

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Università degli studi di Padova
Dipartimento di Fisica e Astronomia “Galileo Galilei”
Corso di laurea in Fisica

Analisi dei fondamenti fisici di modelli radiobiologici utilizzati in adroterapia

Relatore: Laura De Nardo

Laureando: D'Arsié Emilia

A. A. 2014/2015

*“L’esplorazione è seducente.
Lo studente che si affaccia
per la prima volta all’Università
è come un romantico che s’appressa
ad un castello meraviglioso.”*

Paolo VI, Coscienza Universitaria

*“Carità e verità non sono nemiche;
come non lo sono scienza e fede,
pensiero umano e pensiero divino;
estrema elaborazione critica ed
estrema semplicità mistica”*

Paolo VI, in una lettera agli
Assistenti della Fuci

Indice

Introduzione	1
1 Radiazioni ionizzanti in terapia oncologica	3
1.1 Dalla radioterapia alla terapia adronica	3
1.2 Grandezze biofisiche caratterizzanti l'interazione radiazione-materia biologica	3
1.3 Aspetti biologici susseguenti all'interazione radiazione-materia biologica	5
2 Microdosimetric Kinetic Model	7
2.1 Descrizione del modello <i>MKM</i> – origine e sviluppo	7
2.2 Parametri <i>MKM</i> e calcolo di <i>RBE</i>	10
2.3 Confronti con i dati sperimentali	11
3 Local Effect Model	13
3.1 Descrizione del modello <i>LEM</i> – origine e sviluppo	13
3.2 Relazione tra <i>RBE</i> e i parametri della curva di sopravvivenza di <i>LEM</i>	16
3.3 Confronti con i dati sperimentali	17
4 Confronto tra <i>MKM</i> e <i>LEM</i>	21
4.1 Confronto dei due modelli	21

Conclusioni	24
Appendice A: Accenni di microdosimetria	25
Appendice B: Statistica dei pazienti trattati con particelle nel mondo	29
Bibliografia	32
Ringraziamenti	36

Introduzione

Nella pratica oncologica circa il 50% dei pazienti è sottoposto ad un trattamento di radioterapia [1]. Generalmente vengono utilizzati fasci di fotoni, in particolare raggi X o γ , ma da più di sessant'anni si stanno sperimentando anche i vantaggi che si possono avere dall'impiego degli adroni che presentano alcune caratteristiche curative favorevoli. L'adroterapia non sostituisce la radioterapia convenzionale, ma si pone come indicazione ideale per quei tumori in cui la radioterapia non dà vantaggi significativi: in particolare per i "tumori radioresistenti", ma che risultano essere sensibili a fasci che depositano un'alta densità di energia in maniera localizzata, e per quelli localizzati vicino ad organi a rischio, che spesso non possono essere irradiati a dosi sufficientemente elevate da essere efficaci per curare la malattia.

L'obiettivo di una terapia ideale che utilizza le radiazioni è quello di fornire la massima dose al bersaglio tumorale, cercando di limitare il più possibile quella rilasciata nel tessuto sano circostante. Ogni tipo di radiazione è caratterizzata da un certo "profilo di dose" il quale descrive come perdono energia le particelle del fascio, mano a mano che penetrano in profondità nel tessuto del paziente. Mentre le radiazioni elettromagnetiche (X o γ) originano un profilo di dose di tipo esponenziale, quello creato dalle radiazioni corpuscolari cariche è caratterizzato dalla presenza del cosiddetto picco di Bragg. Esse presentano inoltre una minor diffusione del fascio. Questa differenza nel rilascio della dose consente di ottenere una grande precisione balistica mediante l'utilizzo di adroni carichi.

Un altro vantaggio dell'adroterapia è una maggior efficacia biologica nei tessuti colpiti.

La difficoltà di questa pratica terapeutica sta nella mancanza dell'enorme quantità di dati e di esperienza che è a disposizione dei team medico-scientifici in ambito di terapia con raggi X. L'efficacia dell'irradiazione dipende da una serie di parametri, che vanno dalle caratteristiche della radiazione che viene impiegata, alle condizioni di irradiazione oltre che dal tipo di tessuto biologico trattato. È per tutto questo motivo che deve essere studiato e preparato il sistema di pianificazione del trattamento (*TPS, Treatment Planning System*) che permetta al radioterapista di pianificare il trattamento più adatto per il caso clinico in esame.

In questo lavoro si presentano due modelli: il Microdosimetric Kinetic Model, sviluppato al National Institute of Radiological Sciences (NIRS) e il Local Effect Model, sviluppato al Gesellschaft für Schwerionenforschung mbH (GSI) ed utilizzato a Heidelberg e al CNAO.

1 Radiazioni ionizzanti in terapia oncologica

In questo capitolo si vogliono capire le motivazioni che hanno portato all'applicazione medica dei fasci di adroni. Si definiranno le grandezze che quantificano l'aspetto energetico di queste radiazioni e il loro effetto sui tessuti biologici. Si farà un cenno su alcuni fattori biologici che influenzano l'efficacia della radiazione nel trattamento del tessuto neoplastico.

1.1 Dalla radioterapia alla terapia adronica

In seguito alla scoperta nel 1895 dei raggi X da parte di Wilhelm Röntgen, già alla fine del '800 si iniziarono ad impiegare in medicina alcuni fenomeni fisici. I raggi X e la radiazione γ hanno assunto un ruolo fondamentale in campo oncologico finché alla metà del '900 si riconobbero le potenzialità delle radiazioni di particelle cariche nel trattamento antitumorale e nel 1946 iniziò la sperimentazione del loro impiego in ambito clinico e nel 1954 furono trattati i primi pazienti con fasci di protoni a Berkeley [2].

Quando una radiazione ionizzante penetra all'interno di un materiale biologico vi deposita energia, eccitando o ionizzando il mezzo stesso e causando modificazioni fisiche, chimiche e biologiche. La risposta biologica varia a seconda del tipo di tessuto e di cellule coinvolti.

Solitamente si parla di radioterapia tradizionale quando c'è l'utilizzo di fasci di fotoni e invece di adroterapia quando sono utilizzati fasci di particelle non elementari veloci composte di *quarks*.

Caratteristico di un fascio di fotoni è l'andamento a decrescita esponenziale dell'energia depositata, all'aumentare dello spessore assorbente attraversato. Tale andamento non consente di ottenere un'elevata precisione balistica. Per irradiare selettivamente tumori profondi è stata sviluppata la *Intensity Modulated Radio Therapy, IMRT*, la quale fa uso di 6-10 fasci di raggi X incrociati, la cui intensità può essere modificata da punto a punto tramite appositi collimatori [3].

Un fascio di adroni consente di concentrare meglio il deposito energetico, aumentando la dose rilasciata nella regione interessata e diminuendo quella ai tessuti circostanti, per cui in alcuni casi l'adroterapia è preferibile alla radioterapia convenzionale: in particolare quando la parte da irradiare è in profondità o vicino a organi a rischio.

In questa trattazione, l'attenzione è rivolta alla terapia adronica. Nella pratica oncologica si utilizzano principalmente protoni, neutroni e ioni leggeri ($Z \leq 10$), in particolar modo ioni di ^{12}C .

Particelle cariche come protoni e ioni perdono energia principalmente tramite interazioni di tipo Coulombiano con il mezzo e l'energia persa dal fascio carico incidente viene descritta con la formula di *Bethe-Bloch*. Graficando il potere d'arresto in funzione del percorso seguito dalla particella carica, si ottiene la caratteristica curva che prende il nome di curva di *Bragg*. La profondità del picco di Bragg varia con l'energia iniziale del fascio: modulandola opportunamente è possibile ottenere un plateau nella curva dose-profondità detto picco di Bragg allargato (SOBP: Spread Out Bragg Peak).

1.2 Grandezze biofisiche caratterizzanti l'interazione radiazione-materia biologica

La reazione di un materiale quando viene irradiato dipende innanzitutto dalla *dose assorbita*, D , definita come il rapporto tra quantità di energia rilasciata in un certo volume infinitesimo e la massa di quest'ultimo:

$$D = \frac{d\varepsilon}{dm} \quad , \quad (1)$$

la cui unità di misura è il *Gray*, dove 1 Gy corrisponde a 1 J kg^{-1} .

A parità di dose rilasciata in un determinato tessuto, la sua risposta biologica dipende tuttavia dalla “qualità” della radiazione cioè dal tipo di particelle che costituiscono il fascio e dal loro spettro di energia.

Queste differenze nell'efficacia biologica sono sostanzialmente imputabili alle diversità nella deposizione di energia lungo la traccia della particella-proiettile. Per cercare di quantificare la risposta biologica alla radiazione ionizzante, si è introdotto il concetto di *Efficacia Biologica Relativa*, *RBE* (*Relative Biological Effectiveness*), definita come il rapporto tra la dose di una radiazione X , D_X di riferimento (generalmente raggi X da 200 keV) e la dose di radiazione in esame D (per esempio ioni) necessaria per produrre lo stesso effetto biologico:

$$RBE = \frac{D_X}{D} \quad (2)$$

La *RBE* di una certa radiazione dipende fortemente dalla dose (cioè dal livello di effetto osservato) e dal sistema biologico irradiato.

La *RBE* è la quantità più importante nella pianificazione del trattamento biologico della terapia adronica, in quanto determina la dose biologica che quantifica la dose di radiazione convenzionale che produrrebbe lo stesso effetto biologico della radiazione applicata. La pianificazione del trattamento deve essere eseguita in maniera puntuale, poiché le caratteristiche del fascio radiante possono essere varie proprio per soddisfare la richiesta di conformazione. Per fare ciò è necessario utilizzare dei modelli opportuni.

Un'altra grandezza che descrive il modo di rilasciare energia da parte della radiazione è il *Linear Energy Transfer*, *LET*, che è una misura dell'energia trasferita per unità di percorso attraversato nel tessuto:

$$LET_{\Delta} = \left(\frac{dE}{dx} \right)_{\Delta} \quad (3)$$

Δ è la quantità di energia (in eV) che può essere trasferita in una collisione; nel caso in cui Δ sia assunto infinito il *LET* coincide numericamente con il potere d'arresto [4].

Il *LET* è stata la prima delle grandezze introdotte per cercare di spiegare la diversa efficacia biologica delle radiazioni: tuttavia è una grandezza media che non tiene conto che il rilascio di energia è discreto e la correlazione *RBE-LET* non si è dimostrata univoca.

L'andamento sperimentale dell'efficacia biologica relativa di ioni carbonio su cellule V19 è raffigurata in Fig. 1.1 in corrispondenza di tre diversi livelli di sopravvivenza al variare di *LET* degli ioni.

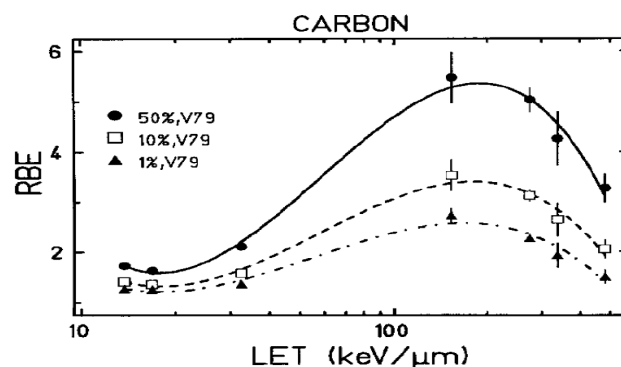


Fig. 1.1: Misure dell'efficacia biologica relativa di ioni carbonio su cellule V19, in corrispondenza di tre diversi livelli di sopravvivenza [5].

L'*RBE* dipende dal livello di sopravvivenza considerato, ma presenta in ogni caso un massimo per valori di *LET* attorno ai 150 keV/μm, tende all'unità per *LET* bassi e diminuisce nuovamente per *LET* alti, a causa di effetti di saturazione del danno. All'aumentare del numero atomico degli ioni, il massimo dell'efficacia biologica slitta verso *LET* maggiori [5].

1.3 Aspetti biologici susseguenti all'interazione radiazione-materia biologica

Quando una radiazione ionizzante interagisce con un tessuto biologico, successivamente all'interazione primaria di carattere fisico avvengono effetti secondari chimico-biologici dovuti all'interazione con materiale vivente.

L'effettivo danno biologico è provocato dall'interazione degli ioni con le zone critiche cellulari, ed è riconosciuto che la zona più critica siano i cromosomi situati all'interno del nucleo cellulare e il loro costituente fondamentale, il DNA. I danni possibili ad una molecola di DNA sono diversi: il danneggiamento ad una base (*base loss* e *base modification*), la rottura di una singola elica (*single-strand break*), la rottura della doppia elica (*double-strand break*) e la formazione di dimeri di timina quando viene creato un legame tra nucleotidi della stessa elica a seguito del danneggiamento provocato dalla radiazione (Fig 1.2).

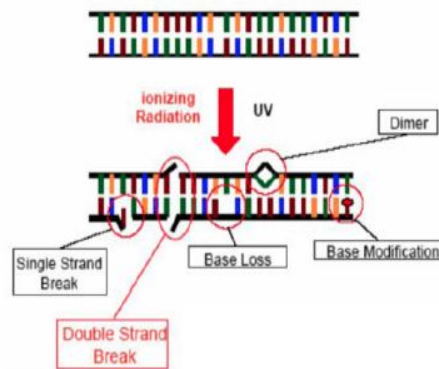


Fig. 1.2: Rappresentazione schematica dei danni subiti da una molecola di DNA [6].

Se la radiazione interagisce con gli atomi della molecola del DNA o con altre parti critiche per la sopravvivenza della cellula, si definisce come danno diretto. In realtà, la probabilità che la radiazione interagisca direttamente con il DNA è molto bassa, in quanto rappresenta solo una piccola frazione del volume della cellula (per lo più composta da acqua). Pertanto la probabilità maggiore di interazione di una radiazione è quella con le molecole d'acqua. Ciò provoca la rottura dei legami idrogeno e porta alla formazione di radicali liberi che depositano il danno alla membrana plasmatica, alle proteine e agli acidi nucleici.

Per quantificare la relazione tra livello di irradiazione e decesso cellulare si eseguono misure sperimentali di sopravvivenza delle cellule, al variare della dose impartita. Con diversi tipi di radiazione si irraggiano delle culture cellulari e si stima la frazione di cellule sopravvissute N rispetto al numero iniziale N_0 :

$$S = N / N_0 \quad . \quad (4)$$

Solitamente si rappresenta il logaritmo di S : in questo modo, utilizzando il cosiddetto modello "lineare-quadratico", è possibile caratterizzare la curva di sopravvivenza con un termine lineare e uno quadratico rispetto alla dose D :

$$\ln(S) = -(\alpha D + \beta D^2) \quad . \quad (5)$$

La teoria dell'azione duale (*TDRA, Theory of Dual Radiation Action*) di Kellerer e Rossi sostiene che le lesioni letali per una cellula nascono dalla combinazione di due sub-lesioni che possono combinarsi tra loro [7]. Secondo tale interpretazione, la componente lineare αD rappresenta la produzione di lesioni non riparabili prodotte da singole interazioni della radiazione con la cellula, mentre il termine quadratico βD^2 rappresenta la produzione, dovuta ad eventi multipli, di sub-lesioni potenzialmente riparabili dalla cellula, ma la cui combinazione può far insorgere una lesione letale. È possibile notare come le curve di sopravvivenza dovute all'irradiazione con ioni che possiedono un *LET* elevato siano descritte da un andamento pressoché lineare. Secondo la *TDRA* gli ioni pesanti sono quindi prevalentemente responsabili della creazione di danni cellulari non riparabili.

