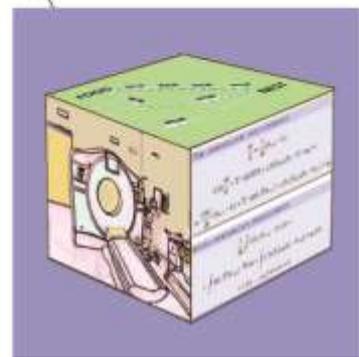




Prof. Massimo Alessandro Vercelloni
Prof. Leopoldo Avalle

DALLO STUDIO, ALLA REALIZZAZIONE

VALUTAZIONI SULL'EVOLUZIONE
DELLE RICERCHE SULLA
CRIOCHIRURGIA



CONSIDERAZIONI CHIRURGICHE RIGUARDO ALLE POTENZIALI CARATTERISTICHE DI UNO STRUMENTO INTEGRATO PER L'INTERVENTO OTTIMALE NELL'AMBITO DELLA CRIOCHIRURGIA.

ESAME DI TUTTE LE POSSIBILI RELAZIONI E CONSEGUENZE RELATIVE ALLA NATURA ED ALLE POTENZIALI CARATTERISTICHE DEL BREVETTO DI SISTEMA CRIOCHIRURGICO.

CONSIDERAZIONI BIOFISICHE CHE SONO ALLA BASE DELLA PROGETTAZIONE BREVETTUALE DI UNO STRUMENTO PER L'INTERVENTO OTTIMALE DI CRIOCHIRURGIA.

Prof. Massimo Alessandro Vercelloni - Prof. Leopoldo Avalle

INTRODUZIONE.

Con la presente relazione ci accingeremo a valutare e considerare tutti i parametri tecnici che hanno condotto alla formulazione del brevetto inerente al progetto dal nome:

“Sistema Crio-chirurgico Polifunzionale a Ciclo Chiuso” (SCP CC)

che con l'utilizzo di specifiche apparecchiature consente l'ablazione criochirurgica di parti anatomiche lesionate,

Il presente progetto è stato brevettato ed ha ricevuto l'approvazione italiana ed europea. (E' in corso di valutazione in altre nazioni del mondo).

Le domande e le concessioni sopra espresse sono rappresentate dalle seguenti numerazioni:

Brevetto nazionale (Italia)

Domanda: 102015000083117 del 14/12/2015

Concessione: 102015000083117 del 20/8/2018

Brevetto Europeo

Domanda: 16836090.7 del 12/12/2016

Priorità rivendicata: n. 102015000083117 14/12/2015

CONSIDERAZIONI GENERALI.

Una delle conseguenze negative da attribuire in genere agli interventi chirurgici sull'exeresi dei tumori è il manifestarsi di recidive locali o metastasi a distanza . Estremamente importante è la stadiazione della malattia TNM. L'assenza di coinvolgimento linfonodale consente la exeresi chirurgica radicale con follow-up consequenziale.

La rimozione del tessuto neoplastico determina a volte, il rischio intraoperatorio di disseminazione delle cellule tumorali, che essendo libere di muoversi, possono causare l'insorgere di recidive locali o metastasi a distanza.

Questa situazione può avere conseguenze negative tenendo conto che il paziente ha difese immunitarie ridotte.

La crio-chirurgia rappresenta a tal proposito, una utile indicazione al trattamento della malattia in stato avanzato e delle metastasi a distanza consentendo un debulking per ottenere risposte sinergiche con la Chemioterapia.

E', quindi, utile e necessario studiare un insieme di strumenti che possano risolvere (o attenuare) in parte questi problemi.

Tra le varie prospettive l'intervento chirurgico a basso impatto utilizzando la Crio-chirurgia pensiamo che possa rappresentare una scelta accessoria di grande interesse terapeutico.

La gelificazione consente di distruggere il DNA delle cellule neoplastiche impedendo la loro replicazione e di conseguenza la possibilità di diffusione della neoplasia nel paziente sottoposto a tale trattamento terapeutico.

Quest'effetto, secondo le nostre considerazioni, è uno dei motivi che dovrebbero indurre i chirurghi all'utilizzo di questa tecnica d'intervento quando indicata.

Riteniamo che la progettazione di strumenti tecnologicamente avanzati che permettano eseguire interventi su diverse patologie tumorali oggi inoperabili per via tradizionale, possa essere il primo passo verso l'utilizzo di questa metodica chirurgica di grande impatto per i pazienti con risultati terapeutici davvero considerevoli.

L'applicazione di queste basse temperature deve avvenire con particolari quantità di energia criogenica adeguata alle dimensioni e tipologia dei tessuti tumorali da trattare.

Da un'attenta indagine, però, tale approccio nasconde alcune criticità che descriveremo qui di seguito che devono essere considerate e superate. Il tessuto neoplastico è indovato nel tessuto sano ed il "fronte freddo" non può interrompersi, in modo naturale, quando viene in contatto con il tessuto normale contiguo.

