

FISICA IN MEDICINA: DA ROENTGEN ALLA TERAPIA CON ADRONI



Flavia Groppi – Flavia.Groppi@mi.infn.it

Dipartimento di Fisica,

*Laboratorio Acceleratori e Superconduttività Applicata – L.A.S.A.,
via F.lli Cervi 201, I-20090 Segrate (MI)*

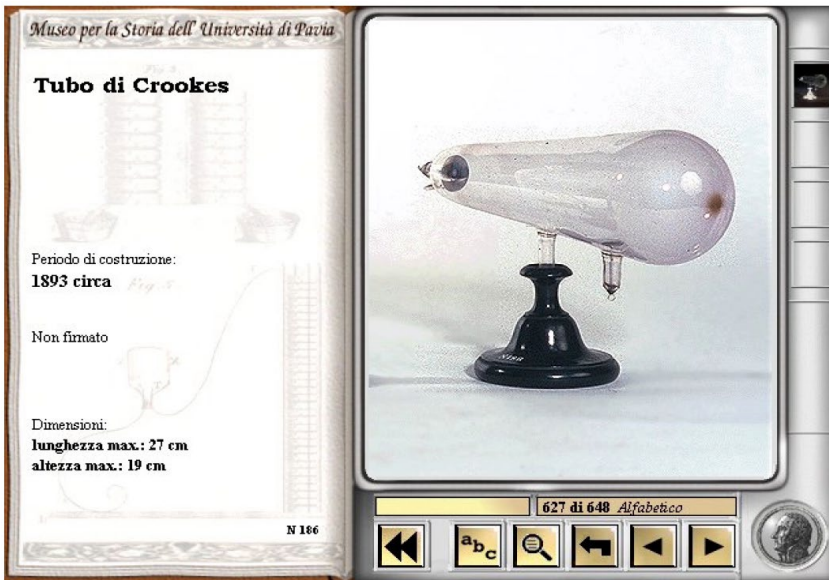


Masterclass Particle Therapy



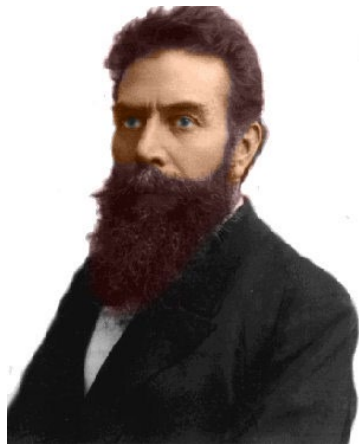
La scoperta dei raggi X

*...tutto iniziò nel **ottobre 1895** con la scoperta di un fisico prussiano, Wilhelm Roentgen...*



Studiando il passaggio di corrente elettrica in un gas rarefatto, contenuto in un tubo di vetro in cui erano posti due elettrodi, notò la fuoriuscita di una **ignota** radiazione **(X)** che:

- è penetrante
- si attenua attraversando la materia
- produce fluorescenza
- impressiona lastre fotografiche
- non è deviata da campi elettrici e magnetici



Per questa scoperta **Roentgen** ricevette il **premio Nobel nel 1901**.

LA SCOPERTA DELLA RADIOATTIVITA'

Nel 1896

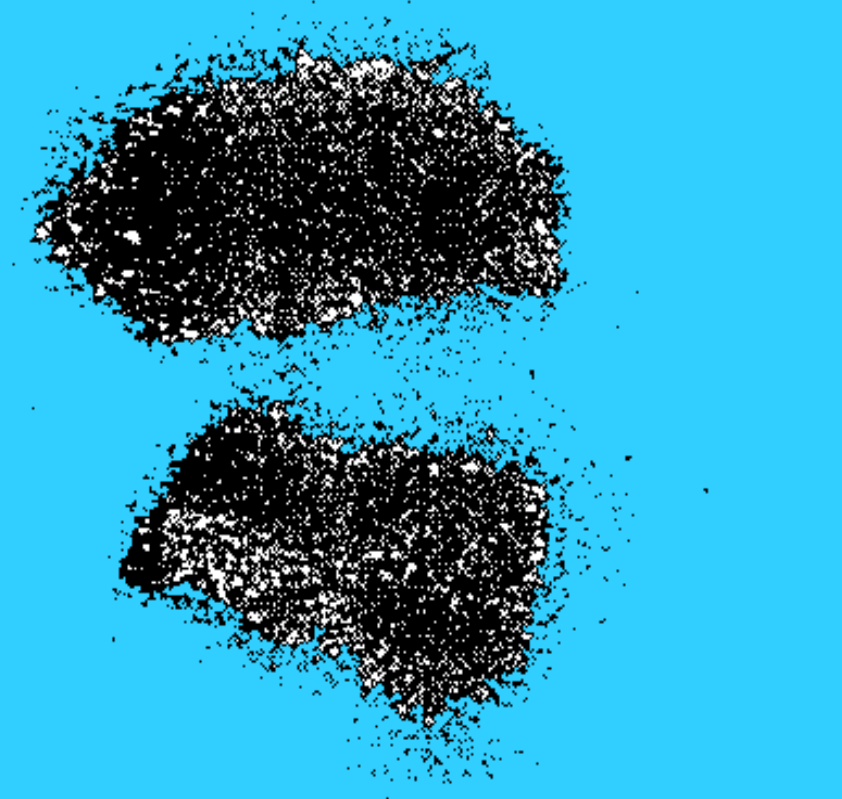
Henry Becquerel

scoperse il **fenomeno della radioattività**.

Durante i suoi studi notò casualmente che sali di uranio posti accanto a lastre fotografiche, chiuse nei loro contenitori a prova di luce, ne provocavano **l'annerimento** e subito ne dedusse che tali sali dovevano emettere dei raggi sconosciuti, molto più penetranti di quelli luminosi, la cui natura era simile ai raggi X.

Annerimento della lastra fotografica provocata dai sali di uranio che Becquerel vi aveva inavvertitamente poggiato .

*16. 2. 1896. Solfato Double d'Uranyle et de Potassium
Papier noir. L'effet de la lumière lumineuse.
Exposé au soleil le 17. et à la lumière diffuse le 26. et
révéler le 17. mars.*

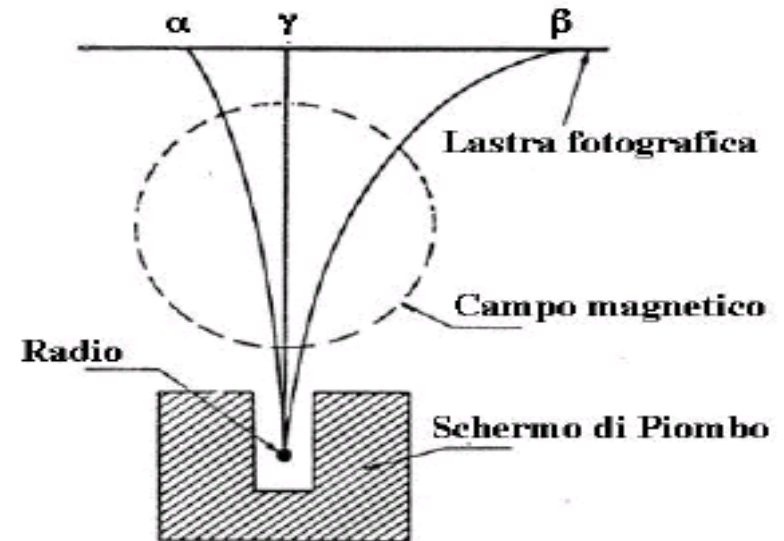


LA SCOPERTA DELLA RADIOATTIVITA'

Marie Sklodowska Curie e Pierre Curie nel 1898

- scoprirono che anche altre sostanze godevano della stessa proprietà dell'uranio
- chiamarono tali sostanze radio (radium = raggio) attive;
- stabilirono la natura dei raggi emessi scoprendo che si trattava di 3 tipi di radiazioni: la prima costituita da particelle elettricamente cariche positivamente α (alfa), la seconda cariche negativamente β (beta) e la terza neutra γ (gamma).

Comportamento in campo magnetico delle radiazioni emesse dal radio: le radiazioni β (carica $-$) e quelle α (carica $+$) vengono deviate dal campo magnetico; quelle γ , di natura elettromagnetica, non vengono invece deviate.



RADIOATTIVITA' ARTIFICIALE

A partire dal 1934 **Frédéric Joliot e Irène Curie** e **E. Fermi** compresero che sarebbe stato possibile rendere radioattive sostanze di per sé stabili irraggiandole opportunamente e ne furono subito chiare le possibili applicazioni mediche ed industriali.

RADIAZIONI

ELETTROMAGNETICHE

CORPUSCOLARI

$\lambda(\text{m})$	$h\nu(\text{eV})$			Q	m(MeV)
 10^{-10}	raggi γ 10^4				
10^{-9}	raggi X 10^3		β	± 1	0.511
10^{-8}	ultravioletto 10^2				
10^{-7}	luce visibile 10^1		p	+1	938
10^{-6}	10^0				
10^{-5}	infrarosso 10^{-1}				
10^{-4}	10^{-2}		d	+1	1876
10^{-3}	10^{-3}				
10^{-2}	micro-onde 10^{-4}		α	+2	3727
10^{-1}	10^{-5}				
10^0	TV, radio FM 10^{-6}		n	0	939.5
10^1	10^{-7}				
10^2	radio AM 10^{-8}				

ioni pesanti, muoni, pioni, ...

GRANDEZZE USATE IN RADIOPROTEZIONE

Gli effetti delle radiazioni ionizzanti si manifestano soltanto allorchè si verifica una cessione di energia al mezzo attraversato. In particolare il danno subito dai tessuti biologici è in relazione all'energia assorbita per unità di massa.

$$D = \Delta E / m$$

La grandezza che tiene conto di questo fatto è la **DOSE ASSORBITA**, quantità dimensionalmente uguale ad una energia [Joule] assorbita per unità di massa [kg] ma la si misura in **Gray**.

La radiazione in definitiva cede energia alla materia, ma cedere energia significa aumentare la temperatura.

La dose potrebbe essere misurata con un calorimetro.

Tuttavia se conferisco:

10 Gray a 70 kg di acqua ne aumento la temperatura di **2.4 millesimi di grado**;
10 Gray ad un **uomo di 70 kg** lo **UCCIDO!!!!**

Se si sta al sole, si assorbono, a livello cutaneo, energie dell'ordine di **100 Gray al secondo senza per altro morire.**

GRANDEZZE USATE IN RADIOPROTEZIONE



NON è l'ENERGIA “**DI PER SE**” ASSORBITA che provoca l'effetto
ma è il “**MODO**” con il quale viene assorbita

Per definire gli effetti biologici, che la radiazione ionizzante produce nel nostro organismo, la **DOSE ASSORBITA** **NON** è un buon indice.

Si osserva che:

- **radiazioni diverse generano effetti diversi;**
- **diversi organi sono sensibili alle radiazioni in modo diverso.**

Si definiscono le “**grandezze radiobiologiche**”

- | | | |
|---------------------------|----------------------|-----------|
| • dose equivalente | $H_T = \sum w_R D_R$ | [Sievert] |
| • dose efficace | $E = \sum w_T H_T$ | [Sievert] |

DOSE EQUIVALENTE

- La dose equivalente è definita come la dose assorbita moltiplicata per il fattore di peso della radiazione.
- Il fattore di peso della radiazione è stato stimato in base al danno prodotto nel nostro tessuto
- L'unità di misura è il **Sivert**

Radiation type	Radiation weight factor
X-rays	1
γ -zrake	1
Electrons and positrons	1
Neutrons	Energy dependence
Protons 2 MeV	2
α particles and heavy ions	20

$$H_T = \sum w_R D_R$$

H_T – Dose Equivalente

D_R – Dose assorbita

w_R – Fattori peso di radiazione

DOSE EFFICACE

- La dose efficace è definita come la dose equivalente moltiplicata per il fattore di peso del tessuto
- Tale numero si basa sulla radiosensibilità dell'organo
- L'unità di misura è il **Sivert**

$$E = \sum w_T H_T$$

$$E = \sum w_T \sum w_R D_R$$

E – Dose efficace

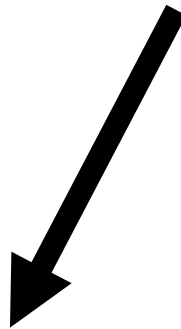
H_T – Dose equivalente

w_T – fattori peso tissutali

Organs	Tissue weighting factors		
	ICRP30(I36) 1979	ICRP60(I3) 1990	ICRP103(I6) 2007
Gonads	0.25	0.20	0.08
Red Bone Marrow	0.12	0.12	0.12
Colon	-	0.12	0.12
Lung	0.12	0.12	0.12
Stomach	-	0.12	0.12
Breasts	0.15	0.05	0.12
Bladder	-	0.05	0.04
Liver	-	0.05	0.04
Oesophagus	-	0.05	0.04
Thyroid	0.03	0.05	0.04
Skin	-	0.01	0.01
Bone surface	0.03	0.01	0.01
Salivary glands	-	-	0.01
Brain	-	-	0.01
Remainder of body	0.30	0.05	0.12

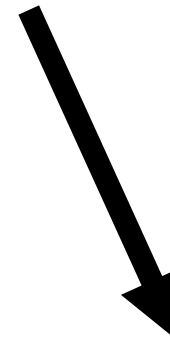
Fisica e Medicina

In particolare le radiazioni ionizzanti
rivestono un ruolo determinante



diagnostica

Le radiazioni permettono di
“vedere” all’interno del
corpo umano



terapia dei tumori

La cessione di energia nei tessuti
danneggia il DNA delle cellule tumorali
e le elimina