Gli effetti della radiazione dipendono anche dalla presenza o meno dell'ossigeno all'interno del tessuto irraggiato. Per quantificare tale dipendenza si utilizza il rapporto di miglioramento dovuto all'ossigeno, l'*Oxygen Enhancement Ratio (OER)*, definito come il rapporto tra la dose necessaria per ottenere un determinato risultato biologico in una zona ipossica (con ridotto apporto di ossigeno), $D_{hypoxic}$, e quella che produce lo stesso effetto in un tessuto completamente ossigenato, $D_{oxygenated}$:

$$OER = \frac{D_{hypoxic}}{D_{oxygenated}} \quad (6)$$

Nella figura 1.3 sono riportate le curve di sopravvivenza cellulari per raggi X e ioni carbonio a differenti *LET*, sia con cellule ossigenate che ipossiche, ottenute da studi condotti al *Lawrence Berkeley National Laboratory (LBL)* come preparazione per i trattamenti con gli ioni pesanti. Come può essere osservato, con una data radiazione alla stessa dose la sopravvivenza delle cellule ipossiche è superiore a quella delle cellule normali. Tuttavia la differenza nei tassi di sopravvivenza delle cellule normali e ipossiche nel caso dei raggi X e ioni carbonio di basso *LET* è simile, la variazione è inferiore nel caso di ioni carbonio ad alto *LET*. In vari esperimenti si è visto, inoltre, che il minimo di *OER* è inferiore per ioni pesanti come il carbonio o il neon rispetto a ioni leggeri (per esempio, l'elio). Presumibilmente, ciò è dovuto al fatto che gli ioni pesanti determinano con maggiore probabilità un danno di tipo diretto piuttosto che uno indiretto, e che solo quest'ultimo dipende dalla concentrazione dell'ossigeno. Pertanto, le particelle pesanti offrono un enorme potenziale per la cura di tumori con regioni ipossiche [8].

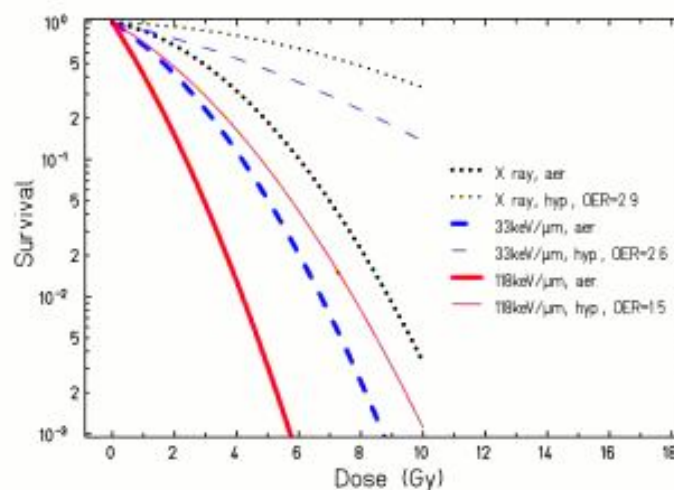


Fig. 1.3: Influenza della presenza dell'ossigeno nella sopravvivenza di cellule renali umane all'irraggiamento di ioni carbonio a differenti livelli di *LET* [8].

2 Microdosimetric Kinetic Model

Come detto precedentemente, la sopravvivenza delle cellule dipende non solo dalla dose, ma anche dalle specie ioniche e dall'energia dello ione. Di conseguenza, in adroterapia sono necessari modelli complessi per prevedere l'effetto biologico di radiazione al fine di effettuare una rigorosa pianificazione del trattamento. Tuttavia la complessità dei meccanismi radio-chimici e radio-biologici coinvolti nella formazione dei danni biologici complica l'elaborazione di tali modelli. Sebbene molti sforzi siano diretti allo sviluppo di modelli basati sul calcolo a scala micrometrica e nanometrica dell'interazione radiazione-materia biologica, i due modelli che maggiormente sono stati oggetto di studio e sviluppo nel contesto delle applicazioni per la pianificazione del trattamento adroterapico sono il *Local Effect Model (LEM)*, sviluppato al Gesellschaft für Schwerionenforschung mbH (*GSI*) e attualmente usato all'Heidelberg Ion-Beam Therapy Center (*HIT*) e al CNAO e il *Microdosimetric Kinetic Model (MKM)*, al National Institute of Radiological Sciences (*NIRS*).

2.1 Descrizione del modello *MKM* – origine e sviluppo

Il *Microdosimetric Kinetic Model (MKM)* fu sviluppato nella sua prima formulazione nel 1994 da R. B. Hawkins a partire dalla teoria dell'azione duale (*TDRA, Theory of Dual Radiation Action*). In seguito questo modello è stato modificato da ricercatori del *Tokyo Institute of Technology* e del *National Institute of Radiological Sciences (NIRS)* di Chiba, Giappone [9].

Il modello *MKM* e la *TDRA* si basano su una descrizione del processo fisico di interazione radiazione-materia di tipo microdosimetrico. La microdosimetria nasce dall'esigenza di caratterizzare fisicamente la distribuzione dei processi di deposito energetico indotti dalle radiazioni all'interno di un volume di riferimento, di dimensioni micrometriche. La dose assorbita non tiene infatti conto delle fluttuazioni statistiche del deposito energetico che avvengono a livello cellulare o subcellulare, per descrivere le quali sono indispensabili grandezze microdosimetriche (Appendice A). La *TDRA* è un modello in cui si suppone che le lesioni cellulari responsabili di vari danni cellulari (lesioni elementari) siano prodotte come risultato dell'interazione di coppie di sub-lesioni che sono alterazioni molecolari prodotte da radiazioni ionizzanti [10].

Una caratteristica essenziale del modello è l'assunzione che le sub-lesioni si formino all'interno della cellula con una resa proporzionale all'energia impartita all'interno di una regione chiamata sito. Nella formulazione originale del modello le sub-lesioni hanno una probabilità fissa di interagire a coppie nel sito, indipendente dalla distanza tra le singole sub-lesioni. Da tali assunzioni segue che il numero di lesioni prodotte in un sito sensibile è proporzionale al quadrato dell'energia specifica nel sito:

$$\varepsilon(z) = kz^2 \quad (7)$$

dove z è l'energia specifica e k è un fattore di proporzionalità che è assunto costante per un dato sistema biologico [11].

A partire dalla relazione precedente è possibile ricavare il numero medio di lesioni susseguente all'assorbimento di una dose D di radiazione $\varepsilon(D)$. La relazione tra $\varepsilon(D)$ e $\varepsilon(z)$ dipende dalla distribuzione $f(z;D)$, che dipende dalle dimensioni del sito. Sulla base di esperimenti radiobiologici si deduce che i siti hanno dimensioni dell'ordine del μm , comparabili alle dimensioni del nucleo cellulare. Si ottiene che la resa delle lesioni letali $\varepsilon(D)$ è data da:

$$\varepsilon(D) = k(\overline{z}_{1D} D + D^2) \quad (8)$$

dove \overline{z}_{1D} è la dose pesata, una media di energia specifica prodotta in eventi individuali, che è

caratteristica per il tipo di radiazione e dipende dalle dimensioni del sito e che può essere derivata direttamente dagli spettri di deposizione di energia misurati. Questa descrizione permette di riprodurre la forma lineare-quadratica della curva di risposta per i fotoni e di giustificare l'aumento del termine lineare all'aumentare di LET .

La $TDRA$ permette anche di prevedere gli effetti dei campi di radiazione misti, in particolare per le applicazioni nella terapia con fasci di neutroni o di ioni [10, 12].

Il modello MKM riprende le ipotesi di base della $TDRA$, modificandola in tal senso:

- i. un nucleo cellulare può essere diviso in molte strutture subcellulari con la dimensione di $0,5-1,0 \mu\text{m}$, cosiddetto dominio;
- ii. le lesioni del DNA primarie diffondono attraverso il dominio con traiettoria casuale;
- iii. una cellula muore quando la radiazione induce direttamente una lesione letale immutabile, o alcune lesioni primarie si combinano a coppie per formare una lesione letale.

Il modello MKM è stato modificato da Kase *et al* in termini di correzione di saturazione per esprimere la diminuzione della RBE a causa dell'effetto *overkill*, ovvero quando la densità di ionizzazione in una singola cellula è maggiore di quella necessaria a provocare l'inattivazione della cellula stessa [8, 13].

Quando una popolazione di cellule viene esposta alla radiazione ionizzante di dose misurata macroscopicamente D , la dose assorbita da qualsiasi dominio singolo, l'energia specifica, z_d , è una variabile casuale che varia da dominio a dominio attraverso tutta la popolazione cellulare. Dalla microdosimetria si trova che l'energia specifica z_d mediata su tutti i domini è pari a D . La radiazione ionizzante provoca lesioni primarie nel dominio con una probabilità proporzionale all'energia specifica.

Le lesioni letali sono distribuite casualmente e individualmente con uguale probabilità fra il sottoinsieme di domini che assorbono esattamente z_d . Dato che i domini che assorbono la stessa energia specifica sono identici e devono avere la stessa probabilità di sviluppare una lesione letale, c'è una distribuzione di Poisson delle lesioni letali tra il sottoinsieme di domini che assorbono esattamente z_d .

Definendo la probabilità che un dominio sopravviva all'irradiazione senza lo sviluppo di una lesione letale, s_d , si trova che la distribuzione di Poisson delle lesioni letali implica che il numero medio di lesioni letali per dominio che assorbono esattamente z_d è uguale al negativo del logaritmo di s_d .

Si ottiene che il numero medio di lesioni letali per nucleo è

$$\langle L_n \rangle = -q \langle \ln s_d \rangle = (\alpha_0 + z_{1D} \beta) \langle z_n \rangle + \beta \langle z_n \rangle^2 = (\alpha_0 + z_{1D} \beta) D + \beta D^2 \quad , \quad (9)$$

dove q è il numero di domini per nucleo, D è la dose assorbita, z_{1D} denota l'energia specifica media in dose del singolo evento di deposizione di energia in un dominio, α_0 è la costante che rappresenta la pendenza iniziale della curva della frazione di sopravvivenza nel limite di $LET=0$ ed il parametro β è trattato come una costante indipendente dal tipo di radiazione.

Il logaritmo naturale della frazione di cellule che sopravvivono all'esposizione della dose D , S , è uguale al negativo di $\langle L_n \rangle$. Tuttavia, questo è vero solo nella misura in cui la distribuzione delle lesioni letali tra i nuclei della popolazione approssima la distribuzione di Poisson. In generale, ciò accade quando le lesioni letali sono distribuite casualmente con uguale probabilità tra le cellule della popolazione, ovvero quando il range di LET è abbastanza basso. Nel caso di particelle ad alto LET è necessario introdurre una correzione per l'effetto di saturazione del danno e l'equazione (9) diviene

$$\langle L_n \rangle = \alpha D + \beta D^2 \quad (10)$$

in cui il valore numerico di β può essere ottenuto dalla curva di sopravvivenza delle cellule irradiate da una radiazione di riferimento e il parametro α può essere stimato dal β ottenuto dall'equazione

$$\alpha = \alpha_0 + \beta z_{1D}^* \quad (11)$$

dove il parametro z_{1D}^* denota l'energia specifica media in dose corretta per la saturazione in un singolo evento, e può essere calcolata come

$$z_{1D}^* = \frac{l}{m} y^* = \frac{1}{\rho \pi r_d^2} y_0^2 \int_0^\infty \frac{1 - \exp(-y^2/y_0^2)}{y} d(y, 2r_d) dy \quad (12)$$

dove l rappresenta la lunghezza della corda media, m la massa del dominio, ρ la densità e r_d il raggio del dominio, $d(y, 2r_d)$ è la densità di probabilità in dose di y per il diametro del dominio $2r_d$. Il valore y^* rappresenta l'energia lineare corretta per la saturazione e y_0 è il cosiddetto “parametro di saturazione” che rappresenta l'energia lineare sopra la quale diventa importante la correzione per la saturazione dovuta all'effetto *overkill*. I parametri z_{1D}^* e y^* sono quasi uguali all'energia specifica media in dose z_{1D} definita come $z_{1D} = \frac{\int_0^\infty z^2 f_1(z) dz}{\int_0^\infty z f_1(z) dz}$ (dove $f_1(z)$ è la densità di probabilità dell'energia specifica z depositata da eventi singoli (vedere Appendice A)) e all'energia lineare y_D rispettivamente, nei casi dove $d(y, 2r_d)$, nella regione di alta y , è trascurabile, cioè, l'approssimazione $\exp(-y^2/y_0^2) = 1 - y^2/y_0^2$ è stabilita anche a densità di probabilità dell'energia lineare massima. Il valore numerico di y_0 può essere calcolato come:

$$y_0 = \frac{\rho \pi r_d R_n^2}{\sqrt{\beta (r_d^2 + R_n^2)}} \quad (13)$$

dove R_n è il raggio del nucleo.

I parametri necessari per predire la frazione di sopravvivenza cellulare sono, dunque, β , R_n , r_d e α_0 e le grandezze microdosimetriche.

Le grandezze microdosimetriche vengono misurate con contatore proporzionale tessuto-equivalente (*TEPC, Tissue-Equivalent Proportional Counter*, questo tipo di rivelatore si presta a simulare regioni microscopiche di materia solida con opportune quantità di gas) che sfrutta grandezze quali l'energia lineare e l'energia specifica per collegare le deposizioni di energia in contatori proporzionali a gas in bassa pressione alle deposizioni in siti biologici subcellulari dell'ordine dei μm . Le grandezze microdosimetriche possono essere stimate anche applicando un modello della struttura di traccia, in cui le tracce delle particelle vengono descritte per mezzo del profilo della densità di energia depositata in piani perpendicolari alla direzione di volo, come quello di Kiefer-Chatterjee per determinare la distribuzione di dose radiale attorno alla traiettoria degli ioni sulla base delle seguenti ipotesi: (a) le traiettorie degli ioni incidenti sono paralleli all'asse del dominio cilindrico; (b) la modifica della traiettoria dello ione e della sua velocità durante il passaggio del dominio può essere trascurata; (c) la struttura di traccia per la dose dipende dalle specie ioniche e le loro energie; (d) l'intero bersaglio è composto d'acqua.

Il modello per la struttura di traccia di Kiefer-Chatterjee è ottenuto dalla combinazione del modello di Kiefer per descrivere la regione di penombra (zona periferica del core) dove si assume la dose depositata in funzione di r (distanza dal centro della traccia) vada come $1/r^2$ e il modello di Chatterjee per il raggio del core (assunto come stretta regione cilindrica centrale dell'estensione radiale massima di circa $1 \mu\text{m}$) dove la dose è assunta costante.

Per calcolare le curve di sopravvivenza, risulta necessario ricavare l'energia specifica media in dose di un singolo evento nel nucleo e nei domini. Questi sono assunti di forma cilindrica per semplificare i calcoli. Maggiore è il raggio del dominio, più piccola sarà l'energia specifica che il

dominio mostrerà nella regione centrale di traccia. Il dominio disperde le deposizioni di energia intorno al centro della traccia nell'intero volume del dominio, e così facendo opera riducendo l'effetto biologico per tracce di ioni con valori di dose locale estremamente alti.