Non esistono in merito tecniche fisiche o biologiche in grado di fermare il fronte criogenico avanzante.

Il freddo, come il calore, si trasmette nei tessuti biologici nel rispetto di leggi complesse e difficili da rilevare e governare. [1]

Una possibilità per assicurare agli organi sani la loro integrità è mettere degli aghi caldi (sonde portate a temperatura corporea e mantenute sempre allo stesso valore termico) in opportune posizioni a loro protezione.

Il risultato di queste sonde è fermare il fronte criogenico dove l'effetto distruttivo dovuto alle basse temperature non è più richiesto ma lesivo.

Potremmo chiamare questi aghi "*sentinelle*" o più appropriatamente "**scudi termici**", per la loro funzione protettiva.

Non è facile prevedere i fronti di avanzamento criogenici che si generano dalla combinazione dell'effetto dovuto al freddo dei criodi e quello termico delle sentinelle. Come non è altrettanto semplice determinare la loro posizione ottimale di inserimento data la complessità e variabilità delle curve termiche che evolvono nel corpo del paziente.

Questa configurazione dovuta all'abbassamento della temperatura nel tessuto biologico può essere "vista" servendosi di uno strumento matematico che gli ingegneri utilizzano negli studi termotecnici.

Il brevetto di cui ci accingiamo a descriverne le caratteristiche utilizza questo elegante e potente strumento matematico.

E' una metodologia fisico matematica che descriveremo nel seguito di questa relazione.

Ci riferiamo alla formulazione delle equazioni differenziali alle derivate parziali che sono il metodo matematico per rappresentare l'evoluzione del calore nei corpi. [1] [8]

E' quanto di più progredito che la tecnica matematica possa fornire ai progettisti che trattano questi argomenti di trasmissione termica.

Facciamo, comunque, notare che noi consideriamo il problema della trasmissione delle basse temperature, che sono tutt'altra cosa rispetto ai fronti caldi caratteristici della siderurgia.

Esiste, inoltre, un altro parametro molto importante da valutare: il mezzo con cui si trasmette il fluido freddo non è il classico corpo solido omogeneo (come una barra d'acciaio o altro materiale conforme e ben conosciuto la cui struttura non muta durante il processo) ma un tessuto biologico composto di complessi elementi cellulari permeati d'acqua.

Un mezzo che cambia di stato (da liquido a solido nel suo complesso) durante il processo di trasmissione.

E' in realtà quasi un altro mondo fisico.

Questo problema è stato studiato e realizzato in precedenti lavori che trattavano le sonde crio-chirurgiche sotto il profilo matematico.[1] [3] [4] [5] [6]

Il trasferimento di calore nei tessuti biologici, e in particolare intorno ad una sonda crio-chirurgia, è caratterizzato da una rete capillare densa e a bassa perfusione sanguigna; esso è modellato dalla classica equazione di Pennes [8] ottenuta da studi del biofisico Stefan (vedi problema diretto di Stefan) che matematicamente è espresso dalla seguente formula:

$$C \frac{\partial T}{\partial t} = \nabla \cdot (k \nabla T) + w_b C_b (T_b - T) + \dot{q}_{met}$$

dove C è il calore specifico volumetrico del tessuto, T la temperatura del tessuto, t il tempo, k la conducibilità termica del tessuto, w_b la velocità di perfusione sanguigna, C_b il calore specifico volumetrico del sangue, T_b la temperatura del sangue e \dot{q}_{met} la fonte di calore volumetrica data dal metabolismo cellulare.

E' un'espressione matematica molto complessa e difficilissima da risolvere (anche e proprio per un matematico esperto).

In questo caso è di aiuto una tecnica che si chiama *Soluzione numerica a differenze finite*. L'utilizzo del computer e delle opportune tecniche numeriche permette di scavalcare e di risolvere in modo elegante e quasi perfetto le difficoltà di calcolo sopra espresse.

Questa equazione differenziale sottoposta a ripetute e rigorose prove sperimentali su tessuti biologici ha dato ottimi risultati simulando nello spazio e nel tempo la realtà biofisica.

In altre parole è stata aderente e quasi perfettamente coerente con il progredire nei tessuti biologici del fronte criogenico.

I ricercatori si sono serviti di questa espressione matematica apportando piccole differenze ai valori biofisici che caratterizzano la natura strettamente biologica dei tessuti.

Facciamo, inoltre, osservare che dalla letteratura scientifica e dalle informazioni medicochirurgiche si è rilevato che il raffreddare tessuti biologici causa, come già sopra espresso, la morte delle cellule. Detto fenomeno, però, non è così globale come potrebbe sembrare.

Al disgelo un rilevante numero di cellule sopravvivono all'impatto criogenico.