Diagnostica per immagini con le radiazioni ionizzanti

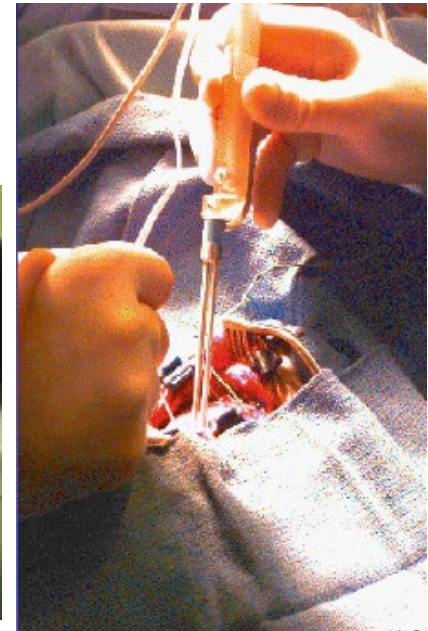
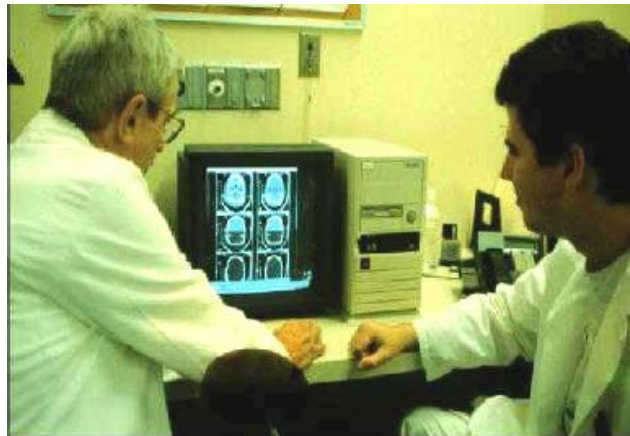
**Radiologia convenzionale,
TAC, PET**

Diagnostica per immagini



Nel Passato:
prima taglia e poi
guarda

Nel Presente:
prima guarda e
poi taglia

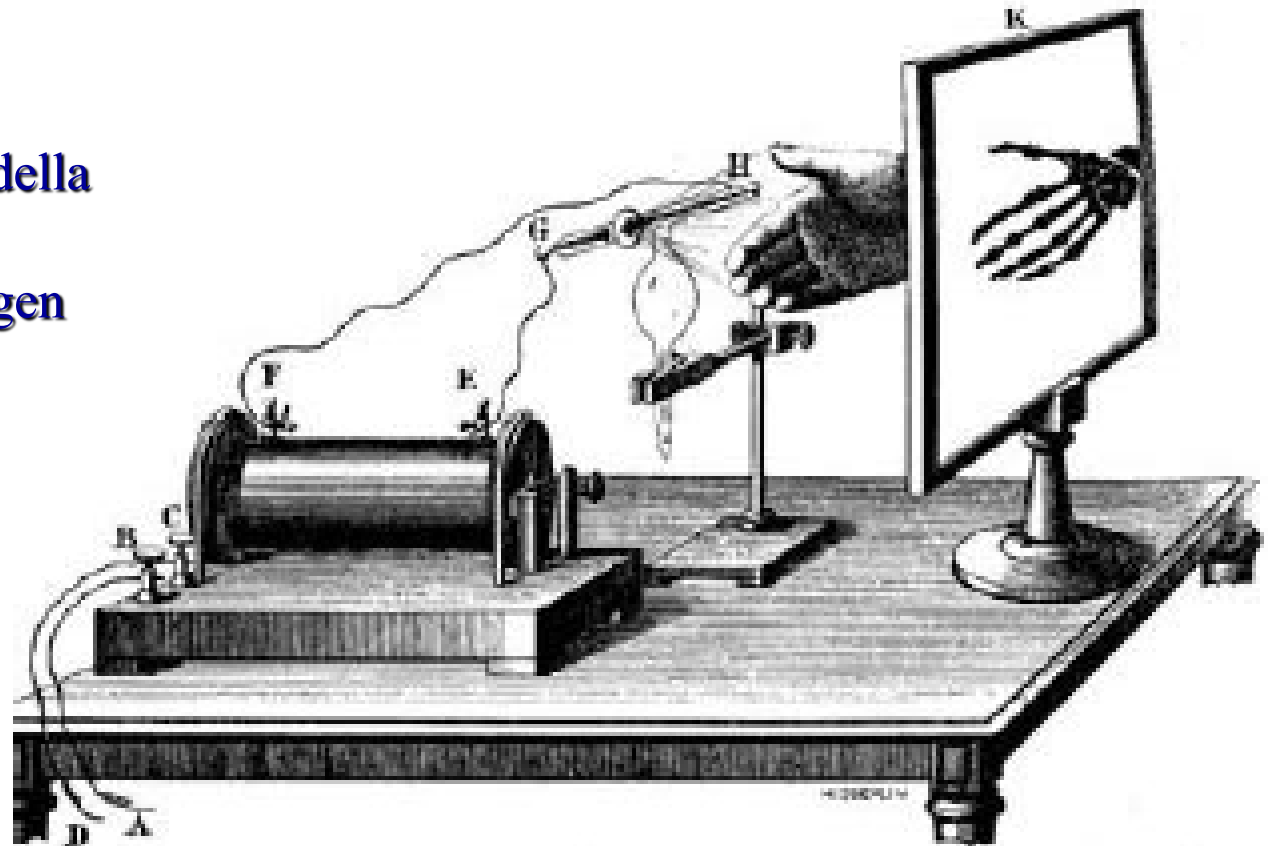


Tutte le modalità diagnostiche prevedono le seguenti componenti:

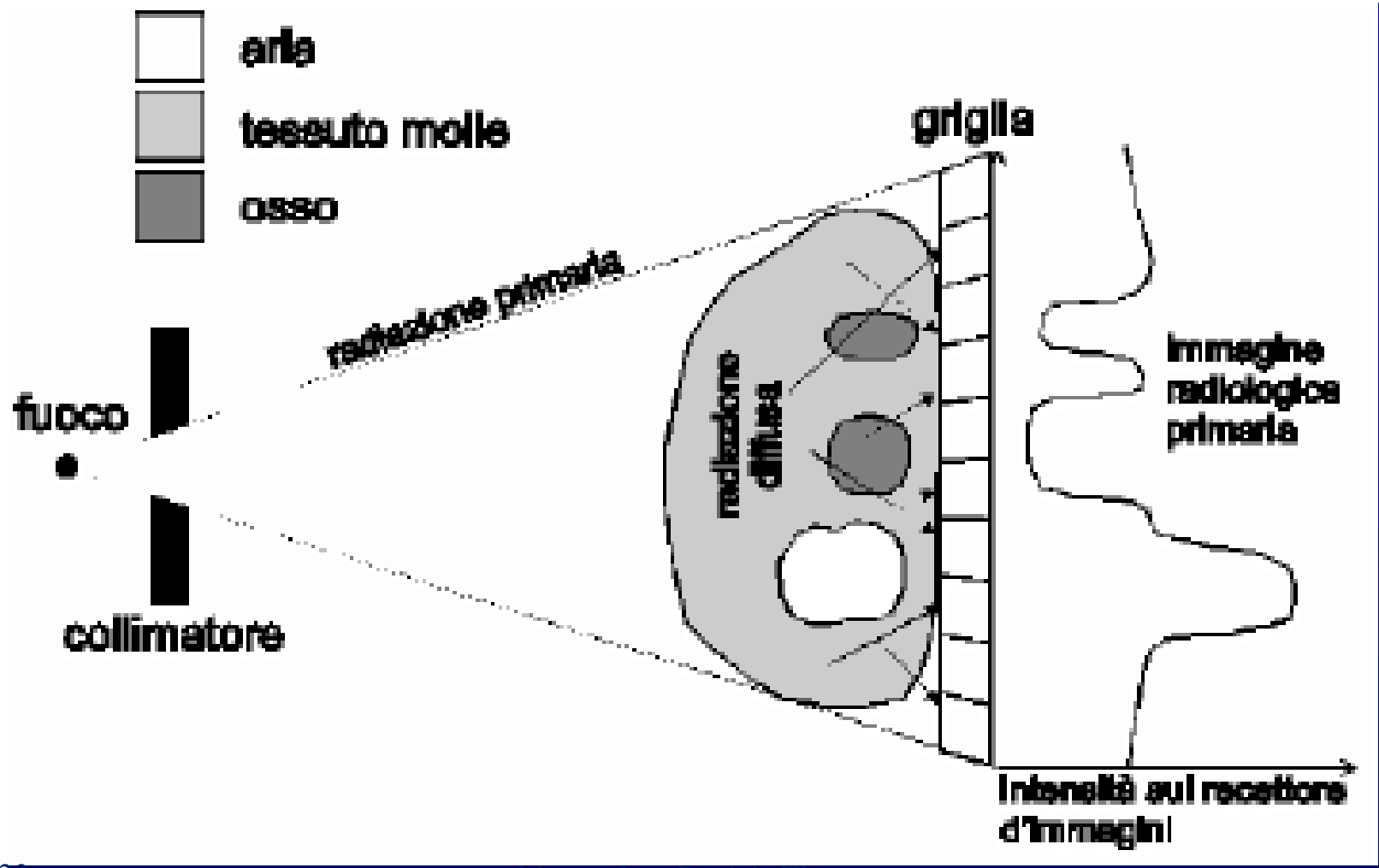
- una **SORGENTE** (esterna, interna)
- un **CAMPO** di **RADIAZIONE**;
- un **TARGET**;
- un **RIVELATORE**;
- un sistema di **acquisizione** e di **analisi** dell'immagine.

la scoperta dei raggi X aprì l'era della diagnostica per immagini

prima radiografia della storia !
Mano di Berta Roentgen



I vari tessuti umani (ossa, tessuti molli, ...) **attenuano in modo diverso i fotoni**.
La radiazione trasmessa presenta intensità diversa in dipendenza delle regioni del corpo attraversate.
Un sistema di raccolta delle immagini posto a valle del corpo permette di tradurre in immagine il contenuto di informazioni in esso presente.

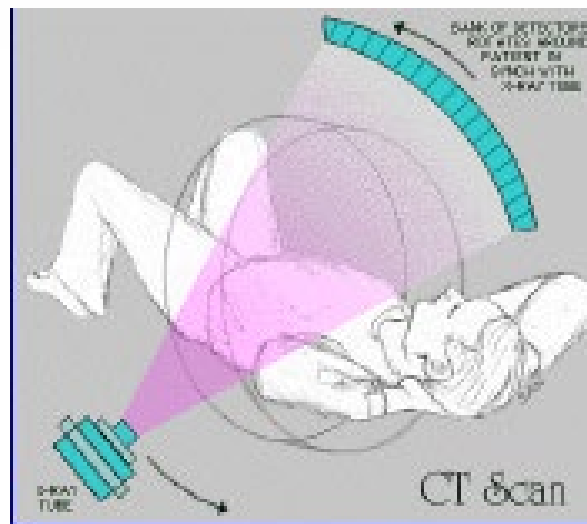
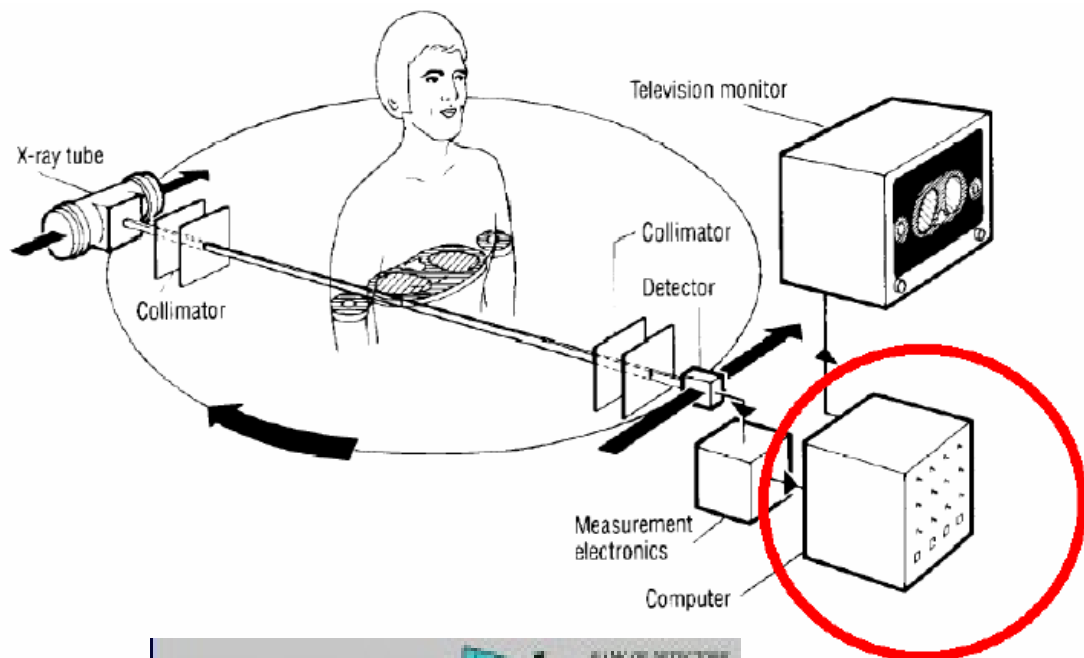


Principio di funzionamento della Tomografia Assiale Computerizzata – TAC

Una sorgente di raggi X ruota attorno al paziente in modo solidale ad una schiera di rivelatori.

In corrispondenza ad ogni posizione della sorgente (e conseguentemente della schiera di rivelatori) viene registrato un profilo di attenuazione ottenuto in seguito dell'attraversamento del corpo di un fascio sottile di raggi X da essa emesso.

L'elaborazione delle informazioni contenute in ogni profilo permette di ottenere un'immagine digitale in 2 dimensioni della sezione del paziente indagata.





