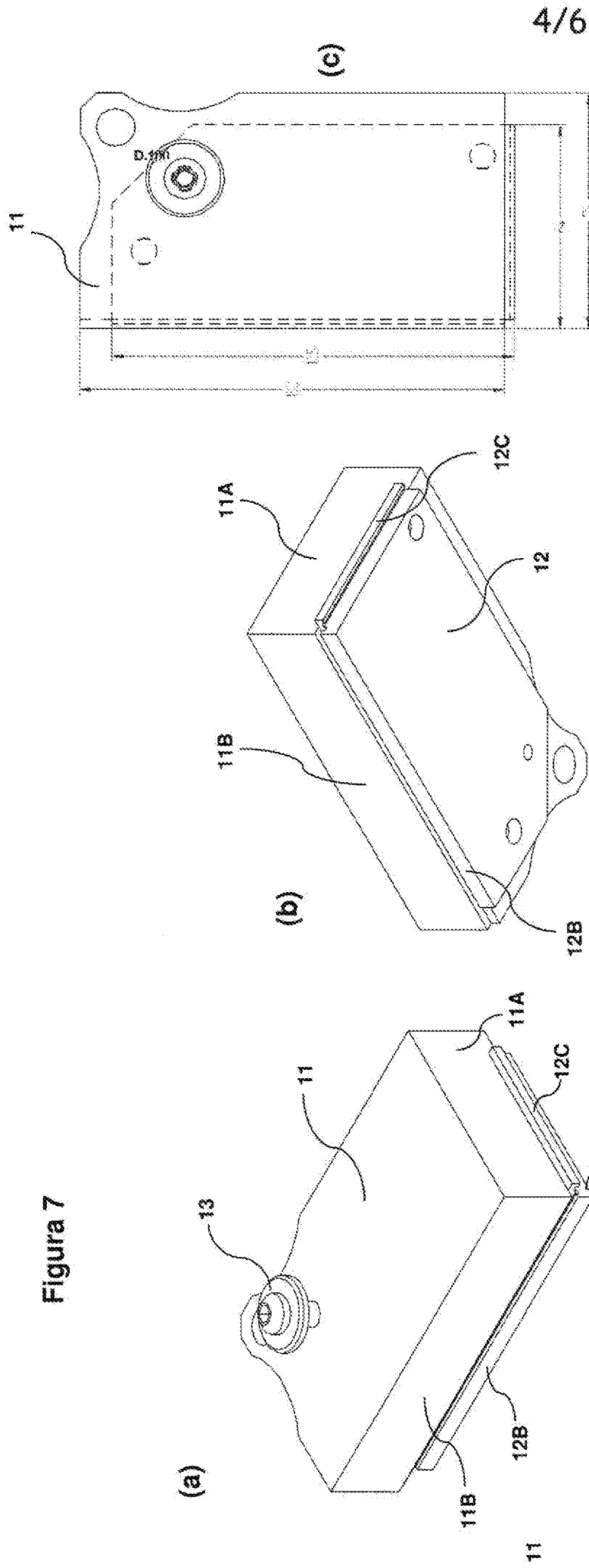


Figura 6

Figure 7



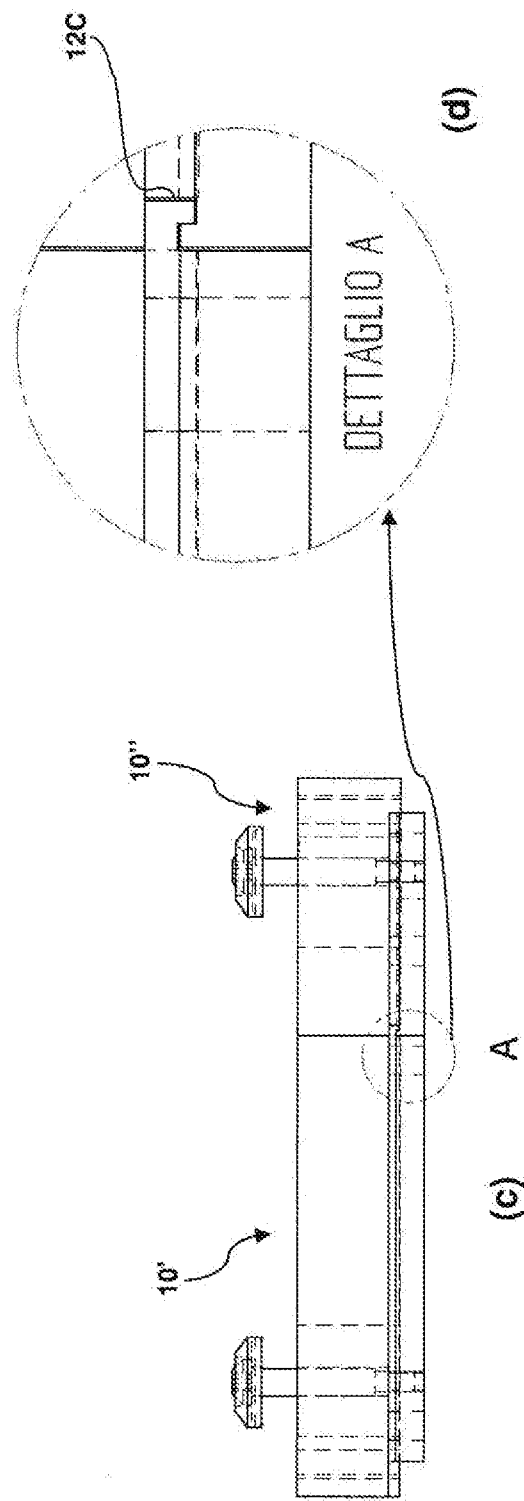