Per rendere letale l'effetto del "freddo" è necessario raffreddare i tessuti il più velocemente possibile. Mentre il disgelo deve avvenire il più lentamente possibile. L'efficacia distruttiva aumenta se, il ciclo di raffreddamento e disgelo avviene almeno due volte.

Sono definiti *cicli termici* e possono essere automatici, cioè realizzati dall'apparecchiatura o guidati opportunamente dal chirurgo che manipola le strutture di comando delle fonti criogeniche.

Le ricerche di laboratorio sempre più raffinate e miranti alla conoscenza dei meccanismi crio-genici propri delle cellule hanno condotto alla determinazione che in un processo d'ablazione giocava un ruolo molto importante non solo il raggiungimento delle basse temperature ma anche il *tempo* con cui si congelavano i tessuti.

Fu osservato che non solo il tempo doveva essere **il più veloce** possibile ma anche il disgelo doveva essere **il più lento** possibile per ottenere la massima distruzione dei tessuti.

Quest'argomento di fondamentale importanza per l'ablazione tumorale è stato studiato dal Prof. Chua dell'università di Singapore e la sua pubblicazione è divenuta un riferimento basilare per i progettisti ed i chirurghi che operano in questo settore.

Chua et al. [2] ha utilizzato un metodo a volumi finiti per risolvere l'equazione del calore biologico in transitorio utilizzando una geometria a sonda singola o multipla; i risultati simulati hanno mostrato un buon accordo con i dati sperimentali ottenuti da studi clinici in vivo.

Il modello calibrato è stato anche impiegato per analizzare gli effetti di diversi cicli di gelo-disgelo sul danno alle cellule tumorali.

Questo studio ha fornito una base fondamentale per la progettazione di un protocollo di crio-chirurgia ottimizzata che incorpora gli effetti termici e l'entità della distruzione delle cellule all'interno del tumore.

In sintesi possiamo riassumere: da **abbassamento termico** siamo passati a **congelamento veloce** e **disgelo lento** sino al concetto di **ciclo termico** per ottenere la massima distruzione cellulare.

Quest'ultima nozione è alla base delle motivazioni progettuali che compongono il brevetto che descriveremo.

A questo punto sorge spontanea ed evidente la differenza di trattamento cui sono sottoposti i tessuti su cui agiscono le sonde criogeniche.

I più vicini ai criodi saranno investiti dagli effetti dei cicli termici mentre quelli più lontani risentiranno sempre meno l'aggressione criogenica via via che ci si allontana dall'ago sorgente.

In merito a queste considerazioni di natura biologica il ciclo di Chua produrrà tre diversi effetti secondo la distanza dalla base del criodo e precisamente: zona di **massimo effetto distruttivo**, zona di **effetto distruttivo intermedio** e zona di **minimo effetto distruttivo**.

Queste informazioni tecniche sono già conosciute a priori perché dipendono esclusivamente dalle condizioni termiche del criodo e dalle caratteristiche criogeniche dell'apparecchiatura, e i progettisti del sistema, ne hanno tenuto conto.

Per queste ragioni si parla di **volume di massima distruzione** abbinato a ogni criodo. [2] [4]

Da questa prima sintetica analisi si evince che l'approccio paziente e intervento crio-chirurgico deve necessariamente essere preceduto da una fase preparatoria al fine di “**informare nel più rigoroso modo possibile**” l'equipe che si appresta all'intervento.

Le informazioni dovranno indicare le metodologie chirurgiche e le posizioni topologiche indicanti dove e con quale profondità inserire le sonde (sia fredde che calde).

Per queste ragioni è più che evidente il fatto che il brevetto considera due fasi fondamentali per la sua realizzazione criogenica:

“**intervento crio-chirurgico virtuale**” [virtual cryosurgical operation (**VCO**)] (virtuale perché avviene senza la presenza del paziente).

“**intervento crio-chirurgico pilotato**” [steered cryosurgical operation (**SCO**)] (reale intervento sul paziente).

Riconsideriamo analiticamente la proposta brevettuale e le due fasi operative.

L'INTERVENTO CRIO-CHIRURGICO VIRTUALE (*virtual cryosurgical operation* (VCO))

Premettiamo che entrambi gli interventi sono tra loro correlati e rappresentano motivo di rivendicazione brevettuale.

Descriveremo, quindi, con maggior dettaglio l'operatività di detti apparati funzionali sia dal punto di vista logico-matematico che crio-chirurgico.

VCO è una componente soltanto softweristica nella quale si realizza il rapporto con il chirurgo che, per evidenti ragioni, deve essere un vero competente dell'anatomia umana.

L'intervento crio-chirurgico virtuale (virtual cryosurgical operation VCO).

Questo intervento è stato definito virtuale dal fatto che non vi è la presenza fisica del paziente mentre è simulata l'operazione crio-chirurgica (come già in precedenza detto).