Sorgenti interne



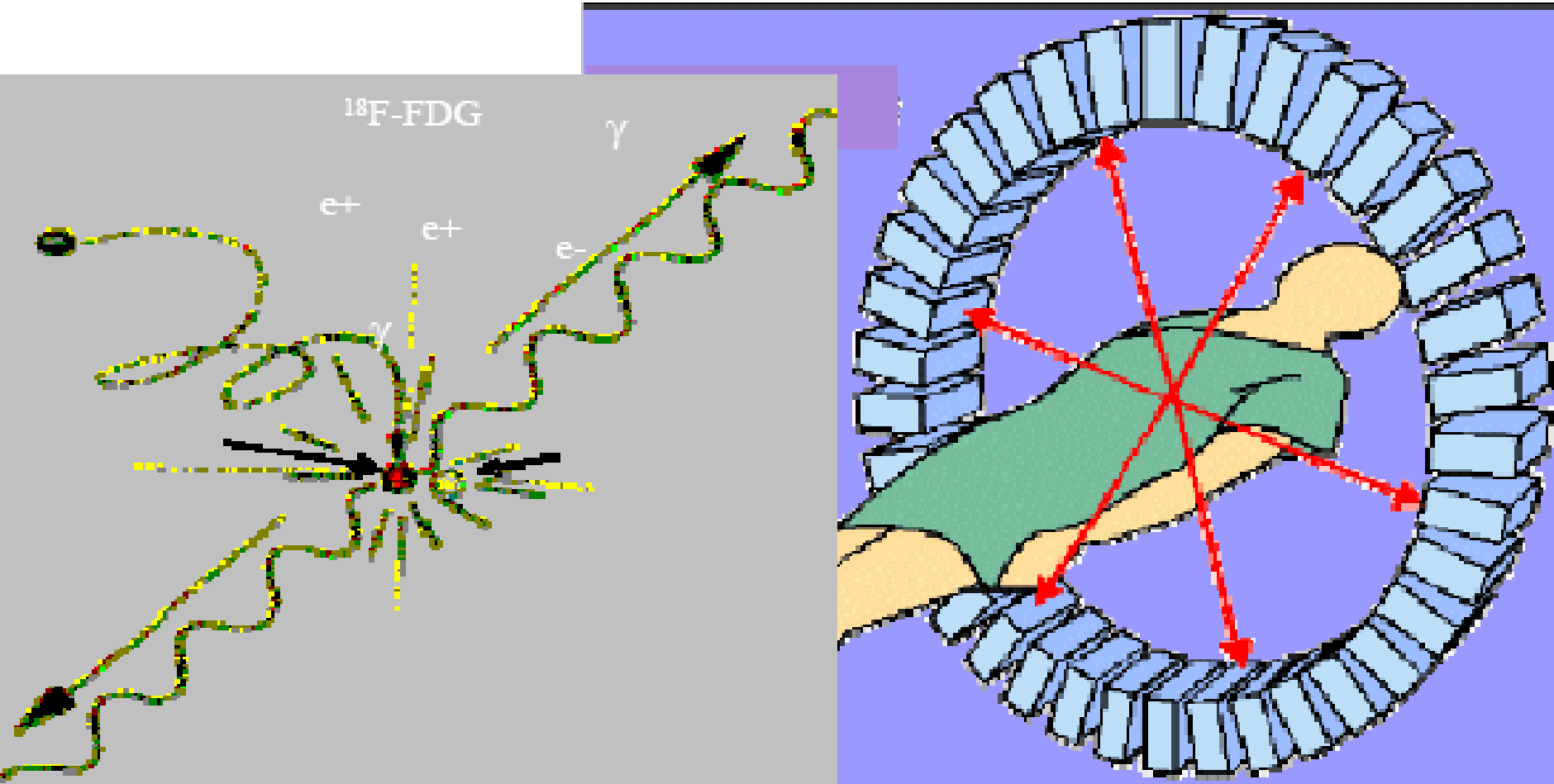
E' il paziente che emette le radiazioni gamma o X che vengono registrate da apposite apparecchiature

Si somministrano ai pazienti dei **composti marcati con radionuclidi** (un **radionuclide** + una **molecola**) chiamati **RADIOFARMACI** scelti opportunamente in modo che:

si **concentrino nell'organo** oggetto di studio o che permettano di **seguire nel tempo una particolare funzione biologica** ossia si comportino come traccianti di una particolare funzione metabolica (**biocinetica**).

La distribuzione nell'organismo del radiofarmaco dipende dalla costituzione chimico-fisica dello stesso, dalla via di somministrazione, dalla capacità di attraversare barriere biologiche, dalle condizioni metaboliche del paziente.

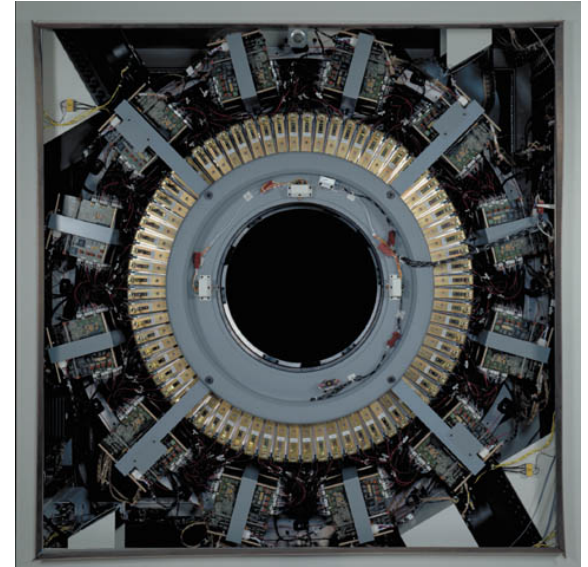
PET (Positron Emission Tomography)



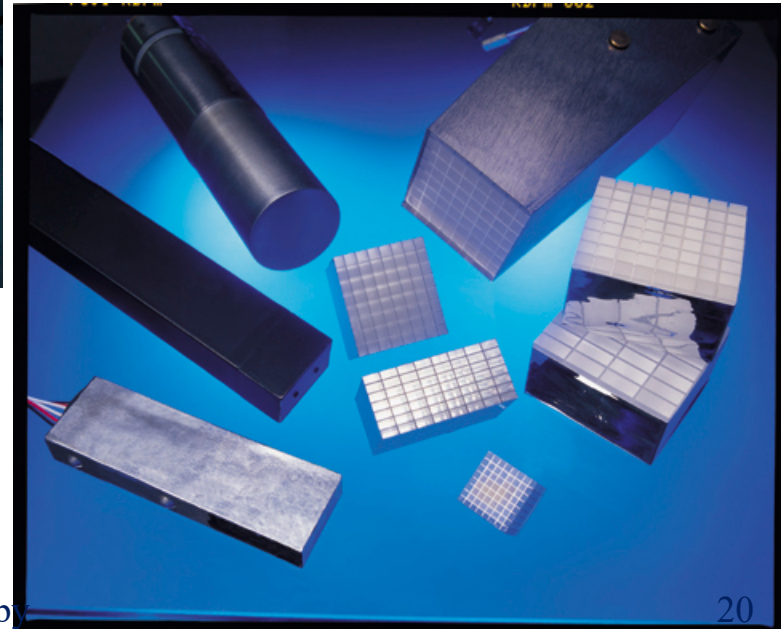
Si utilizzano radionuclidi emettitori di positroni che interagiscono con gli elettroni dell'organo del paziente.

Si ha l'emissione di due fotoni nati dall'annichilazione della coppia positrone-elettrone
I fotoni vengono rivelati simultaneamente da due rivelatori posti a 180°

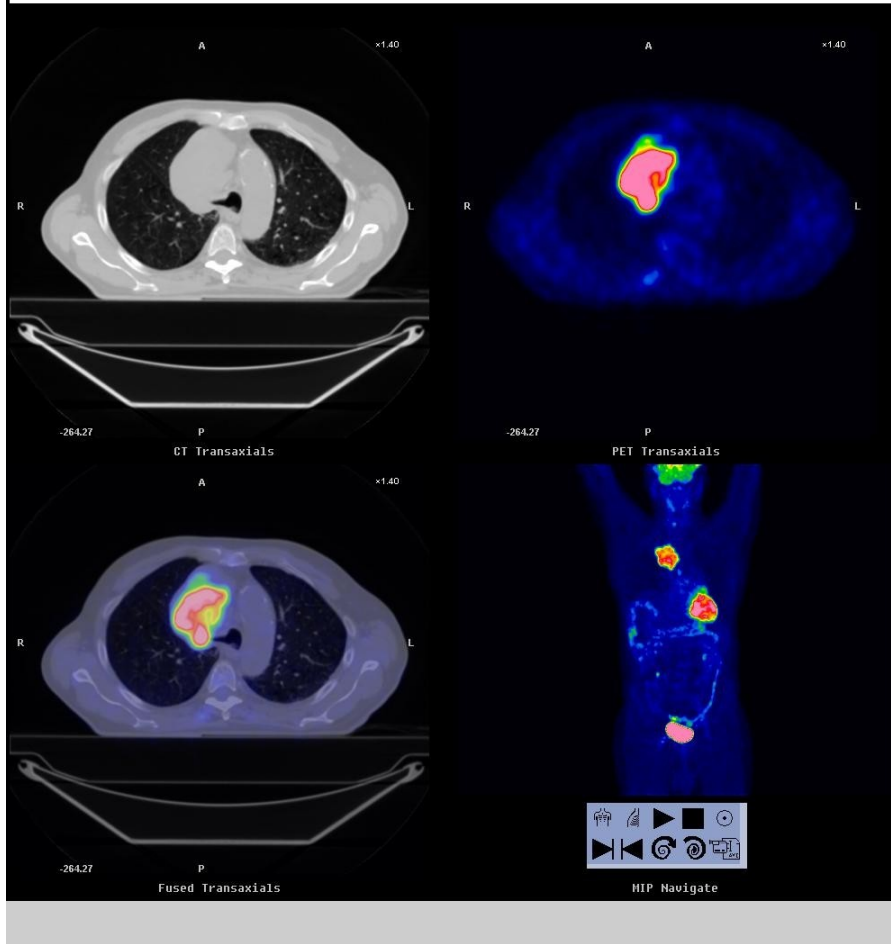
PET (Positron Emission Tomography)



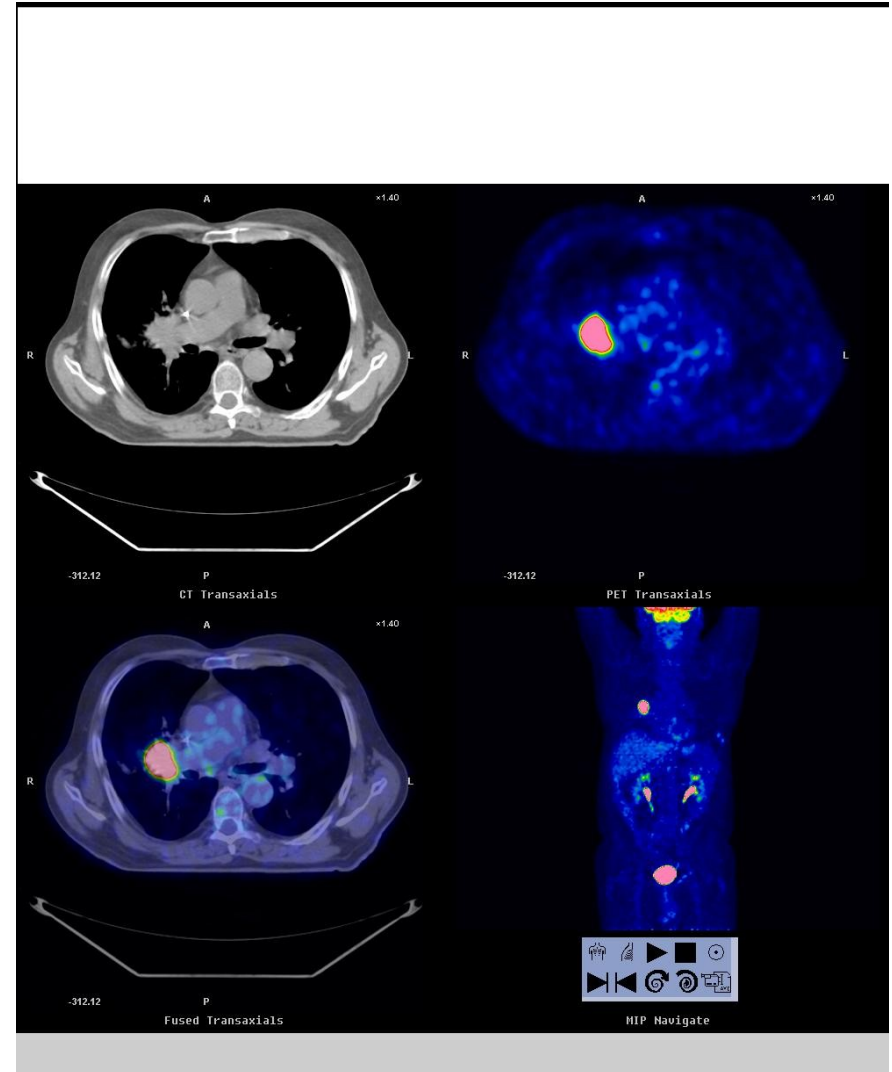
Immagini fornite gentilmente dall'Ospedale San Raffaele (MI)