L'energia specifica media in dose z_{1D} per singolo evento viene derivata dalla relazione fra il parametro di impatto x e l'energia specifica $z(x)$

$$z_{1D} = \frac{\int_0^{X_m} z(x)^2 \cdot 2\pi x dx}{\int_0^{X_m} z(x) \cdot 2\pi x dx} \quad (14)$$

dove X_m indica il valore massimo del parametro di impatto, per riuscire ad avere una deposizione di energia nel volume sensibile. Nel modello di traccia di Kiefer-Chatterjee il parametro d'impatto è impostato come somma del raggio di penombra e il raggio del volume sensibile [13, 14, 15, 16].

2.2 Parametri MKM e calcolo di RBE

In MKM, i parametri necessari per predire la frazione di sopravvivenza cellulare sono β , R_n , r_d e α_0 . Prima di calcolare RBE, si devono determinare questi parametri.

I parametri r_d e R_n sono indipendenti dal tipo di radiazione, e dipendono dal tipo di cellula bersaglio. Il valore numerico di r_d per un dato tipo di cellule si può determinare dalle frazioni di sopravvivenza misurate per irraggiamenti con raggi X e ioni carbonio (per le cellule delle ghiandole salivari umane, HSG, (Human Salivary Gland) si usano solitamente radiazioni con raggi X di 200 kVp e fasci di ioni carbonio di 290 MeV/u). Il valore numerico di R_n è assunto essere il raggio nucleare medio.

I parametri del modello sono scelti sulla base della curva di sopravvivenza e i valori y_D per raggi X e fasci di ioni carbonio mono-energetici (tipicamente di 290 MeV/nucleone per le cellule HSG). Il valore di β si ottiene dal fit del coefficiente quadratico del modello LQ per raggi X, mentre invece il coefficiente lineare del modello LQ sono α_X per i raggi X e α_C per il fascio di ioni carbonio. L'energia lineale media in dose y_{DX} relativa ai raggi X e l'energia lineale media in dose y_{DC} per il fascio di ioni carbonio vengono misurate con un TEPC. Se i valori di y_{DX} e y_{DC} sono sufficientemente bassi per produrre un effetto *overkill* trascurabile, le radiazioni utilizzate per la stima risultano essere vantaggiose in termini di determinazione dei parametri delle dimensioni del dominio e α_0 . Questo approccio sembra essere vantaggioso perché in queste regioni a bassa energia lineale, il valore di z_{1D}^* nell'equazione 12 è quasi uguale a z_{1D} e quindi il valore di α potrebbe essere considerato come una funzione lineare di z_{1D} .

Il raggio del dominio, r_d , si ottiene dalla pendenza della relazione lineare tra α e y_D , e il valore di α_0 si trova dal valore α , con il limite di $y_D=0$

$$r_d = \sqrt{\frac{\beta (y_{DC} - y_{DX})}{\rho \pi (\alpha_C - \alpha_X)}} \quad (15)$$

$$\alpha_0 = \alpha_X - \left(\frac{\alpha_C - \alpha_X}{y_{DC} - y_{DX}} \right) y_{DX} \quad (16)$$

dove ρ rappresenta la densità del dominio ed è uguale 1,0 g/cm³.

Noti i parametri si può determinare la RBE in funzione di questi. La RBE biologica si trova essere

$$RBE_{10} = \frac{D_{10,R}}{D_{10}} = \frac{2\beta \cdot D_{10,R}}{\sqrt{\alpha^2 - 4\beta \ln(0,1)} - \alpha} \quad (17)$$

dove D_{10} è la dose di sopravvivenza del 10% delle cellule *in-vitro* per la radiazione considerata, e $D_{10,R}$ è la dose di sopravvivenza del 10% della radiazione di riferimento. La dose biologica, D_{bio} , è definita come segue:

$$D_{bio} = RBE_{10} \cdot D_{abs} \quad , \quad (18)$$

dove il valore di D_{bio} è espresso in Gy equivalente, GyE, e il valore D_{abs} in Gy.

La RBE clinica è definita come la RBE biologica moltiplicata per il fattore clinico, k . Quindi, la RBE clinica, RBE_{clin} , e la dose clinica, D_{clin} , si calcolano ne seguente modo:

$$RBE_{clin} = k \cdot RBE_{10} \quad , \quad (19)$$

$$D_{clin} = RBE_{clin} \cdot D_{abs} \quad , \quad (20)$$

dove il valore di D_{clin} si misura in GyE quando il valore di D_{abs} è espresso in Gy. Il fattore clinico, k , è stato introdotto per preservare la scala della dose equivalente della storica radioterapia con neutroni veloci al *NIRS*. La validità numerica del fattore clinico non è stato clinicamente esaminato [16, 17, 18, 19].

2.3 Confronto con i dati sperimentali

Viene ora descritto un confronto tra le previsioni del modello *MKM*, ottenute utilizzando dati sperimentali misurati tramite un *TEPC* e le previsioni cliniche derivanti dal sistema di pianificazione del trattamento, *TPS* (*treatment planning system*) usato al *NIRS*. Quest'ultimo è un pacchetto software che permette di verificare le possibilità terapeutiche simulando e visualizzando diversi scenari di irraggiamento allo scopo di individuare quello ottimale che soddisfi la prescrizione medica. È uno strumento complesso, che, sulla base delle informazioni spaziali fornite dalla risonanza magnetica e dalla tomografia assiale computerizzata, nonché delle indicazioni date dal radioterapista sulla posizione del tumore e dell'effetto da ottenere su di esso, deve eseguire una pianificazione inversa. Il compito del *TPS* può dirsi concluso qualora si conoscano le intensità, le energie e le direzioni che devono avere i fasci che puntano ai singoli *voxel* (elemento di volume che rappresenta un valore di intensità di segnale in uno spazio tridimensionale) per soddisfare le specifiche. Il *TPS* usato al *NIRS* si basa su studi pregressi in cui si usavano neutroni veloci. Con lo scopo di derivare la dose biologica assoluta da quantità misurabili per fasci di ioni carbonio. Le definizioni sono quelle indicate nelle equazioni 17, 18, 19, 20.

Il confronto è stato fatto per un tipico caso clinico relativo all'impiego di fasci di ioni-carbonio di 290 MeV/u per produrre un *SOBP* di 6 cm. Nella figura 2.1, le dosi assorbite misurate con *TEPC* sono quasi coerenti con quelle misurate con *Markus PPIC* (*parallel-plate ionization chamber*, rivelatore calibrato in termini di dose in acqua utilizzato in dosimetria) entro le incertezze combinate. La distribuzione della dose assorbita, calcolata con il *TPS* al *NIRS*, è stata normalizzata alla profondità centrale del *SOBP*.

La figura 2.2 mostra il confronto delle distribuzioni dell' RBE biologica tra il *TEPC* e il calcolo in *TPS*. Per il fascio di 290 MeV/u, i valori di RBE biologica ottenuti dal *TEPC* hanno un buon accordo con quelli calcolati dal *TPS* entro le incertezze, tranne nella coda di frammentazione.

Le distribuzioni assolute della dose-profondità dei valori di D_{bio} e D_{clin} si possono osservare nella figura 2.3. Le incertezze combinate nei valori D_{bio} e D_{clin} sono calcolate dalle incertezze nel valore D_{abs} e nel valore y^* . Il valore D_{bio} ottenuto del *TEPC* decresce con la profondità nella regione di

SOBP, mentre la dose biologica è stata progettata per essere costante nel *TPS*. Il valore sperimentale di D_{bio} delle cellule *HSG* mostra anche la stessa tendenza decrescente [18].

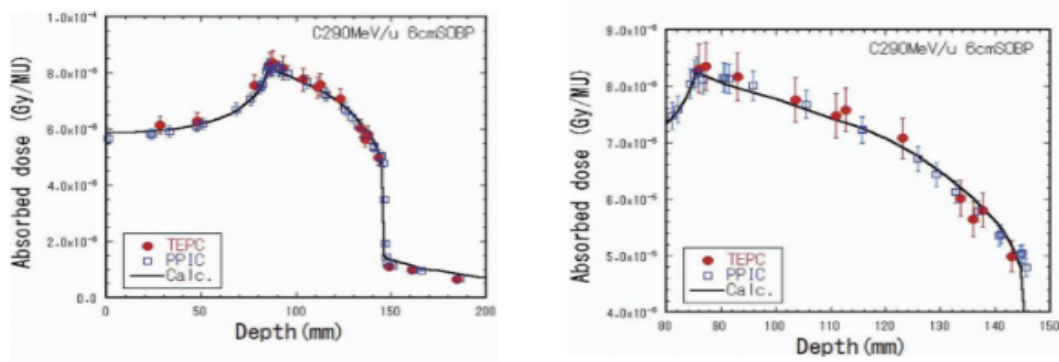


Fig. 2.1: Distribuzione della dose assorbita per il fascio di ioni-carbonio di 290 MeV/u con SOBP di 6 cm. La figura di destra mostra un ingrandimento della regione SOBP. I cerchietti e i quadratini sono i risultati sperimentali misurati da TEPC e dal Markus PPIC, rispettivamente. La linea continua rappresenta il calcolo nel TPS per ioni-carbonio fatto al NIRS, normalizzato con il Markus PPIC al centro della regione di SOBP [18].

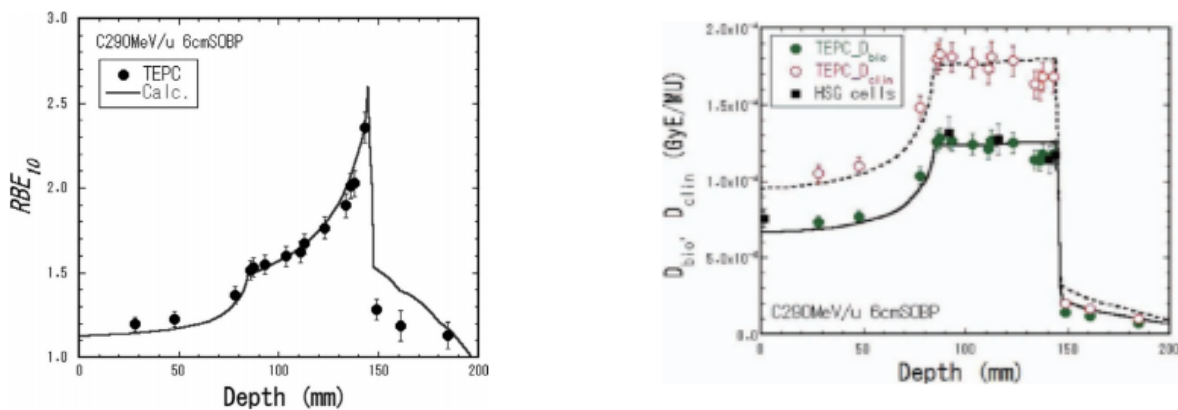


Fig. 2.2: Distribuzione di RBE_{10} per il fascio di ioni-carbonio di 290 MeV/u con SOBP di 6 cm. I cerchietti indicano i valori di RBE_{10} biologici ottenuti dalla misura con TEPC. La linea continua indica il calcolo nel TPS per ioni-carbonio fatto al NIRS [18].

Fig. 2.3: Distribuzioni di dose-profondità dei valori D_{bio} e D_{clin} per il fascio di ioni-carbonio di 290 MeV/u con SOBP di 6 cm. I cerchietti scuri e chiari indicano, rispettivamente, i valori D_{bio} e D_{clin} ottenuti dalla misura con TEPC. I quadratini mostrano i valori sperimentali D_{bio} ottenuti dalle cellule *HSG*. Le linee rappresentano le distribuzioni calcolate nel TPS per ioni-carbonio al NIRS [18].

La principale ragione della differenza di RBE e della dose biologica tra *TEPC* e *TPS* è che il calcolo unidimensionale di *TPS* non tiene in considerazione le fughe spaziali delle particelle dall'asse del fascio da parte della divergenza del fascio, la dispersione del fascio e la frammentazione nucleare in aria, nella diffusione e nel fantoccio d'acqua (utilizzato nel *TPS* per simulare le cellule).

La differenza nei valori $D_{10,R}$ è causata dalla variazione della radio-sensibilità cellulare, la condizione sperimentale, la componente del siero nel mezzo nutriente e così via.

Sebbene il valore $D_{10,R}$ cambi di circa il 20%, i valori stimati di RBE_{10} dalla misurazione *TEPC* non sono così diversi da quello *TPS* eccetto la coda frammento, come mostrato in figura 2.2. La differenza nel valore $D_{10,R}$ ha un effetto trascurabile sulla dose biologica, se le curve di sopravvivenza per derivare i valori RBE sono state misurate nelle stesse condizioni.

3 Local Effect Model

Il *Local Effect Model (LEM)* è un modello adroterapico introdotto al GSI negli anni '90 da Scholz e Kraft per valutare gli effetti terapeutici di fasci di ioni carbonio.

3.1 Descrizione del modello *LEM* - origine e sviluppo

Il *Local Effect Model (LEM)* fu proposto da M. Scholz e G. Kraft negli anni '90 e poi sviluppato e ampliato da Elsässer e Scholz. Il *LEM* permette di valutare la sopravvivenza cellulare ad una radiazione ionizzante di qualunque tipo, partendo dalla conoscenza sperimentale dei parametri α e β della curva di sopravvivenza relativa ai raggi X. L'assunzione fondamentale del modello riguarda il danno biologico locale, determinato solo dalla deposizione locale di dose (vedi in figura 3.1) e che risulta essere indipendente dal tipo di radiazione che rilascia tale dose.

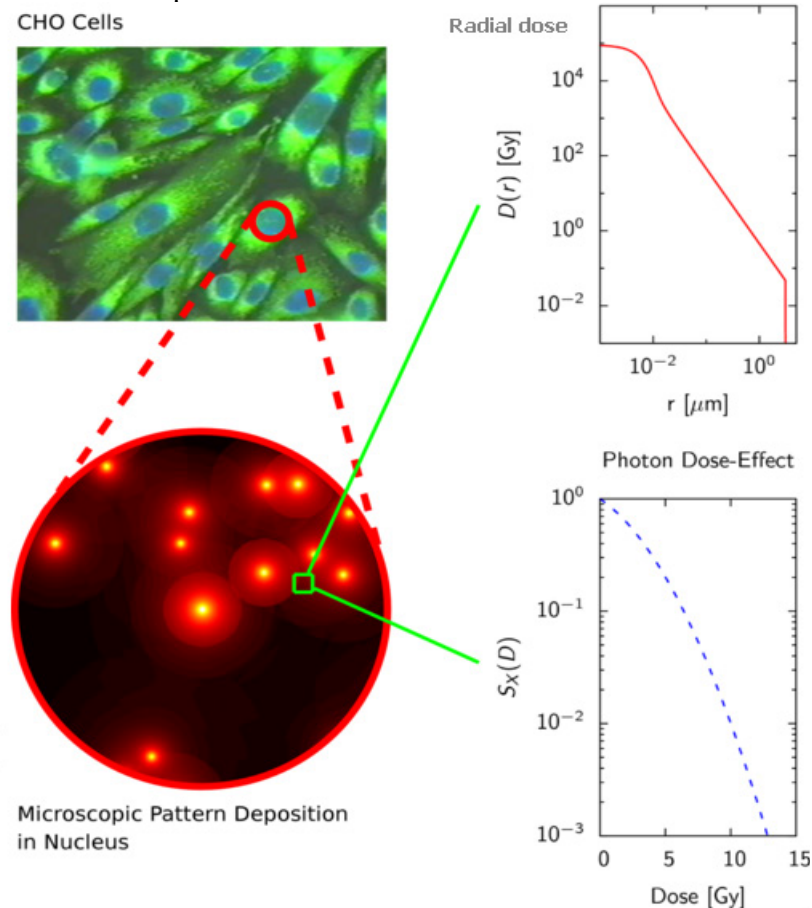


Fig. 3.1: Schema dell'idea di base di *LEM*. Il diagramma in alto rappresenta il profilo di dose radiale $D(r)$ in funzione della distanza r dal centro della traccia; il diagramma in basso rappresenta una curva di sopravvivenza cellulare dopo la radiazione con fotoni [20].