E' il primo processo logico di elaborazione che deve essere realizzato per la felice riuscita del susseguente intervento reale.

Nel processo brevettuale è richiesta una primissima informazione riguardante la "lingua" che si vuole utilizzare nelle seguenti fasi di interfaccia con il medico.

L'utente può crearsi un suo particolare glossario servendosi del sistema in precedenza organizzato per tali operazioni.

In esso sono letti i dati delle radiografie e delle informazioni patologiche del paziente, i risultati delle conseguenti elaborazioni saranno l'input per il conseguente processo d'intervento reale che seguirà.

Sfortunatamente una massa neoplastica non è possibile rappresentarla con una semplice formula matematica o una regolare figura geometrica.

Nella sostanza è un modello "reale" e occorre, quindi, tenere conto di tre variabili fondamentali:

- 1) l'**accessibilità** della parte da trattare,
- 2) le caratteristiche della "**massa**" (o delle masse) da raffreddare,
- 3) gli **eventuali danni da freddo** ai tessuti peri-lesionali.

Per queste ragioni la presenza del chirurgo che "dialoga" e agisce con il sistema è indispensabile quanto fondamentale.

Le fasi operative sono le seguenti:

- a) Qualora l'indagine medica rilevi la presenza di una patologia per la quale si decide di fare ricorso alla crio-chirurgia, in una prima operazione (estranea all'intervento virtuale) il paziente dovrà essere sottoposto a TC 3D. Le immagini e ogni altra forma diagnostica saranno l'input del sistema che caratterizza l'intervento virtuale.
- b) I dati in precedenza rilevati saranno letti ed elaborati dal software specifico che caratterizza l'intervento virtuale.
- c) In questa fase saranno determinate le dimensioni delle neoplasie (previa una predeterminazione dell'origine fisica degli assi e del valore della loro scala dimensionale, della forma, del volume e della loro posizione sui rispettivi assi cartesiani).
- d) Questa operazione preliminare è molto importante perché con essa sono rilevate le dimensioni, il numero e la posizione della neoplasia all'interno dell'organo sano.

- e) Dal punto precedente il sistema è in grado di calcolare la posizione, le dimensioni geometriche e, di conseguenza, la massa totale del tumore e delle eventuali metastasi che si devono distruggere tramite l'intervento criochirurgico.
- f) In questo stadio del processo il sistema deve leggere e comparare i dati fisici delle sonde con il totale dei volumi del tessuto neoplasico da distruggere.

Ogni criodo, memorizzato in precedenza con le sue dimensioni e con il fondamentale parametro che è stato definito *volume di massima distruzione* di cui abbiamo sopra parlato, è rappresentato con diversi colori da un cilindro con piccolo diametro e una discreta lunghezza.

A un'estremità di questo'ago è visualizzato in un'immagine ovoidale le cui dimensioni sono proporzionali al volume di massima sicurezza (distruzione) sopra indicato.

Per ovvie ragioni di scala il sistema adotta un unico rapporto dimensionale per favorire l'indagine in atto.

L'immagine radiografica è presentata in tri- dimensioni e, a piacere del crio-chirurgo, può ruotare sui propri assi.

Il criodo simulato richiamato dall'operatore, si può muovere in ogni direzione a piacimento dello stesso.

Sullo schermo compariranno anche alcune numerazioni che indicheranno i valori in percentuale dei tessuti raggiunti dal freddo.

Per comodità dell'utente il sistema di calcolo offrirà le percentuali delle neoplasie raggiunte dal fronte criogenico e, inoltre, fornirà i valori dei tessuti sani investiti dal fronte criogenico.

Questi parametri numerici indicheranno all'operatore l'efficienza dell'inserimento degli criodi (sempre in valori percentuali).

Il medico potrà così inserire virtualmente il massimo numero di criodi nella struttura su cui opera.

Raggiunto il numero massimo che è in dotazione il sistema informerà tale evento e consiglierà una diversa strategia operativa.

Questa funzione è fondamentale per il corretto calcolo del numero massimo dei criodi che dovranno operare nell'imminente fase d'intervento.

Saranno pertanto quantificate le posizioni e le profondità di ogni ago (criodo) permettendo in tal modo un'ottimizzazione globale dell'insieme criogenico.

Facciamo notare che ogni rappresentazione grafica del sistema virtuale non è stabile e che il criochirurgo può, ruotando e muovendo le posizioni dei criodi (e degli scudi termici), consultando gli indicatori percentuali tendere a valori prossimi al 100% che è l'ottimo per ogni intervento.

- g) Ora il processo è in grado di determinare le curve isoterme criogeniche. Queste curve saranno il risultato termico degli effetti degli aghi freddi, della condizione biologica del paziente e delle sonde sentinella (scudi termici).

A tempi prestabiliti, le informazioni della geometria delle curve iso-termiche e del loro valore, saranno memorizzate su di un supporto magnetico.