TC + PET



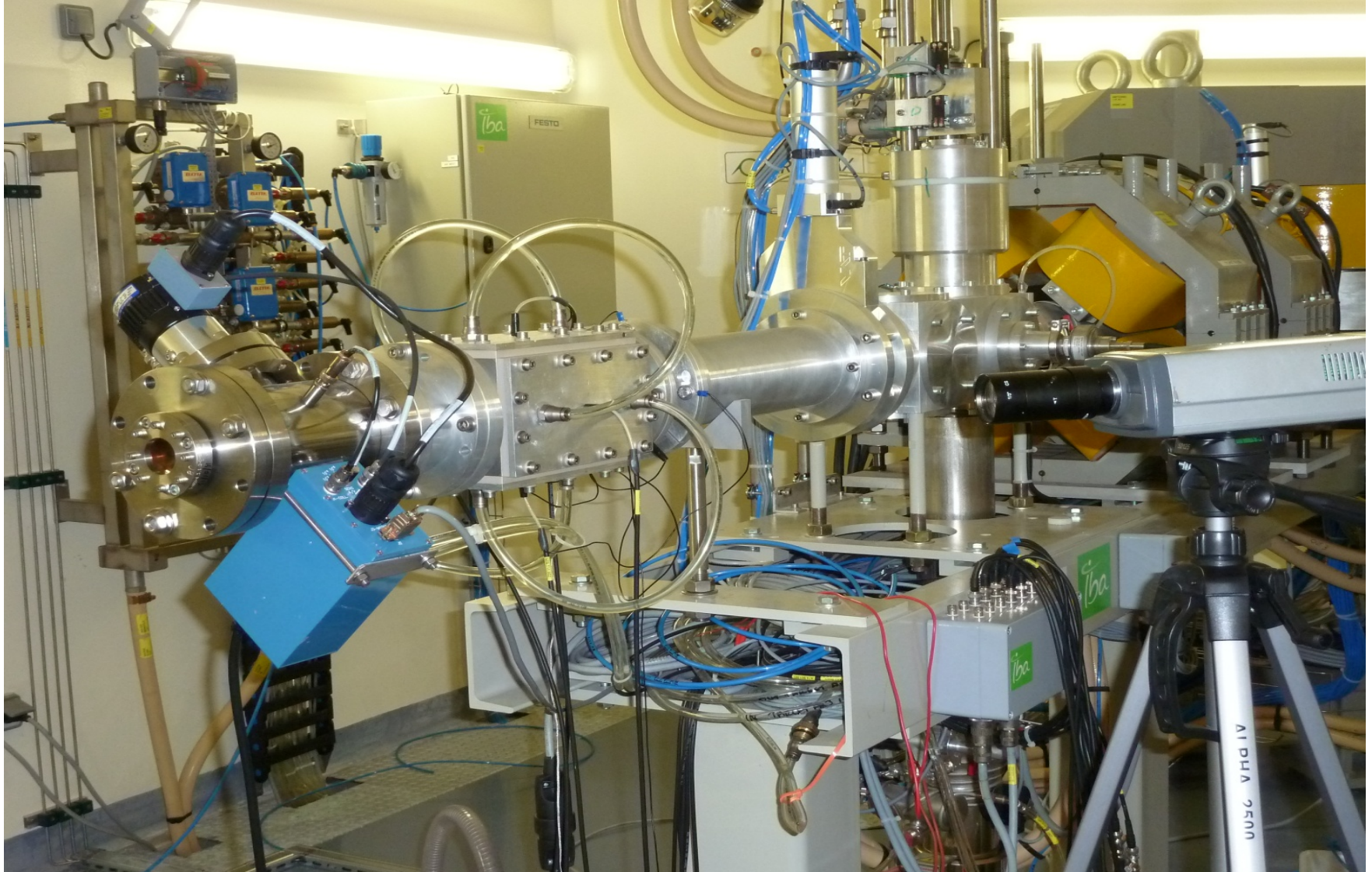
Immagini fornite gentilmente
dall'Ospedale San Raffaele (MI)



ARRONAX Cyclotron (Nantes)

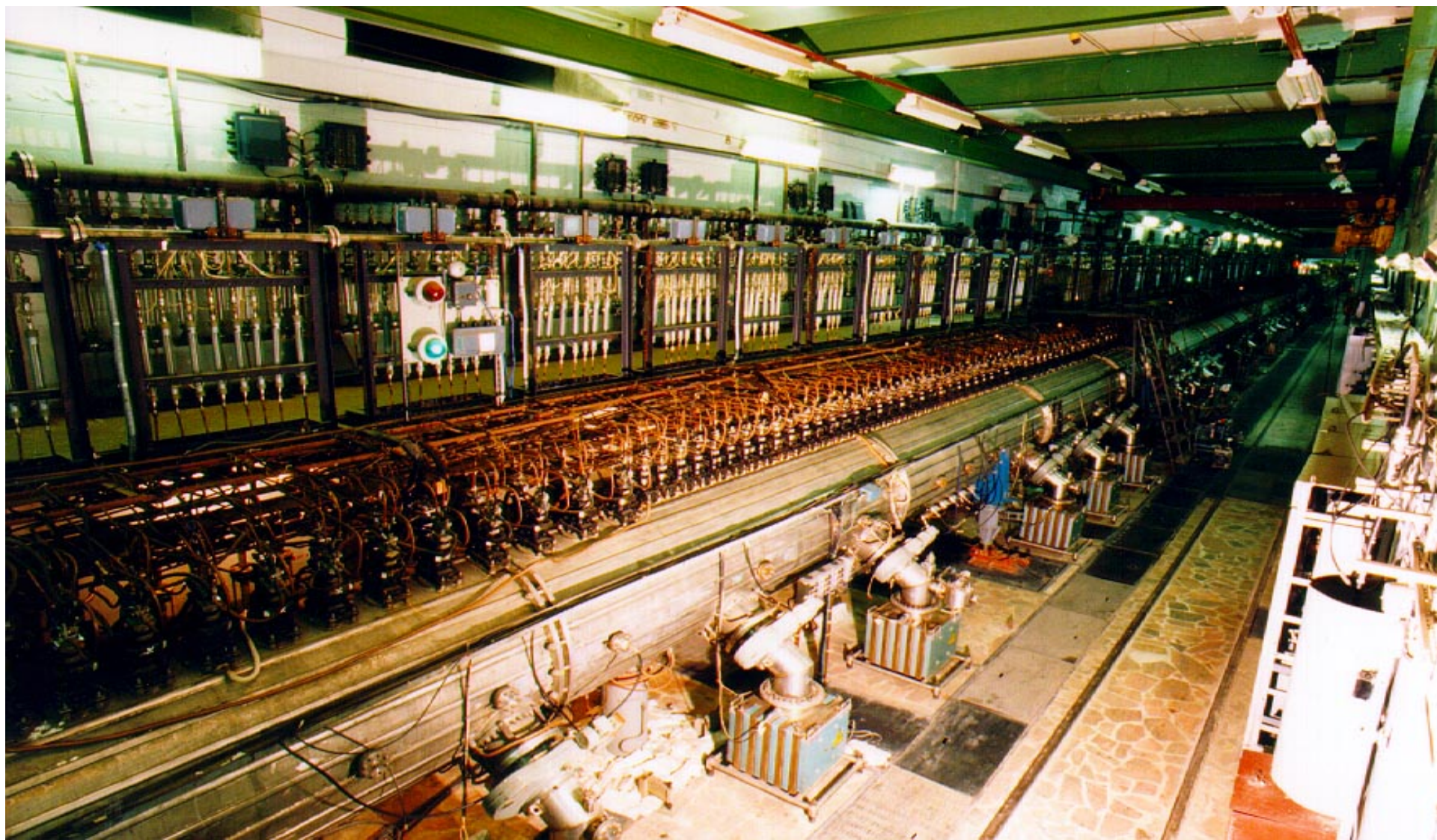
Beam particles

- ☢ Protons 35 – 70 MeV **up to 750 mA**
- ☢ Deuterons 15 – 35 MeV
- ☢ Alpha 70 MeV

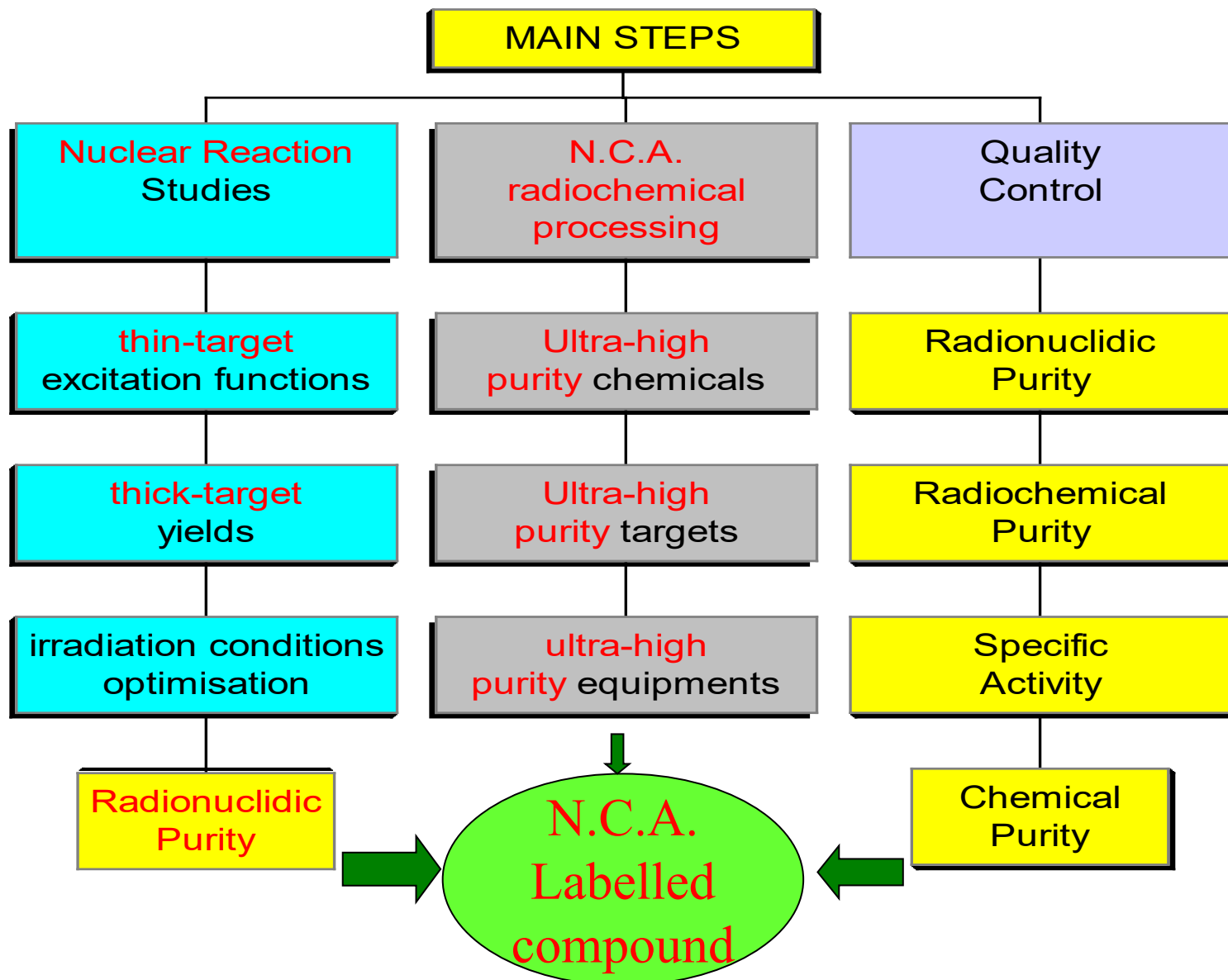


INR Linear Proton Accelerator

Troitsk, Moscow Region



Produzione di radionuclidi in forma **N.C.A.**



RADIONUCLIDI

Classici

Innovativi

Nuclide	T _{1/2}	Decadimento	Applicazione
F-18	109.77 m	β^+	PET
C-11	20.39 m	β^+	PET
N-13	10 m	β^+	PET
O-15	122.2 s	β^+	PET
Tc-99m	6.01 h	IT	SPECT

Nuclide	T _{1/2}	Decadimento	applicazione
Cu-64	12.7 h	β^+ , β^-	PET + Terapia
Ga-66	9.49 h	β^+	PET
I-124	4.176 d	EC, β^+	PET
Y-86	14.74 h	EC, β^+	PET
Sr-82/Rb-82	6.472 h	EC, β^+	PET

C-11, N-13, O-15 e F-18, **radionuclidi detti fisiologici** in quanto isotopi di elementi chimici costituenti la comune materia bio-organica. Essi vengono sostituiti ai relativi nuclidi stabili ottenendo un duplice vantaggio:

1. di marcare il tessuto interessato e
2. contemporaneamente di non modificare le altre caratteristiche chimiche e fisiche e quindi del metabolismo del paziente

A questi ne va aggiunto un numero elevato, tuttora in fase di studio o sperimentazione

RADIOTERAPIA

La Radioterapia impiega le radiazioni ionizzanti per produrre un effetto radiobiologico distruttivo nei tessuti tumorali.

Radioterapia metabolica

Brachiterapia

Boron Neutron Capture (BNCT)

Radioterapia con fasci esterni:

raggi gamma da sorgente di Cobalto, fotoni ed elettroni da acceleratori lineari, fasci di neutroni, fasci di particelle cariche attualmente protoni e ioni carbonio (adroni)

Radiazione Ionizzante cede energia al materiale attraversato.

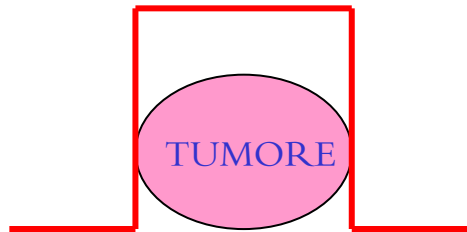
In particolare nei materiali biologici questo determina dei danni a strutture cellulari critiche (DNA) con conseguente morte cellulare.

Dose assorbita $D = \Delta E/m$ (Gy = J/kg)

E' il rapporto tra l'energia rilasciata dalle radiazioni ed assorbita dalla materia in un dato elemento di volume e la massa m di tale volume

Obiettivo principale della radioterapia è somministrare il massimo di dose al volume bersaglio (cellule tumorali) salvaguardando i tessuti sani circostanti

Andamento ideale della dose impartita ad un volume bersaglio:



DOSE MASSIMA

DOSE MINIMA

- impiego di radiazioni con elevato potere “distruttivo” nei confronti delle cellule tumorali → ELEVATA EFFICACIA BIOLOGICA

Radioterapia metabolica

Si somministrano ai pazienti dei radiofarmaci in modo tale che vengano accumulati nelle zone del corpo da sottoporre a terapia.

Tali radiofarmaci devono essere in grado di cedere “tutta” la loro energia all’interno della zona da trattare.

I radionuclidi impiegati sono diversi da quelli usati in diagnostica.

