

UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Fisica e Astronomia "Galileo Galilei"

Corso di Laurea in Fisica

Tesi di Laurea

Utilizzo di ioni pesanti nella terapia oncologica

Relatore Prof. Silvia Monica Lenzi Laureanda Elisabetta Campedelli

Anno Accademico 2019/2020

Indice

Introduzione	2
1 L'evoluzione dell'oncologia delle radiazioni	.3
2 Fondamenti dell'adroterapia	6
2.1 La radiazione ionizzante	6
2.2 Interazione tra fotoni e materia	7
2.3 Interazione tra particelle cariche e materia	7
2.3.1 Stopping power	7
2.3.2 Range – Profondità di penetrazione	9
2.3.3 Range straggling	.9
2.3.4 Dispersione laterale del fascio	11
2.3.5 Interazioni nucleari e produzione di neutroni	12
3 Calcolo e misura della dose	14
3.1 Dose assorbita	14
3.2 Trasferimento di energia	16
3.3 Relative Biological Effectiveness	16
3.4 Oxigen Enhancement Ratio	18
4 Tecnologia della terapia adronica	19
4.1 Tipologie di acceleratori	19
4.2 Tecniche di consegna del fascio – Fascio passivo e fascio attivo	22
Conclusioni	25
Bibliografia	26

La terapia adronica si sta sviluppando in centri medici e di ricerca di tutto il mondo poiché è in grado di trattare tumori difficilmente gestibili con le tecnologie di radioterapia tradizionali. Negli ultimi anni l'interesse per l'adroterapia è notevolmente aumentato, comportando molti investimenti da parte di enti pubblici e privati.

In seguito a una breve introduzione storica sullo sviluppo dell'oncologia delle radiazioni nel corso dell'Ottocento e del Novecento, verranno approfondite le tecniche dell'adroterapia, in particolare il calcolo della misura della dose e lo studio dei metodi della produzione dei fasci senza tralasciare i recenti sviluppi tecnologici.

Introduzione

Il tumore è attualmente una delle principali cause di morte nei paesi occidentali, in particolare in Italia il tumore al polmone è al primo posto nella popolazione maschile con un'incidenza del 27%. È dunque essenziale ricercare la migliore terapia oncologica in grado di coniugare efficacia terapeutica, danni collaterali acuti e tardivi e costi dei trattamenti.

La radioterapia utilizza fasci di radiazioni ionizzanti o fasci di particelle ionizzanti per danneggiare il patrimonio genetico delle cellule tumorali impedendo in questo modo la loro proliferazione. In particolare, il DNA possiede la proprietà di ripararsi, ma se il danno subito è consistente la cellula non riesce ad attuare tale meccanismo, inattivandosi e/o morendo. Di conseguenza nasce la necessità di utilizzare una terapia che consenta di massimizzare il numero di danni al DNA per ottenere maggiori risultati nella cura del tumore.

Nell'adroterapia, il cui nome deriva dall'utilizzo di particelle adroniche, si ottiene un rilascio di energia estremamente selettivo e preciso, comportando un'efficacie distruzione delle cellule tumorali ed un risparmio dei tessuti sani circostanti. Tale fenomeno è dovuto alle proprietà dell'interazione degli adroni con la materia che dà luogo al picco di Bragg, trattato in dettaglio nel Capitolo 2. L'adroterapia è dunque consigliata nel trattamento di masse tumorali che necessitano un'elevata precisione di erogazione perché circondate da organi, nervi e vasi molto importanti che non possono essere danneggiati, come i tumori alla base del cranio. Inoltre è indicata per tumori che sono situati in sedi particolarmente difficili e per tumori resistenti ai tradizionali trattamenti radioterapeutici, come verrà analizzato nello studio degli effetti biologici nel Capitolo 3.

Gli adroni impiegati in questa tipologia di trattamenti devono essere accelerati fino a raggiungere elevate energie. Per ottenere tale risultato si utilizzano specifici acceleratori di particelle descritti nel Capitolo 4.

Infine si traggono le conclusioni nella sezione finale.

Capitolo 1

L'evoluzione dell'oncologia delle radiazioni

L'applicazione delle radiazioni alla medicina ebbe inizio nel 1895 con l'inaspettata scoperta dei raggi X da parte di Wilhelm Conrad Röntgen, allora professore dell'Università di Würzburg. La capacità di questi raggi di visualizzare l'interno del corpo umano, venne mostrata attraverso la famosa radiografia della mano di sua moglie. Quasi immediatamente si iniziò ad utilizzare tale tecnica per diagnosticare le ferite dei soldati negli ospedali militari. A pochi mesi da questa scoperta Leopold Freund, convinto dell'impenetrabilità dei raggi X oltre il tessuto cutaneo¹, curò con esiti positivi un paziente di cinque anni affetto da Naevus pigmentosus piliferus a Vienna [1].

Successivamente, la scoperta del radio nel 1898 da parte di Marie e Pierre Curie fornì un importante contributo allo sviluppo della radiologia e della radioterapia, portando il radiologo francese Henri Coutard a trattare diversi tipi di tumori con sorgenti di radio collocati vicino al tumore durante gli anni '20 [2]. Inoltre Coutard sviluppò il frazionamento della dose utilizzando 30 sedute per il trattamento del carcinoma della laringe, costituendo la base della moderna radioterapia oncologica [3].

Dal 1913 fino agli anni '50 il cancro venne trattato tramite l'utilizzo dei tubi Coolidge ad emissione di raggi X, tuttavia non si potevano trattare i tumori profondi perché la maggior parte della dose non oltrepassava la pelle a causa dei bassi livelli di energia della radiazione [4].

Solamente in seguito alla Seconda Guerra Mondiale dopo l'introduzione delle bombe al cobalto si riuscì a raggiungere un trattamento con un'energia pari a 1.2 MeV tramite l'utilizzo dei fotoni con l'isotopo radioattivo ⁶⁰Co.

In seguito, maggiori livelli di energia si raggiunsero nel betatrone (fino a un massimo di 10 MeV) e nell'acceleratore lineare di elettroni sviluppato da William Webster collaborando con i fratelli Varian, antenati dell'attuale produttore e fornitore di apparecchiature radioterapeutiche. Nei decenni successivi seguirono miglioramenti nell'emissione efficiente del fascio di raggi X, lo sviluppo di tecniche di imaging e di dosimetria, l'invenzione della tomografia computerizzata, di computer più potenti e di algoritmi avanzati di calcolo delle dosi. In conclusione, ci vollero più di cento anni per sviluppare un'adeguata radioterapia tramite l'utilizzo di fotoni [3].

¹ I raggi X sono utilizzati sia a scopo diagnostico, permettendo di vedere all'interno del corpo e provocando danni minimi ai tessuti biologici, che a scopo terapeutico, provocando processi di ionizzazione e distruggendo le cellule tumorali.

Contemporaneamente ai primi sviluppi della terapia fotonica e agli studi di Rutherford sul nucleo atomico, l'uso di particelle energetiche superiori a quelle della radioattività naturale iniziò a prendere forma.