Il *LEM* è stato integrato nel sistema di pianificazione del trattamento al *GSI* da Krämer e Scholz [13]. È stato proposto poi un nuovo metodo rapido per il calcolo con l'approssimazione a basso dosaggio che permette una pianificazione più sofisticata del trattamento per l'irradiazione con ioni [5, 20].

Per il progetto pilota al *GSI*, la *RBE* di ioni di carbonio inizialmente era stata prevista dal *Local Effect Model (LEM I)* utilizzando il software di pianificazione del trattamento *TriP98 (Treatment Planning for Particles, 98 edition)*. Le analisi delle curve rispose-dose, nel progetto pilota, suggeriscono che i risultati clinici possono essere espressi in modo sufficientemente accurato dalle previsioni di *RBE* del *LEM I*. I dati sperimentali, tuttavia, hanno mostrato una sovrastima della dose pesata in *RBE* per ioni leggeri in generale e per ioni-carbonio nel canale di ingresso. Di

conseguenza, il *LEM* è stato costantemente migliorato rispetto ai parametri e meccanismi biologici. Il *LEM I* collega direttamente il pattern di deposizione della dose locale nei nuclei delle cellule per la curva dose-risposta di fotoni. Il *LEM II* e il *LEM III* continuano a perseguire questo approccio. Nelle versione recente (*LEM IV*) viene introdotto un passaggio intermedio: piuttosto che la dose locale, è considerata la complessità del danno di radiazione in termini di distribuzione della rottura della doppia elica del DNA. L'ultima versione del modello (*LEM IV*) ha già dimostrato una migliore descrizione dei dati *in vitro*, ma non è ancora stato confermato in dettaglio con risultati clinici [21]. La principale assunzione del *Local Effect Model (LEM)* è che l'effetto biologico locale, ossia il danno biologico in un piccolo subvolume del nucleo cellulare sia determinato solamente dal valore di aspettazione della deposizione di energia in questo subvolume e sia indipendente dal particolare tipo di radiazione che porta a questa deposizione di energia. Questo è simile all'approccio microdosimetrico, ma viene applicato a volumi molto più piccoli in una scala nanometrica rispetto alla scala micrometrica della microdosimetria. Per un dato oggetto biologico, tutte le differenze nell'azione biologica di fasci di particelle cariche può essere attribuito al diverso pattern di deposizione spaziale dell'energia di particelle pesanti cariche comparate all'irraggiamento con fotoni.

Le tre principali informazioni utilizzate dal *LEM* sono:

- (a) Curva di sopravvivenza per i fotoni: il modello lineare-quadratico serve come parametrizzazione della curva effetto-dose dopo l'irradiazione con fotoni. Sopra una dose della soglia specifica per la cellula D_r , la curva di sopravvivenza è assunto essere puramente esponenziale.
- (b) Profilo radiale della dose: entro un nucleo interno di 10 nm attorno al centro della traccia, la dose dovrebbe essere costante. Per raggi maggiori, la dose decresce come $1/r^2$ fino ad un raggio di *cut-off* dato dall'energia massima di elettroni secondari (elettroni-delta).
- (c) Geometria del bersaglio: il nucleo della cellula è assunto essere un cilindro con raggio r_n determinato dalle misurazioni. Tutte le traiettorie delle particelle sono scelte parallelamente all'asse del cilindro.

Il numero medio di eventi letali indotti per la cellula da irraggiamento di ioni pesanti può essere ottenuta per integrazione della densità di eventi letali locali $v_{ion}(d(x, y, z))$:

$$\overline{N}_{l,ion} = \int v_{ion}(d(x, y, z)) dV_{nuc} \quad (21)$$

dove V_{nuc} è il volume della cellula e $d(x,y,z)$ rappresenta la distribuzione della dose locale.

A dosi locali eguali corrispondono effetti biologici locali uguali, e l'equazione (21) può essere riscritta come

$$\overline{N}_{l,ion} = \int \frac{-\ln S_X(d(x, y, z))}{V_{nuc}} dV_{nuc} \quad (22)$$

L'integrando è completamente determinato dalla risposta a basso *LET* dell'oggetto investigato; l'effetto della particella è "nascosto" nella distribuzione disomogenea della dose locale $d(x, y, z)$. L'equazione (22) è la formulazione più generale del modello dell'effetto locale; non si basa su alcuna rappresentazione particolare della curva di risposta della dose di fotoni. Può essere applicata anche se sono disponibili solo i valori numerici di $S_X(D)$. Tuttavia, per ragioni pratiche, si usa un approccio lineare-quadratico per la curva di risposta della dose a basso *LET*. Il numero medio di eventi letali può essere definito:

$$\overline{N}_X(D) = -\ln S_X(D) = \alpha D + \beta D^2 \quad (23)$$

Si utilizza una versione modificata del metodo LQ , perché per molti oggetti biologici si osserva una transizione ad una forma più esponenziale della curva dose-risposta a dosi elevate. Questa transizione è descritta da un parametro D_t , che rappresenta la dose di transizione alla forma esponenziale con pendenza $s_{max} = \alpha + 2\beta D_t$, così che la risposta della dose è data da:

$$-\ln S_X(D) = \begin{cases} \alpha_X D + \beta_X D^2 & \text{per } D < D_t \\ \alpha_X D_t + \beta_X D_t^2 + s_{max}(D - D_t) & \text{per } D \geq D_t \end{cases} \quad (24)$$

che si può riscrivere come

$$S_X(D) = \begin{cases} e^{-(\alpha_X D + \beta_X D^2)} & \text{per } D \leq D_t \\ e^{-(\alpha_X D_t + \beta_X D_t^2 + s_{max}(D - D_t))} & \text{per } D > D_t \end{cases} \quad (25)$$

Sebbene in principio D_t rappresenti una quantità misurabile, in generale la dose D_t non può essere derivata direttamente dai dati sperimentali, perché le curve di sopravvivenza possono essere misurate solamente fino ad una sopravvivenza del 10^{-3} per la maggior parte delle linee cellulari di mammifero.

Come accennato sopra, il pattern della deposizione di energia di particelle cariche (struttura di traccia) è determinata essenzialmente dagli elettroni secondari liberati dalla particella primaria quando penetrano nella materia. In accordo con i dati sperimentali e in linea con le considerazioni teoriche circa il trasporto di elettroni secondari, la deposizione di energia media D in funzione della distanza r dalla traiettoria, il profilo della dose radiale, segue una dipendenza di $1/r^2$ per distanze che vanno da alcuni nanometri ad un valore massimo pari al diametro della traccia. Per la parte interna della traccia, una dose locale è assunta:

$$D(r) = \begin{cases} \lambda LET / r_{min}^2 & \text{per } r < r_{min} \\ \lambda LET / r^2 & \text{per } r_{min} \leq r \leq r_{max} \\ 0 & \text{per } r > r_{max} \end{cases} \quad (26)$$

dove LET denota il trasferimento di energia lineare e λ è una costante di normalizzazione per garantire che l'integrale radiale riproduca LET . Il parametro r_{min} descrive la transizione dal plateau della dose nel centro della traccia a un andamento $1/r^2$, e r_{max} è il raggio massimo determinato dagli elettroni- δ con l'energia più alta. Il raggio r_{max} della traccia può essere parametrizzato nel seguente modo:

$$r_{max} = \gamma E^\delta; \gamma = 0,062 \mu m (MeV/u)^{-1,7}, \delta = 1,7 \quad (27)$$

dove E è l'energia specifica del proiettile, e γ rappresenta il diametro della traccia per un'energia specifica di 1 MeV/u.

Il valore di r_{min} è stato fissato a 10 nm nella realizzazione originale $LEM I$; questo valore relativamente grande tiene conto in una rozza approssimazione della diffusione dei radicali biologicamente reattivi. Per l'estensione a $LEM II$, una descrizione più realistica utilizza $r_{min} = 0,3$ nm. In questo caso, la diffusione di radicali reattivi biologicamente è esplicitamente modellato sulla base di un profilo a forma gaussiana con $\sigma = 4$ nm, che rappresenta la lunghezza di diffusione tipica in un ambiente cellulare.

La versione $LEM II$ tiene conto in modo più dettagliato dei *clusters* di danni indotti dalle alte dosi locali all'interno delle tracce delle particelle cariche. Sulla base della probabilità di indurre rotture del doppio filamento da combinazioni di rotture singole del filamento, questa versione del modello

consente di prevedere meglio la diminuzione di RBE verso valori inferiori di LET per ioni carbonio e dà una migliore rappresentazione degli effetti degli ioni più leggeri.

Un ulteriore perfezionamento è stato raggiunto con la realizzazione di una più dettagliata descrizione della struttura della traccia, che comprende un'energia dipendente dall'estensione del nucleo della traccia ($LEM III$). Questa dipendenza energetica aumenta ulteriormente il gradiente di RBE lungo la profondità di penetrazione e porta ad un migliore accordo tra le previsioni del modello con i dati sperimentali.

Una caratteristica fondamentale delle versioni precedenti $LEM I - LEM III$ è il collegamento diretto del pattern di deposizione della dose locale alla curva risposta-dose per fotoni che descrive l'*endpoint* osservabile considerato. Per l'estensione $LEM IV$ si è introdotto un passaggio intermedio, basato sulla premessa che la risposta biologica finale di una cellula alla radiazione è direttamente legato alla distribuzione spaziale iniziale del danno del DNA indotto dalla radiazione, piuttosto che la distribuzione della dose locale stessa. Si inizia dal presupposto che la distribuzione spaziale microscopica di danni al DNA, cioè le rotture del doppio filamento (DSB , *double strand breaks*) e in particolare la loro densità locale, rappresenti la misura utile per determinare il destino di una cellula dopo la radiazione. Inoltre, in linea con i concetti generali del LEM , si assume che i patterns simili di DSB dovrebbero portare ad effetti simili, indipendentemente dalla qualità della radiazione che porta a questi.

Per determinare la distribuzione spaziale di DSB , in ciascuno dei subvolumi del nucleo cellulare viene utilizzata la dose locale per determinare il numero medio di DSB dai dati sperimentali per i fotoni, che indicano che il rendimento di DSB per radiazione indotta è di circa 30 $DSB/Gy/cellula$. Sulla base del numero medio locale del DSB , le distribuzioni spaziali di DSB sono determinate mediante tecniche Monte Carlo, cioè le distribuzioni sono determinate tenendo conto del modello di struttura di traccia amorfa (si definisce così la struttura di deposizione energetica derivante dal passaggio di una particella carica nella materia, includendo sia ciò che avviene lungo la traiettoria su ionizzazione diretta del proiettile, centro del fascio, sia ciò che avviene a distanza ad opera degli elettroni emessi, penombra della traccia) come la distribuzione di densità di probabilità di DSB [22, 23, 24, 25].

3.2 Relazione tra RBE e i parametri della curva di sopravvivenza di LEM

Per l'applicazione clinica, il LEM viene utilizzato per calcolare i valori di RBE dipendenti dall'energia che poi vengono utilizzati per il programma di pianificazione del trattamento *TriP98*.

Il LEM deriva l'effetto biologico dovuto ai fasci di ioni dalla risposta alla dose per radiazione con fotoni, i parametri biologici che si utilizzano sono α_γ , β_γ e D_t che caratterizzano le curve risposta-dose, relative all'utilizzo di fotoni, secondo il modello lineare-quadratico ed estesi alla dose di soglia D_t che descrive il passaggio ad una forma puramente esponenziale (figura 3.2).

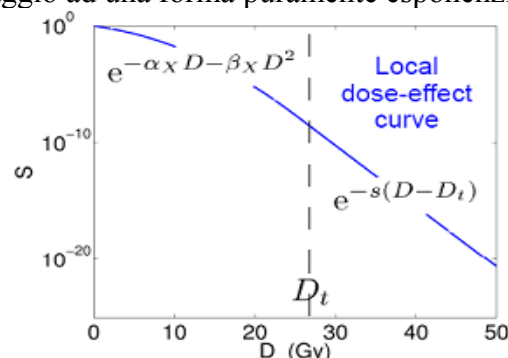


Fig. 3.2: Curva risposta-dose secondo il modello lineare-quadratico esteso alla dose di soglia [20].

Per prevedere l'andamento di RBE con la dose, in primo luogo, si applica il metodo lineare-quadratico viene utilizzato in combinazione con adeguati parametri LQ sia per basso- LET che per

alto-LET. La sua previsione è confrontata poi con il modello *LEM IV*. La curva risposta-dose per fotoni è parametrizzata secondo un modello *LQ* modificato che è caratterizzato da una transizione a una forma lineare a alte dosi (il cosiddetto modello lineare-quadratico lineare (*LQL*, *Linear Quadratic-Linear*)).

Nella applicazione più semplice si fanno due ipotesi, cioè che la qualità di radiazione influenza solo il coefficiente lineare α , mentre viene assunto in prima approssimazione che il coefficiente quadratico β sia costante, ovvero $\beta_I = \beta_\gamma = \beta$. Le curve risposta-dose per l'irraggiamento con fotoni e fasci di ioni sono date da:

$$S(D_\gamma) = e^{-(\alpha_\gamma D_\gamma + \beta D_\gamma^2)} \quad (28)$$

$$S(D_I) = e^{-(\alpha_I D_I + \beta D_I^2)} = e^{-(RBE_\alpha \alpha_\gamma D_I + \beta D_I^2)} \quad (29)$$

La qualità della radiazione viene completamente caratterizzata da $RBE_\alpha = \alpha_I / \alpha_\gamma$, che rappresenta l'*RBE* per la pendenza iniziale delle curve risposta-dose dove con α_I si denotano gli α relativi ai fasci di ioni.

Il *LEM* consente di determinare i valori *RBE* per una data combinazione di fasci di ioni e di cellule o tessuti per valori di dose arbitrari. Una differenza rispetto all'approccio *LQ* semplicistico è che all'interno del *LEM* la curva risposta-dose di fotoni è descritta in termini del modello *LQL* che rappresenta deviazioni dal modello lineare-quadratico puro verso dosi più elevate. Le previsioni con *LEM* richiedono quindi un parametro aggiuntivo D_t che caratterizza la transizione della curva risposta-dose di fotoni da una forma lineare quadratica ad una forma puramente lineare per $D > D_t$. Il corrispondente valore di D_t ci si aspetta che aumenti linearmente con il rapporto α/β ; per i calcoli si è ipotizzato in prima approssimazione un semplice rapporto di scala di $D_t = 2,85 \times \alpha / \beta$, che sembra essere adatto per gli *endpoint in vivo* [26, 27].

3.3 Confronto con i dati sperimentali

È di particolare interesse comparare le conseguenze delle versioni modificate del modello con i dati *in vivo*. La comparazione con *LEM I* originale e il *LEM II* è mostrato in figura 3.3. Il *LEM II* dà una rappresentazione leggermente migliore dei dati rispetto a quelli comparati con l'originale *LEM I*. Con l'approccio modificato, si ottiene un significativo miglioramento, e i modelli di calcolo quasi coincidono con i dati sperimentali.