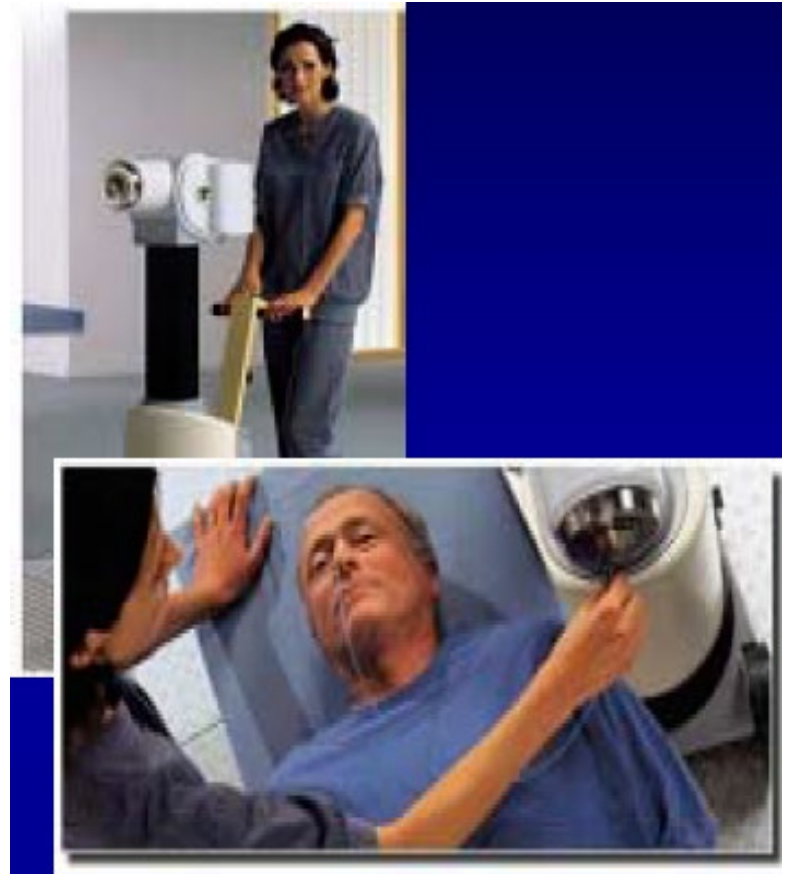
Il radionuclide ideale in terapia dovrebbe **non** avere **emissioni gamma** ma **solo emissioni di particelle beta** (per trattare tumori delle dimensioni del cm) o **radiazioni alfa** (per trattare micrometastasi delle dimensioni del μm).

Nuclide	$T_{1/2}$	Decadimento
I-123	13.27 h	Auger
In-111	2.8 d	Auger
At-211/ Po-211g	7.2 h	α
Re-186g	90.64 h	β -
Lu-177g	6.734 d	β -
Sm-153	46.27 h	β -

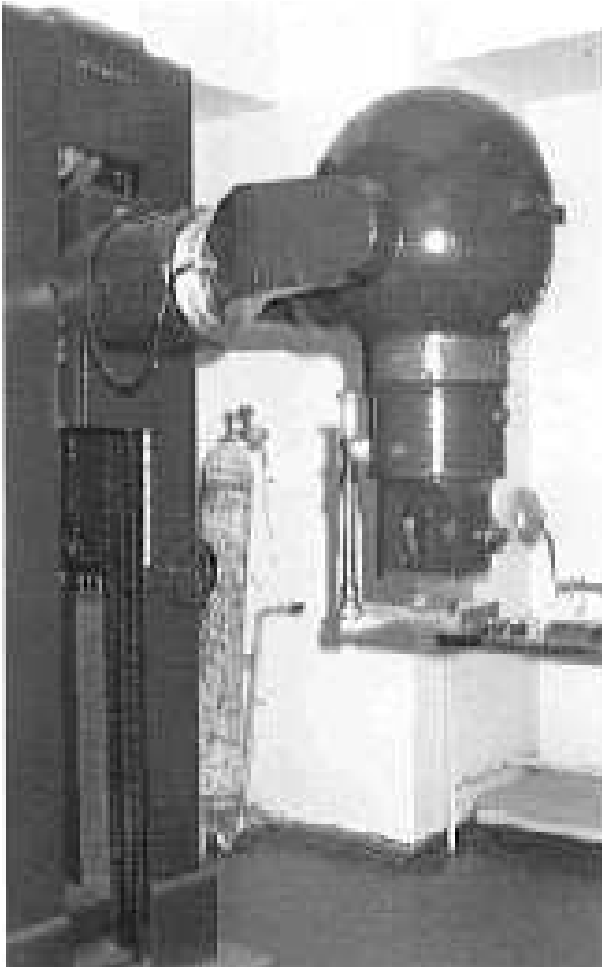
Brachiterapia

Impiega sorgenti radioattive sigillate di Cs-137, Ir-192, I-125, ... che vengono posizionate a contatto o all'interno di una lesione neoplastica.

E' indicata per il trattamento di tumori con estensione limitata e circoscritta, situati in regioni anatomiche facilmente accessibili



Radioterapia con fasci esterni, fotoni



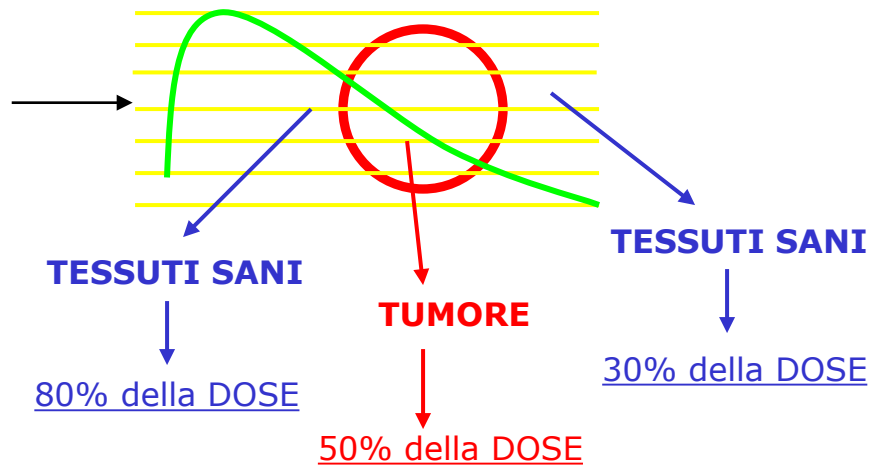
Anni '50-60
unità di telecobaltoterapia



Anni '60
Betatrone Siemens da 15 MV

Radioterapia con fasci esterni, fotoni

UN SOLO fascio terapeutico :



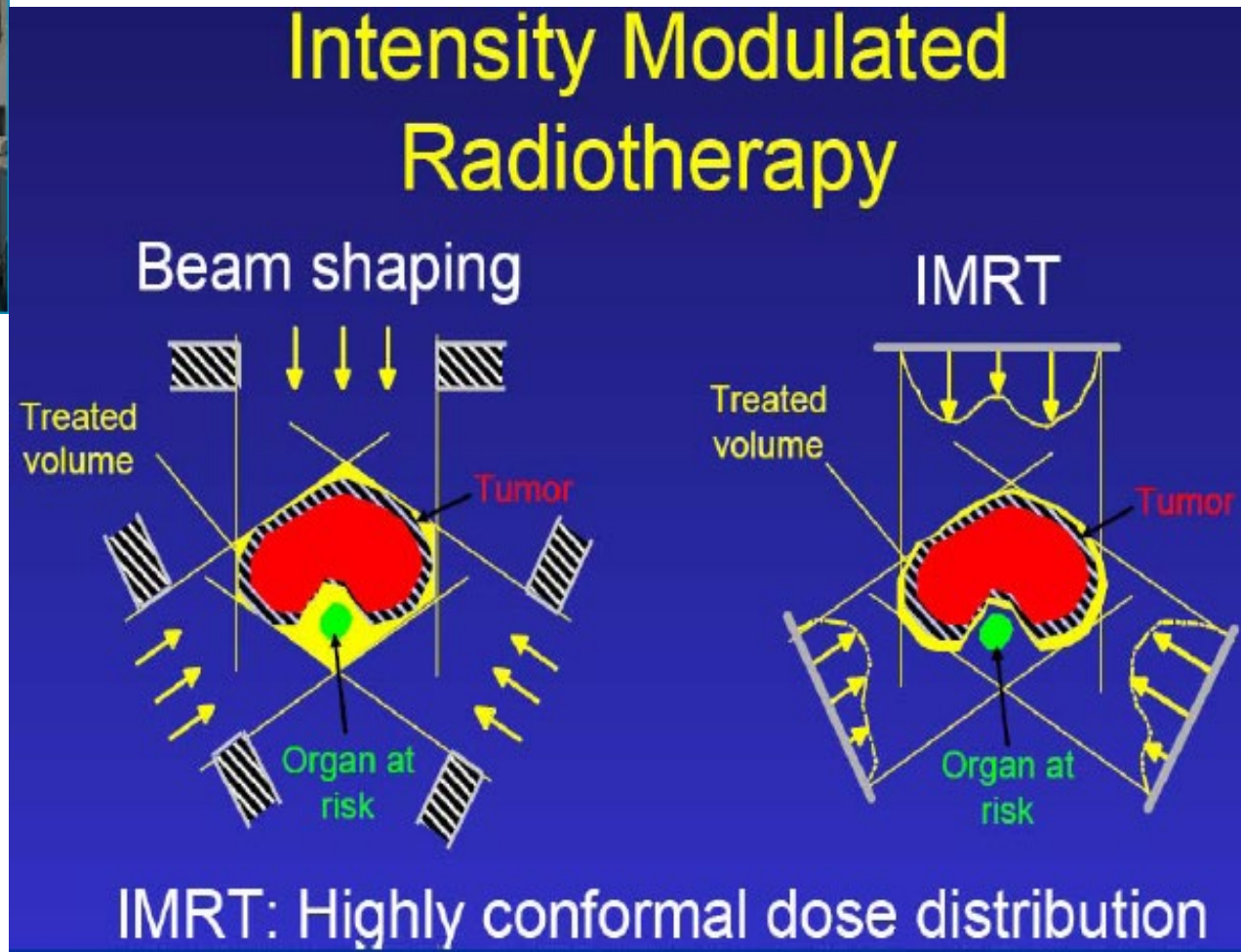
La caratteristica attenuazione di un fascio di fotoni nell'attraversare i materiali determina una distribuzione della dose sfavorevole soprattutto se il tumore si trova in profondità : la maggior parte della dose è assorbita dai tessuti sani !

Recenti sviluppi hanno portato all'utilizzo di piu' fasci contrapposti e all'impiego di tecniche di collimazione particolari in modo da minimizzare la dose nei tessuti sani, e di "conformare" al meglio la distribuzione della dose al volume tumorale (es: IMRT)

Radioterapia con fasci esterni, fotoni



LINAC



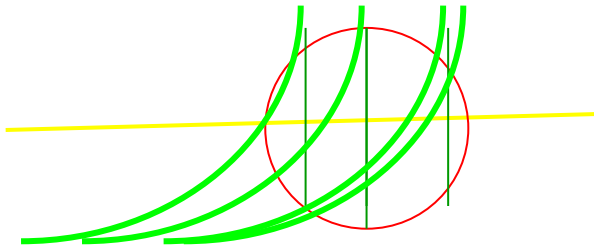
Radioterapia con fasci esterni, protoni e ioni pesanti (adroni)

Aspetti fisici :

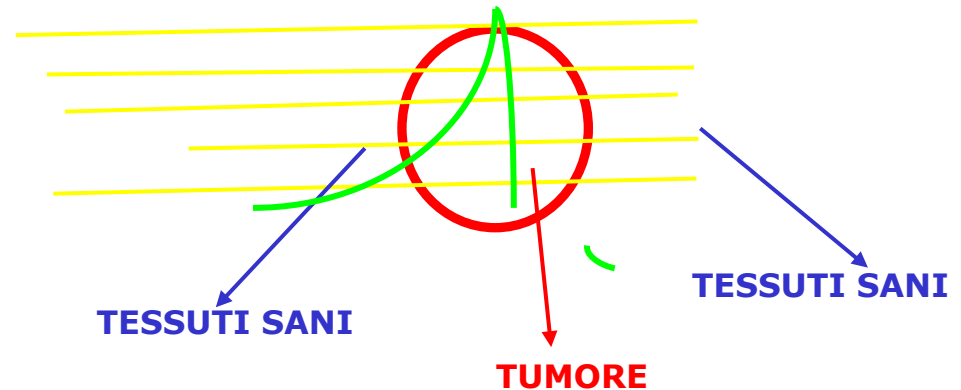
Le particelle cariche (protoni e ioni pesanti) perdono energia nei materiali attraversati in modo diverso dai fotoni:

il massimo rilascio di energia si ha alla fine del loro percorso

(picco di Bragg)



PICCO di BRAGG



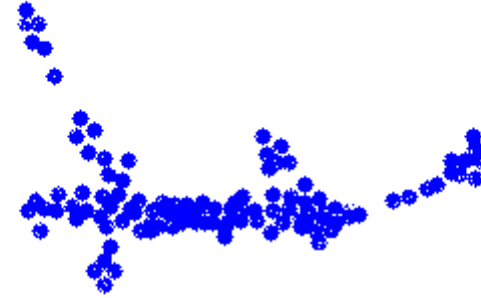
Si calcola l'energia dello ione in modo che il rilascio massimo avvenga nel volume tumorale, ma il picco di Bragg è troppo stretto per coprire tumori di dimensioni di qualche cm!