Quando, attraverso l'uso di image tecnica, saranno ricostruiti i confini della neoplasia da trattare e saranno considerate eventuali indicazioni fisiologiche provenienti dallo staff medico, il problema della definizione dei parametri liberi di un'operazione criochirurgica

diventa legato esclusivamente alle dinamiche fisiche della propagazione del calore all'interno del tessuto. [3][10]

La definizione della più opportuna configurazione di parametri che precede ciascun intervento crio-chirurgico è detta *planning crio-chirurgico* ed è generalmente affidata a sistemi automatici basati su complessi strumenti matematici e computazionali.

In conclusione possiamo affermare che l'intervento virtuale (VCO) gioca un ruolo importantissimo nella gestione globale crio-chirurgica.

Da esso sono definiti il numero complessivo dei criodi da utilizzare e delle sonde sentinella (scudi termici).

Ma non solo, è determinata la loro posizione "topologica" e calcolato l'impatto globale sui tessuti malati e su quelli sani.

Quest'ultima operazione potrebbe, in tempi successivi, essere realizzata da particolari robot che, sotto il controllo del crio-chirurgo, dispongano le sonde nel paziente.

Sono, inoltre, calcolati e visualizzati in forma grafica i vari "fronti criogenici" che, come risultato dovuto agli effetti delle sonde calde e fredde, si verificano a "tempi prestabiliti" e che sono di utilità per il controllo (automatico o meno) dell'avanzamento del freddo nei tessuti.

L'attività gestionale (permetteteci questo termine) non è da sottovalutare poiché l'esercizio di posizionamento delle varie sonde ha un ruolo altamente "formativo" migliorando l'efficienza e la sensibilità degli addetti alla sala chirurgica.[3]

L'INTERVENTO CRIO-CHIRURGICO PILOTATO (*steered cryosurgical operation (SCO)*).

Ricordiamo che l'evento più importante che fu il fulcro intorno cui incominciò ad agire la crio-chirurgia è stato la scoperta dell'uso degli ultrasuoni (US) nella rilevazione dei fronti freddi negli interventi prostatici. Questa ecografia in tempo reale (onde sonore ad alta frequenza) permette che modeste variazioni di temperatura alterino in modo efficace la velocità di trasmissione del suono attraverso qualsiasi mezzo. Le immagini dovute al monitoraggio con ultrasuoni del fegato sono molto eloquenti e rivelano la facilità di una comprensione e di conseguenza l'utilità che il chirurgo ne può trarre in sala operatoria. [7]

Altri tipi di interventi quali quelli sul rene, sul polmone ed a livello cerebrale, possiedono una loro peculiare realizzazione chirurgica.

Il sistema proposto è in grado di pre-disporre ed adattarsi a ogni fase che i protocolli internazionali richiedono, concedendo al chirurgo i vantaggi della crio-chirurgia senza le sue complicanze locali.

Questo intervento deve in pratica "eseguire" gli ordini e le informazioni che sono memorizzate nel supporto magnetico risultante dall'operazione di intervento virtuale (VCO).

E' naturale che per realizzare un confronto diventi necessario poter seguire il fronte criogenico reale che ne consegue durante detta fase crio-chirurgica e verificarlo con quello che, a tempi determinati, è stato creato nell'intervento virtuale.

Come premessa alle funzioni che la unità deve possedere, vi è la possibilità (ovviamente protetta) di cambiare alcuni parametri che caratterizzano il "Ciclo di Chua". [2]

Ricorderemo che, riassumendo quanto appena affermato, possiamo dire che la massima efficacia distruttiva di uno strumento criogenico consiste nell'operare su un determinato tessuto congelandolo molto rapidamente per poi riscaldarlo lentamente ed eseguire almeno due/tre cicli (raffreddamento – riscaldamento).

Per queste ragioni la modifica dei cicli è un'operazione molto delicata e non deve essere praticata se non da un chirurgo con ampia esperienza operativa.

Il presente brevetto possiede i termini che lo caratterizzano come **polifunzionale e a ciclo chiuso**.

Il primo termine significa che il sistema è stato studiato per realizzare ogni tipo di intervento crio-chirurgico su ogni organo.

Il secondo termine significa che il freddo è realizzato da specifici componenti del sistema senza ricorrere ad approvvigionamenti esterni (come già indicato).

In realtà l'Unità funzionale si compone di due parti che non sono necessariamente unite. Una (**refrigeratore**) genera il freddo anche in un ambiente che non deve essere necessariamente la sala chirurgica mentre l'altra (**strumento operativo**), con tutte le sue prese per i vari criodi risiede in sala operatoria.

Il freddo si conserva entro particolari serbatoi mobili contenenti un fluido incongelabile (almeno sino ai classici -100°C più che utili per la crio-chirurgia) che saranno di volta traslati fra le due parti (refrigeratore/unità funzionale).