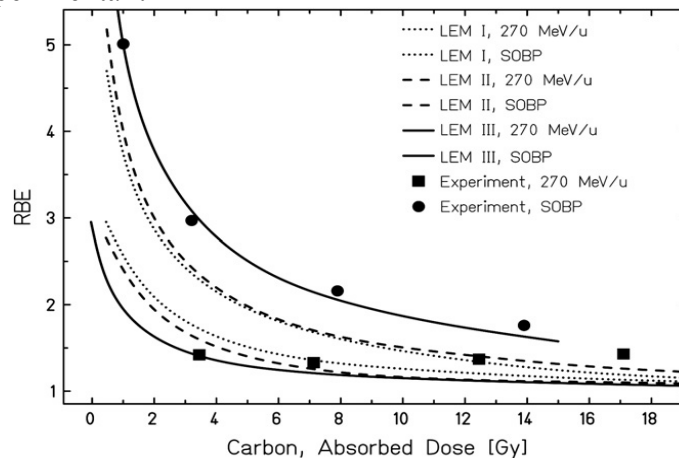


Fig. 3.3: Comparazione delle previsioni di *LEM* con i dati sperimentali dopo irraggiamento con ioni carbonio. Gli irraggiamenti sono eseguiti usando un *SOBP* di 1 cm. I valori di *RBE* sono determinati dalla dose che porta al 50% di probabilità di complicazioni. I parametri biologici: $\alpha=0,1 \text{ Gy}^{-1}$, $\beta=0,05 \text{ Gy}^{-2}$, $R_{Nucleus}=5 \text{ }\mu\text{m}$, $D_t=30 \text{ Gy}$ (*LEM I*), $D_t=9,5 \text{ Gy}$ (*LEM II*), $D_t=60 \text{ Gy}$ (*LEM III*) [23].

Dal punto di vista radiobiologico, l'incremento di RBE con la profondità rappresenta il vantaggio maggiore degli ioni pesanti come il carbonio comparato con particelle leggere come i protoni. È quindi importante comparare i profili effettivi della profondità di dose di protoni e ioni carbonio sulle basi della stessa probabilità di cura del tumore (ossia, lo stesso livello di dose effettiva nella regione di $SOBP$). Questa comparazione è mostrata nella figura 3.4 insieme con i corrispondenti profili di dose assorbita, e mostra che il livello di dose effettiva per ioni carbonio nel canale di ingresso è significativamente sotto il livello di dose raggiunto con i protoni in questo caso. Per tutti i calcoli è stato assunto un valore α/β di 2 Gy per le radiazioni di fotoni, perché viene attualmente utilizzato come parametro di input per la pianificazione del trattamento. Poiché gli esperimenti di riferimento per la ricerca di tolleranza del midollo spinale di ratto hanno rivelato un valore leggermente superiore pari a $\alpha/\beta=2,8$ Gy, i profili di dose efficace sono stati determinati anche per questo valore.

La figura 3.5a mostra i profili di profondità delle dosi corrispondenti usati per le irradiazioni (linee sottili). Nella regione bersaglio, il profilo della dose assorbita di ioni di carbonio mostra una tipica forma convessa, perché l'irradiazione è stata ottimizzata per ottenere un effetto biologico omogeneo. Nonostante la dose più bassa, la sopravvivenza cellulare dopo l'irradiazione con il carbonio è significativamente inferiore nella regione bersaglio rispetto ai protoni, mentre nel canale di ingresso si osservano effetti quasi identici per entrambe le specie ioniche nella regione fino a 30 mm di profondità (figura 3.5b). Le previsioni del modello biofisico sono coerenti con i dati sperimentali; la maggior efficacia di ioni di carbonio si riflette nei valori corrispondentemente più alti di dosi RBE ponderate (figura 3.5b, linee spesse). La figura 3.5c mostra i corrispondenti profili di RBE per protoni e ioni di carbonio, rispettivamente. La RBE media per ioni di carbonio nel volume bersaglio è sostanzialmente migliorata rispetto al canale di ingresso. Al contrario, per i protoni la RBE è solo leggermente aumentata a 1,1 al centro del volume di destinazione rispetto a un valore vicino a 1 nella regione di ingresso.

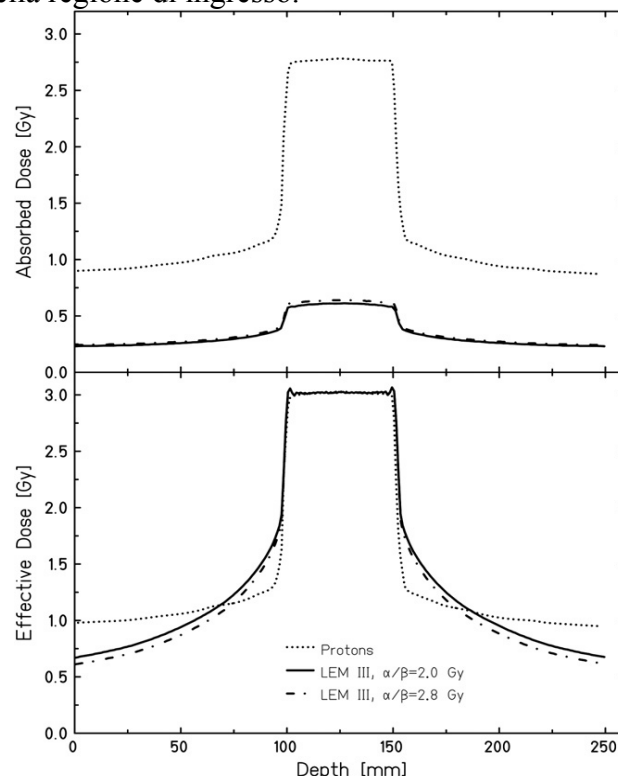


Fig. 3.4: Confronto di profili di profondità di dose per protoni e ioni carbonio. I profili di dose assorbita sono stati riportati nella parte superiore, corrispondenti profili di dose efficace nella parte inferiore. I parametri biologici utilizzati sono: $R_N=5$ μm ; per $\alpha/\beta=2,0$ Gy: $\alpha=0,1$ Gy^{-1} , $\beta=0,05$ Gy^{-2} , $D_i=60$ Gy; per $\alpha/\beta=2,8$ Gy: $\alpha=0,14$ Gy^{-1} , $\beta=0,05$ Gy^{-2} , $D_i=70$ Gy [23].

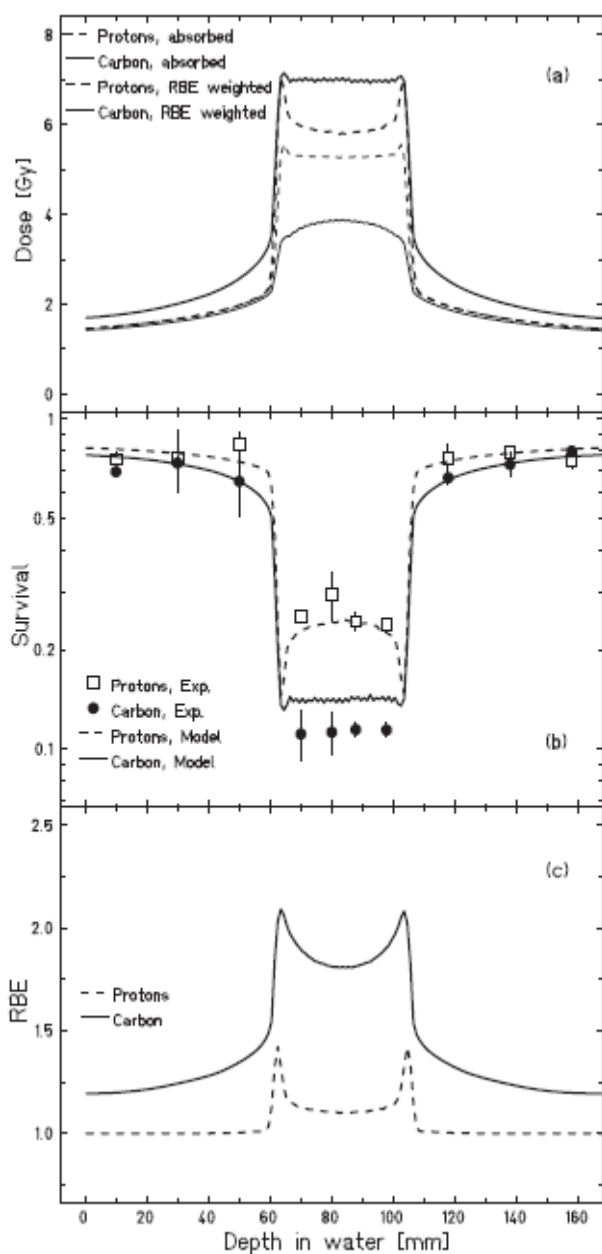


Fig. 3.5: Misura per la sopravvivenza cellulare delle cellule ovariche di criceto cinese. (a) Distribuzione fisica della profondità di dose per protoni e ioni carbonio (linee tratteggiate) insieme con la dose RBE ponderata (linee continue). (b) Sopravvivenza delle cellule misurata (simboli) e calcolata (linee) lungo gli assi del fascio. (c) Valori di RBE calcolati per protoni e ioni carbonio. Parametri del modello: $\alpha_\gamma=0,105 \text{ Gy}^{-1}$, $\beta_\gamma=0,025 \text{ Gy}^{-2}$, dose di soglia $D_i=20 \text{ Gy}$, raggio del nucleo cellulare $R_N=5 \mu\text{m}$ [25].

I dati sperimentali riportati in figura 3.5 rappresentano il confronto sperimentale diretto di fasci di protoni e ioni carbonio in un tipico ambiente terapeutico utilizzando una tecnica di scansione del fascio.

La *RBE* di circa 1,1 per protoni nel centro della regione del bersaglio è in linea con il valore generico utilizzato nella terapia protonica. Per gli ioni carbonio si osserva un aumento significativo di *RBE* nella regione di destinazione, in accordo con le previsioni dell'approccio di modellazione. Tenendo conto dell'aumento di *RBE* al diminuire della dose, la differenza tra gli ioni carbonio e protoni si pensa che sia ancora più pronunciata per le dosi di circa 3 Gy, che sono tipicamente applicate nei trattamenti di pazienti con ioni carbonio [23, 24, 25, 27, 28].

In conclusione, sia i dati sperimentali e che il nuovo approccio di modellazione sono pienamente vantaggiosi per ioni-carbonio rispetto ai protoni per le configurazioni tipiche del campo di trattamento applicato nella terapia con fascio ionico. Il nuovo modello prevede l'efficacia di fasci di ioni in un ampio intervallo di specie ioniche terapeuticamente rilevanti. Rappresenta pertanto un potente strumento per l'ottimizzazione della terapia con particelle, permettendo pieno sfruttamento del potenziale di fasci di ioni per la terapia tumorale. Questo comprende diversi aspetti, quali la scelta delle specie ottimali di particelle, l'ottimizzazione dei programmi di frazionamento, e l'impatto della combinazione tessuto normale/tumorale sul guadagno terapeutico di fasci di particelle.

4 Confronto tra *MKM* e *LEM*

In questo capitolo si vuole fare confronto tra i due modelli descritti sopra, *LEM* e *MKM*

4.1 Confronto tra i due modelli

In entrambi i modelli, *MKM* e *LEM*, la frazione di sopravvivenza cellulare è uguale alla probabilità che il numero di lesioni letali sia nulla nel nucleo cellulare. Quando la distribuzione del numero delle lesioni nei nuclei è assunta essere la distribuzione di Poisson, la frazione di sopravvivenza, S , è calcolata come segue:

$$S = \exp(-\langle L_{nucl} \rangle) \quad (30)$$

dove $\langle L_{nucl} \rangle$ è il numero di popolazione cellulare medio di lesioni nel nucleo.

Nel *LEM*, l'effetto biologico è legato a un deposito di energia in sotto-volumi nucleari infinitesimamente piccoli assimilati al bersaglio puntiforme. Per quanto riguarda il *MKM*, l'effetto biologico è legato ad una deposizione di energia in sotto-volumi nucleari di dimensioni micrometriche chiamati "domini". Entrambi i modelli utilizzano la relazione dose-effetto relativa ai fotoni come parametro di ingresso. Il *LEM* fa uso della distribuzione di dose radiale degli ioni incidenti. La parametrizzazione di *LEM* di questa relazione dell'effetto della dose è presentata nell'equazione 22. Nel caso di *LEM* il parametro β è considerato dipendente da *LET* e dal tipo di particella. Per il *MKM* la relazione dose-effetto relativo al fotone è parametrizzato dal modello lineare quadratico qualunque sia il range di dosaggio e il parametro β è considerato indipendente da *LET* e dal tipo di particelle. Nel caso del *MKM* i parametri di input aggiuntivi sono l'energia lineale nel dominio e il rapporto sperimentale *RBE-LET* per almeno due differenti valori di *LET*.

Nel *LEM* il parametro critico è la dose di soglia D_t , utilizzata nella parametrizzazione della relazione dose-effetto sperimentale relativo al fotone per alto dosaggio. Poi, D_t è mantenuto come parametro regolabile in modo da consentire la migliore rappresentazione dei dati sperimentali. Nel caso del *MKM*, Kase *et al* hanno riportato che le previsioni del modello sono sensibili alle variazioni relative alle dimensioni del dominio. Entrambi i modelli offrono una buona descrizione per diversi insiemi di dati sperimentali. Per alcune combinazioni *LET*-energia, l'accordo con i risultati sperimentali è migliore con il *MKM*. Infine, Kase *et al* hanno riportato che vi è una tendenza alla sovrastima di *RBE* dal modello *LEM* per ioni ad alta energia e a relativamente basso *LET*. Di conseguenza, quando applicata nella pianificazione del trattamento, la dose efficace nel tessuto normale circostante il tumore può essere prevista inferiore a quella attesa dal *LEM*. Per quanto riguarda la tolleranza del tessuto normale, questa è una situazione di sicurezza, poiché la probabilità di complicazione è inferiore rispetto a quella prevista dal modello.

Entrambi i modelli utilizzano la stessa approssimazione della correzione per particelle ad alto *LET* causata da una distribuzione non-Poissoniana di eventi letali. Tale correzione richiede che la dimensione nucleare sia la dimensione del bersaglio per determinare la statistica dell'urto. Tuttavia, il metodo utilizzato per determinare il raggio nucleare differisce tra i due modelli. Nel caso del *LEM*, il raggio nucleare efficace è calcolato sulla base delle misure della distribuzione della zona nucleare, tenendo conto della distribuzione finita delle dimensioni nucleari. Nel *MKM*, il raggio è assunto dal fit dei risultati sperimentali indipendentemente dalla distribuzione dimensionale.

Un confronto tra le capacità dei modelli di ottimizzare l'aderenza alla curva α relativa agli ioni carbonio, in modo da giudicare la capacità di predire correttamente le corrispondenti curve per elio e neon è mostrato in figura 4.3, il confronto effettuato con i dati *HSG*. Tra i calcoli eseguiti con *LEM II* danno un risultato migliore, fornendo la curva $\alpha(LET)$ relativa all'elio in posizione quasi corretta. Tuttavia, è evidente una difficoltà generale di *LEM* nel riprodurre il rapido aumento di α a basso *LET*. La prestazione di *MKM* è leggermente migliore, in quanto la tendenza generale del

picco è più simile a quello sperimentale. Le previsioni *MKM* sono sensibili al modo in cui il termine γ è stimato.

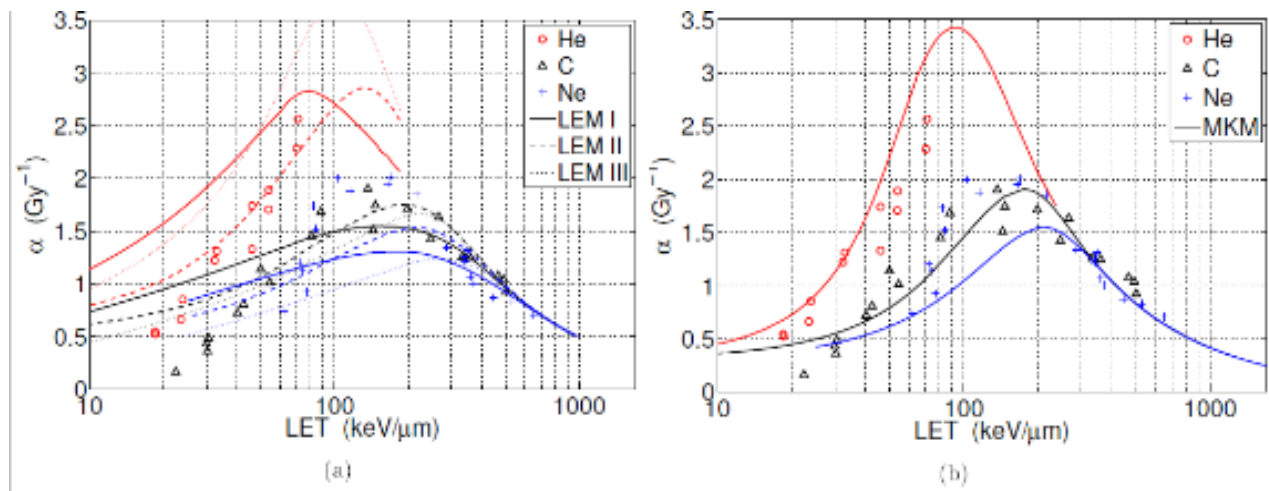


Fig. 4.3: Confronto tra il comportamento di $\alpha(LET)$ osservato in esperimenti di sopravvivenza clonogeniche con cellule *HSG* irradiate con fasci quasi-monoenergetici di ioni He, C e Ne e le corrispondenti previsioni *LEM* (a) e *MKM* (b) [29].

La differenza più significativa tra *MKM* e *LEM* è correlata alla definizione dei parametri di ingresso. Nel *LEM*, tutti i parametri sono, almeno in linea di principio, definiti da quantità misurabili. Il parametro più critico è la dose di soglia D_t , poiché è difficile praticamente determinare con precisione la curva di risposta alla dose di fotoni a dosi molto elevate. Così, D_t è generalmente mantenuta come parametro regolabile in modo da consentire la migliore rappresentazione dei dati sperimentali. Tuttavia, da un punto di vista concettuale, D_t rappresenta una quantità misurabile. Al contrario nel *MKM*, la dimensione del dominio, un parametro critico, attualmente non rappresenta una quantità misurabile, poiché non può essere identificato in modo univoco con qualsiasi struttura nota nella cellula o nel nucleo cellulare. La dimensione del dominio è un mezzo per regolare il numero di eventi letali in combinazione con la curva di sopravvivenza del fotone. La dipendenza dei risultati sui parametri regolabili dei modelli (figure 4.4 e 4.5) rivela che le previsioni di *MKM* sono leggermente più sensibili alle relative variazioni delle dimensioni del dominio di quanto lo siano i risultati del *LEM* per quanto riguarda la scelta del D_t . La figura 4.3 mostra la dipendenza dal raggio del dominio dei valori di D_{10} come funzione di LET per fasci di ioni ¹²C, calcolata secondo *MKM* con i valori α_0 e β relativi alle cellule *HSG* aerobiche e nel modello di struttura di traccia Kiefer-Chatterjee. Nella figura 4.5 sono mostrati i valori D_{10} di cellule *HSG* aerobiche in funzione di LET mediato in dose per fasci di ioni ¹²C, rispetto ai risultati del calcolo con *LEM* effettuato con il modello di struttura di traccia. I valori D_t nel calcolo con *LEM* sono stati impostati a 5, 10, 20, 30 e 50 Gy.

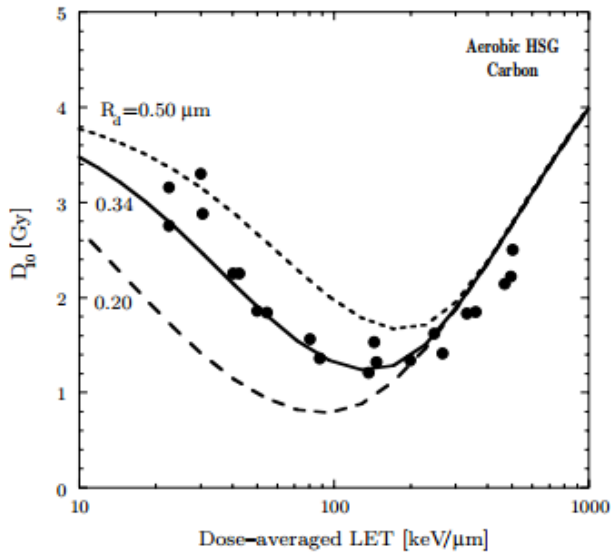


Fig. 4.4: Dipendenza del raggio del dominio dei valori D_{10} in funzione di LET per i fasci di ioni- ^{12}C , che è stata calcolata dal MKM con i valori α_0 e β per cellule HSG aerobiche e per il modello Kiefer-Chatterjee per la struttura di traccia. Nei calcoli, il raggio del dominio è stato impostato a 0,50, 0,34 o 0,20 μm , con un raggio nucleare fisso di 4,1 μm . I cerchi chiusi indicano i risultati sperimentali di cellule HSG aerobiche per fasci di ioni ^{12}C .

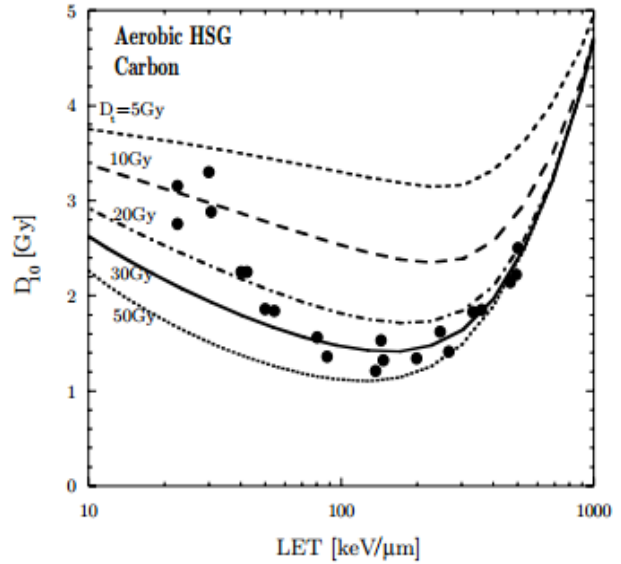


Fig. 4.5: Valori D_{10} per cellule HSG aerobiche in funzione della dose media di LET per fasci di ioni ^{12}C . I punti tracciati indicano i risultati sperimentali. Le linee rappresentano il calcolo di LEM . Nel calcolo di LEM , è stato usato il modello di struttura di traccia di LEM -orientata, e la dose di soglia, D_p , è stata impostata a 5, 10, 20, 30 o 50 Gy.

L'implementazione della struttura di traccia amorfa nel MKM è un grande passo in termini di applicazione della pianificazione del trattamento con una vasta gamma di ioni ed energie e rappresenta un'importante estensione dell'approccio MKM .

La loro semplicità e la velocità di calcolo rendono entrambi questi modelli strumenti importanti per la pianificazione della terapia del tumore con ioni-pesanti [9, 26, 29].

Conclusioni

In questo lavoro si sono presentati due modelli: il *Microdosimetric Kinetic Model (MKM)* e il *Local Effect Model (LEM)*.

Dalle esperienze fatte, guardando le curve di sopravvivenza cellulare di cellule *in vitro* irradiate da fasci di ioni- ^3He , ^{-12}C e ^{-20}Ne calcolate utilizzando *MKM* e *LEM*, si è constatato che il calcolo *MKM* utilizzando il modello di struttura di traccia Kiefer-Chatterjee è più vicino ai risultati sperimentali. Analogamente, il *LEM* dà buoni risultati per una vasta gamma di parametri, in particolare nella sua versione modificata. Le differenze tra i risultati ottenuti con *MKM* e *LEM* sono dovute principalmente a diversi mezzi per calcolare l'effetto biologico di una dose locale estremamente elevata al centro della traccia di ioni.

Questi diversi approcci riflettono le diverse giustificazioni biologiche, fisiche e chimiche dei rispettivi modelli, espressa in termini di parametri come l'estensione della regione centrale della traccia, il parametro di soglia D_t (in *LEM*) e la lunghezza di diffusione radicale da un lato, e la dimensione del dominio e il raggio del nucleo dall'altro.

Una forza di entrambi i modelli è che grazie alla semplicità e la velocità computazionale dei calcoli, entrambi siano applicabili per la pianificazione del trattamento. Se la risposta alla dose di fotoni per il tessuto corrispondente è noto, la risposta degli ioni per tutti i parametri viene calcolato immediatamente. In entrambi i casi, informazioni aggiuntive sulla risposta biologica dell'irraggiamento con ioni sono necessarie per determinare la dimensione del dominio o la dose soglia. Nel caso del *LEM*, sono sufficienti due valori di *RBE* selezionati per particelle a basso e alto *LET*, rispettivamente. Inoltre, simili curve di sopravvivenza relative ai fotoni con lo stesso o simile rapporto α/β danno risultati simili rispetto alla risposta di ioni.

In sintesi, *MKM* e *LEM* si basano sulle stesse tre componenti di base: la geometria di destinazione, la curva di sopravvivenza relativa ai fotoni e la struttura della traccia; tuttavia, l'attuazione di tali componenti è significativamente diverso.

La terapia con particelle cariche è un campo affascinante, con ricche opportunità sia per il servizio che per la ricerca clinica. Ma si deve essere consapevoli delle sue difficoltà e delle sue promesse. I problemi non sono controindicazioni per l'uso di particelle cariche allo stato attuale della tecnica, ma la loro soluzione è necessaria se si vuole realizzare il potenziale della terapia con particelle cariche. Inoltre bisogna resistere alla tendenza di pressioni finanziarie di guidare lo sviluppo del campo e le cure mediche dei pazienti.

C'è una netta differenza tra protoni e ioni pesanti. I protoni sono tali da fornire una terapia superiore a quella offerta dai raggi X ad alta energia. Per questo motivo, si può ragionevolmente giudicare che i protoni sono pronti per l'implementazione come servizio clinico, e nessuno che implementa la terapia protonica deve temere che i protoni si dimostreranno dopo alcuni anni di essere inferiori ai raggi X. Se la terapia di ioni pesanti sarà migliore o peggiore di terapia protonica è una questione aperta. Gli ioni pesanti dovrebbero essere utilizzati solo nel contesto di, e da parte di persone in grado di condurre, attenti programmi di ricerca clinica e radiobiologici. La terapia con ioni pesanti può trovare il suo posto nell'armamentario clinico, ma si deve accettare che esista una possibilità reale che potrebbe subire la stessa sorte sfortunata delle terapie con neutroni e mesoni- π .

Gli studi clinici, e in particolare quelli randomizzati, hanno un ruolo importante da svolgere per il progresso medico, perché permettono di identificare quei modelli che offrono risultati migliori in termini di efficacia ed efficienza, permettendo di analizzare i limiti di ogni approccio e fornendo le basi per continuare la ricerca.

Appendice A

Accenni di microdosimetria

La cessione di energia dalle radiazioni alla materia avviene attraverso singoli trasferimenti discreti distribuiti in modo complesso sia lungo la traccia della stessa particella, sia da una traccia all'altra per ciascuna particella; perciò gli effetti prodotti nella materia vivente, non possono essere interpretati e compresi per mezzo di quelle grandezze macroscopiche utilizzate per la descrizione del campo di radiazione; questo risulta particolarmente evidente quando si cerca di confrontare fra loro gli effetti prodotti da radiazioni di diversa natura.

Quando si cerca di comprendere i meccanismi di azione delle radiazioni a livello cellulare e sub-cellulare, la dosimetria convenzionale incontra grosse difficoltà; infatti, campi di radiazione che potrebbero apparire uniformi a livello di tessuto o di cellula, possono essere completamente disomogenei quando si scende a livello sub-cellulare.

A questi livelli, il concetto di dose perde di significato, in quanto, passando da un volume elementare all'altro la dose assume valori diversi di vari ordini di grandezza. Non si può pensare di poter risolvere tali problemi attraverso la conoscenza del campo di radiazioni; questo richiederebbe la conoscenza, per il campo di radiazione primaria e secondaria, sia della distribuzione energetica, sia della distribuzione spaziale con una risoluzione dell'ordine del nm.

Nel campo della radioterapia, per esempio, quando, per mezzo di fotoni, si vuole distruggere un tumore localizzato e la risoluzione spaziale richiesta è dell'ordine del mm, allora una descrizione mediante il concetto macroscopico di "dose assorbita" può essere sufficiente. Quando, invece, si vogliono utilizzare radiazioni diverse (protoni, ioni leggeri, ioni pesanti,...) come nel caso dell'adroterapia, e si vuole mettere a confronto l'efficacia dei vari tipi di radiazioni, il concetto di dose assorbita risulta insufficiente.

Un tentativo di risposta ai suddetti problemi viene dalla microdosimetria; questa studia le proprietà microscopiche delle interazioni delle radiazioni ionizzanti e della distribuzione geometrica delle varie deposizioni di energia, tenendo conto della loro disomogeneità e della natura stocastica delle interazioni.

Grandezze microdosimetriche

Il *LET* è stata la prima delle grandezze introdotte per spiegare la diversa efficacia biologica delle radiazioni; tuttavia è una grandezza media che non tiene conto che il rilascio di energia è discreto ed è variabile lungo la singola traccia divenendo più intenso verso la fine della traccia. Ci sono varie situazioni in cui si è rivelato utile per descrivere le proprietà medie delle varie radiazioni.

Due grandezze di fondamentale importanza in microdosimetria sono: l'energia specifica e l'energia lineale.

L'energia impartita ε ad un dato sito è una variabile casuale che assume un valore ben definito in una fissata regione alla fine di un irraggiamento; ma in irraggiamenti ripetuti si ottengono valori diversi che si distribuiscono secondo determinate funzioni di probabilità. Le fluttuazioni dei valori che essa assume sono tanto più grandi quanto più è piccolo il sito, quanto più è piccola la dose e quanto più densamente ionizzante è la radiazione in questione.

Dividendo l'energia impartita per la massa del sito si ottiene l'energia specifica z , ossia:

$$z = \frac{\varepsilon}{m}$$

Una volta noti il volume del sito in μm^3 , la densità del mezzo in g/cm^3 e l'energia impartita in keV, l'energia specifica in Gy è data da:

$$z(Gy) = 0,1602 \frac{\varepsilon}{\rho V}$$

e nel caso particolare di volume sferico di diametro d (in μm)

$$z(Gy) = 0,306 \frac{\varepsilon}{d \rho}$$

Data una dose macroscopica D , fissato un sito biologico di massa m , si vede che, in quel sito, z è distribuita secondo la funzione integrale di probabilità:

$$F(z; D) = P(\underline{z} \leq z | D)$$

La F rappresenta la probabilità di trovare in quel sito un'energia specifica $\underline{z} \leq z$. Differenziando la F si ricava la densità di probabilità

$$f(z; D) = \frac{d}{dz} F(z; D)$$

$f(z; D) dz$ dà la probabilità di trovare \underline{z} fra z e $z+dz$ quando è stata assorbita una dose macroscopica D .

Il valore medio dell'energia specifica è data da:

$$\bar{z}_F = \int_0^{\infty} z \cdot f(z; D) dz$$

e quando il sito è uniforme ed è investito da un campo di radiazione uniforme, si trova che $\bar{z}_F = D$ altrimenti risulta $\bar{z}_F = \bar{D}$. Attraverso l'energia specifica si può dare la seguente definizione di dose:

$$D = \lim_{m \rightarrow 0} \bar{z}_F$$

quindi l'energia specifica e la sua distribuzione è una grandezza più di base della dose.

I rilasci di energia possono avvenire attraverso eventi singoli o eventi multipli (ossia in corrispondenza di $\nu=1$ o di $\nu>1$, traccia singola o tracce multiple). Le funzioni di distribuzione dell'energia specifica vengono raggruppate in base al valore di ν ; così $F_n(z)$ ed $f_n(z)$ saranno le funzioni di distribuzione integrale e differenziale dell'energia specifica impartita per eventi di molteplicità $\nu=n$. Nel caso di eventi singoli queste vengono indicate con

$$F_1(z) = P(\underline{z} < z | \nu=1)$$

e

$$f_1(z) = \frac{d}{dz} F_1(z)$$

Attraverso ε_l , l'energia impartita in eventi singoli, si possono definire una nuova grandezza, l'energia lineale y come

$$y = \frac{\varepsilon_l}{l}$$

dove l indica la corda media e rappresenta la lunghezza caratteristica del sito e vale:

$$l = \frac{4V}{S}$$

essendo V ed S il volume e l'area della superficie del sito.

L'energia lineale rappresenta l'analogo microdosimetrico del LET .

Anche per questa grandezza possono essere definite le distribuzioni di probabilità in modo del tutto analogo a z ; per esempio, data una dose macroscopica D , fissato un sito biologico (caratterizzato da m ed l), si vede che, in quel sito biologico, y è distribuita secondo una funzione integrale di probabilità:

$$F(y; D) = P(\underline{y} \leq y | D)$$

da cui si ricava la funzione differenziale

$$f(y; D) = \frac{d}{dy} F(y; D)$$

di modo che $f(y; D)dy$ dia la probabilità di trovare \underline{y} fra y e $y+dy$ quando è stata impartita una dose macroscopica D .

Per un dato evento singolo y e z_1 sono collegati:

$$z_1 = \frac{\varepsilon_1}{m} = \frac{\varepsilon_1 \cdot \bar{l}}{m \cdot \bar{l}} = \frac{y \cdot \bar{l}}{m} = \frac{y}{m} \frac{4V}{S} = \frac{4y}{\rho S}$$

e, per una sfera di diametro d

$$z_1 = 0,204 \frac{y}{\rho d^2}$$

Per gli eventi singoli le funzioni di distribuzione dell'energia specifica e dell'energia lineale (viste le definizioni di queste grandezze) sono del tutto simili, ossia:

$$F(y) = F_1(z) \quad \text{ed} \quad f(y) = \frac{V}{\bar{l}} f_1(z)$$

In analogia alle distribuzioni di frequenza di z ed y , si possono definire le distribuzioni pesate in dose differenziali $d(y)$ e $d(z)$ e le analoghe integrali $D(y)$ e $D(z)$ (chiamate anche semplicemente "distribuzioni in dose"). Mentre prima, per una fissata dose macroscopica, si andava a vedere in un fissato sito la distribuzione in frequenza dei valori di z e di y , ora, fissati il sito e una dose macroscopica si va a vedere quanta di quella dose è stata impartita con un certo valore di z o di y .

Per una fissata dose macroscopica D , considerato un sito, si può vedere con quali valori di y e z è stata impartita la dose nel sito; $d(y)dy$ rappresenta quella frazione della dose D che in quel sito è stata impartita con un'energia lineale compresa fra y e $y+dy$; mentre $D(y)$ rappresenta la frazione di dose impartita con energia lineale minore o uguale a y ; analoghe considerazioni valgono per la variabile z .

Una caratteristica importante della curva $y d(y)$ è rappresentato dal fatto che l'area sottesa dalla curva fra i valori y_1 e y_2 è proporzionale alla dose rilasciata con energia lineale y compresa fra y_1 e y_2 , ossia:

$$\int_{y_1}^{y_2} y d(y) dy \propto D(y_1 \rightarrow y_2)$$

In definitiva si ha la distribuzione in frequenza.

Si può dimostrare che fra le distribuzioni in frequenza e quelle in dose valgono le seguenti relazioni:

$$d(y) = \frac{y f(y)}{\bar{y}_F} \quad \text{e} \quad d_1(z) = \frac{z f_1(z)}{\bar{z}_F}$$

con i valori medi di queste distribuzioni definiti come al solito:

$$\bar{y}_D = \int y d(y) dy \quad \text{e} \quad \bar{z}_D = \int z d(z) dz$$

La distribuzione in frequenza dell'energia impartita può essere misurata, per esempio, con un contatore proporzionale di Rossi; nella sua forma base questo contatore è una camera con le pareti tessuto – equivalenti e un elettrodo centrale. La camera è piena di gas ad una pressione tale che la lunghezza del percorso delle particelle che la attraversano sia uguale (in mg/cm^2) a quella in una piccola massa di tessuto dell'ordine del μm ; ad esempio in un gas a base di metano, ad una pressione di 0,05 atm la camera simula un campione di tessuto del diametro di 1 μm .

Con la camera si può fare lo spettro degli impulsi prodotti dalle particelle che la attraversano e, quindi, dei vari depositi di energia, dato che l'altezza degli impulsi è proporzionale a questa energia. Da questa distribuzione si può passare a quella di y o di z ; e poi, attraverso le relazioni precedenti, si può calcolare la distribuzione in dose; queste distribuzioni, o i loro momenti, possono essere usati per interpretare gli effetti biologici prodotti dalle radiazioni [30].

Lo spettro microdosimetrico dell'energia lineale, $yd(y)$, nella rappresentazione semi-logaritmica è la rappresentazione standard di uno spettro microdosimetrico. La figura 2.1 mostra lo spettro tipico misurato da un contatore proporzionale tessuto-equivalente (*TEPC*, *Tissue-Equivalent Proportional Counter*, questo tipo di rivelatore si presta a simulare regioni microscopiche di materia solida con opportune quantità di gas) a varie profondità in acqua per fasci di protoni mono-energetici di 155 MeV e per un fascio di energia modulata, tipico del trattamento con larghezza nominale del picco di Bragg allargato (*SOBP*, *Spread-Out Bragg Peak*) di 6 cm. Le energie lineali del fascio di protoni variano nell'intervallo da 0,1 a 20 $\text{keV}/\mu\text{m}$ attorno l'ingresso, e da 1 a 100 $\text{keV}/\mu\text{m}$ nella regione attorno il picco di Bragg.

Lo spettro $yd(y)$ si sposta a eventi superiori di y con la profondità fino all'intervallo massimo del fascio grazie all'energia diminuita dei protoni e alla maggiore *LET* media del protone.

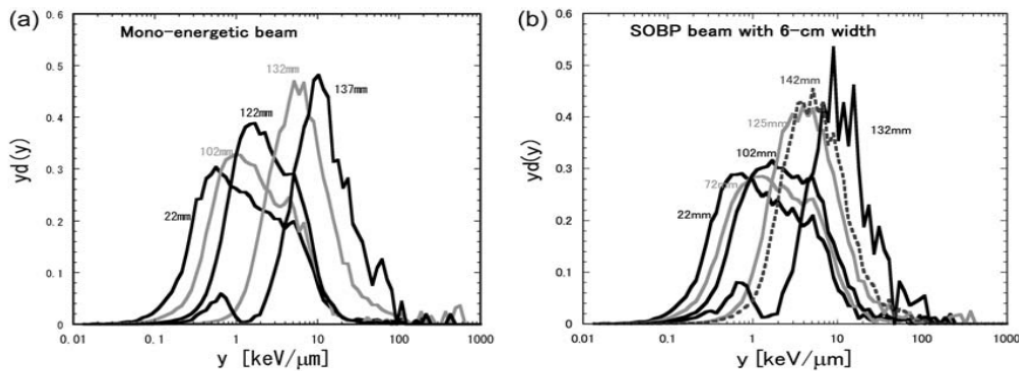


Fig. 2.1: Spettri microdosimetrici dell'energia lineale, $yd(y)$, misurati usando il *TEPC* a varie profondità in acqua per fasci di protoni di 155 MeV: (a) fascio mono-energetico; (b) fascio modulato tipico del trattamento con una larghezza nominale del *SOBP* di 6 cm [19].

Appendice B: Statistiche dei pazienti trattati con particelle nel mondo

COUNTRY	WHERE SITE	PARTICLE	FIRST (-LAST) PATIENT	PATIENT TOTAL	DATE OF TOTAL	
Belgium	Louvain-la-Neuve	p	1991 (-1993)	21	1993	ocular tumors only
Canada	Vancouver (TRIUMF)	π^-	1979 (-1994)	367	1994	ocular tumors only
Canada	Vancouver (TRIUMF)	p	1995	175	Dec-13	ocular tumors only
Czech Rep.	Prag (PTCCZ)	p	2012	140	Dec-13	
China	Wanjie (WPTC)	p	2004	1078	Dec-13	
China	Lanzhou	C Ion	2006	213	Dec-13	
England	Clatterbridge	p	1989	2446	Dec-13	ocular tumors only
France	Nice (CAL)	p	1991	4936	Dec-13	ocular tumors only
France	Orsay (CPO)	p	1991	6432	Dec-13	5062 ocular tumors
Germany	Darmstadt (GSI)	C Ion	1997 (-2009)	440	2009	
Germany	Berlin (HMI)	p	1998	2312	Dec-13	ocular tumors only
Germany	Munich (RPTC)	p	2009	1811	Dec-13	
Germany	HIT, Heidelberg	C Ion	2009	1368	Dec-13	
Germany	HIT, Heidelberg	p	2009	503	Dec-13	
Germany	WPE, Essen	p	2013	32	Dec-13	
Italy	Catania (INFN-LNS)	p	2002	293	Nov-12	ocular tumors only
Italy	Pavia (CNAO)	p	2011	76	Dec-13	
Italy	Pavia (CNAO)	C Ion	2012	105	Dec-13	
Japan	Chiba	p	1979 (-2002)	145	2002	ocular tumors only
Japan	Tsukuba (PMRC, 1)	p	1983 (-2000)	700	2000	
Japan	Chiba (HIMAC)	C Ion	1994	8073	Dec-13	377 with scanning
Japan	Kashiwa (NCC)	p	1998	1226	Mar-13	
Japan	Hyogo (HIBMC)	p	2001	4223	Dec-13	
Japan	Hyogo (HIBMC)	C Ion	2002	1935	Dec-13	
Japan	WERC	p	2002 (-2009)	62	2009	
Japan	Tsukuba (PMRC, 2)	p	2001	2967	Dec-13	
Japan	Shizuoka	p	2003	1590	Dec-13	
Japan	Koriyama-City	p	2008	2306	Dec-13	
Japan	Gunma	C Ion	2010	985	Dec-13	
Japan	Ibusuki (MMRI)	p	2011	919	Dec-13	
Japan	Fukui City (Prefectural Hospital)	p	2011	428	Dec-13	
Japan	Nagoya PTC, Nagoya, Aichi	p	2013	199	Dec-13	
Japan	Tosu (Saga-HIMAT)	p	2013	62	Dec-13	
Poland	Krakow	p	2011	39	Dec-13	ocular tumors only
Russia	Dubna (1)	p	1967 (-1996)	124	1996	
Russia	Moscow (ITEP)	p	1969	4320	Dec-13	
Russia	St. Petersburg	p	1975	1386	Dec-12	
Russia	Dubna (JINR, 2)	p	1999	995	Dec-13	
South Africa	Themba LABS	p	1993	521	Dec-13	
South Korea	Ilsan, Seoul (NCCR)	p	2007	1266	Dec-13	
Sweden	Uppsala (1)	p	1957 (-1976)	73	1976	
Sweden	Uppsala (2)	p	1989	1356	Dec-13	
Switzerland	Villigen PSI (Plotron)	π^-	1980 (-1993)	503	1993	
Switzerland	Villigen PSI (OPTIS 1)	p	1984 (-2010)	5458	2010	ocular tumors only
Switzerland	Villigen-PSI, Incl OPTIS2	p	1996	1581	Dec-13	695 ocular tumors
USA, CA.	Berkeley 184	p	1954 (-1957)	30	1957	
USA, CA.	Berkeley	He	1957 (-1992)	2054	1992	
USA, NM.	Los Alamos	π^-	1974 (-1982)	230	1982	
USA, CA.	Berkeley	Ions	1975 (-1992)	433	1992	
USA, MA.	Harvard (HCL)	p	1961 (-2002)	9116	2002	
USA, CA.	Loma Linda (LLUMC)	p	1990	17829	Dec-13	
IN., USA	Bloomington (MPRI, 1)	p	1993 (-1999)	34	1999	ocular tumors only
USA, CA.	UCSF - CNL	p	1994	1621	Dec-13	ocular tumors only
USA, MA.	Boston (NPTC)	p	2001	7345	Dec-13	
USA, IN.	Bloomington (IU Health PTC)	p	2004	1927	Dec-13	
USA, TX.	Houston (MD Anderson)	p	2006	4746	Dec-13	
USA, FL.	Jacksonville (UFPTI)	p	2006	5085	Dec-13	
USA, OK.	Oklahoma City (ProCure PTC)	p	2009	1364	Dec-13	
USA, PA.	Philadelphia (UPenn)	p	2010	1750	Dec-13	
USA, IL.	CDH Warrenville	p	2010	1329	Dec-13	
USA, VA.	Hampton (HUPTI)	p	2010	767	Dec-13	
USA, NY.	New Jersey (ProCure PTC)	p	2012	512	Dec-13	
USA, WA.	Seattle (SCCA ProCure PTC)	p	2013	86	Dec-13	
USA, MO.	St. Louis (S. Lee Kling PTC)	p	2013	1	Dec-13	

Tabella 1: Statistiche dei pazienti trattati con particelle nel mondo, giugno 2014, fonte Particle Co-Operative Group (PTCOG) [32]

Strutture operanti aggiornate al 1 aprile 2015 [33].