Si utilizzano pertanto particelle di diversa energia i cui picchi di Bragg coprano l'intero volume tumorale (Fascio a picco di Bragg allargato)

Radioterapia con fasci esterni, protoni e ioni pesanti (adroni)

Aspetti radiobiologici

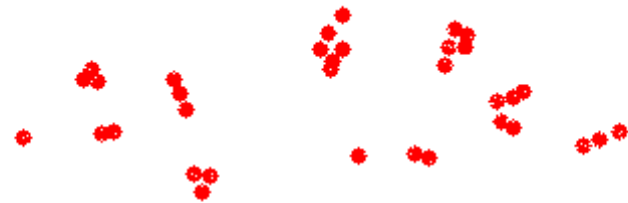
Ioni Carbonio alla fine del loro
percorso, creano **un'elevata
densità di ionizzazione**,
a differenza di quanto avviene
per i fotoni
e pertanto producono, **a parità di
dose un maggior danno biologico.**



Ionizzazioni
prodotte da uno
Ione carbonio

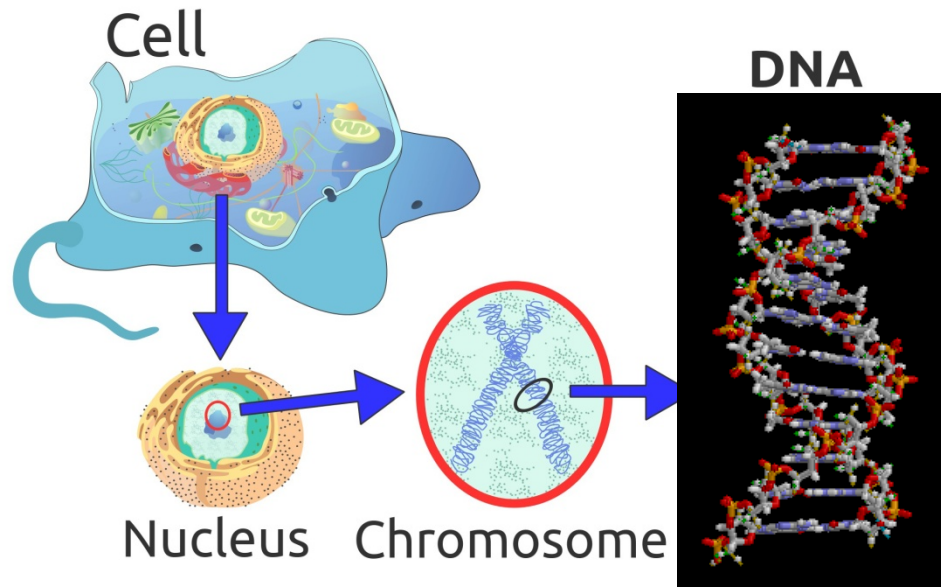
—
10 nm

Ionizzazioni
prodotte da un
fotone



—
1 μ m

Danno biologico prodotto dalle radiazioni ionizzanti



❖ **Il danno da radiazioni** si manifesta attraverso il danneggiamento del materiale genetico (**DNA**) nelle cellule del corpo.

❖ **I tipi di danni al DNA**

1. Singola rottura dell'elica
2. Doppia rottura dell'elica – riparazione praticamente non possibile

❖ **Tre possibili risultati**

1. Dopo il danneggiamento, le cellule vengono completamente riparate e continuano a funzionare normalmente.
2. Le cellule vengono riparate in modo improprio, continuano a convivere con mutazioni che potrebbero sviluppare un cancro in futuro

3. Morte cellulare

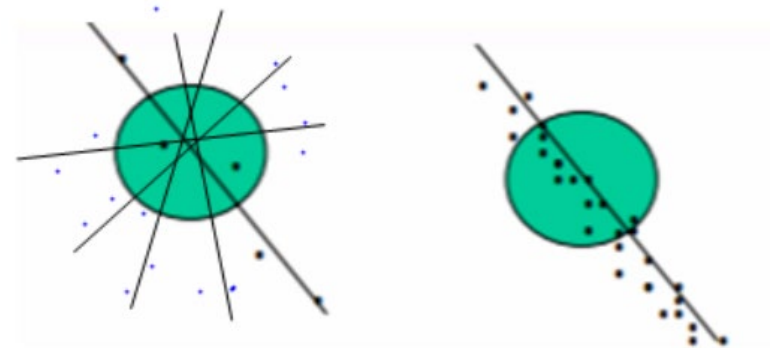
Due ragioni per prendere in considerazione la radioterapia con protoni e adroni:

1. I protoni e gli adroni sono in grado di produrre la doppia rottura dell'elica del DNA, portando alla morte la cellula.
2. Sono in grado di distruggere i tumori radioresistenti.

RBE - Relative Biological Effectiveness

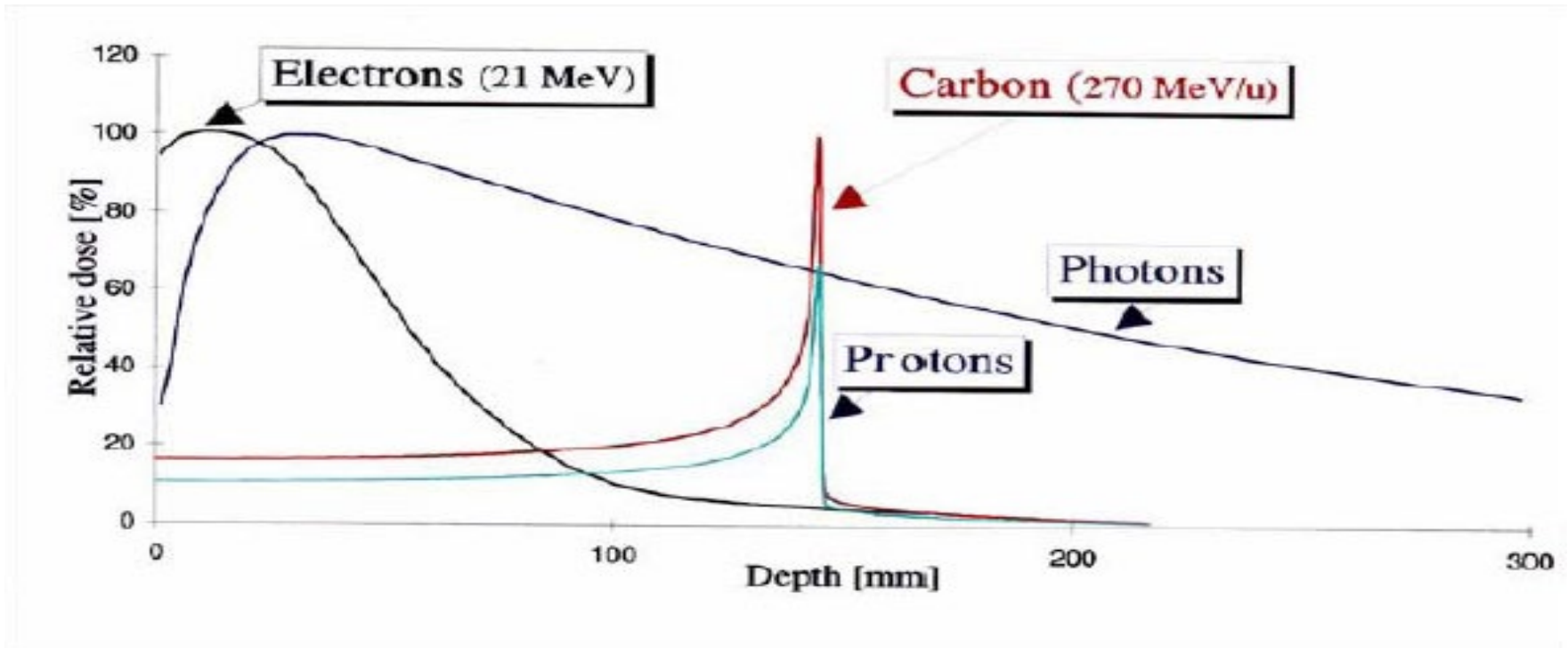
- Tipi di radiazioni rilasciano l'energia nei tessuti biologici in modi diversi, il che influisce sul danno cellulare.
- RBE – **effetto biologico relativo** è il rapporto tra la dose di una radiazione che produce un determinato effetto biologico e la dose di una radiazione di riferimento che produce lo stesso effetto biologico.

$$RBE = \frac{D}{D_X}$$



- La radiazione di riferimento (D_X) è di solito raggi X a 220 kVp o fotoni γ del ^{60}Co .
- RBE è un parametro importante per la stima del rischio derivante dall'esposizione a radiazioni ionizzanti (IR).
- Ci sono radiazioni che sono più densamente ionizzanti e che quindi producono danni più complessi al DNA della cellula e quindi danno luogo a un valore di RBE maggiore.

Adroterapia - protoni, ioni carbonio



Fotoni

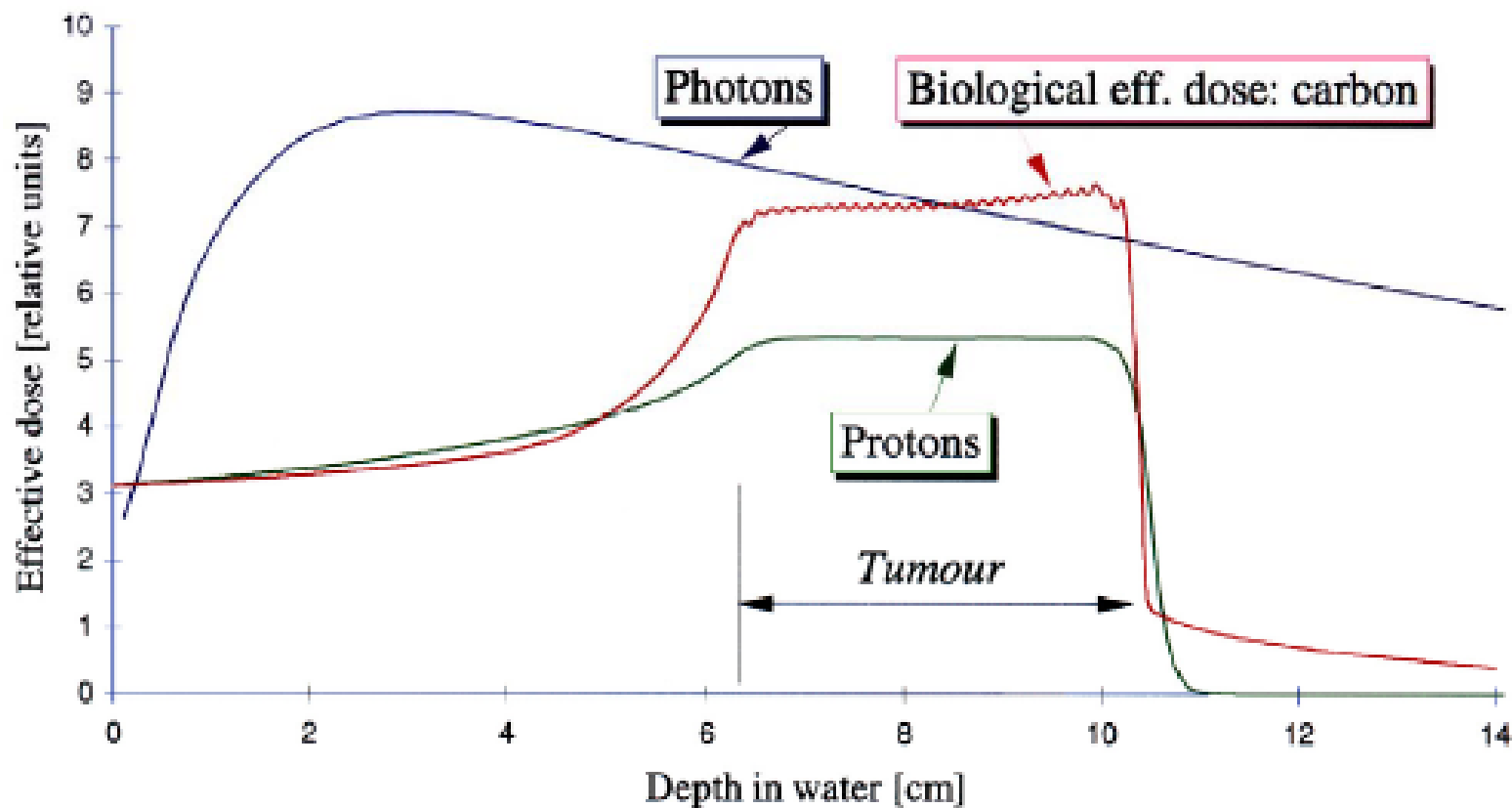
vs.

adroni

- Dose fisica alta vicino alla superficie
- Danno al DNA più facilmente riparabile
- Effetti biologici minori
- L'effetto NON è localizzato

- Dose massima al Picco di Bragg
- Danno al DNA non riparabile
- Effetti biologici alti
- L'effetto è localizzato

Adroterapia - protoni, ioni carbonio



Protoni e ioni carbonio

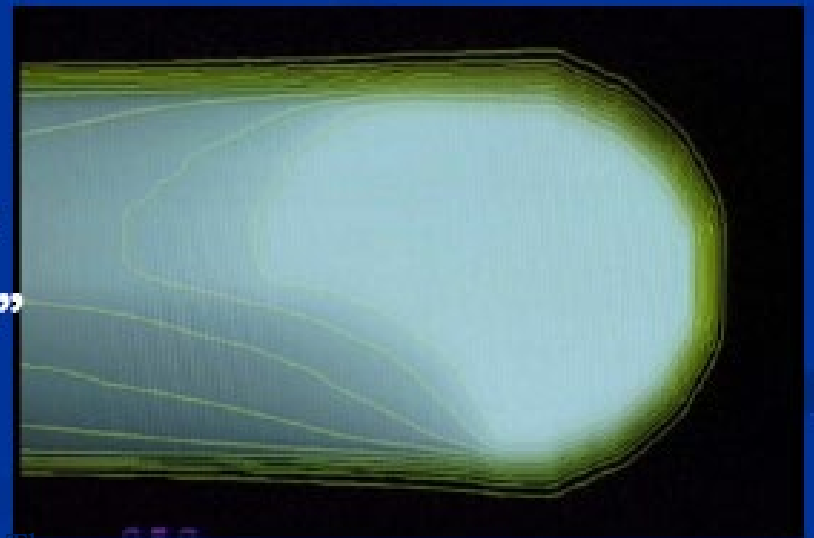
- Tumori posti ad una certa profondità
- Tumori in prossimità di organi critici
- Tumori pediatrici

In particolare gli **ioni carbonio** depositano nelle cellule una quantità di energia 24 volte maggiore rispetto ai protoni, provocando rotture multiple ravvicinate nella catena del DNA, non riparabili. Servono a trattare tumori radioresistenti.