E' stato scelto l'alcol etilico come vero "carrier" criogenico che trasporta il freddo alle punte delle sonde operative. L'alcool etilico è scelto per la sua non tossicità e il suo basso punto di congelamento (-114°C); è comunque consigliabile che la temperatura della camera fredda non scenda sotto -100°C per evitare la formazione di salamoie e problemi di pompaggio attraverso i circuiti.

Il numero dei contenitori criogenici è tale per cui si possono alimentare almeno due (o più) apparati crio-chirurgici.

Una serbatoio è più che sufficiente per alimentare i tempi d'intervento.

I progettisti prevedono l'installazione di due per rispetto della massima sicurezza alimentare. [9]

Le fasi in cui si può suddividere l'intervento SCO sono le seguenti:

- a) Preparazione del paziente per l'intervento e suo posizionamento sul letto chirurgico in vicinanza dello strumento generatore delle basse temperature sito in una sala adiacente.
Ciò può coincidere con la lettura del supporto magnetico ottenuto dalle fasi precedenti.
- b) Le informazioni contenute nel supporto magnetico generato nell'intervento virtuale permettono allo staff crio-chirurgico di rivedere le immagini radiologiche e di predisporre gli strumenti da utilizzare nella seguente fase.
- c) Viste le posizioni calcolate d'inserimento dei criodi, lo staff introduce le sonde secondo le coordinate imposte dallo studio in precedenza realizzato (in un futuro, come già sopra espresso, questa operazione potrà essere fatta da un sistema robotico assistito dai chirurghi).
- d) Dopo aver sistemato le sonde, il crio-chirurgo dà inizio al raffreddamento delle stesse. Con questo comando si hanno gli effetti a seguire.
- e) Inizio dell'avvio dell'orologio interno. E' uno strumento di grande importanza per eseguire i controlli del fronte freddo. Come abbiamo sopra detto il sistema dei fronti criogenici sarà confrontato, a tempi determinati, con quello creato in precedenza nella realizzazione dell'intervento virtuale.
- f) Con l'attivazione del timer interno di sistema si accende il monitoraggio eco sound per la rilevazione dell'avanzamento del fronte freddo (US). Come abbiamo appena detto questo fronte dovrà essere, a tempi predeterminati, messo a confronto con quello teoricamente calcolato. Questa è una fase che, in un primo tempo, sarà fatta dal crio-chirurgo il quale confronterà le due curve. In seguito particolari software eseguiranno questa operazione e il compito ultimo di assistenza sarà delegato al medico.
- g) Controllo delle operazioni crio-chirurgiche nel rispetto dei protocolli internazionali.

Prima di compiere l'intervento crio-chirurgico SCO, lo staff medico che ha i "documenti informatici" che sono conseguenza dell'intervento virtuale, può rivedere a suo piacimento tutte le fasi di intervento che ritiene opportuno, apportare le correzioni che ritiene più idonee alla riuscita dell'intervento stesso, utilizzando il software in possesso dell'unità operatoria.

In questi supporti informatici sono registrate le informazioni che hanno generato la simulazione virtuale (oltre le modifiche fatte dallo staff crio-chirurgico).

L'equipe medica pertanto, inserito il supporto con i dati relativi al progetto (VCO) elaborato in precedenza, visualizza sul display le informazioni preliminari e predispose il paziente per l'intervento.

Seguendo tali indicazioni, supportati all'occorrenza da un unità ad ultrasuoni, dovranno essere posti i criodi e le sonde sentinella (scudo) nelle esatte posizioni che l'elaborazione dell'intervento virtuale consiglia.

Dette operazioni potranno, in futuro, essere eseguite da speciali robot(Chirurgia Robotica).

Finite queste operazioni i chirurghi daranno il via al raffreddamento delle sonde iniziando in tal modo *l'intervento crio-chirurgico pilotato (SCO)*.

L'unità criochirurgica deve possedere quindi un sistema computerizzato di processo che possa permettere la lettura delle immagini diagnostiche e le rilevazioni mediche preliminari che fanno parte del progetto (VCO).

E' pertanto veramente importante utilizzare strumenti di "imaging 3D" le cui figure, lette e interpretate da uno specifico software, possano essere elaborate per contribuire all'esatta localizzazione dei bersagli. Questa operazione, per una corretta esecuzione, deve essere in grado di riconoscere le strutture da colpire, simulare l'inserimento degli aghi freddi (*criodi*) nella giusta posizione ed intervenire abbassando la temperatura di questi ultimi. [11]

Non meno importante è la possibilità di verificare l'andamento del fronte freddo per verificare la sicurezza degli organi sani. [12] [13]

L'inserimento delle sonde calde (scudi termici o sentinelle) dovrà essere ben calibrato e studiato con la massima cura (ovviamente nella fase VCO).