COUNTRY	WHO, WHERE	PARTICLE	S/C/SC* MAX. ENERGY (MeV)	START OF TREATMENT	TOTAL PATIENTS TREATED	DATE OF TOTAL
Canada	TRIUMF, Vancouver	p	C 72	1995	182	Dec-14
Czech Republic	PTC Czech r.s.o., Prague	p	C 230	2012	357	Dec-14
China	WPTC, Wanjie, Zi-Bo	p	C 230	2004	1078	Dec-14
China	IMP-CAS, Lanzhou	C-ion	S 400/u	2006	213	Dec-14
China	SPHIC, Shanghai	p	S 250	2014	13	Dec-14
China	SPHIC, Shanghai	C-ion	S 430/u	2014	22	Dec-14
England	Clatterbridge	p	C 62	1989	2626	Dec-14
France	CAL, Nice	p	C165	1991	5205	Dec-14
France	CPO, Orsay	p	S 250	1991	7004	Dec-14
Germany	HZB, Berlin	p	C 250	1998	2525	Dec-14
Germany	RPTC, Munich	p	C 250	2009	2307	Dec-14
Germany	HIT, Heidelberg	p	S 250	2009, 2012	824	Dec-14
Germany	HIT, Heidelberg	C-ion	S 430/u	2009, 2012	1723	Dec-14
Germany	WPE, Essen	p	C 230	2013	139	Dec-14
Germany	PTC, Uniklinikum Dresden	p	C 230	2014	first patient	Dec-14
Italy	INFN-LNS, Catania	p	C 60	2002	350	Dec-14
Italy	CNAO, Pavia	p	S 250	2011	111	Dec-14
Italy	CNAO, Pavia	C-ion	S 480/u	2012	318	Dec-14
Italy	APSS, Trento	p	C 230	2014	5	Dec-14
Japan	HIMAC, Chiba	C-ion	S 800/u	1994	8841	Dec-14
Japan	NCC, Kashiwa	p	C 235	1998	1560	Dec-14
Japan	HIBMC, Hyogo	p	S 230	2001	4652	Dec-14
Japan	HIBMC, Hyogo	C-ion	S 320/u	2002	2146	Dec-14
Japan	PMRC 2, Tsukuba	p	S 250	2001	3416	Dec-14
Japan	Shizuoka Cancer Center	p	S 235	2003	1757	Dec-14
Japan	STPTC, Koriyama- City	p	S 235	2008	2797	Dec-14
Japan	GHMC, Gunma	C-ion	S 400/u	2010	1486	Dec-14
Japan	MPTRC, Ibusuki	p	S 250	2011	1317	Dec-14
Japan	Fukui Prefectural Hospital PTC, Fukui City	p	S 235	2011	428	Dec-13
Japan	Nagoya PTC, Nagoya City, Aichi	p	S 250	2013	627	Dec-14
Japan	SAGA-HIMAT, Tosu	C-ion	S 400/u	2013	547	Dec-14
Japan	Aizawa Hospital PTC, Nagano	p	C 235	2014	first patient	Oct-14

Poland	IFJ PAN, Krakow	p	C 60	2011	85 Dec-14
Russia	ITEP, Moscow	p	S 250	1969	4368 Dec-14
Russia	St.Petersburg	p	S 1000	1975	1386 Dec-12
Russia	JINR 2, Dubna	p	C 200****	1999	1069 Dec-14
South Africa	NRF - iThemba Labs	p	C 200	1993	524 Dec-14
South Korea	NCC, Iisan	p	C 230	2007	1158 Dec-13
Sweden	Svedberg Lab.,Uppsala	p	C 200	1989	1431 Dec-14
Switzerland	CPT, PSI, Villigen	p	C 250	1984, 1996, 2013	7364 Dec-14
USA, CA.	J. Slater PTC, Loma Linda	p	S 250	1990	18362 Dec-14
USA, CA.	UCSF, San Francisco	p	C 60	1994	1729 Dec-14
USA, MA.	MGH Francis H. Burr PTC, Boston	p	C 235	2001	7641 Sep-14
USA, IN.	IU Health PTC, Bloomington	p	C 200	2004-2014	2200 Dec-14
USA, TX.	MD Anderson Cancer Center, Houston	p	S 250	2006	5838 Dec-14
USA, FL.	UFPTI, Jacksonville	p	C 230	2006	5503 Dec-14
USA, OK.	ProCure PTC, Oklahoma City	p	C 230	2009	1690 Dec-14
USA, PA.	Roberts PTC,UPenn, Philadelphia	p	C 230	2010	2522 Dec-14
USA, IL.	Chicago Proton Center, Warrenville	p	C 230	2010	1782 Dec-14
USA, VA.	HUPTI, Hampton	p	C 230	2010	1200 Dec-14
USA, NY.	ProCure Proton Therapy Center, New Jersey	p	C 230	2012	1168 Dec-14
USA, WA.	SCCA ProCure Proton Therapy Center, Seattle	p	C 230	2013	420 Dec-14
USA, MO.	S. Lee Kling PTC, Barnes Jewish Hospital, St. Louis	p	SC 250	2013	149 Dec-14
USA, TN.	Provision Center for Proton Therapy, Knoxville	p	C 230	2014	100 Aug-14
USA, CA.	Scripps Proton Therapy Center, San Diego	p	C 250	2014	220 Dec-14
USA, LA.	Willis Knighton Proton Therapy Cancer Center, Shreveport	p	C 230	2014	28 Dec-14

* S/C = Synchrotron (S) or Cyclotron (C) or SynchroCyclotron (SC)

** with beam scanning

*** with spread beam and beam scanning

**** degraded beam

***** with beam scanning, Gantry 1 since 1996, Gantry 2 since 2013

Bibliografia

- [1] <http://www.cnao.it/index.php/it/i-tumori-trattabili.html>
- [2] G. Juliani, *Radiologia medica*, Edizioni Minerva Medica, V Edizione, Torino, 1998.
- [3] U. Amaldi, *Adroterapia nel mondo*, Analysis, N. 1, 2003.
- [4] International Commission on Radiation Units and Measurement, *Linear Energy Transfer*, ICRU Report 16, 1970.
- [5] L. Marengo, *Implementazione di modelli radiobiologici per un sistema di pianificazione di trattamento con fasci di ioni*, Tesi di Laurea, Università degli Studi di Torino, 2010-2011.
- [6] M. Scholz, *Dose response of biological systems to low- and high-LET radiation*, Microdosimetric response of physical and biological systems to low- and high-LET radiations, 1-73, 2006.
- [7] T. Sato, R. Watanabe, Y. Kase, C. Tsuruoka, M. Suzuki, Y. Furusawa and K. Niita, *Analysis of cell-survival fractions for heavy-ion irradiations based on Microdosimetric Kinetic Model implemented in the particle and heavy ion transport code system*, Radiation Protection Dosimetry Vol. 143, No. 2-4, 491-496, 2011.
- [8] D. Schardt, T. Elsässer and D. Schulz-Ertner, *Heavy-ion tumor therapy: Physical and radiobiological benefits*, Reviews of Modern Physics, Vol. 82, January-March 2010.
- [9] Y. Kase, T. Kanai, N. Matsufuji, Y. Furusawa, T. Elsässer and M. Scholz, *Biophysical calculation of cell survival probabilities using amorphous track structure models for heavy-ion irradiation*, Physics in Medicine and Biology, 53, 37-59, 2008.
- [10] A. M. Kellerer and H.H. Rossi, *A generalized formulation of Dual Radiation Action*, Radiation Research, 75, 471-488, 1978.
- [11] M. Ebert and A. Howard, *Current topics in radiation research*, volume VIII, North-Holland Publishing Company – Amsterdam, Elsevier Publishing Company – New York, pp. 85-158, 1974.
- [12] M. Scholz and T. Elsässer, *Biophysical models in ion beam radiotherapy*, Advances in Space Research, 40, 1381-1391, 2007.
- [13] T. Inaniwa, T. Furukawa, Y. Kase, N. Matsufuji, T. Toshito, Y. Matsumoto, Y. Furusawa and K. Noda, *Treatment planning for a scanned carbon beam with a modified microdosimetric kinetic model*, Physics in Medicine and Biology, 55, 6721-6737, 2010.
- [14] R. Hawikins, *A microdosimetric-kinetic theory of the dependence of the RBE for cell death on LET*, Med. Phys., 25, 1157-1170, 1998.
- [15] T. Inaniwa and N. Kanematsu, *A trichrome beam model for biological dose calculation in scanned carbon-ion radiotherapy treatment planning*, Physics in Medicine and Biology, 60, 437-451, 2015.

- [16] Y. Kase, T. Kanai, Y. Matsumoto, Y. Furusawa, H. Okamoto, T. Asaba, M. Sakama and H. Shinoda, *Microdosimetric measurements and estimation of human cell survival for heavy-ion beams*, Radiation Research 166, 629-638, 2006.
- [17] Y. Kase, T. Himukai, A. Nagano, Y. Tameshige, S. Minohara, N. Matsufuji, J. Mizoe, P. Fossati, A. Hasegawa and T. Kanai, *Preliminary calculation of RBE-weighted dose distribution for cerebral radionecrosis in carbon-ion treatment planning*, J. Radiat. Res., 52, 789-796, 2011.
- [18] Y. Kase, T. Kanai, M. Sakama, Y. Tameshige, T. Himukai, H. Nose and N. Matsufuji, *Microdosimetric approach to NIRS-defined biological dose measurement for Carbon-ion treatment beam*, J. Radiat. Res., 52, 59-68, 2011.
- [19] Y. Kase, W. Yamashita, N. Matsufuji, K. Takada, T. Sakae, Y. Furusawa, H. Yamashita and S. Murayama, *Microdosimetric calculation of relative biological effectiveness for design of therapeutic proton beams*, Journal of Radiation Research, 23, 1-9, 2012.
- [20] D. Mihailescu and C. Borcia, *Biophysical models in hadrontherapy*, Journal of advanced Research in Physics, 3, 2012.
- [21] R. Grün, T. Friedrich, T. Elsässer, M. Krämer, K. Zink, C. P. Karger, M. Durante, R. Engenhart-Cabillic and M. Scholz, *Impact of enhancements in the local effect model (LEM) on the predicted RBE-weighted target dose distribution in carbon ion therapy*, Physics in Medicine and Biology, 57, 7261-7274, 2012.
- [22] M. Scholz, A. M. Kellerer, W. Kraft-Weyrathher and G. Kraft, *Computation of cell survival in heavy ion beams for therapy – The model and its approximated*, Radiat Environ Biophys, 36, 59-66, 1997.
- [23] T. Elsässer, M. Krämer and M. Scholz, *Accuracy of the local effect model for prediction of biologic effects of carbon ion beams in vitro e in vivo*, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 71, No. 3, 866-872, 2008.
- [24] T. Friedrich, M. Durante and M. Scholz, *The local effect model – Principle and Applications*, URL http://three.usra.edu/articles/LEM_20130426.pdf
- [25] T. Elsässer, W. K. Weyrathher, T. Friedrich, M. Durante, G. Iancu, M. Krämer, G. Kragl, S. Brons, M. Winter, K.-J. Weber and M. Scholz, *Quantification of the relative biological effectiveness for ion beam radiotherapy: direct experimental comparison of proton and carbon ion beams and a novel approach for treatment planning*, Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 78, No. 4, 1177-1183, 2010.
- [26] T. Friedrich, U. Scholz, M. Durante and M. Scholz, *RBE of ion beams in hypofractionated radiotherapy (SBRT)*, Physica Medica, 30, 588-591, 2014.
- [27] T. Friedrich, R. Grün, U. Scholz, T. Elsässer, M. Durante and M. Scholz, *Sensitivity analysis of the relative biological effectiveness predicted by the local effect model*, Physics in Medicine and Biology, 58, 6827-6849, 2013.
- [28] D. Dabli, G. Montarou, M. beuve and C. Rodriguez-Lafrasse, *RBE modelization: Present status and future prospects*, URL <http://hal.in2p3.fr/in2p3-00659263>

- [29] G. Russo, *Development of a radiobiological database for carbon ion Treatment Planning Systems – Modelling and simulating the irradiation process*, Tesi di dottorato, Università degli Studi di Torino, Marzo 2011.
- [30] <http://www2.pv.infn.it/~altieri/webmail/DISPENSA-05-06/fis-radio-cap7-13.pdf>
- [31] M. Goitein, *Trials and tribulations in charged particle radiotherapy*, *Radiotherapy and Oncology*, 95, 23-31,2010.
- [32] Statistics of patients treated in particle therapy facilities worldwide, URL http://www.ptcog.ch/archieve/patient_statistics/Patientstatistics-updateMar2014.pdf
- [33] <http://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation>

Ringraziamenti

Ora la parte dei ringraziamenti...

Le persone da ringraziare sono davvero molte, perché se sono arrivata fin qui lo devo anche a chi mi ha sempre sostenuto e ha creduto in me.

Innanzitutto ringrazio mia mamma, perché, da sempre, ha cercato di infondermi il coraggio per affrontare le sfide della vita, dandomi quella forza e quel sostegno che solo una mamma può dare, sopportando anche quelle mie mancanze nei suoi confronti e i miei momenti di crisi. La ringrazio anche perché ha sempre creduto che io potessi farcela, anche quando altri mi dicevano di cambiar strada.

Un grazie particolare va a mio fratello, che con i suoi modi di fare mi ha sempre spinto a reagire, non sempre ne ero consapevole, ma mi ha aiutato a crescere rafforzandomi.

Un grande grazie lo dedico ai miei nonni, che pur non comprendendo sempre le mie scelte, mi sono sempre stati accanto e mi hanno distratto qualche volta dallo studio per farmi riprender fiato dalla fatica. Li ringrazio per il loro esempio di vita e per quegli aneddoti della loro vita passata che mi hanno fatto crescere e sorridere. A mio nonno Mario perché è sempre stato un esempio di vitalità e energia, anche se adesso ne ha un po' meno; a mia nonna Marta perché mi ha trasmesso la sua passione per le perline e per tutte quelle cose che mi ha insegnato; a mia nonna Rosina perché fin da piccola mi ha fatto apprezzare la cucina dandomi delle dritte per alcune ricette. Grazie perché ci siete sempre stati e mi avete ascoltata e dato qualche consiglio.

Un grazie speciale va alla prozia Augusta, perché, in questo periodo universitario, mi ha fatto capire che le difficoltà della vita son ben altre e con la sua voglia di vivere, il suo coraggio e il suo sguardo mi ha infuso coraggio.

Ringrazio Padre Anthony, che in un momento di crisi mi ha detto le parole giuste per reagire, infondendomi maggiore sicurezza nelle mie capacità. Con lui ringrazio anche tutti quelli che in questo periodo universitario mi hanno sostenuto in maniera discreta in special modo i sacerdoti.

Ringrazio tutti gli amici, nuovi e vecchi, perché mi hanno accompagnato in questo cammino, non sempre semplice. Li ringrazio perché anche se le strade prese sono diverse e spesso ci hanno allontanato erano lì pronti a farmi tornare il sorriso condividendo gioie e dolori. Tra questi sono da ringraziare quelli che da lontano e che si vedono poco hanno sempre una parola buona da regalarmi, perché la distanza geografica sembra non contare, loro sono lì, pronti a darmi la carica giusta. Un grazie anche a chi ho conosciuto da poco più di un anno e che anche se ci si vede poco, da Roma chiama per sentire come sto e come procede con il mio percorso universitario, perché sei diventata parte della famiglia.

Tra gli amici in modo particolare ringrazio le ragazze del collegio, soprattutto il gruppo "tè con le amiche", perché anche se non ci si vede spesso riusciamo a condividere le gioie e le preoccupazioni che incontriamo sostenendoci a vicenda, e quelle della 105-106, perché siamo diventate una famiglia. Quelli che ho incontrato all'università perché abbiamo condiviso le sfide dello studio, con i nostri successi e qualche insuccesso, ma che sono sempre porti a fare qualche battuta per risollevarci il morale a tutti.

Gli amici della FUCI, perché insieme a loro ho scoperto un modo diverso di affacciarmi all'Università.

Grazie di cuore a tutti!

Ora si apre un nuovo capitolo della mia vita e sono felice di condividerla con voi.

Concludo con due citazioni:

*“ È una follia non essere
totalmente ciò che si è
con tutta la pienezza possibile”*

Santa Maria Eugenia Milleret

*“L'uomo, infatti, per sua intima natura è un essere sociale,
e senza i rapporti con gli altri non può vivere né esplicitare le sue doti.”*

Papa Paolo VI, Gaudium et spes