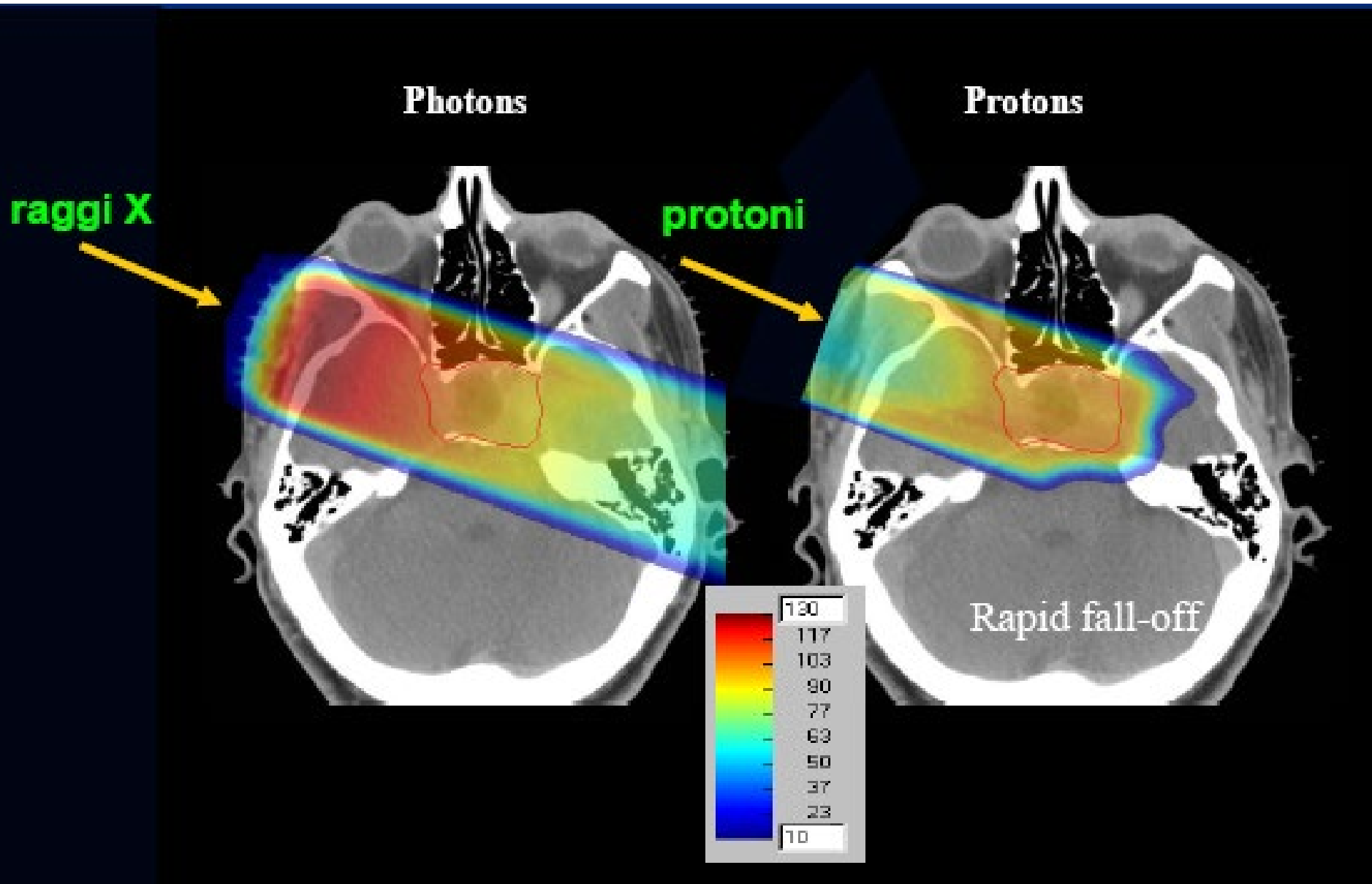
Adroni nella materia



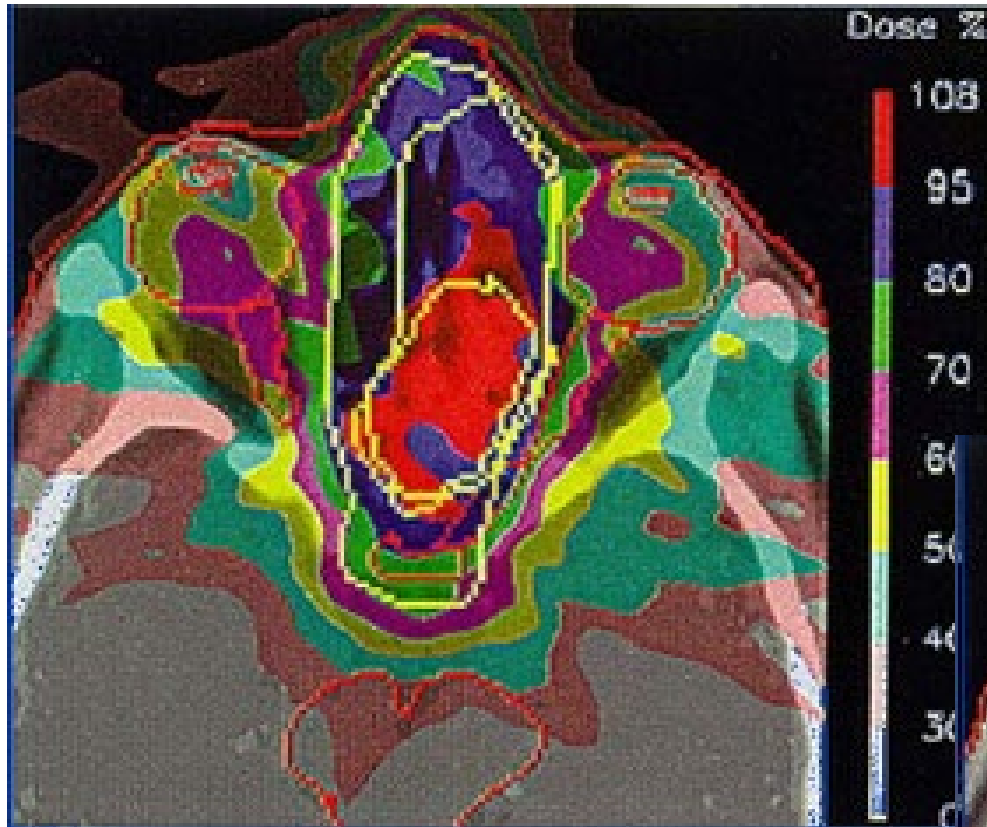
**Muovendo il fascetto si irradia
il bersaglio in modo “conforme”**



Trattamento con fotoni e adroni

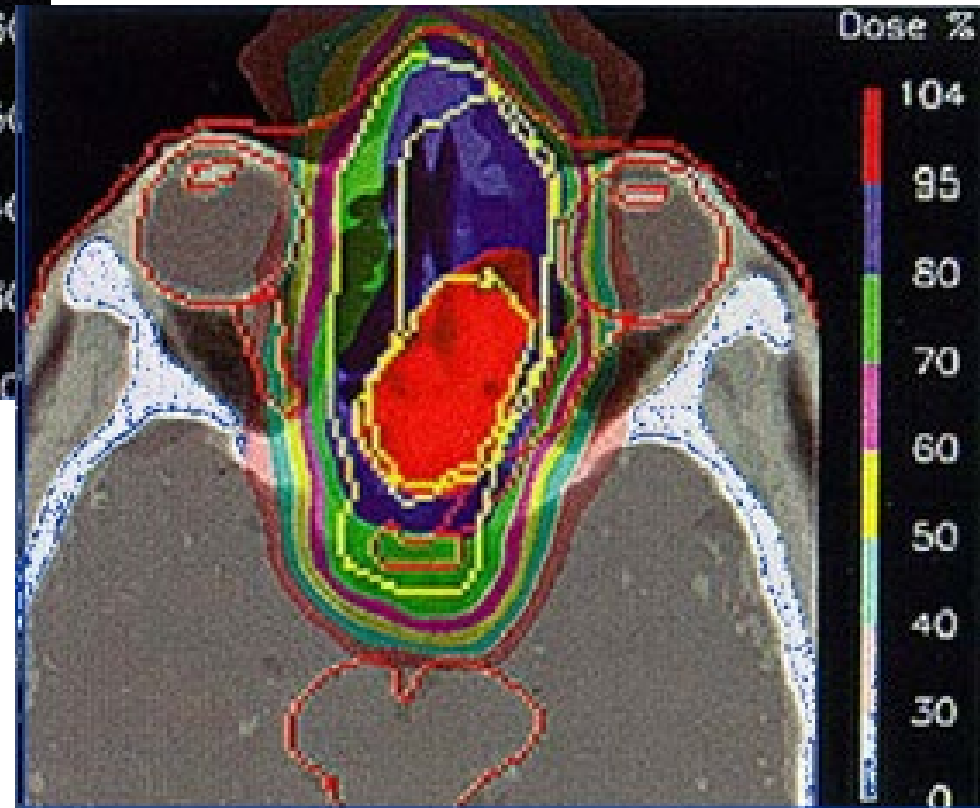


Trattamento con fotoni e adroni



↑
9 fasci di X

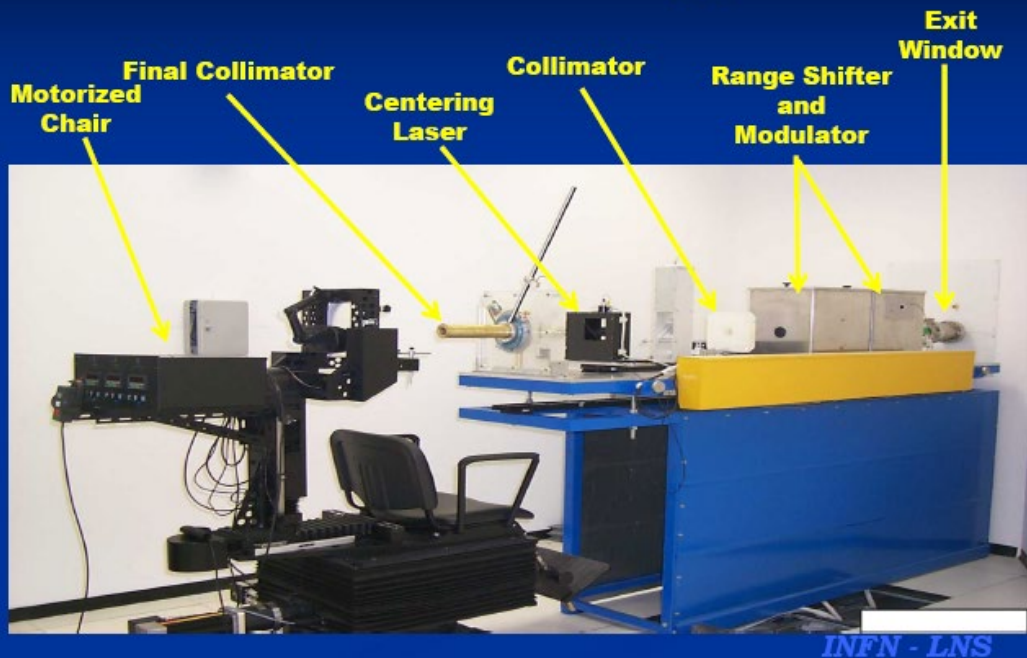
1 fascio di protoni



Produzione di un fascio di adroni



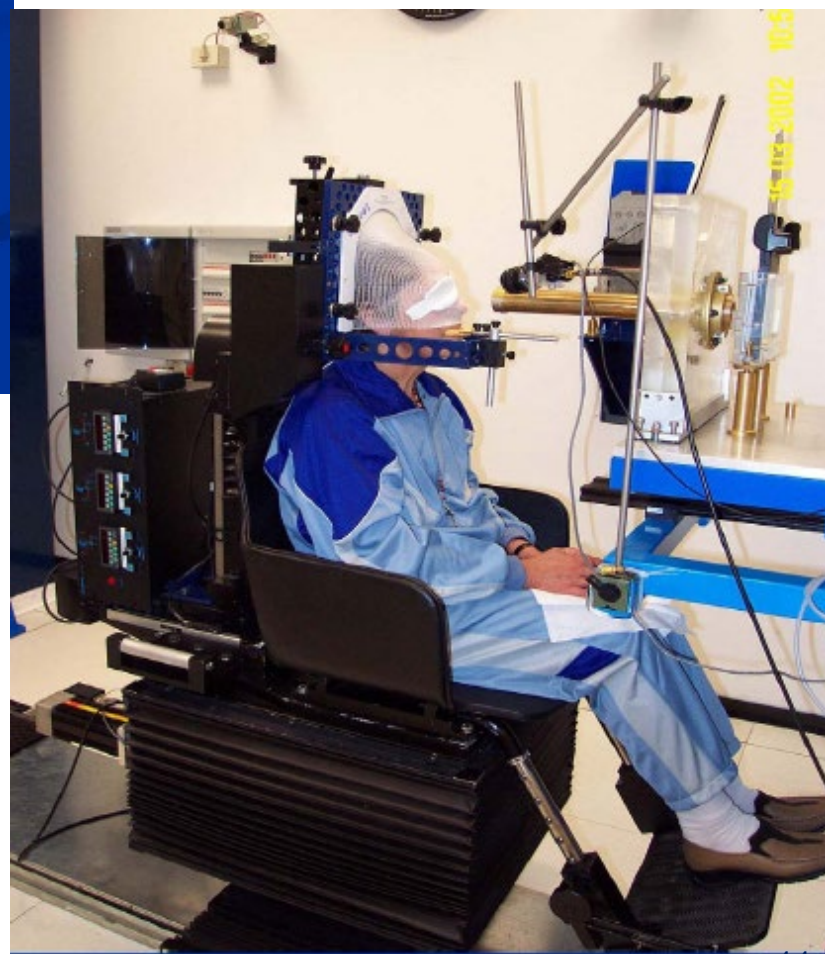
Proton Therapy Room



**Centro di AdroTerapia e
Applicazioni Nucleari
Avanzate
Catania**

Attualmente in Italia è attivo un centro per il trattamento dei tumori dell'occhio.