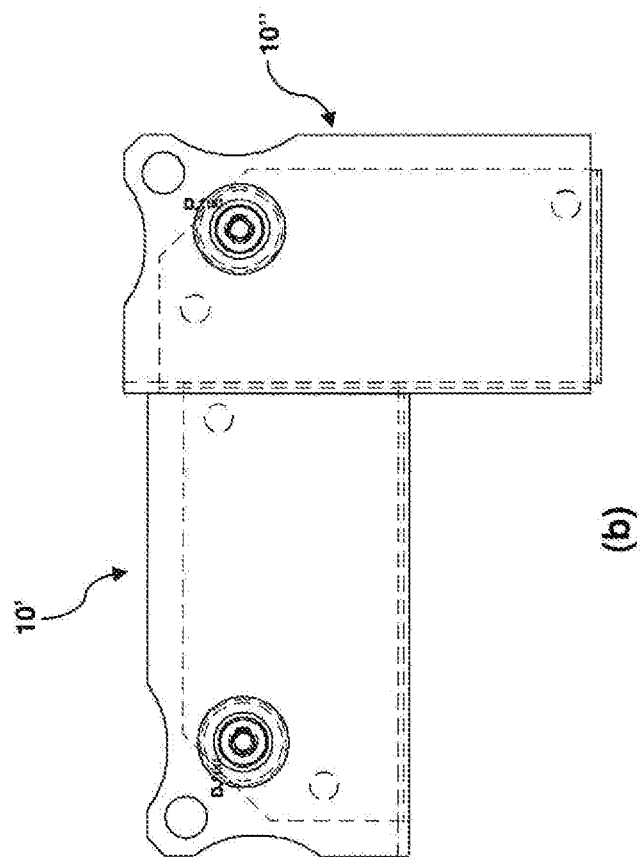
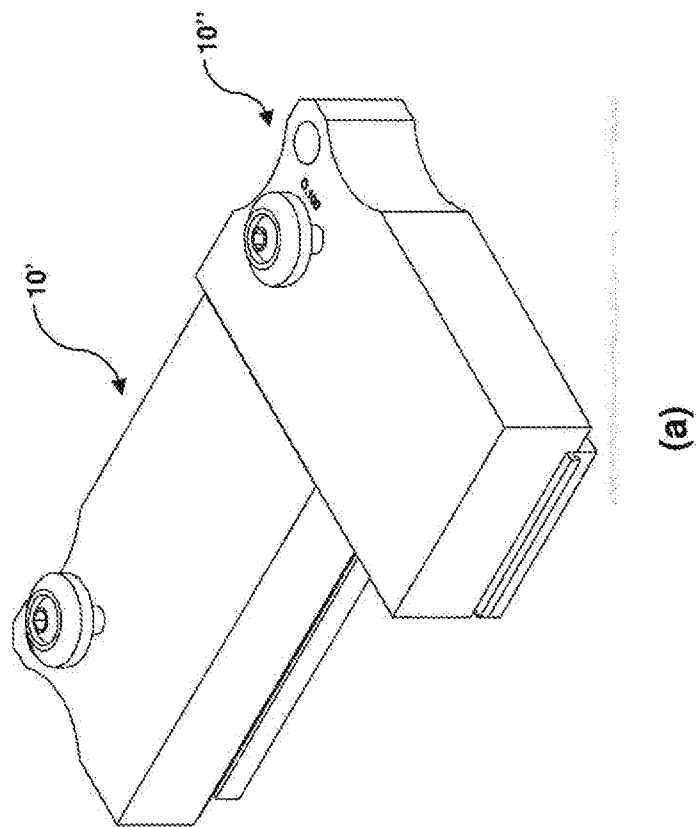


Figura 8

Figura 9