Nel 1946, al ciclotrone di Berkeley in California, Robert Wilson osservò un incremento significativo di dose alla fine del range di arresto dei protoni [5], denominato picco di Bragg e descritto per la prima volta da William Bragg per le particelle alfa [6]. Presso il Lawrance Berkeley Laboratory (LBL), nel 1954, fu trattato il primo paziente con fasci di protoni e nel 1957, all'università di Uppsala in Svezia, venne trattato un piccolo numero di pazienti tramite un sincrotrone che consentiva di raggiungere i 185 MeV di energia [7].

In principio l'utilizzo di protoni in campo terapeutico era limitato alle strutture che possedevano acceleratori di particelle impiegati per la ricerca fisica, ma a partire dagli anni '70, con il progresso dei computer e degli acceleratori, la terapia protonica diventò più accessibile al trattamento medico di routine dei pazienti e venne approvata come opzione terapeutica per alcuni tumori dalla Federal Drug Administration nel 1988. Attualmente, in tutto il mondo sono presenti oltre 60 centri che offrono la terapia protonica ai pazienti oncologici e più di 30 altri centri protonici che sono in fase di progettazione o costruzione. É bene precisare che l'uso dei protoni permette di diminuire la gravità degli effetti collaterali acuti e tardivi, rendendo così la radioterapia favorevole, ad esempio, nel trattamento dei pazienti oncologici pediatrici [3].

I primi studi biomedici sugli effetti biologici di particelle più pesanti dei protoni nei tessuti normali e cancerogeni vennero condotti tra il 1935 e il 1938 dal fisico americano John H. Lawrence, mentre il loro primo impiego avvenne nel 1957 al ciclotrone di Berkeley utilizzando fasci di elio.

Per la terapia tramite fasci di argon si dovettero aspettare circa venti anni, quando al Bevalac del LBL si decise di testare tali fasci per aumentare l'efficacia della terapia contro tumori radioresistenti. Tuttavia, con l'insorgere di effetti collaterali non trascurabili nei pazienti, si decise di utilizzare ioni più leggeri dell'argon, in particolare ioni silicio e neon. Fino alla sua chiusura nel 1992, il Bevalac era l'unica struttura al mondo che utilizzava ioni pesanti per la radioterapia di tumori localizzati in profondità, includendo un totale di 433 pazienti trattati con terapia con fasci ²⁰Ne. Si scoprì che la carica troppo grande del neon (Z=10) e la conseguente elevata frammentazione causava effetti collaterali non trascurabili [8].

Nei primi anni '90 gli ioni carbonio (Z=6) furono individuati come ioni ottimali per l'adroterapia a ioni pesanti. Lo Heavy Ion Medical Accelerator (HIMAC), primo centro al mondo dedicato unicamente al trattamento clinico con ioni carbonio, venne costruito nel 1994 presso il National Institute of Radiological Science (NIRS) di Chiba, Giappone. Nello stesso anno tale unità trattò il primo paziente con un fascio a ioni carbonio di 290 Mev/u^2 fino a raggiungere i 4000 pazienti alla fine del 2007 mostrando come i tumori comuni particolarmente maligni potessero essere trattati con gli ioni al carbonio [9].

L'era del trattamento con particelle in Europa iniziò quando il fisico nucleare e radiobiologo Gerhard Kraft introdusse la terapia ionica dopo il suo ritorno dagli Stati Uniti. A partire dal 1994 molti centri specializzati per il trattamento di pazienti furono resi operativi o entrarono in fase di costruzione e i primi trattamenti vennero effettuati in Germania al Gesellschaft für Schwerionenforschung (GSI) che per primo introdusse alcune innovazioni importanti, tra cui una tecnica attiva³ di irraggiamento con ioni carbonio [7]. Successivamente all'esperienza evolutasi al GSI entrarono in fase di costruzione i centri duali⁴ di Heidelberg Ionenstrahl Therapy (HIT) ad Heidelberg ed il Centro Nazionale di

Adroterapia Oncologica (CNAO) di Pavia.

 $^{^2}$ Con l'unità di misura ${\rm MeV/u}$ si intende la quantità di energia per un singolo nucleone.

 $^{^3}$ La tecnica attiva consiste nello spostare dinamicamente il fascio in modo da ricoprire l'intero volume tumorale.

⁴ L'aggettivo duale indica la capacità di questi centri di accelerare anche protoni.

Capitolo 2

Fondamenti dell'adroterapia

L'adroterapia è una particolare forma di radioterapia che prevede l'utilizzo di fasci di particelle cariche, tipicamente protoni o ioni pesanti, come radiazioni ionizzanti. Queste particelle atomiche, definite "adroni", hanno il vantaggio di essere più pesanti e dotate di maggior energia rispetto agli elettroni e ai fotoni.

Come già affermato nel capitolo precedente, a partire dal 1954 il numero di pazienti e di strutture che effettuavano terapie con fasci adronici è notevolmente aumentato. La ragione principale del progresso dell'adroterapia in campo terapeutico oncologico risiede nella proprietà delle particelle adroniche di colpire e danneggiare le cellule tumorali in maniera molto mirata, causando una irradiazione dei tessuti biologici sani estremamente limitata rispetto a quella provocata dai raggi X.

Innanzitutto, per comprendere i vantaggi dell'uso di fasci di adroni rispetto ai fasci di raggi X, è necessario analizzare come interagiscono con la materia.

2.1 La radiazione ionizzante

Le radiazioni ionizzanti sono radiazioni elettromagnetiche o corpuscolari dotate di una quantità di energia, denominata energia ionizzante (IE), necessaria a ionizzare la materia che attraversano. Durante questo processo si creano particelle elettricamente cariche che rallentano il proprio moto rilasciando energia, quindi creando potenziali danni alla struttura chimica della massa attraversata.

Si classifica la radiazione ionizzante in due categorie distinte in base alla loro modalità di ionizzazione:

- Radiazione direttamente ionizzante: comprende particelle cariche, quali elettroni, protoni, particelle α e ioni pesanti, che depositano l'energia attraverso un processo diretto in una sola fase che coinvolge interazioni coulombiane tra le particelle e gli orbitali elettronici⁵ degli atomi del materiale assorbitore.
- *Radiazione indirettamente ionizzante:* comprende particelle neutre, quali fotoni e neutroni, che depositano energia nell'assorbitore attraverso un unico processo a due fasi:

I) rilascio di una particella carica nell'assorbitore;

II) deposito di energia da parte delle particelle cariche attraverso interazioni coulombiane dirette con gli elettroni degli atomi del materiale.

 $^{^{5}}$ Il nucleo offre una sezione estremamente piccola rispetto all'intero volume atomico: la sezione atomica è più grande della sezione nucleare di un fattore di 10^{10} . Si deduce che è molto più probabile l'interazione con gli elettroni.

2.2 Interazione tra fotoni e materia

I fotoni sono radiazioni elettromagnetiche, quindi non dotate di massa ma solo di energia e quantità di moto, e sono assorbiti o diffusi nel materiale assorbitore in eventi singoli.

La radiazione fotonica a ionizzazione indiretta comprende gli ultravioletti UV, i raggi X e i raggi γ . Tuttavia mentre i fotoni UV hanno un'utilità limitata nella medicina, i raggi X e γ vengono impiegati nell'imaging e nel trattamento delle malattie. La loro energia è compresa tra i 10 keV e i 10 MeV.

L'interazione tra i fotoni e gli atomi del materiale attraversato può avvenire mediante tre processi principali:

- *effetto fotoelettrico*: il fotone incidente è assorbito da un atomo del bersaglio attraversato e ne consegue l'espulsione di un elettrone da uno degli orbitali atomici (sia interni che esterni);
- *scattering Compton*: il fotone incidente urta un elettrone delle shell esterne dell'atomo dell'assorbitore, trasferendogli parte della sua energia e riemergendo con un'energia minore;
- *produzione di coppie*: il fotone, passando vicino al campo elettromagnetico creato dal nucleo degli atomi del bersaglio, si annichila in un elettrone ed un positrone.

Lo scopo della radioterapia è quello di sfruttare gli elettroni liberati in questi processi. Infatti gli elettroni, muovendosi all'interno del tessuto biologico, sono in grado di ionizzare le molecole di DNA delle cellule impendendo loro la riproduzione. Tale processo di ionizzazione può avvenire tanto nelle cellule malate quanto in quelle sane, costituendo lo svantaggio principale nella terapia con fasci di fotoni.

2.3 Interazione tra particelle cariche e materia

A differenza dei fotoni, le particelle cariche sono massive e perdono la loro energia cinetica in modo continuo tramite una sequenza di eventi multipli producendo processi di ionizzazione, eccitazione, rotture di legame molecolare e frammentazione nucleare.

É bene specificare che nella terapia adronica si utilizzano in particolare le particelle cariche pesanti, cioè particelle dotate di una massa più grande di quella dell'elettrone (per esempio la massa del protone è circa 2000 volte maggiore di quella dell'elettrone).

2.3.1 Stopping power

Il potere frenante, o stopping power, è la perdita di energia per unità di lunghezza nell'interazione delle particelle cariche con gli elettroni del mezzo materiale attraversato, nell'adroterapia sostituito dal tessuto biologico.

Questa grandezza è opportunamente descritta dalla formula di Bethe-Bloch:

$$-\frac{dE}{dx} = \left(\frac{e^2}{4\pi\varepsilon_0}\right)^2 \frac{4\pi N_A \rho Z_t Z_p^2}{Am_e v^2} \left[ln \frac{2m_e v^2}{\langle I \rangle} - ln(1-\beta^2) - \beta^2 \right]$$
(2.1)

dove la quantità $\langle I \rangle$ è l'energia media necessaria a ionizzare un atomo nel mezzo⁶; A, Z_t, ϱ sono rispettivamente il numero di massa, il numero atomico e la densità del bersaglio; v e Z_p sono rispettivamente la velocità e la carica della particella; β è il rapporto v/c; N_A è il numero di Avogadro; m_e è la massa dell'elettrone.

Si evince che il potere frenante dipende dal quadrato della carica del proiettile, ma non dalla sua massa e che il termine $1/v^2$, comporta il rilascio di maggiore energia con il diminuire della velocità iniziale. Inoltre, dalla dipendenza dal quadrato di Z_p si deduce che una particella con un maggiore numero atomico, per esempio lo ione ¹²C, rilascia maggiore energia a parità di spessore. Si precisa che i termini in β^2 dell'equazione (2.1) sono irrilevanti nella radioterapia in quanto le particelle non raggiungono velocità relativistiche.

L'equazione (2.1) è valida per ioni leggeri con energie superiori a 10 MeV/u, ciò implica che tutti gli elettroni del bersaglio possono essere ionizzati. Tuttavia a basse energie, si sostituisce il termine Z_p con una carica efficace Z_{eff} in modo tale da considerare il contributo della ridistribuzione media di carica dovuta alla perdita e alla cattura di elettroni del bersaglio.

Per energie inferiori a 10 keV si verifica l'effetto del potere frenante nucleare durante il quale avvengono collisioni elastiche con i nuclei del bersaglio contribuendo in modo significativo alla deposizione di energia e dominando il processo fino alla fine del percorso della particella all'interno del materiale assorbitore (pari circa a qualche µm).



Figura 2.1 Perdita specifica di energia di ioni ${}^{12}C$ (in rosso) e di protoni (in blu). In alto è indicato il range degli ioni ${}^{12}C$ in acqua corrispondente alla loro energia [10].

 $^{^{6}}$ ll parametro empirico $\langle I\rangle$ può essere stimato approssimativamente con 11·Z·eV.

2.3.2 Range – Profondità di penetrazione

Le particelle cariche, entrando nel materiale, subiscono una perdita di energia fino a fermarsi dopo una certa distanza.

É utile definire il range medio di penetrazione come la lunghezza percorsa dalle particelle in un materiale assorbitore prima di perdere tutta l'energia cinetica.

Matematicamente questa grandezza viene calcolata attraverso l'equazione:

$$R(E) = \int_{E_0}^0 \left(\frac{dE}{dx}\right)^{-1} dE$$
 (2.3)

dove E_0 è l'energia iniziale della particella carica incidente.



Figura 2.2 Range medio degli ioni pesanti in acqua [10].

In figura 2.2 si mostrano i range di diversi ioni dove si è utilizzata l'acqua⁷ come materiale assorbitore.

Si precisa che il range degli ioni alla stessa energia scala con un fattore A/Z^2 ; si constata che a parità di energia i protoni penetrano maggiormente rispetto agli ioni ¹²C.

2.3.3 Range straggling

La funzione che descrive la perdita di energia nell'equazione (2.1) è valida per una singola particella carica in moto nel materiale, ma in radioterapia si adoperano fasci accelerati composti da molte particelle che possono depositare energie diverse.

Per un fascio di ioni composto da numerose particelle e nel caso di molte collisioni durante il processo di rallentamento, accade che le fluttuazioni statistiche della perdita di energia provochino una dilatazione della larghezza del picco, il range straggling mostrato in figura 2.3.

 $^{^7}$ Escludendo le ossa, il corpo umano può essere ben modellizzato con l'acqua.



Figura 2.3 Profili di dose depositata in acqua da un singolo ione di carbonio (a sinistra) e da un fascio di ioni (a destra) [11].

Da questo allargamento del picco deriva un'incertezza σ_R nella determinazione del range. Il rapporto dell'incertezza con il range stesso è descritto da [11]:

$$\frac{\sigma_R}{R} \propto \frac{1}{\sqrt{M}} \tag{2.4}$$

dove R è il range e M è la massa della particella.

Nell'equazione (2.4) si nota che a causa della dipendenza dall'inverso di \sqrt{M} l'allargamento del range degli ioni pesanti è minore rispetto a quello dei protoni. In figura 2.4 gli ioni ¹²C presentano un allargamento minore di 3.5 rispetto a quello dei protoni.



Figura 2.4 Confronto del picco di Bragg dei protoni e di ioni ¹² che presentano lo stesso range medio. Si osserva inoltre che l'energia richiesta, a parità di range, per il carbonio è 250 MeV/u (quasi il doppio rispetto a quella necessaria ai protoni) e che per i protoni non è presente l'effetto di coda dovuto alla frammentazione [10].

Nella pratica clinica il profilo di Bragg risulta più ampio a causa, soprattutto, delle disomogeneità di densità del tessuto penetrato. Inoltre, si precisa che può essere vantaggioso allargare appositamente i picchi di Bragg con sistemi passivi di distribuzione del fascio in modo tale da ridurre il tempo di trattamento come verrà approfondito nel Capitolo 4.

2.3.4 Dispersione laterale del fascio

Il vantaggio degli ioni pesanti rispetto ai protoni è la minore dispersione laterale quando penetrano attraverso un materiale assorbitore, questo si rivela utile clinicamente per i trattamenti in prossimità di organi a rischio.

Tale diffusione del fascio è dovuta alle interazioni elastiche coulombiane con i nuclei del bersaglio mentre quella con gli elettroni ha un effetto irrilevante a causa della loro piccola massa.

La distribuzione angolare può essere approssimata da una funzione gaussiana con una deviazione standard data dalla formula di Highland [12]:

$$\sigma_{\vartheta} = z_p \frac{14.1[MeV]}{p\beta c} \sqrt{\frac{d}{L_{rad}}} \left[1 + \frac{1}{9} \log_{10} \left(\frac{d}{L_{rad}} \right) \right]$$
(2.5)

dove L_{rad} è la lunghezza di radiazione del materiale⁸, d è lo spessore del mezzo assorbitore attraversato, p è la quantità di moto della particella. Alcuni esempi di valori di L_{rad} sono 36.08 g/cm² per l'acqua, 24.01 g/cm² per il ferro e 6.37 g/cm² per il piombo [13]. Ne consegue che bersagli assorbitori che contengono elementi più pesanti provochino una maggiore diffusione angolare. Inoltre la dipendenza dal termine p β c, posto al denominatore, comporta che la diffusione angolare cresca al diminuire dell'energia della particella; dunque particelle molto energetiche favoriscono la minore dispersione laterale.

Questo fenomeno è tipico per le particelle cariche in moto, pertanto la radioterapia fotonica non richiede particolari aggiustamenti per questo problema. Tuttavia il fascio di fotoni presenta un minimo allargamento dovuto allo scattering Compton, quindi è più difficile da collimare (infatti i fasci utilizzati nella radioterapia a raggi X in superficie sono più larghi dei fasci di adroni).



Figura 2.5 Dispersione del fascio di ioni 12 C e di protoni [10].

 $^{^{8}}$ É lo spessore del mezzo che riduce l'energia media di un fascio di elettroni di un fattore 1/e per sole perdite radiative.

Nella figura 2.5 sono mostrati i calcoli della diffusione angolare per un fascio di ioni 12 C e per un fascio di protoni: il fascio di particelle con larghezza totale pari a 5 mm attraversa l'ugello e l'aria, per poi entrare nel tessuto del paziente rappresentato con un assorbitore d'acqua (la distanza tra l'uscita dall'ugello ed il paziente è pari a 1 m). Si nota che, a parità di profondità di penetrazione, gli ioni carbonio mostrano una minore diffusione angolare rispetto ai protoni.

Inoltre, è importante notare che a basse energie delle particelle l'apertura angolare è determinata principalmente dalla diffusione che avviene in prossimità dell'ugello, pertanto il materiale presente sulla traiettoria del fascio davanti al paziente deve essere mantenuto il più sottile possibile, non deve contenere elementi pesanti e deve essere posizionato il più vicino possibile al paziente. Ad energie maggiori domina invece la diffusione nell'assorbitore d'acqua, cioè all'interno dei tessuti biologici [14].

Quindi, considerando che in adroterapia per distruggere cellule tumorali resistenti localizzate in profondità è necessario utilizzare fasci altamente energetici, secondo l'analisi appena illustrata è bene preferire fasci di ioni carbonio.

2.3.5 Interazioni nucleari e produzione di neutroni

L'arresto degli ioni ad alta energia attraverso un assorbitore è stato fino ad ora considerato come un processo governato da collisioni con gli elettroni atomici in quanto la probabilità di interazioni nucleari risulta molto bassa. Tuttavia, a grandi profondità di penetrazione e ad alte energie (centinaia di MeV), le reazioni nucleari possono provocare una disintegrazione sia dei nuclei proiettile che dei nuclei bersaglio.

Nei processi di collisione si definisce parametro d'impatto la distanza tra la direzione del moto della particella incidente ed il centro del nucleo bersaglio a riposo. Con un piccolo parametro d'impatto, l'urto avviene frontalmente ottenendo un numero elevato di frammenti sia di proiettile che di bersaglio, mentre con parametri d'impatto sempre più grandi la collisione diventa di tipo periferico. Quest'ultimo processo è il più probabile ed è ben descritto dal modello di abrasione-ablazione Serber (illustrato in figura 2.6) [15].



Figura 2.6 Illustrazione di un modello semplificato della frammentazione nucleare a seguito di un urto periferico tra uno ione proiettile e un nucleo bersaglio [15].

Le reazioni nucleari causano una perdita del numero di particelle del fascio primario creando frammenti a basso Z. Tali effetti, che acquistano maggiore importanza all'aumentare della profondità del fascio, si osservano in figura 2.7 nella coda della dose dietro il picco di Bragg.



Figura 2.7 Curve di Bragg di ioni carbonio misurate in acqua derivate a diverse energie [10].

Inoltre i frammenti nucleari sono prodotti con una velocità simile a quella del fascio primario producendo, di conseguenza, una coda di deposito di energia oltre il picco di Bragg. Dunque, all'aumentare della massa dello ione cresce la frammentazione e quindi la coda di deposizione di energia oltre al picco di Bragg, spiegando quindi l'utilizzo di ioni leggeri in adroterapia.

Infine la distribuzione angolare dei frammenti è determinata principalmente dalla cinematica della reazione e risulta essere molto più ampia della diffusione laterale degli ioni primari, causata dalle interazioni elettromagnetiche incontrata nella sezione precedente.

I neutroni secondari sono prodotti dalle reazioni di frammentazione nei tessuti e, nonostante il loro contributo sembri essere minimo, è bene specificare alcuni dettagli. Nelle moderne modalità terapeutiche della radioterapia i neutroni possono essere prodotti da interazioni nucleari nel corpo del paziente, ma anche negli elementi che generano il fascio incidente.

Per quanto riguarda l'erogazione del fascio è bene evitare la produzione di neutroni in materiali assorbenti posizionati lungo la direzione del fascio di fronte al paziente. Pertanto, nelle moderne strutture di trattamento che utilizzano dispositivi di modellamento del fascio, il fascio viene pulito da unità di deflessione prima di essere inviato al paziente.

Per un fascio di ¹²C di 200 MeV/u frenato da un assorbitore d'acqua, si ha la produzione di 0.54 neutroni per ogni ione primario. Basandosi su questo dato e supponendo un volume medio del bersaglio pari a 125 cm³, la dose di neutroni nei trattamenti con ioni carbonio è 8 mGy per trattamento di un Gy, cioè meno dell'1% della dose di trattamento. Inoltre, considerando solo la dose che viene inevitabilmente prodotta dalla frammentazione all'interno del corpo del paziente, la resa dei neutroni è simile per gli ioni carbonio ed i protoni in quanto per produrre la stessa dose di ioni carbonio è necessario un numero di protoni più alto di un fattore 20 [10].

Capitolo 3

Calcolo e misura della dose

Le proprietà di deposito della dose all'interno dei tessuti biologici sono sfruttate sia durante la diagnosi della malattia che durante il trattamento attraverso le radiazioni, cioè la radioterapia.

Come analizzato nel Capitolo 2, la radioterapia comprende tutti i tipi di radiazioni ionizzanti che vanno dai raggi X e γ alle radiazioni direttamente ionizzanti tra cui i protoni e le particelle cariche pesanti. Tuttavia un motivo per cui si preferisce l'uso di ioni pesanti è che presentano un profilo di profondità di dose molto favorevole alla cura oncologica.

In questo capitolo si descrivono la dose e le altre grandezze che permettono una valutazione degli effetti e dei danni dei diversi tipi di radiazioni, sia da un punto di vista fisico che biologico.

Si evidenzia che il compito dei fisici delle radiazioni è la misura della dose fisica, tuttavia necessitano anche di misurazioni biologiche o di modelli teorici per poter calibrare adeguatamente le radiazioni al fine di limitare le conseguenze biologiche negative.

3.1 Dose assorbita

Nella radioterapia una delle grandezze più importanti è la dose depositata dalle particelle all'interno dei tessuti. Si definisce la dose assorbita come la quantità media di energia per unità di massa depositata in un mezzo a seguito dell'esposizione a radiazioni ionizzanti [16]:

$$D = \frac{dE}{dm} \tag{3.1}$$

L'unità di misura nel SI è il Gray (Gy), che corrisponde a 1 Joule di radiazione assorbita da 1 chilogrammo di massa.

É possibile collegare la dose assorbita al potere frenante dE/dx come segue:

$$D = 1.6 \times 10^{-9} \times \frac{dE}{dx} \times \frac{F}{\rho}$$
(3.2)

dove lo stopping power dE/dx è misurato in keV/ μ m, il flusso delle particelle F in cm⁻² e la densità ρ del materiale attraversato in cm⁻³g.

In figura 3.1 si mostrano le distribuzioni di dose tipiche in acqua, normalizzate al 100% alla dose massima ("Percentage Depth Doses" PDD), per vari tipi di radiazione e di

energia. Si osserva che i raggi X a bassa energia (100 e 400 kVp^9) presentano un decadimento esponenziale della dose in funzione della profondità in acqua.

Invece, per i fotoni corrispondenti alle curve di 10 MV e 22 MV avviene che l'accumulo di dose iniziale, causato principalmente da elettroni Compton diffusi in avanti, sposta il picco a distanza di pochi centimetri dalla superficie del corpo del paziente. Questa caratteristica migliora la dose assorbita in entrata in modo tale da risparmiare danni sulla pelle.

Le conseguenze per protoni e ioni pesanti sono ben diverse: i loro profili di dose sono caratterizzati da uno stretto e distinto picco di Bragg alla fine del loro percorso all'interno del tessuto. Variando l'energia cinetica degli ioni incidenti è possibile regolare con precisione la posizione del picco fino alla profondità desiderata (cioè alla profondità in cui si trovano le cellule tumorali).



Figura 3.1 Percentage Depth Doses in funzione della profondità nel materiale per fasci di fotoni (a sinistra) e per fasci di particelle cariche pesanti (a destra) [17].

É bene precisare che per quantificare il danno biologico provocato dalla radiazione è più opportuno utilizzare due nuove quantità dosimetriche, la dose equivalente H_T e la dose efficace E, entrambe misurate in Sievert (Sv) equivalente al deposito di 1J in 1kg di sostanza irradiata.

La dose equivalente è:

$$H_T = \sum_R \omega_R D_R \tag{3.3}$$

dove D è la dose assorbita e ω_R è il fattore di pericolosità dovuto al tipo di radiazione. La dose efficace è:

$$E = \sum_{T} \omega_T H_T \tag{3.4}$$

dove ω_T è il fattore che tiene conto della radiosensibilità degli organi e dei tessuti.

 $^{^9}$ Il kilovolt picco kVp è un'unità di misura utilizzata nei tubi ad emissione di raggi X.

3.2 Trasferimento di energia

Il *Linear Energy Transfer* (LET) indica l'energia trasferita per unità di lunghezza dal fascio di radiazioni al materiale assorbente:

$$LET = \frac{dE_L}{dl} \tag{3.5}$$

dove dE_L è l'energia ceduta localmente al mezzo assorbente da parte di particelle che attraversano un segmento di traccia dl. Solitamente l'unità di misura del LET è keV/µm. Solo considerando tutte le perdite di energia senza imporre limiti, si otterrebbe un valore numerico di LET pari a quello che si ricava mediante l'equazione (2.1).

Il LET focalizza l'attenzione sulla velocità lineare di assorbimento dell'energia da parte del materiale.

Si distinguono due categorie di radiazioni ionizzanti:

- radiazioni a basso LET (elettroni, raggi X e γ): sono scarsamente ionizzanti, dunque possiedono un maggiore potere di penetrazione all'interno dei tessuti;
- radiazioni ad alto LET (ioni e protoni): sono maggiormente ionizzanti e hanno un'elevata probabilità di colpire il bersaglio biologico e quindi di provocare un maggiore danno cellulare.



Figura 3.2 Tracce di elettroni secondari prodotti dai protoni (a sinistra) e ioni carbonio (a destra) ad un'energia di 1 MeV/u. La particella passa per x=0 in direzione z [11]. Si osserva che il danno diretto è fortemente più marcato nel secondo caso in quanto alla diversa densità di ionizzazione provocata dallo ione pesante (infatti i valori di LET per i protoni e ioni pesanti differiscono di un ordine di grandezza pari a $10-10^2$).

3.3 Relative Biological Effectiveness

Il calcolo quantitativo degli effetti della dose di radiazioni iniziò ad essere studiato a partire dal 1956, quando Puck e Marcus generarono la prima curva di sopravvivenza alle radiazioni in vitro utile a descrivere la relazione tra la dose e la proporzione di cellule di mammiferi che sopravvivono. L'esigenza di calibrare la dose di una nuova radiazione di interesse ha portato a considerare la Relative Biological Effectiveness (RBE).

L'RBE è definita come il rapporto tra le dosi assorbite per una radiazione di riferimento e per una radiazione di interesse che producono lo stesso effetto biologico. Dato che la più grande esperienza sull'efficacia biologica delle radiazioni proviene dai fotoni, è comune comparare questi ultimi agli effetti delle particelle cariche:

$$RBE = \frac{D_{ph}}{D_{ion}} \tag{3.6}$$

dove D_{ph} è la dose assorbita per i fotoni e D_{ion} è la dose assorbita per gli ioni.

In figura 3.3 si riportano i valori di RBE per le soglie di sopravvivenza dell'1% e del 10 %. La sopravvivenza¹⁰ S è la frazione N/N₀ con N numero di particelle sopravvissute a seguito di un'esposizione a radiazione e N₀ numero iniziale di cellule non ancora irradiate. Essa è relazionata alla dose D tramite la curva $\ln(S) = -(\alpha D + \beta D^2)$ [4].



Figura 3.3 A sinistra, la determinazione della frazione di sopravvivenza delle cellule per due diverse radiazioni. A destra, le curve di sopravvivenza per i fotoni e ioni pesanti e valori di RBE a vari livelli di esse. (con "Survival" si intende la funzione $\ln(S)$ posta sull'asse delle ordinate) [11].

Il valore di RBE è 1 per i fotoni, circa 1.1 per i protoni e compreso tra 3 e 5 per gli ioni carbonio [18].

L'RBE evidenzia che dosi uguali di diversi tipi di radiazione non producono lo stesso effetto biologico. In altre parole, considerando le curve in figura 3.3, per un fascio di ioni pesanti è possibile utilizzare una dose minore ottenendo lo stesso effetto biologico di una radiazione di fotoni che necessiterebbe una maggiore dose.

Inoltre è bene precisare che l'RBE diminuisce all'aumentare della dose e che cresce all'aumentare del LET fino a raggiungere un valore massimo in corrispondenza di un LET molto elevato per poi diminuire all'accrescersi ulteriore di LET [19].

 $^{^{10}}$ Con cellule non sopravvis
sute si intende che gli è stata tolta la capacità di proliferare.

Dunque gli ioni carbonio hanno un profilo di RBE favorevole con la profondità, comportando che la maggior parte dei danni prodotti nel canale di entrata sono riparabili in quanto l'RBE è molto basso mentre verso la fine del percorso della particella nel tessuto l'RBE cresce significativamente.

3.4 Oxigen Enhancement Ratio

Gli effetti biologici di un fascio di radiazione dipendono anche dalla presenza dell'ossigeno molecolare all'interno di una cellula. Il tumore, durante la sua crescita, necessita di una maggiore quantità di ossigeno, tuttavia queste regioni risultano essere ipossiche. Tale carenza di ossigeno comporta una maggiore resistenza dell'area da trattare alle radioterapie; infatti tanto maggiore è l'ossigenazione della cellula, tanto migliore è l'effetto biologico delle radiazioni ionizzanti.

Il rapporto di miglioramento dovuto all'ossigeno è ben espresso dall'*Oxigen Enhancement Ratio* (OER), definito come:

$$OER = \frac{D_{hypoxic}}{D_{oxigenated}}$$
(3.7)

dove $D_{hypoxic}$ e $D_{oxigenated}$ sono le dosi necessarie ad ottenere lo stesso risultato biologico rispettivamente in una zona ipossica e in una zona ben ossigenata. Il valore di OER è di circa 3 per raggi X, raggi γ ed elettroni, invece è minore per gli ioni pesanti [17].

Pertanto nei casi di cellule tumorali ipossiche i fasci di adroni sono più indicati in quanto hanno un comportamento meno dipendente dall'ossigeno presente nei tessuti, come illustrato in figura 3.4.



Figura 3.4 Curve di sopravvivenza cellulare con S curva di sopravvivenza, X fotoni, I ioni, A presenza di ossigeno, H assenza di ossigeno [20].

Capitolo 4

Tecnologia della terapia adronica

L'energia necessaria a trattare i tumori in profondità è elevata. Per esempio, per raggiungere una profondità di 16 cm in acqua, i protoni e ioni carbonio devono possedere rispettivamente almeno 150 MeV e 3000 MeV [11].

Per accelerare le particelle a queste energie è fondamentale la scelta del tipo di acceleratore: nella radioterapia protonica è comune utilizzare il ciclotrone, mentre per la terapia con ioni pesanti sono più adatti i sincrotroni.

É bene specificare che la progettazione di un macchinario rivolto ad applicazioni mediche deve garantire affidabilità del funzionamento dell'apparato e del controllo del fascio.

In seguito si presentano le caratteristiche principali degli acceleratori e i due metodi per modellare il fascio nell'uso medico.

4.1 Tipologie di acceleratori

Per accelerare i protoni vengono comunemente utilizzati i ciclotroni. Il principio di funzionamento del ciclotrone consiste in due elettrodi cavi semicircolari, chiamati Dees, separati da una piccola fessura e collegati ad un circuito ad alta tensione alternata e ad alta frequenza. Un campo magnetico, pari a circa 1-2 Tesla, è applicato perpendicolarmente alla forma circolare dei due Dees.

Le particelle sono iniettate dalla sorgente che si trova nel centro del sistema. Dunque entrano nella fessura dove vengono accelerati verso l'elettrodo negativo dalla d.d.p V esistente in quel determinato istante acquistando un'energia cinetica pari a qV, dove q è la carica delle particelle. Successivamente entrano nel Dees al cui interno è presente solo il campo magnetico che consente alla particella di compiere una traiettoria semicircolare. Le traiettorie semicircolari, percorse dalla particella negli istanti successivi, diventano via via crescenti. Dunque il processo continua finché la particella raggiunge il raggio massimo R, determinato dalle dimensioni del magnete del ciclotrone, a cui corrisponde una velocità massima v_{max} e di conseguenza un'energia cinetica massima data dalla formula:

$$E_{k,max} = \frac{q^2 B^2 R^2}{2m}.$$
 (4.1)

La condizione di funzionamento del ciclotrone presuppone che la velocità angolare delle particelle debba essere uguale alla pulsazione della radiofrequenza ω_{RF} , detta pulsazione di ciclotrone.

Tuttavia, questo sistema presenta una limitazione: con l'aumentare dell'energia la massa relativistica delle particelle aumenta e il moto delle particelle necessita di correzioni relativistiche. Una soluzione del problema è quella di ridurre la frequenza ω_{RF} durante il processo di accelerazione in modo da seguire la variazione della frequenza di rivoluzione. Questo ciclotrone a frequenza variabile è detto sincrociclotrone.

L'energia ottenuta nel ciclotrone aumenta con il suo diametro comportando un aumento del peso e del costo della macchina, ma nonostante questo i ciclotroni sono considerati macchine compatte, affidabili e facili da adoperare. Infine essi consentono di ottenere un fascio estremamente stabile e regolabile in intensità, ma non permettono variazioni dell'energia durante il funzionamento. Un esempio è il ciclotrone commerciale in funzione dal 2014 presso il centro di protonterapia di Trento, in grado di produrre fasci di protoni che permettono il trattamento di diverse tipologie tumorali tra cui i tumori pediatrici, cerebrali e della base cranica.

Per ottenere maggiori energie del fascio senza ingrandire ulteriormente il raggio dell'apparato è necessario un campo magnetico più intenso di 2 Tesla; per ottenere un'intensità di campo magnetico pari a 4-5 Tesla si possono utilizzare bobine superconduttrici. Il primo ciclotrone superconduttore per la terapia protonica è entrato in funzione nel 2007 presso il Paul Scherrer Institute PSI, in Svizzera [20].

In Italia, il Centro di Adroterapia ed Applicazioni Nucleari Avanzate (CATANA), attivo dal 2002, utilizza il ciclotrone superconduttore K800 per accelerare fino a circa 60 MeV/u i fasci di protoni che risultano particolarmente adatti al trattamento radioterapico di patologie neoplastiche oculari di rara frequenza, quale ad esempio, il melanoma oculare [21].

I sincrotroni (figura 4.1) offrono invece una rapida variazione dell'energia del fascio estratto a seconda del campo magnetico. Questi macchinari sono cavità ad alta frequenza che mantengono la particella in un'orbita circolare con un raggio costante tramite un insieme di magneti che generano un campo magnetico variabile.

A causa delle limitazioni del raggio dinamico dei magneti, le particelle necessitano di un'energia minima per entrare nell'anello di accelerazione. Le particelle sono quindi preaccelerate fino a diversi MeV/u prima di essere iniettate nell'anello tramite piccoli acceleratori lineari (LINAC). Gli acceleratori compatti per i moderni centri di terapia agli ioni di carbonio, come l'HIBMC a Hyogo in Giappone o il centro di terapia adronica di Heidelberg HIT in Germania (progettato dal Helmholtz Centre for Heavy Ion Research GSI) combinano iniettori LINAC di lunghezza inferiore a 10 m con anelli di sincrotrone di 20-30 m di diametro [10].



Figura 4.1 A destra, schema di un sincrotrone: 1) sorgente degli ioni 2) RFQ (radiofrequenza del quadrupolo) e acceleratore lineare LINAC; 3) dipoli deflettori e quadrupoli focalizzanti; 4) iniettore; 5) dipoli magnetici; 6) sezione lineare di focalizzazione; 7) cavità a radiofrequenza per accelerazione; 8) estrazione [11]. A destra, il sincrotrone di 25 m di diametro in dotazione al CNAO di Pavia in grado di accelerare sia protoni che ioni carbonio [22].

Ad ogni giro dell'anello, una cavità ad alta frequenza agisce come sezione di accelerazione fino ad ottenere l'energia desiderata per l'estrazione. Tale frequenza è sincronizzata con la frequenza di rivoluzione delle particelle.

Un sincrotrone può quindi produrre un fascio con energia variabile. Tipicamente un impulso può durare da 1 a 10 secondi, seguito da un intervallo di un secondo. La gestione del sincrotrone è più complessa rispetto a quella del ciclotrone in quanto il sincrotrone necessita di un iniettore e di un delicato sistema di estrazione del fascio.

Presso la struttura HIMAC, è stato sviluppato il metodo di estrazione del fascio "Knock Out extraction" che si è dimostrato essere eccellente per ottenere fuoriuscite altamente controllabili. Questo metodo permette di attivare o disattivare l'estrazione entro 1 ms ed è stato usato dal 1996 per le irradiazioni di organi in movimento a causa della respirazione [10].

L'anello di un sincrotrone ha un diametro tipico di 6-8 metri per i protoni e di circa 25 metri per gli ioni.

L'unico sincrotrone protonico esistente per la radioterapia è installato presso il Loma Linda Medical Centre in California, mentre i sincrotroni di ioni sono installati in tutti i centri di terapia attualmente in funzione. Il primo sincrotrone per la terapia con ioni è stato sviluppato presso l'Istituto Nazionale di Scienze Radiologiche NIRS in Giappone.

I sincrotroni ionici del Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica CNAO di Pavia, in Italia (figura 4.1), e del MedAustron di Wiener Neustadt, in Austria, sono stati costruiti sulla base di un progetto dell'Organizzazione Europea per la Ricerca Nucleare (CERN).

Un recente prototipo ha utilizzato una nuova radiofrequenza del quadrupolo RFQ direttamente nel sincrotrone accorciando la lunghezza degli acceleratori di iniezioni e riducendo il suo consumo di energia. Un esempio di applicazione di tale metodo è il

sincrotrone utilizzato dal sistema "Radiance 300" installato presso il McLaren Flint, in Michigan, e presso il Massachusetts General Hospital MGH, a Boston [23].

Infine si riporta che i ricercatori del NIRS stanno lavorando ad un nuovo sincrotrone a ioni di carbonio "SuperMinimac", caratterizzato da magneti superconduttori e da un diametro di soli sette metri invece del tipico diametro di 25 metri [23].

4.2 Tecniche di consegna del fascio – Fascio passivo e fascio attivo

Il compito del sistema di erogazione del fascio consiste nel trasportare le particelle nell'area di trattamento e nel distribuirle sul volume bersaglio fornendo adeguatamente la dose desiderata.

Nella pratica il diametro del tumore è più grande (10-100 volte) della larghezza del fascio (tipicamente meno di 1 cm) ed inoltre più spesso (5-30 volte) della larghezza del picco di Bragg [23]. Pertanto, sono state sviluppate tecniche specifiche per distribuire il fascio sia in direzione laterale che in profondità.

Nella tecnica passiva di modulazione, il fascio di particelle viene adattato al volume bersaglio tramite diverse unità meccaniche posizionate lungo la traiettoria del fascio. Inizialmente un dispositivo di diffusione, lo *scattering system*, allarga il fascio gaussiano fornito dall'acceleratore.

Poiché i picchi monoenergetici di Bragg risultano essere troppo stretti per coprire il volume tumorale, si utilizzano modulatori che sovrappongono fasci con energie diverse per generare lo Spread Out Bragg Peak (SOBP), come illustrato in figura 4.2. Tali modulatori consistono in dispositivi che introducono periodicamente nel fascio un materiale di spessore variabile fornendo così una modulazione periodica del range del picco.



Figura 4.2 A sinistra, lo schema di un sistema passivo di trasporto del fascio dove sono mostrati i principali elementi: lo *scattering system* che allarga il fascio, il modulatore di range per la variazione in energia, un collimatore che preserva i tessuti sani e un compensatore che adatta il contorno distale. A destra, la somma di vari picchi di Bragg a diverse energie che formano lo Spread Out Bragg Peak in approssimazione unidimensionale [11].

Successivamente il picco SOBP viene spostato in profondità utilizzando piastre assorbenti, le *range shifter*, ed il collimatore riduce l'area di applicazione del fascio alla dimensione del bersaglio impedendo il passaggio di particelle al di fuori di esso. Infine i compensatori longitudinali regolano la forma finale del fascio.

Il limite principale del sistema passivo è l'ampiezza fissa del SOBP, in quanto può portare ad un deposito di dose all'esterno del volume bersaglio andando quindi ad irradiare inevitabilmente i tessuti sani, corrispondenti alle zone tratteggiate in figura 4.2. Tale problema può essere risolto suddividendo il volume bersaglio in strati a diverse profondità che vengono consecutivamente irradiati tramite "mini SOBP" (figura 4.3). Si utilizza un *range shifter* variabile ed un collimatore variabile per definire la profondità del SOBP e dell'area da irradiare. Tuttavia, questo metodo è ottimale per il caso mostrato in figura 4.3, ma non funzionerebbe altrimenti nel caso della figura 4.2 in quanto la zona più estesa del volume tumorale si trova nel primo strato da trattare andando poi ad irradiare i tessuti sani posteriori.



Figura 4.3 Stratificazione del volume da trattare. Sulla sinistra si osserva l'utilizzo di un *range shifter* variabile e di un collimatore variabile [10].

Nel caso dei fasci di protoni, i modulatori di range sono progettati in modo tale che il picco SOBP eroga una dose piatta nella regione bersaglio. Nel caso dei fasci di ioni, per produrre un costante effetto biologico si deve tener conto della variazione di RBE in funzione della profondità. Lo strato più distante rispetto alla fonte riceve un alto valore di RBE in quanto viene irradiato solo con ioni di arresto molto efficaci, mentre gli strati più vicini subiscono una pre-irradiazione con l'attraversamento di ioni con RBE inferiore. Tale comportamento dell'RBE deve essere tenuto in considerazione per la calibrazione del fascio.

Nel metodo attivo viene invece effettuata una scansione della zona tumorale utilizzando un fascio di particelle cariche deviate da un campo magnetico.

Una tecnica molto importante introdotta nel 1995 al Paul Scherrer Institut PSI a Villigen, in Svizzera, ed al Physics Research Institute GSI di Darmstadt, in Germania, è la scansione con fascio a matita (Pencil Beam Scanning PBS). É considerata il metodo ottimale nella maggior parte dei casi ed attualmente è offerta dalla maggior parte dei fornitori [5].

Nella scansione viene selezionato un percorso su ogni strato del volume tumorale a cui corrisponde un'energia costante del fascio e digitalizzato in voxel¹¹. Quando si raggiunge la dose desiderata in un voxel, il fascio viene spostato al voxel successivo senza spegnerlo. Questo sistema sfrutta la carica elettrica delle particelle per produrre un fascio a matita ben focalizzato che viene poi deviato lateralmente e longitudinalmente da due dipoli magnetici. In questo modo si consente una scansione del fascio sul campo di trattamento.

Dopo il completamento di uno strato, l'estrazione del fascio di sincrotrone viene istantaneamente interrotta e viene selezionata l'energia del fascio per lo strato seguente che verrà erogata con un successivo impulso di sincrotrone.

Come si può osservare in figura 4.4, il sistema di controllo della scansione è collegato con il sistema di controllo dell'acceleratore e richiede appropriati parametri del fascio per ogni irradiazione dello strato durante l'esecuzione del piano di trattamento.

Tramite questa tecnica la distribuzione della dose può essere adattata a qualsiasi forma irregolare senza la necessità di utilizzare elementi passivi lungo la direzione del fascio, come compensatori o collimatori. Pertanto, questo sistema consente una maggior precisione di applicazione apportando i seguenti benefici: riduzione della dose totale da utilizzare e riduzione al minimo delle radiazioni sui tessuti sani.



Figura 4.4 A sinistra, il sistema di scanning attivo presso il GSI: il volume tumorale target è irradiato da un pencil mobile attraverso l'uso di magneti mentre i parametri del fascio sono sincronizzati per ciascun impulso dal sistema di controllo. A destra, l'intero volume tumorale è diviso in strati isoenergetici dove lo strato irradiato nel preciso istante è evidenziato ingrandito in alto a destra. Durante il trattamento ciascun voxel riceve la dose programmata (in bianco) mentre i punti verdi rappresentano i punti di arrivo del fascio [10].

 $^{^{11}}$ ll voxel è un'unità di misura del volume. Esso è il corrispettivo tridimensionale del bidimensionale pixel.

Conclusioni

L'adroterapia è un'alternativa particolarmente promettente rispetto alla tradizionale radioterapia con fotoni o elettroni. Infatti, i trattamenti adroterapici presentano una migliore localizzazione del danno all'interno dei tessuti organici e una distruzione consistente delle cellule tumorali, permettendo di contrastare tumori profondi, vicini ad organi a rischio e/o radioresistenti.

Attualmente, l'adroterapia che utilizza ioni con numero di massa maggiore di quello di ¹²C è ancora in fase di sviluppo, mentre i trattamenti con protoni e ioni carbonio sono già in uso in tutto il mondo. In particolare, i principali centri adronici si trovano in America, Cina, Giappone ed Europa, ma sono numerosi quelli in fase di progettazione e di costruzione.

Gli ioni carbonio sono ben più efficaci dei fotoni e dei protoni poiché compromettono più efficacemente la vita delle cellule tumorali colpite, dato che presentano un alto valore di RBE e un basso valore di OER.

Sebbene la distribuzione di dose ottenuta tramite la terapia con ioni carbonio sia spesso più precisa e conforme alla massa tumorale, la dose che inevitabilmente viene rilasciata in organi sani adiacenti compromette i benefici del trattamento adroterapico.

É di fondamentale importanza garantire l'affidabilità del funzionamento dell'apparato e del controllo del fascio, ricercando nuove tecniche di distribuzione del fascio ad alta precisione e acceleratori sempre più compatti **e** performanti.

Bibliografia

 Richard F. Mould, "A century of X-Rays and Radioactivity in Medicine", CRC Press, (1993)

[2] H.Coutard, "Principles of X ray therapy of malignant diseases", Lancet 224, 1–8 (1934)

[3] K.Seidensaal and J.Debus, "From Rontgen Rays to Carbon Ion Therapy" In: "Advances in Particle Therapy", Taylor & Francis Group, Boca Raton, 1-6 (2018)

[4] W.D.Coolidge, "A powerful röntgen ray tube with a pure electron discharge", Phy. Rev. 2, 409–430 (1913)

[5] R.Wilson, "Radiological use of fast protons", Radiology 47, 487–491 (1946)

[6] W.H.Bragg and R.Kleeman, Phil. Mag. 8, 726 (1904)

[7] T.Haberer, W.Becher, D.Schardt, G.Kraft, "Magnetic scanning system for heavy ion therapy", Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A 330, 296-314 (1993)

[8] J.R.Castro, "Heavy ion therapy: the BEVALAC epoc", In: U.Amaldi e B.Larsson,"Hadrontherapy in oncology", Elsevier, Amsterdam, 208-216 (1994)

[9]U.Amaldi, "History of hadron therapy in the world and Italian developments", Rivista Medica 14, n.1, 7-22 (2008)

[10] Dieter Schardt, Thilo Elsässer, and Daniela Schulz-Ertner, "Reviews of Modern Physics", "Heavy ion tumor therapy: physical and radiobiological benefits" volume 82 (2010)

[11] Oliver Jäkel, "Radiotherapy With Protons and Ion Beams", AIP Conference Proceedings, 1231(1), 3-40 (2010)

[12] Highland, V. L., "Some practical remarks on multiple scattering," Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. 129, 497–499 (1975)

[13] Tsai, Y. S., "Pair production and bremsstrahlung of charged leptons," Rev. Mod. Phys. 46, 815–851 (1974)

[14] Weber U. and G. Kraft, "Comparison of carbon ions versus protons," Cancer J. 15, 325–332 (2009)

[15] Serber, R., "Nuclear reactions at high energies," Phys. Rev. 72, 1114–1115 (1947)

[16] ICRU, ICRU Report 51, "Quantities and Units in Radiation Protection Dosimetry" (International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda, MD) (1993)

[17] Ervin B. Podgorsak, "Radiation Physics for Medical Physicists", Springer, (2016)

[18] Lagniel, Jean-Michel, Status of the hadrontherapy projects in Europe. 22nd Particle Accelerator Conference 07(PAC'07), Jun 2007, Albuquerque, United States. pp.127-131

[19] Bleddyn Jones, David R. Grosshans and Radhe Mohan, "Challenge Surrounding Relative Biological Effectiveness for Particle Therapy" In: M. Dosanjh and J. Bernier "Advances in Particle Therapy", Taylor & Francis Group, Boca Raton, 28 (2018)

[20] E.A. Blakely and M. Dosanjh "Radiobiology and Hadron Therapy" In: M. Dosanjh and J. Bernier "Advances in Particle Therapy", Taylor & Francis Group, Boca Raton, 9-25 (2018)

[21] https://home.infn.it/immagini/picture.php?/179/tags/30-ciclotrone

[22] https://fondazionecnao.it/adroterapia/sincrotrone

[23] M. Shippers "Advances in Beam Delivery Tecniques and Acceleratorsin Particle Therapy" In: M. Dosanjh and J. Bernier "Advances in Particle Therapy", Taylor & Francis Group, Boca Raton, 37-53 (2018)