Si utilizzano protoni fino a 60 MeV

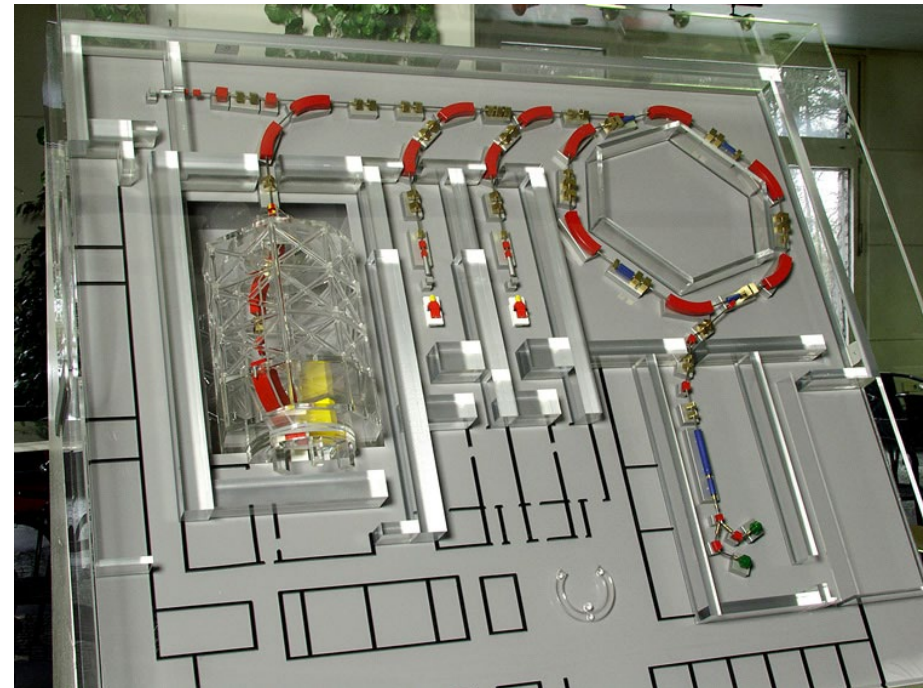


Per il trattamento di tumori profondi sono attivi in Europa:

PSI – Villigen, Svizzera
Ciclotrone (solo protoni – 72 MeV)

GSI – Germania **Progetto pilota**
(Sincrotrone solo ioni carbonio –
sino a 270 MeV/nucleone)

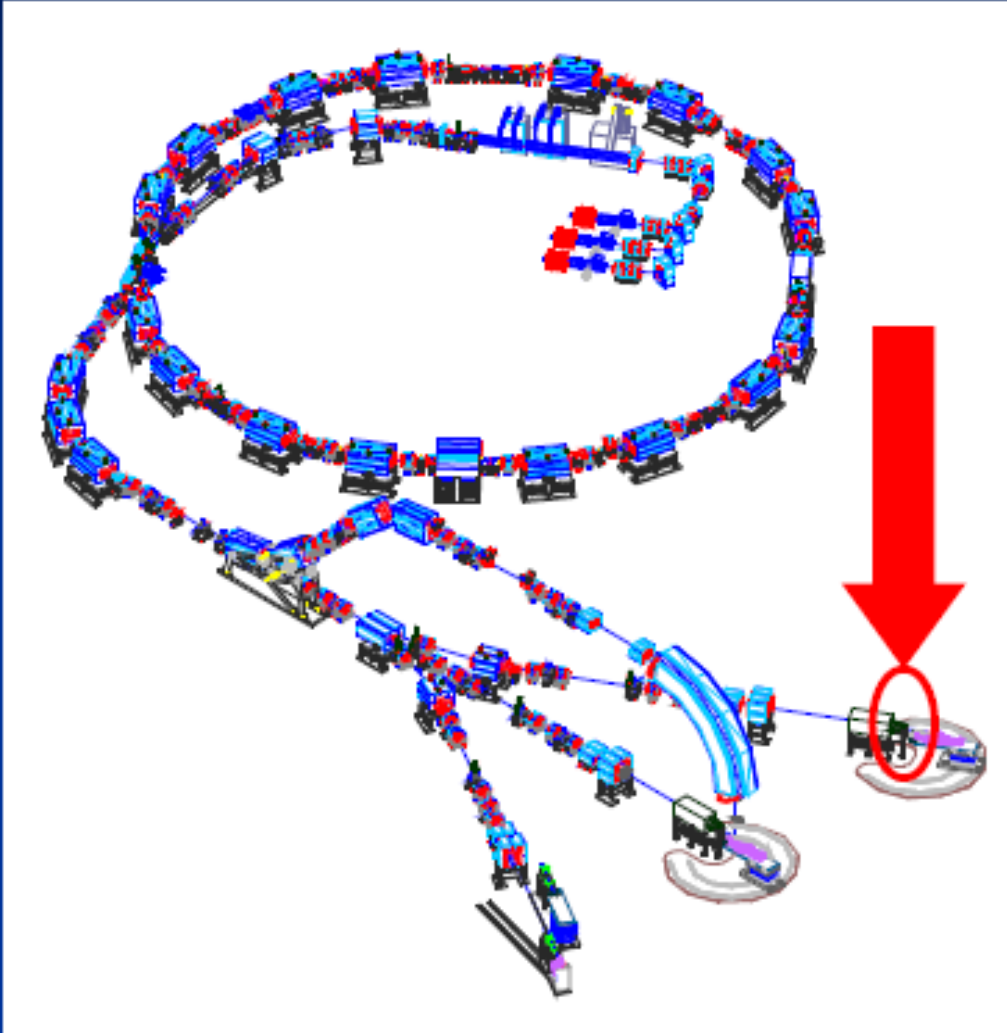
Entrato in funzione un centro
dedicato ad Heidelberg



Centro di Protonterapia di Trento



Il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica – CNAO a Pavia



Protoni : 60 – 250 MeV
Ioni carbonio : 120 – 400 MeV/u

Sistema ATTIVO
di distribuzione di dose

Dimensioni fascio :
4-10 mm (FWHM)

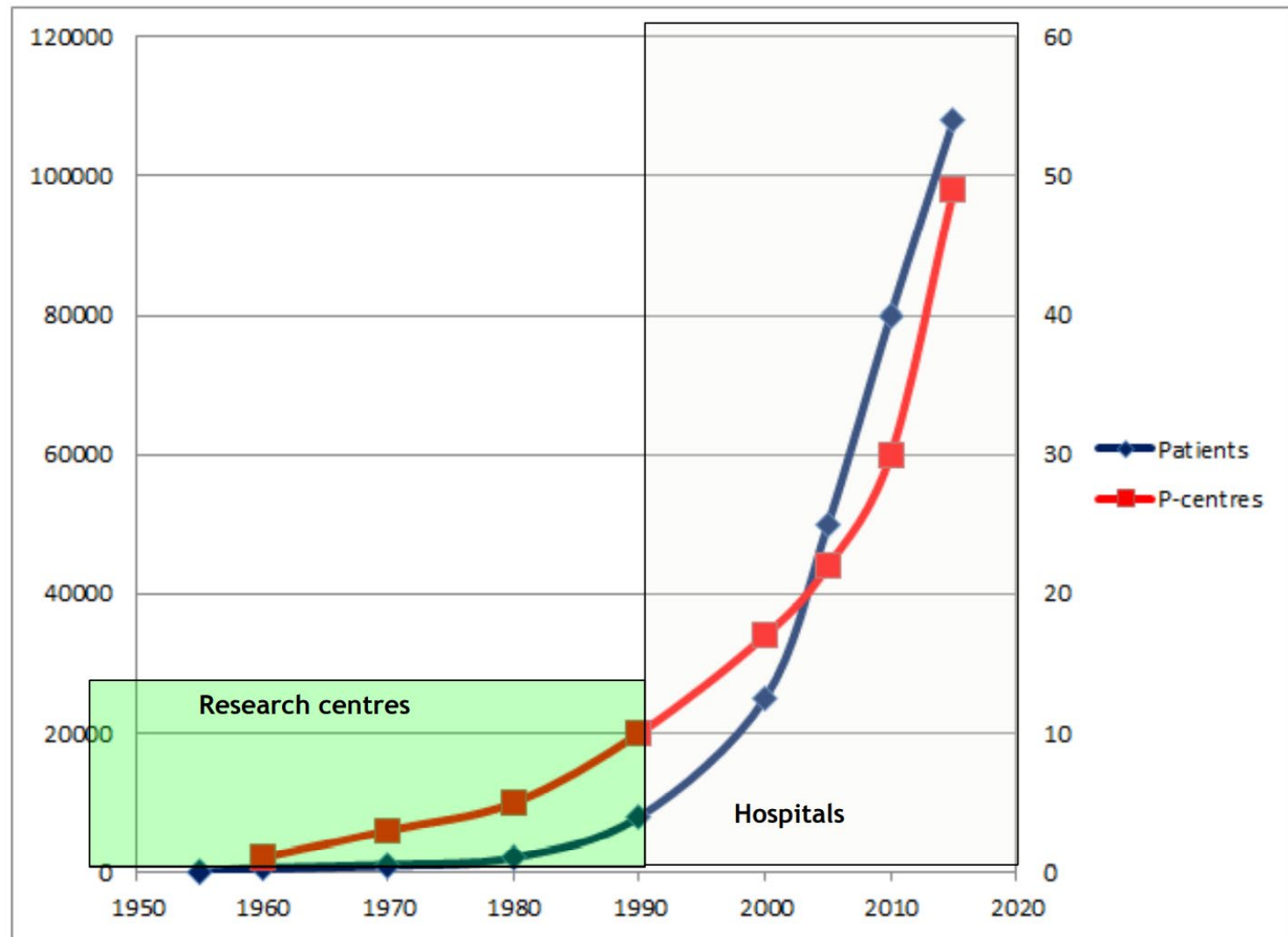
Dimensioni CAMPO :
20 x 20 cm²

3 sale di trattamento :
3 linee orizzontali
1 linea verticale

Facilities in operation in Europe 2002



[Data from www.ptcog.ch]



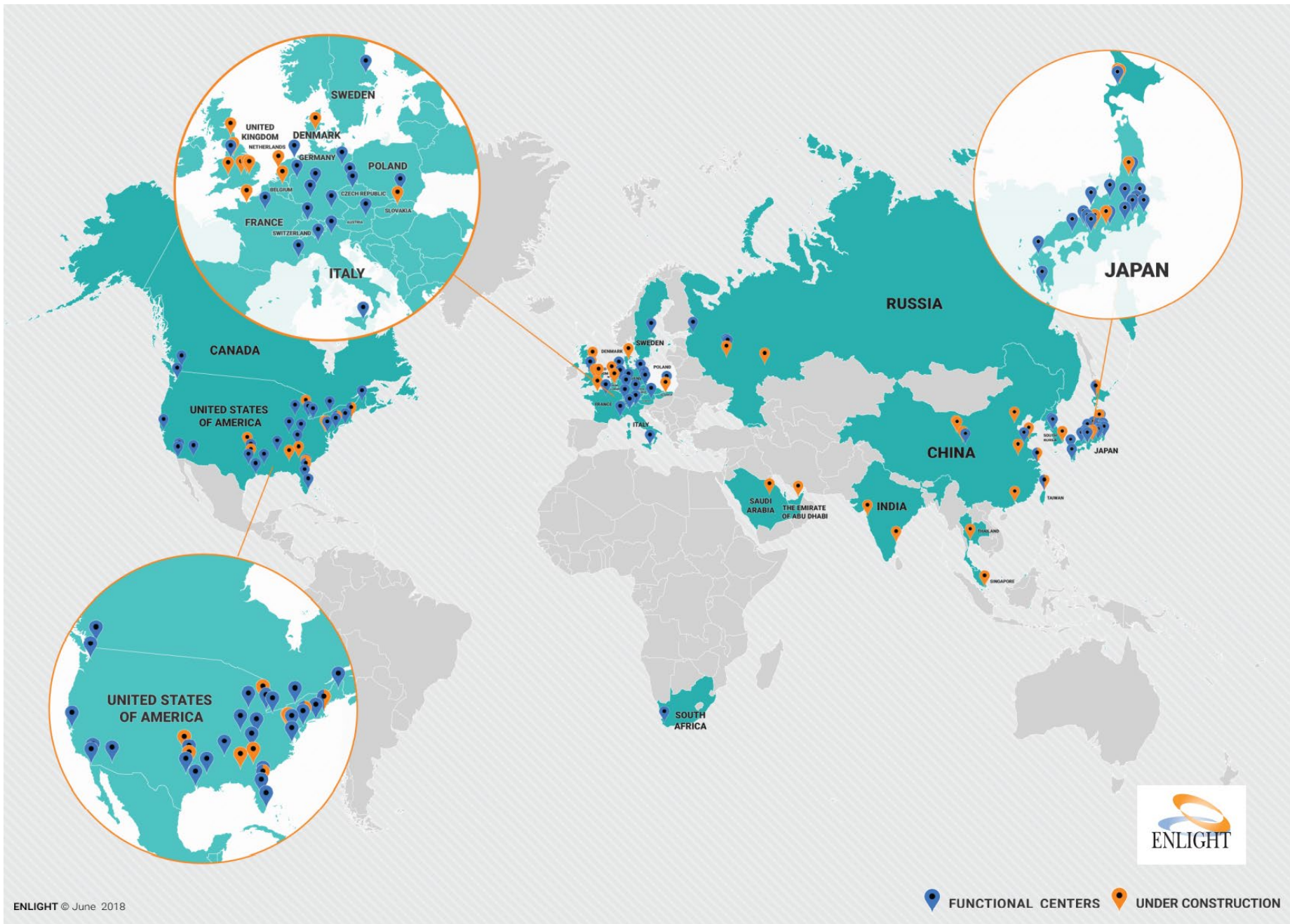
Facilities in operation in Europe 2020



-  Proton centres
-  C-ion centres



Created with mapchart.net ©



Conclusioni

La Fisica applicata in campo medico è una branca della Fisica in grande crescita

Le conoscenze della fisica di base e le tecnologie sviluppate in campi apparentemente molto distanti hanno determinato la nascita e lo sviluppo di tecniche che sono entrate diffusamente e in modo irrinunciabile al servizio della salute dell'uomo.

Questa disciplina richiede giovani con una ottima conoscenza della Fisica e grande interesse per i suoi legami con le Scienze della Vita

Ringrazio per la Vostra
attenzione!