L'apparato crio-chirurgico in argomento deve avere le seguenti caratteristiche:

Funzionali:

1. La macchina dovrà essere in grado di eseguire un'ampia gamma di interventi specifici della criochirurgia: inserimento e uso di criosonde per interventi renali, prostatici o del fegato, polmonari, cerebrali o sul trattamento delle metastasi ubiquitarie, per interventi sulla cute (criochirurgia dermatologica), presa di fluido criogenico per alimentare le sonde interne proprie della tecnica "cryo-balloon".
2. L'apparato dovrà poter realizzare i "cicli termici" specifici degli interventi di criochirurgia; lasciando la scelta allo staff chirurgico di intervenire in modo manuale o automatico (a suo piacimento).

Vi deve essere la possibilità di inserire cicli a piacimento dell'equipe criochirurgica (solo sotto stretta sorveglianza e controllo del sistema).

3. La struttura informatica dell'apparecchiatura dovrà essere in grado di permettere la realizzazione dell'**intervento virtuale di criochirurgia (VCO)**". Detto intervento dovrà avvenire in sintonia con il crio-chirurgo avvalendosi proprio della peculiare struttura logico-fisico-matematica che interagirà con l'esperienza del medico. Detto procedimento, eseguiti i rilevamenti radiologici tridimensionali (attività di imaging), determinerà il numero utile di crio-sonde da utilizzarsi in ogni specifico caso nel rispetto delle leggi della diffusione termica nei tessuti biologici. A tale scopo sarà inoltre utilizzato un metodo matematico-informatico che ottimizzerà l'uso e calcolerà le posizioni ideali di inserimento delle sonde e delle sentinelle nella struttura su cui si deve operare. [9]

4. La fase di memorizzazione dei dati calcolati con l'attivazione dell'intervento virtuale sarà realizzata dal sistema. Le elaborazioni terranno conto delle immagini dei tessuti da operare, il numero delle criosonde da utilizzare e il numero delle sonde protettive (sentinelle o scudi), la posizione di ogni ago sia caldo che freddo, la loro profondità di penetrazione e, non ultimo in ordine d'importanza, le geometrie dei vari fronti crio-genici isotermi che saranno determinati dall'effetto combinato delle sonde nei tessuti a tempi predeterminati.

E' opportuno affermare che sarà precisato il punto d'origine degli assi utilizzati; punto fondamentale per ogni riferimento topologico e geometrico. Per evidenti ragioni di occupazione di memoria detti fronti termici saranno rilevati a intervalli temporali prestabiliti (come sopra accennato).

In tal modo saranno come fotografate a istanti regolari le situazioni termiche dell'intervento simulato con immagini e grafici che saranno utili nel conseguente confronto con quelle generate **nell'intervento reale pilotato (SCO)**.

5. Individuate le condizioni d'intervento, lo staff chirurgico potrà passare alla realizzazione dell'intervento reale cioè con la presenza del paziente (Intervento reale pilotato (SCO)).

L'inserimento delle sonde, sia calde sia fredde, potrà avvenire anche in modo automatico utilizzando allo scopo un "robot chirurgico" che, nel rispetto di quanto realizzato ed elaborato nella fase precedente, inserirà detti aghi nella posizione richiesta rispettando le profondità calcolate in fase di intervento virtuale.

Gli eventuali errori di posizionamento dovranno essere contenuti entro le tolleranze che la biologia medica e l'ingegneria permettono.

Lo staff crio-chirurgico, assistito da uno strumento ecografico 3D, presiederà a queste operazioni e impartirà gli ordini opportuni che permetteranno il proseguimento delle operazioni d'intervento reale.

6. Nel momento in cui lo staff crio-chirurgico darà l'avvio all'attivazione delle sonde, l'intervento procederà secondo quanto previsto nella fase precedente. I fronti termici saranno seguiti da un controllo ultrasonico e, nel rispetto dei tempi stabiliti, il sistema confronterà e verificherà l'andamento reale delle linee isotermiche. Saranno in tal modo comparate le linee isoterme realizzate nella fase d'intervento virtuale con il fronte criogenico reale. Nel caso in cui siano rilevate delle differenze, tra l'andamento in precedenza calcolato e quello rilevato dalla struttura ultrasonica, si procederà ad apportare le adeguate modifiche al fine di correggere dette variazioni, informando in ogni caso lo staff chirurgico il quale potrà intervenire con i mezzi a disposizione della struttura.

7. Dovrà essere presente un particolare pulsante che, attivato, permetterà il **rilascio veloce dei criodi**. [3]

E' una funzione obbligatoria che permette il rapido riscaldamento agendo su valvole interne che libereranno le punte criogeniche facendovi pervenire un fluido riscaldato. I chirurghi potranno in tal modo, in caso di necessità, estrarre le sonde dal paziente senza attendere i normali tempi di riscaldamento.

Costruttive:

Il sistema deve possedere la massima compattezza compatibilmente con le funzioni operative in precedenza descritte. Riassumiamo nei seguenti punti quanto globalmente deve essere rispettato:

- 1) Non deve essere rilasciato alcun tipo di gas nell'atmosfera;
- 2) Deve essere rispettata continuità e costanza di funzionamento;
- 3) I consumi di energia elettrica devono essere contenuti;
- 4) Deve essere richiesta solo una presa di corrente elettrica e una (eventuale) di acqua di raffreddamento;
- 5) La gestione deve essere completamente informatizzata (cioè gestita da un sistema elettronico di comando).
- 6) Le apparecchiature dovranno rispettare tutte le normative e le prescrizioni per la sicurezza per i rischi da elettrocuzione sia per il paziente che per gli operatori chirurgici.

Schema funzionale operativo.

Quanto detto in precedenza si può sinteticamente riassumere nelle seguenti immagini:

- **Sintomatologia del paziente:** diagnosi medica – rilevazione di immagini radiologiche (Rx , Ecografia,TC toraco-addome, RNM).
- **Intervento virtuale con calcolo del numero dei criodi e delle sentinelle e loro disposizione.** Sono ampiamente utilizzate le precedenti radiografie.
- **Intervento reale** (con paziente), posizione degli aghi freddi e caldi (secondo quanto elaborato nella precedente fase). Rilevazione dell'andamento del fronte crio-genico mediante strumenti a ultrasuoni. [7][9]

IL SEGUENTE PROSPETTO CHIARISCE ULTERIORMENTE LE PROCEDURE INDICATE NELLE PAGINE PRECEDENTI.



ESECUZIONE INTERVENTO (SCO)

Unita multifunzionale

Provvede al monitoraggio e alla gestione dell'intervento di crio-chirurgia.

L'unità è programmata in modo da realizzare le svariate operazioni nel rispetto dei cicli di Chua, in modo manuale o automatico.

Sono inoltre considerati e controllati i parametri biologici e funzionali del paziente.

La temperatura e la posizione dei criodi sono realizzate nei valori determinati durante la precedente fase operativa medica (V.C.O.).

Tutte le fasi dell'intervento possono essere controllate con un dispositivo ecografico 3D o radiografico.

Crio contenitore

Alloggio Cryo contenitore

Crio generatore

Genera l'accumulo di frigorifici, raffreddando un particolare fluido che attiverà nel seguito l'unità multifunzionale per l'intervento crio-chirurgico attraverso il cryo contenitore inserito nell'unità multifunzionale..

Bibliografia.

- [1] Sun F., Wang G.X., Kelly K.M., Aguilar G., 2005, *Numerical Analysis of Tissue Freezing in Cutaneous Cryosurgery Using Liquid Nitrogen Spray*, 5th International Symposium on Multiphase Flow, Heat Mass Transfer and Energy Conversion, Xi'an, China
- [2] Chua K.J., Chou S.K., Ho J.C., 2007, *An Analytical Study on the Thermal Effects of Cryosurgery on Selective Cell Destruction*, Journal of Biomechanics, Vol. 40, 100-116
- [3] Avalor L. et al., 2016, *Cryo-electric – Multidisciplinary Centre for Studies and Research on the Application of Cold in the Health Sector*, available at <http://www.cryo-electric.it/eng/pag1.html>
- [4] Larrey D.J., 1817, *Mémoires de Chirurgie Militaires et Campagnes*, Paris
- [5] Korpan N.N., 2001, *Atlas of Cryosurgery*, 314-321, Springer, Wien
- [6] Campbell-White A., 1889, *Liquid Air in Medicine*, The Medical Record, New York
- [7] Onik G.M., 1989, *Transperineal Prostatic Cryo-surgery under Transrectal Ultrasound Guidance*, Seminars in Interventional Radio, 6, 90–96
- [8] Rabin Y., Shitzer A. 1998, *Numerical Solution of the Multidimensional Freezing Problem During Cryosurgery*, Journal of Biomechanical Engineering, Vol. 120, 32-37
- [9] Etheridge M.L., Choi J., Ramadhyani S., Bischof J.C., 2013, *Methods for Characterizing Convective Cryoprobe Heat Transfer in Ultrasound Gel Phantoms*, Journal of Biomechanical Engineering, Vol. 135, 1-10
- [10] Giorgi G., Avalor L., Brignone M., Piana M., Caviglia G., 2011, *An Optimization Approach to Multiprobe Cryosurgery Planning*, Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering, 1-14
- [11] Baglietto S., Piana M., Caviglia G., Massone A.M., 2013, *A Procedure Based on Images for the Optimal Design in a Cryosurgery Operation*, Università degli Studi di Genova
- [12] Çengel Y.A., Boles M.A., 2014, *Thermodynamics: An Engineering Approach*, 8th edition
- [13] Haaf S., Henrici H., 2002, *Refrigeration Technology*, Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry