

ALMA MATER STUDIORUM · UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

Scuola di Scienze
Dipartimento di Fisica e Astronomia
Corso di Laurea in Fisica

**La teragnostica:
una nuova frontiera della medicina**

Relatore:
Dott. Roberto Spighi

Correlatore:
Dott. Giacomo Ubaldi

Presentata da:
Letizia Frassinetti

Anno Accademico 2022/2023

Sommario

Questo documento si immerge in un'approfondita esplorazione della teragnostica, una fusione tra terapia e diagnostica svolte in contemporanea, un innovativo approccio che riesce ad offrire trattamenti sempre più personalizzati e all'avanguardia. Mediante l'analisi delle terapie oncologiche con radiazioni ionizzanti, vengono descritte le opzioni terapeutiche esistenti con particolare attenzione all'evoluzione dell'adroterapia. I parametri fisici e gli effetti biologici delle radiazioni sono esaminati in modo approfondito, così come l'interazione tra radiazione e materia. Nel contesto della teragnostica, il focus si sposta sui radiofarmaci e sulla loro rilevanza nella Tomografia ad Emissione di Positroni (PET), nonché sull'uso delle nanoparticelle e sull'ipertermia. Questi elementi sottolineano l'approccio altamente personalizzato e mirato di questa metodologia. Infine, il progetto INSIDE viene esaminato dettagliatamente, analizzando il sistema PET in-beam e delle simulazioni coinvolgenti fasci di protoni e ioni al carbonio, fondamentali per le applicazioni pratiche su pazienti reali. In conclusione, questo documento rappresenta un'immersione profonda nel mondo della teragnostica e nel suo impatto rivoluzionario sulla medicina moderna; offre un'analisi dettagliata delle componenti chiave dell'approccio teragnostico, delineando come questa metodologia stia ridefinendo il panorama delle terapie mediche.

Indice

Introduzione	3
Capitolo 1 Terapie oncologiche e radiazioni ionizzanti	5
1.1 Patologie tumorali – Terapie oncologiche esistenti.....	5
1.2 Evoluzione dell’adroterapia dal 1946 ad oggi.....	6
1.2.1 Centri di adroterapia in Italia.....	7
1.3 Parametri fisici ed effetti biologici della radiazione.....	9
1.3.1 Dose assorbita.....	11
1.3.2 Sopravvivenza cellulare.....	12
1.3.3 Linear Energy Transfer.....	12
1.3.4 Relative Biological Effectiveness.....	13
1.3.5 Oxygen Enhancement Ratio	14
1.4 Interazione della radiazione e delle particelle con la materia.....	16
1.4.1 La sezione d’urto.....	16
1.4.2 Interazioni fotoni – materia	17
1.4.3 Interazioni particelle cariche – materia.....	20
1.4.4 Frammentazione nucleare.....	27
1.5 Terapie oncologiche con radiazioni EM e particelle cariche.....	30
1.5.1 Radioterapia.....	30
1.5.2 Electron Beam Therapy.....	32
1.5.3 Boron Neutron Capture Therapy.....	32
1.5.4 Adroterapia.....	34
Capitolo 2 La teragnostica: un approccio mirato tra terapia e diagnosi	39
2.1 La nascita della teragnostica.....	39
2.1.1 Le fasi della teragnostica.....	39
2.2 I radiofarmaci.....	40
2.2.1 Caratteristiche dei radiofarmaci.....	40
2.2.2 Impiego diagnostico e terapeutico dei radionuclidi.....	41
2.2.3 Radionuclidi emettitori di positroni.....	42
2.2.4 Metodi di produzione dei radionuclidi per PET.....	43
2.2.5 Le terapie con radiofarmaci: la RLT.....	44
2.2.6 La RLT nel carcinoma prostatico.....	44
2.2.7 La teragnostica per il trattamento dei tumori neuroendocrini.....	45
2.3 La Tomografia ad Emissione di Positroni (PET).....	45
2.3.1 Principi di funzionamento della PET.....	46
2.3.2 Le basi fisiche della PET.....	47
2.3.3 La strumentazione del sistema PET.....	48
2.3.4 La PET nella terapia con particelle cariche.....	53
2.4 Le nanoparticelle.....	54
2.4.1 Composizione delle nanoparticelle	54

2.4.2	Nanoparticelle come agente di contrasto	55
2.4.3	Drug delivery	56
2.4.4	Ipertermia	58
2.4.5	Risposta biologica al trattamento ipertermico	60
2.5	Tossicità delle nanoparticelle	61
2.5.1	I fattori di tossicità delle nanoparticelle	61
Capitolo 3	The INSIDE project: una realtà tutta italiana	63
3.1	Il sistema PET in-beam INSIDE	63
3.1.1	Configurazione sperimentale del PET in-beam INSIDE	64
3.1.2	Simulazione con fasci di protoni: il software FLUKA	65
3.1.3	Confronto dell'attività	66
3.2	Simulazione con fasci di ioni al carbonio	68
3.2.1	Apparato sperimentale	69
3.2.2	La simulazione	70
3.2.3	Ricostruzione e analisi degli eventi	71
3.2.4	Selezione degli eventi	72
3.2.5	Ricostruzione della traccia dei protoni	72
3.2.6	Studio del profilo di emissione dei protoni e posizione del picco di Bragg	73
3.2.7	Correzione dell'attenuazione per un fantoccio omogeneo	74
3.2.8	Correzione dell'attenuazione per un fantoccio non omogeneo	74
3.3	Risultati della simulazione	75
3.3.1	Prestazioni previste del rivelatore	75
3.3.2	Utilizzo del profiler di dose: un esempio	76
3.3.3	Discussione dei risultati ottenuti	79
3.3.4	Considerazioni finali sulla simulazione	79
3.4	Dalle simulazioni alle applicazioni nella realtà	80
3.4.1	Dati dei pazienti	80
3.4.2	Dati sperimentali	81
3.4.3	Analisi delle immagini PET e definizione delle mappe di conformità	81
3.4.4	Risultati	83
3.4.5	Considerazioni finali	86
	Conclusione	87
	Bibliografia	89

Introduzione

Nel panorama medico-scientifico contemporaneo, la teragnostica, un binomio tra terapia e diagnosi svolte in modo simultaneo, rappresenta un approccio all'avanguardia che sta emergendo con notevole rilevanza. Questo documento si propone di esplorare questa nuova frontiera della medicina, analizzando il concetto di teragnostica e le implicazioni che essa comporta nel campo delle terapie e delle diagnosi oncologiche.

Nel primo capitolo si esaminano le terapie oncologiche e le radiazioni ionizzanti; vengono inizialmente esaminate le attuali terapie a disposizione, mettendo in luce l'importanza di un trattamento personalizzato. Successivamente, si approfondisce l'evoluzione dell'adroterapia dal 1946 fino alle realtà più moderne, con uno sguardo particolare ai centri di adroterapia in Italia. Nel contesto delle radiazioni ionizzanti, vengono descritti i parametri fisici e i complessi effetti biologici delle radiazioni, come la dose assorbita, la sopravvivenza cellulare, il Linear Energy Transfer (LET), la Relative Biological Effectiveness (RBE) e l'Oxygen Enhancement Ratio (OER). Si approfondisce poi l'interazione tra radiazione e materia, esaminando la sezione d'urto, le interazioni fotoni-materia, le interazioni particelle cariche-materia e la frammentazione nucleare. Infine, vengono analizzate le diverse terapie oncologiche basate su radiazioni e particelle cariche, tra le quali la radioterapia, l'Electron Beam Therapy, la Boron Neutron Capture Therapy e l'adroterapia.

Nel secondo capitolo viene esplorato il rivoluzionario approccio della teragnostica, un'integrazione di terapia e diagnosi, che grazie alla contemporaneità di questo metodo, garantisce un trattamento altamente personalizzato e mirato. Vengono esaminate l'origine di questo concetto e le sue fasi, con un focus sull'importanza dei radiofarmaci e le loro caratteristiche per l'impiego sia diagnostico che terapeutico. Sono poi approfondite le basi della Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) e il suo ruolo nella terapia con particelle cariche. Successivamente viene trattato il potenziale delle nanoparticelle, analizzando la loro composizione e il loro impiego come agenti di contrasto, nel drug delivery, nell'ipertermia e nella risposta biologica al trattamento ipertermico. Viene inoltre affrontato il delicato tema della tossicità delle nanoparticelle.

Nel terzo capitolo viene esaminato il progetto italiano noto come "The INSIDE project". Attraverso un'analisi dettagliata, si analizzano il sistema PET in-beam INSIDE, le sue configurazioni sperimentali e le simulazioni effettuate utilizzando fasci di protoni e ioni al carbonio. I risultati ottenuti da queste simulazioni vengono discussi approfonditamente, dimostrando anche come esse abbiano trovato applicazione pratica nelle terapie oncologiche.

In definitiva, questo documento rappresenta un'immersione profonda nella teragnostica e nel suo impatto sulla medicina moderna. Attraverso un'analisi accurata, si inizia un viaggio nella promettente frontiera della teragnostica, che sta aprendo nuovi orizzonti personalizzati e altamente efficaci nel trattamento dei pazienti affetti da patologie oncologiche.

Capitolo 1

Terapie oncologiche e radiazioni ionizzanti

La neoplasia, una mutazione cellulare che prolifera in modo incontrollato e persiste anche dopo la cessazione degli stimoli iniziali, è una patologia di rilevanza mondiale. Nel 2008, sono stati registrati 14.1 milioni di nuovi casi di tumore in tutto il mondo, di cui 8.2 milioni hanno purtroppo portato alla morte dei pazienti [1]. La lotta contro questa malattia è al centro delle ricerche scientifiche, e i progressi nel campo delle terapie oncologiche portano costantemente a nuove scoperte e miglioramenti dei trattamenti esistenti.

1.1 Patologie tumorali - Terapie oncologiche esistenti

Le terapie oncologiche più affermate attualmente sono cinque:

- **Chemioterapia:** consiste nella somministrazione di farmaci citotossici o antiblastici che distruggono le cellule tumorali e ne impediscono la crescita.
- **Immunoterapia:** stimola il sistema immunitario a riconoscere e combattere le cellule tumorali, aiutando a eliminare le cellule malate.
- **Chirurgia oncologica:** quando possibile, si rimuove chirurgicamente il tessuto tumorale, seguita spesso da chemioterapia o radioterapia per eliminare eventuali cellule residue e prevenirne la proliferazione.
- **Radioterapia:** si basa sull'irraggiamento della zona tumorale con fasci di radiazioni elettromagnetiche, inducendo la morte delle cellule cancerose.
- **Adroterapia:** questa terapia utilizza fasci di protoni o nuclei più pesanti a energie prefissate per irraggiare la zona tumorale, sempre con l'obiettivo di danneggiare le cellule cancerose.

La scelta della terapia dipende dal tipo di tumore e dalla sua stadiazione, ovvero la grandezza e l'estensione del tumore rispetto alla sede originale di sviluppo. Una stadiazione accurata è essenziale per determinare la prognosi del tumore e la terapia più adatta.

Quando il tumore si è diffuso in altre parti del corpo formando metastasi, vengono spesso utilizzate terapie sistemiche come la chemioterapia o l'immunoterapia, che agiscono su tutto il corpo.

La radioterapia e l'adroterapia sono impiegate quando il tumore è localizzato in zone difficili da raggiungere o vicine ad organi vitali, rendendo difficile un approccio chirurgico. Nella radioterapia e nell'adroterapia i fasci mirano alla regione tumorale, con energie specifiche per danneggiare selettivamente le cellule cancerose.

In Fig. 1.1 è riportato uno schema di trattamento in cui un tumore viene irraggiato da un fascio terapeutico.

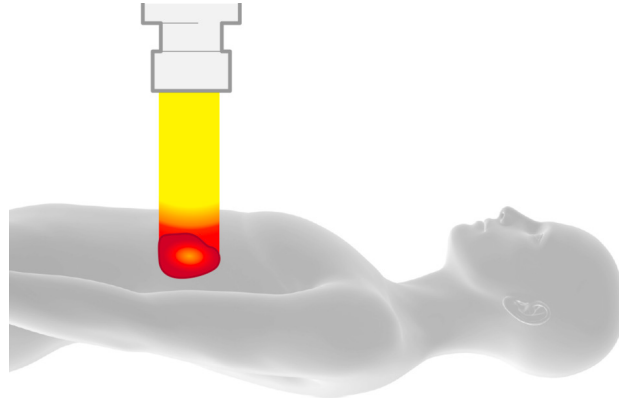


Fig. 1.1: schematizzazione di un trattamento di radio o di adroterapia in cui il volume tumorale viene irraggiato da un fascio terapeutico.

L'adroterapia ha dimostrato notevoli progressi nel corso degli anni e sta diventando sempre più diffusa in tutto il mondo. Dal 1946, anno in cui si definisce il suo inizio, numerosi studi hanno confermato i suoi vantaggi nella lotta contro i tumori, ottimizzando l'eliminazione delle cellule cancerose e minimizzando gli effetti collaterali sulle cellule sane circostanti. Molti aspetti tecnici sono ancora oggetto di ricerca in laboratori e centri di tutto il mondo. Ad esempio, l'esperimento FOOT (FragmentatiOn Of the Target) coinvolge laboratori giapponesi, tedeschi e italiani per raccogliere dati fondamentali sull'interazione tra i fasci adronici e il materiale biologico del corpo umano, al fine di valutare gli effetti sul paziente.

Le terapie oncologiche e le radiazioni ionizzanti hanno rivoluzionato il trattamento dei tumori e stanno continuamente contribuendo a migliorare le prospettive di guarigione e la qualità della vita dei pazienti affetti da questa malattia. La ricerca e la collaborazione internazionale sono fondamentali per continuare a fare progressi nel campo dell'oncologia e combattere con successo il cancro.

1.2 Evoluzione dell'adroterapia dal 1946 ad oggi

L'utilizzo dei protoni e degli ioni pesanti come terapia oncologica è stato proposto per la prima volta da Robert Wilson, uno dei fondatori del Fermilab, nel 1946 [2]. Wilson studiò l'energia rilasciata dai fasci di protoni in base allo spessore del bersaglio e comprese le grandi potenzialità cliniche di questa forma di radiazione rispetto alle terapie convenzionali.

Dall'idea iniziale di Wilson fino ad oggi, l'adroterapia ha fatto notevoli progressi sia nello sviluppo della tecnica stessa che nel trattamento dei pazienti. Nel 1952, si è effettuato il primo trattamento di adroterapia su un paziente presso il Lawrence Berkeley National Laboratory [3], utilizzando fasci di deuterio e particelle α . Nel corso degli anni, si sono aggiunti fasci di ioni neon nel 1979 e ioni carbonio nel 1994.

Particolarmente significativo è stato il 1994, quando è entrato in funzione il National Institute of Radiological Sciences (NIRS) a Chiba, Giappone, il primo centro a trattare i pazienti con fasci di ioni carbonio (^{12}C). Tra il giugno 1994 e il 2022, più di 50'000 pazienti sono stati trattati presso il NIRS.

Seppure la statistica sia ancora bassa, si evince dai dati esposti che l'efficacia dell'adroterapia per quanto riguarda l'eliminazione del tumore, la preservazione del tessuto sano e la qualità di vita post trattamento risulti maggiore rispetto a radio e chemioterapia.

In particolare, per il tumore alla prostata ad alto rischio il trattamento è risultato efficace nell'80% dei casi, più di ogni altro metodo disponibile. Ciò rappresenta la base di partenza e sono già in programma report futuri sull'analisi di un maggior numero di pazienti trattati non solo al NIRS ma in più centri di Carbon Therapy.

I dati esposti indicano che l'adroterapia si è dimostrata più efficace rispetto alle tradizionali radio e chemioterapie nell'eliminazione dei tumori, nella conservazione dei tessuti sani e nella miglior qualità di vita post-trattamento.

Tuttavia, l'espansione dei centri di adroterapia, sia protonici che con ioni pesanti, è ancora limitata a causa dei costi elevati di realizzazione. La conferma sperimentale dell'efficacia e della sicurezza di queste terapie sarà fondamentale per attrarre futuri investimenti nelle strutture. L'esperimento FOOT, focalizzato sull'interazione dei fasci terapeutici con i tessuti biologici e sulla frammentazione nucleare, svolge un ruolo cruciale nella ricerca mondiale nell'ambito dell'adroterapia.

1.2.1 Centri di adroterapia in Italia

In Italia, attualmente sono presenti tre centri di adroterapia: a Catania, Trento e Pavia. Il CATANA di Catania e il PTC di Trento utilizzano fasci di protoni per i trattamenti, mentre il CNAO di Pavia è specializzato nei trattamenti con ioni carbonio.

Il CATANA (Centro di AdroTerapia ed Applicazioni Nucleari Avanzate) era un centro oncologico attivato nel 2002 presso i Laboratori Nazionali del Sud (LNS) dell'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN) a Catania.

Questo centro, frutto della collaborazione tra il Policlinico di Catania, il Dipartimento di Fisica e Astronomia dell'Università degli Studi di Catania e i LNS dell'INFN, ha trattato oltre trecento pazienti affetti da rare patologie tumorali oculari, come melanomi, tumori dell'iride, retinoblastomi e degenerazioni maculari.

La sala di trattamento utilizzava una tecnica "passiva", che permetteva di irraggiare la regione oculare affetta dalla patologia tumorale con fasci di protoni.

In Fig. 1.2 è riportata una fotografia scattata presso una sala di trattamento del CATANA.

Attualmente il centro non è più attivo.



Fig. 1.2: fotografia scattata presso la sala di trattamento del centro di terapia protonica CATANA (LNS) tratte dall'archivio immagini ufficiale dell'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare. Il paziente siede su una sedia realizzata in modo che ogni suo più piccolo movimento sia controllabile via

computer ed è immobilizzato all'altezza di testa e collo attraverso una maschera di materiale termoplastico trasparente, modellata sul viso del paziente stesso.

Il CNAO (Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica) di Pavia è un centro innovativo e tecnologicamente avanzato attivo dal 2011. È uno dei dieci centri di Carbon Therapy nel mondo, insieme a quelli di Heidelberg in Germania e MedAustron in Austria. Il CNAO, nato grazie a una collaborazione tra il centro austriaco di MedAustron e la fondazione italiana TERA, è specializzato nel trattamento di tumori radio-resistenti o non operabili, utilizzando ioni carbonio e protoni. In Fig. 1.3 è rappresentato il sincrotrone presente al CNAO.

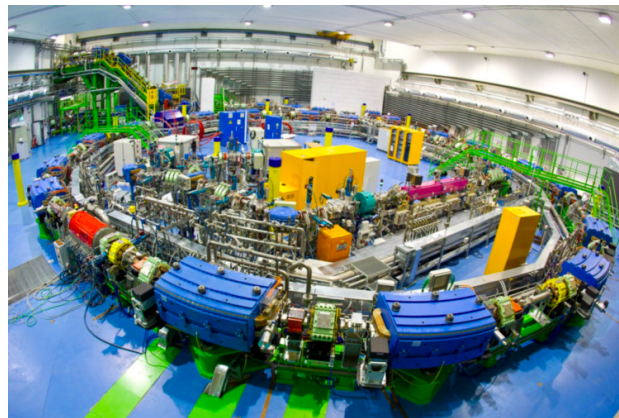


Fig. 1.3: il sincrotrone, con un diametro di 25 m è collocato in un bunker di 1600 metri quadrati, nel cuore della sede del CNAO.

Il PTC (Proton Therapy Center) di Trento (riportato in Fig. 1.4) è il centro italiano più recente specializzato in adroterapia. Attivo dal 2014, questo centro utilizza due camere di trattamento rotanti con fasci di protoni orientabili a 360° e una sala dedicata alla ricerca. Oltre a trattare pazienti con tipologie patologiche specifiche, come tumori cerebrali, situati alla base cranica, sarcomi dei tessuti molli e dell'osso, e tumori pediatrici, il centro offre anche trattamenti di radiochirurgia con apparecchiature di nuova generazione (erogazione attiva), permettendo un controllo accurato del rilascio di dose in tutto il volume della massa tumorale.



Fig. 1.4: il centro di Proton Terapia di via Al Desert (Trento).

Nei moderni centri di adroterapia, il trattamento dei pazienti inizia con la definizione e localizzazione del tumore rispetto all'anatomia del paziente tramite immagini tridimensionali ottenute da apparecchiature TAC (Tomografia Assiale Computerizzata), RM (Risonanza Magnetica) e PET (Tomografia a Emissione di Positroni). Queste immagini vengono utilizzate per elaborare un piano di cura personalizzato per il paziente mediante un sistema di pianificazione del trattamento (TPS). La caratterizzazione fisico-dosimetrica dei fasci e la messa a punto del sistema di pianificazione vengono effettuate dai fisici medici del centro attraverso acquisizioni sperimentali o simulazioni Monte Carlo. Una volta definito il piano di trattamento, il paziente viene sottoposto alla terapia all'interno di una sala apposita.

L'ingresso dell'adroterapia nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) italiani nel marzo 2017 ha garantito l'accesso ai trattamenti per dieci tipi di patologie tumorali, rappresentando un importante passo avanti per i pazienti affetti da queste malattie.

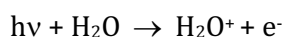
1.3 Parametri fisici ed effetti biologici della radiazione

La radioterapia e l'adroterapia, come accennato in precedenza, consistono nell'irradiare i tessuti cancerosi al fine di indurre la morte cellulare nelle cellule maligne presenti. La "morte cellulare" si riferisce alla perdita della capacità di proliferazione delle cellule. Questo processo è regolato da geni specifici, come il gene c-myc, che induce la proliferazione delle cellule in presenza di fattori di sopravvivenza e, altrimenti, innescano l'apoptosi, un meccanismo di autodistruzione cellulare programmata.

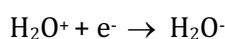
Il danno genetico alle cellule può essere causato dall'assorbimento diretto di energia da parte del DNA o dall'azione indiretta dei radicali liberi generati dalla radiolisi dell'acqua [4]. Quando le radiazioni ionizzanti interagiscono con le cellule, provocano ionizzazioni ed eccitazioni sia nelle macromolecole vitali costituenti il DNA che nell'acqua contenuta all'interno delle cellule.

Nel caso delle ionizzazioni dirette, si verifica un danno diretto alle macromolecole del DNA. Nella ionizzazione indiretta, invece, i radicali liberi (come l'ossidrile OH \cdot e l'idrogeno H \cdot) prodotti dalla radiolisi dell'acqua, possono causare danni alle molecole del DNA attraverso perossidazioni lipidiche, danni alle membrane e interazioni con altre molecole organiche all'interno della cellula.

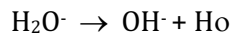
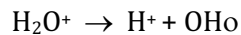
I radicali liberi sono atomi o molecole che posseggono un elettrone spaiato nell'ultimo orbitale che li rende molto reattivi. Sono agenti di varia natura che si dividono in specie ossidanti (accettori) e specie riducenti (donatori) le quali rispettivamente sottraggono e cedono uno o più equivalenti riducenti (elettroni o atomi di idrogeno) a un gran numero di atomi e molecole organiche. Considerata l'altissima concentrazione di acqua costituente le cellule del nostro organismo, trattiamo i radicali liberi prodotti dalla radiolisi dell'acqua: per spiegare tale processo consideriamo una radiazione elettromagnetica di frequenza ν e di energia $h\nu$ tale da ionizzare una molecola d'acqua dando luogo alla reazione:



dalla quale seguono la formazione dello ione positivo H $_2\text{O}^+$ e la liberazione di un elettrone e^- . Dopo un certo intervallo di tempo in cui l'elettrone liberato perde molta della sua energia cinetica può avvenire la cattura elettronica da parte di un'altra molecola d'acqua con conseguente formazione dello ione negativo H $_2\text{O}^-$.

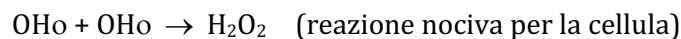
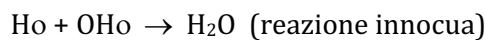


Ione positivo e ione negativo così prodotti si dissociano nei seguenti modi:



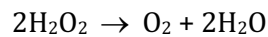
I prodotti finali al termine della radiolisi sono uno ione idrogeno H^+ , uno ione idrossido OH^\cdot e i radicali liberi (identificati con il simbolo \cdot) ossidrilico $\text{OH}\cdot$ e idrogeno $\text{H}\cdot$.

A questo punto sono molteplici le reazioni che possono avere luogo, tra le quali alcune che possono risultare nocive per la cellula in cui è avvenuta la radiolisi.



La cellula, però, è dotata di sistemi di difesa naturali che promuovono la produzione di enzimi quali ad esempio il “superossido dismutasi” (SOD), in grado di eliminare il radicale superossido (O_2^\cdot), come la catalasi (CAT) e il glutatione (GSH) che decompongono il perossido di idrogeno.

La catalasi, ad esempio, catalizza la seguente reazione:



dissociando e quindi neutralizzando il perossido di idrogeno.

Gli effetti dei radicali liberi sono quindi sotto il controllo dell'equilibrio tra il loro rateo di produzione e di eliminazione per effetto del sistema di difesa.

Sorgenti esogene, come ad esempio un fascio radioterapico, producono un eccesso di radicali liberi nelle zone colpite che sbilancia l'equilibrio del sistema di difesa naturale e va a creare un danno ossidativo al tessuto che porta all'apoptosi cellulare.

Il DNA è una molecola fondamentale contenente il codice genetico essenziale per la sintesi proteica e il ciclo vitale delle cellule. È composto da due lunghe catene polinucleotidiche a spirale attorno a un asse comune. Ogni catena è costituita da nucleotidi, formati da una molecola di zucchero, un gruppo fosfato e una base azotata (adenina, timina, guanina o citosina).

L'esposizione alle radiazioni può causare errori nella codifica genetica, provocando cambiamenti di posizione delle triplette di basi azotate e influenzando la struttura e la funzionalità delle proteine sintetizzate. Gli errori possono includere Single Strand Breaks (SSB) e Double Strand Breaks (DSB), la cui rappresentazione grafica è riportata in Fig. 1.5.

Le SSB si verificano quando una singola catena di DNA subisce un danno, mentre l'altra catena rimane intatta. Questo tipo di danno può essere riparato dalla cellula grazie a meccanismi di riparazione che ricostruiscono la catena danneggiata utilizzando l'informazione dalla catena complementare.

Le DSB, invece, si verificano quando entrambe le catene di DNA subiscono danni nello stesso punto, rendendo impossibile la riparazione. Le DSB sono più difficili da riparare e sono la principale causa di morte cellulare o di mutazioni genetiche, che possono portare alla formazione di tumori.

In sintesi, la comprensione dei parametri fisici e degli effetti biologici della radiazione è essenziale per sviluppare terapie di radioterapia e adroterapia sempre più precise ed efficaci nel trattamento dei tumori, cercando di massimizzare l'eliminazione delle cellule maligne e minimizzare il danno alle cellule sane circostanti.

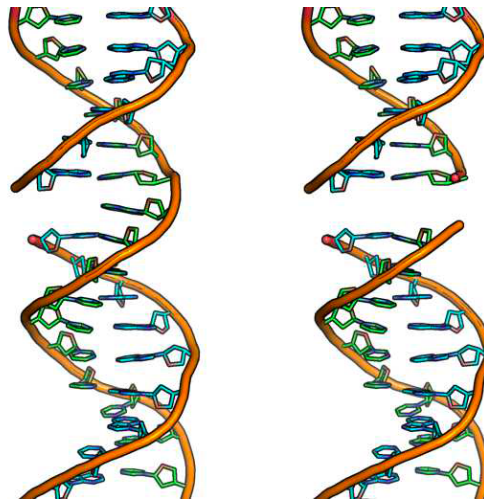


Fig. 1.5: rappresentazione grafica di Single Strand Break (a sinistra) e di Double Strand Breaks (a destra).

1.3.1 Dose assorbita

Poiché tutti gli effetti fisici, chimici e biologici indotti dalle radiazioni dipendono dall'energia ceduta in una certa quantità di materia, è stata definita una grandezza dosimetrica chiamata dose assorbita (D_{as}). Questa grandezza rappresenta l'energia assorbita per unità di massa del mezzo irradiato (nel Sistema Internazionale, la dose assorbita si misura in gray Gy):

$$D_{as} = \frac{dE}{dm} \quad (1.1)$$

dove 1 Gy corrisponde all'assorbimento di 1 J di energia per ogni kg di materia.

La dose assorbita non tiene conto della diversità degli effetti biologici indotti da radiazioni di qualità differenti. Per questo motivo viene introdotta una seconda grandezza, la dose equivalente D_{eq} , che è la dose assorbita moltiplicata per un "fattore di pericolosità" w_R dipendente dal tipo di radiazione R:

$$D_{eq} = \sum_R w_R \cdot D_{as,R} \quad (1.2)$$

quest'ultima dà una descrizione ancora incompleta in quanto non tiene conto della diversa radiosensibilità dei vari organi e tessuti. Si definisce, quindi, un'ulteriore grandezza, detta dose efficace D_{ef} , che è la somma delle dosi equivalenti nei diversi organi e tessuti T, ponderate con dei pesi accuratamente definiti per ogni tipologia di organo/tessuto w_T .

$$D_{ef} = \sum_T w_T \cdot D_{eq,T} \quad (1.3)$$

Le dosi equivalenti ed efficaci si misurano in sievert (Sv), un'unità di misura che tiene conto del fattore di qualità delle radiazioni.

1.3.2 Sopravvivenza Cellulare

A partire dalla pubblicazione dell'ICRP del 1991, la frazione di cellule sopravvissute S a una certa dose D è ottenuta dalla seguente formula esponenziale (anche detta formula lineare-quadratica LQ [5]):

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2} \tag{1.4}$$

dove α e β sono due parametri sperimentali che misurano rispettivamente l'ammontare dei danni letali e sub-letali alle cellule.

La Fig. 1.6 rappresenta la relazione tra la dose D e la sopravvivenza cellulare S su scala semilogaritmica.

La gravità e l'estensione dei danni riportati dalla materia irradiata dipendono dalla dose efficace, dalla durata dell'esposizione e dalla sensibilità dei tessuti all'irradiazione. Oltre alla dose efficace, ci sono altre tre grandezze dosimetriche essenziali per descrivere gli effetti delle radiazioni sulla materia: il Linear Energy Transfer (LET), il Relative Biological Effectiveness (RBE) e l'Oxygen Enhancement Ratio (OER).

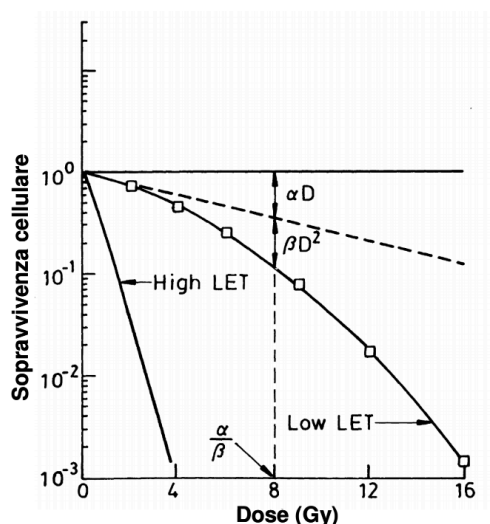


Fig. 1.6: relazione Dose - Sopravvivenza cellulare su scala semilogaritmica per radiazioni ad alto e basso LET in un tessuto early responder, cioè caratterizzato da un'elevata attività replicativa.

1.3.3 Linear Energy Transfer

Il Linear Energy Transfer (LET) è definito come il rapporto tra l'energia media localmente trasferita da una particella nell'attraversare una distanza dx .

$$LET = \frac{dE}{dx} \tag{1.5}$$

L'unità di misura tipicamente usata per il LET è il keV/ μ m.

I vari tipi di radiazioni si suddividono in due categorie: alto LET e basso LET.

Le radiazioni a basso LET hanno un maggiore potere di penetrazione nei tessuti a livello macroscopico, poiché depositano meno energia per unità di percorso lungo la traccia, causando ionizzazioni poco frequenti ed esaurendo gradualmente la loro energia cinetica.

Le radiazioni ad alto LET, invece, sono più distruttive per il materiale biologico a livello microscopico, in quanto depositano grandi quantità di energia in piccole distanze, aumentando la probabilità di danneggiare efficacemente il DNA tramite eventi di Double Strand Breaks.

La Fig. 1.7 raffigura la differenza fra i danni inflitti al DNA da radiazioni ad alto e basso LET.

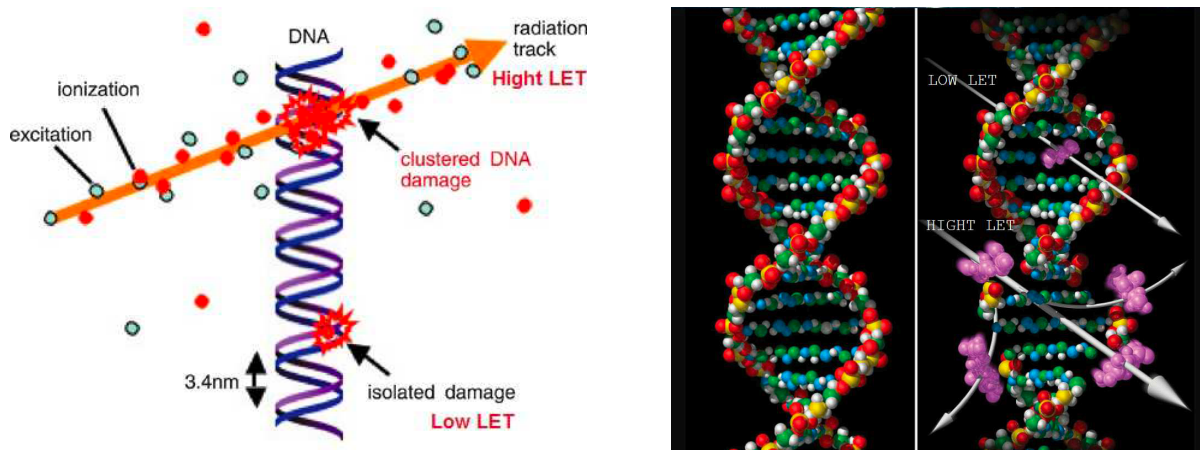


Fig. 1.7: confronto fra i danni al DNA inflitti da radiazioni ad alto e basso LET. Mentre una radiazione a basso LET è responsabile di danni isolati più facilmente riparabili, radiazioni ad alto LET causano con alta probabilità danni multipli in brevi distanze difficilmente risanabili.

1.3.4 Relative Biological Effectiveness

Per tener conto del fatto che un diverso LET produce effetti biologici differenti a parità di dose, è stata introdotta la Relative Biological Effectiveness (RBE). Essa rappresenta il rapporto tra la dose di una radiazione di riferimento (D_X) necessaria per produrre un certo effetto biologico e la dose della radiazione in esame (D_R) che produce lo stesso effetto:

$$RBE = \frac{D_X}{D_R} \quad (1.6)$$

L'RBE di una particella dipende dal numero di ionizzazioni e dalla loro distribuzione lungo il percorso. L'RBE di una radiazione è una funzione del LET e mostra un aumento fino a un massimo a circa 100 keV/ μ m, dopodiché diminuisce a causa dell'"overkill cellulare", ossia il deposito eccessivo di dose in una singola cellula che rende parte della dose superflua.

Valori di RBE > 1 indicano un tipo di radiazione più efficace nella cura dei tumori.

Si può quindi affermare che il valore ottimale di RBE corrisponde a un determinato valore di LET, poiché a questa densità di ionizzazioni la probabilità di causare danni biologici col passaggio di una sola particella carica è elevata.

In Fig. 1.8 è graficato un confronto tra il LET e l'RBE.

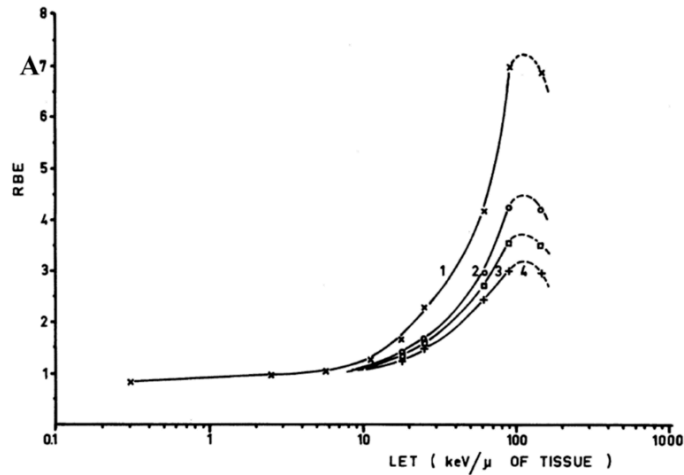


Fig. 1.8: RBE vs LET. Le curve 1, 2 e 3 corrispondono ai valori di RBE corrispondenti a 0.8, 0.1 e 0.01 percentuale di sopravvivenza cellulare [6].

1.3.5 Oxygen Enhancement Ratio

L'Oxygen Enhancement Ratio (OER) è stato introdotto per considerare i diversi effetti biologici che le radiazioni producono in condizioni di normale concentrazione di ossigeno, iperossia (alta presenza di ossigeno) e anossia (assenza di ossigeno). L'OER è definito come il rapporto tra la dose di una determinata radiazione somministrata in condizioni di anossia e la stessa dose di radiazione in condizioni di normale concentrazione di ossigeno, necessaria per produrre lo stesso effetto biologico:

$$OER = \frac{D_{\text{condizioni di anossia}}}{D_{\text{condizioni normali di ossigenazione}}} \quad (1.7)$$

In Fig. 1.9 è raffigurata la curva caratteristica dell'OER in funzione del LET.

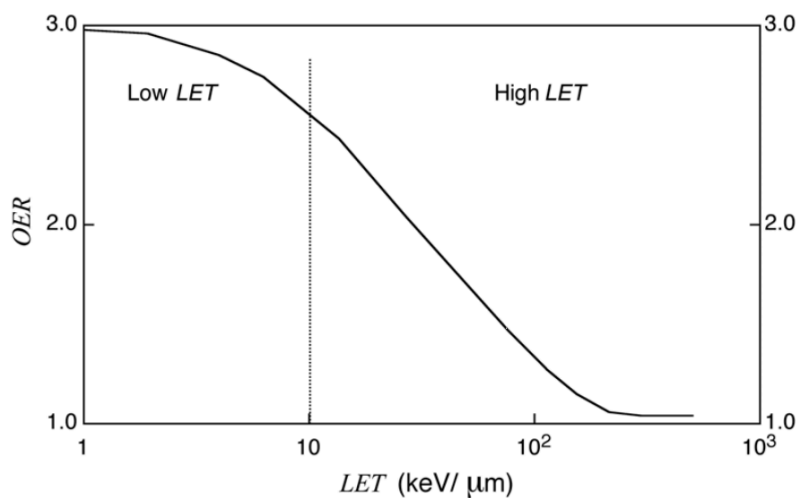
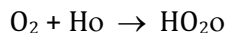


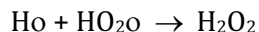
Fig. 1.9: curva caratteristica dell'OER in funzione del LET. La linea verticale separa la regione di basso LET da quella di alto LET [7].

La presenza di ossigeno amplifica l'azione dei radicali liberi portando alla formazione del radicale idroperossido HO₂O attraverso diverse reazioni, ad esempio:

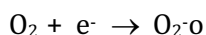


dove Ho è il radicale idrogeno formatosi a seguito della radiolisi di una molecola di acqua.

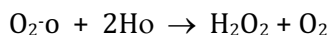
Il radicale HO₂O può reagire a sua volta con un radicale idrogeno producendo una molecola di perossido di idrogeno:



Un'altra reazione in cui è coinvolta la molecola di ossigeno e che porta alla formazione di acqua ossigenata è la cattura di un elettrone:



dove viene prodotto un radicale superossido O₂^{·-}, che viene rapidamente trasformato in acqua ossigenata attraverso la seguente reazione:



In un regime di basso LET, le cellule trattate in presenza di una normale concentrazione di ossigeno sono tre volte più sensibili di quelle irradiate in anossia, poiché aumenta il tasso di formazione del perossido di idrogeno e quindi aumentano anche i danni indiretti prodotti dalla combinazione con altre molecole organiche.

Per le radiazioni ionizzanti ad alto LET, invece, l'influenza della concentrazione di ossigeno è minima in quanto la concentrazione di perossido di idrogeno formato dalla radiolisi dell'acqua è già di per sé molto elevata.

Questo perché per le radiazioni a basso LET, responsabili di eventi di radiolisi isolati, è favorita la reazione:



che porta alla formazione di una molecola d'acqua e che quindi non contribuisce ai danni totali inflitti alla cellula.

Per radiazioni ad alto LET, che causano eventi di radiolisi molto vicini tra loro, è favorita la ricombinazione di due molecole di OHo che interagiscono formando una molecola di perossido di idrogeno (vedi Figura 1.10):



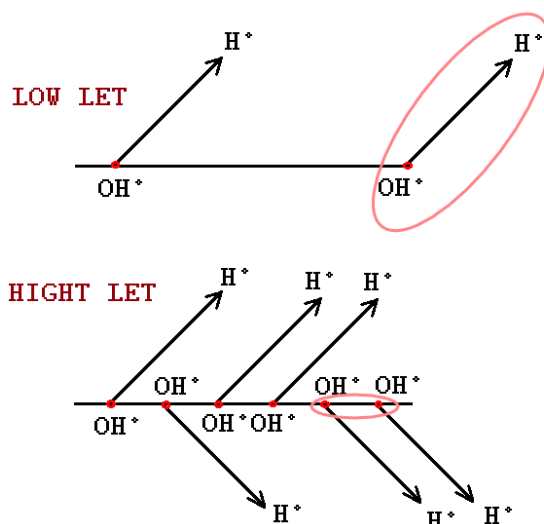


Fig. 1.10: radiazioni a basso e alto LET messe a confronto.

1.4 Interazione della radiazione e delle particelle con la materia

I trattamenti di irraggiamento per le cure oncologiche prevedono l'utilizzo o di radiazione elettromagnetica o di particelle cariche. Lo studio della loro interazione con la materia richiede la definizione di alcuni concetti, come la sezione d'urto, che descrive la probabilità che un determinato fenomeno avvenga.

1.4.1 La sezione d'urto

Per studiare l'interazione tra radiazione (o particelle) e materia supponiamo di avere un fascio di densità uniforme composto da N_f particelle di velocità v diretto su un bersaglio fermo avente spessore infinitesimo dx , area S e volume infinitesimo $dV = Sdx$.

Il flusso di proiettili sul bersaglio è definito come $\Phi_f = n_f \cdot v$, dove n_f è il numero di particelle del fascio per unità di volume.

Il numero di processi di interazione del tipo considerato dN_f che avvengono nell'intervallo di tempo dt è proporzionale al flusso di particelle incidenti Φ_f , alla superficie del bersaglio S , e alla densità di particelle del bersaglio n_b :

$$dN_f = \Phi_f n_b d\sigma(dVdt) \quad (1.8)$$

La costante di proporzionalità $d\sigma$, avente le dimensioni di un'area, è la sezione d'urto relativa al processo in esame.

Quest'ultima può essere considerata come l'area totale dei bersagli quando il fascio di proiettili investe l'area unitaria; è quindi legata alla probabilità che tale processo si verifichi.

Il numero di particelle "registrate" nell'unità di tempo risulta essere:

$$\frac{dN_f}{dt} = \Phi_f n_b dV \frac{d\sigma}{d\Omega} d\Omega \quad (1.9)$$

dove $\frac{d\sigma}{d\Omega}$ è la sezione d'urto differenziale per unità di angolo solido $d\Omega$ entro il quale le particelle vengono emesse dal bersaglio e non dipende dalle particolari condizioni sperimentali, ma solo dalla maggiore o minore probabilità che il processo abbia luogo (vedi Fig. 1.11).

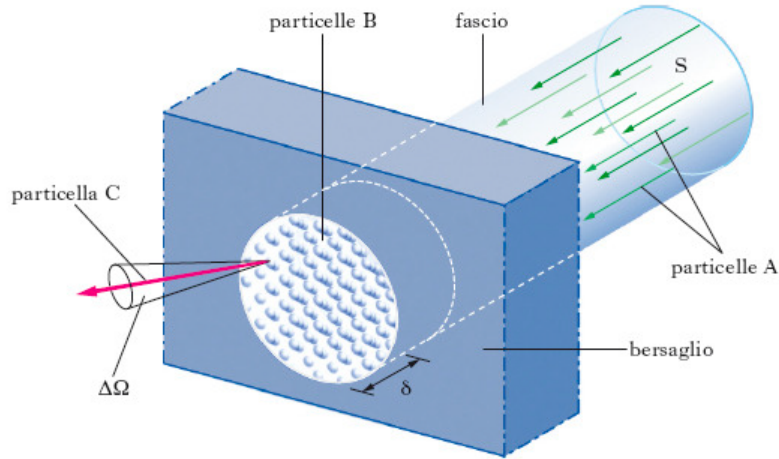


Fig. 1.11: rappresentazione schematica di un fascio incidente di particelle A (sezione S) su un bersaglio fisso (spessore δ) di particelle B. A seguito di una interazione tra una particella A e una particella B viene emessa una particella C con angolo solido $d\Omega$ rispetto alla direzione incidente (Processo $A + B \rightarrow C$) [8].

1.4.2 Interazioni fotoni - materia

L'attenuazione del fascio di fotoni in funzione dello spessore x attraversato è descritta da un'esponenziale che dipende dalle caratteristiche del materiale:

$$\phi_f(x) = \phi_{f0} e^{-\mu x} \quad [\text{Legge di Lambert - Beer}] \quad (1.10)$$

dove μ è il coefficiente di assorbimento e ϕ_{f0} è il numero iniziale di particelle del fascio incidente prima di interagire con il bersaglio, per unità di superficie e di tempo.

L'inverso del coefficiente di assorbimento è chiamato lunghezza di attenuazione e corrisponde allo spessore del materiale necessario per attenuare il fascio di un fattore pari a $1/e$; questo significa che il 63% dell'intensità incidente viene assorbito mentre solo il 37% riesce a passare.

Le radiazioni elettromagnetiche interagiscono con gli atomi bersaglio attraverso quattro diversi fenomeni di ionizzazione:

- Effetto fotoelettrico.
- Effetto Compton.
- Effetto di produzione di coppie.
- Fotodisintegrazione nucleare.

Ciascuno di questi fenomeni ha una propria sezione d'urto e un proprio coefficiente di assorbimento.

Alle energie utilizzate in terapia (5 - 10 MeV) avvengono solo i primi tre i meccanismi, mentre il quarto risulta trascurabile. L'attenuazione del fascio, tenuto conto dell'effetto complessivo dei 3 meccanismi di interazione risulta:

$$\phi_f(x) = \phi_{f0} \cdot e^{-\mu_{fotoel}x} \cdot e^{-\mu_{compton}x} \cdot e^{-\mu_{coppie}x} = \phi_{f0} \cdot e^{-\mu_{tot}x} \quad (1.11)$$

$$\mu_{tot} = \mu_{fotoel} + \mu_{compton} + \mu_{coppie} \quad (1.12)$$

A. Effetto Fotoelettrico

Se un fotone con energia superiore all'energia di legame di un elettrone in un atomo viene assorbito, l'elettrone ottiene abbastanza energia per liberarsi e fuoriuscire dall'orbita, portando con sé un'energia cinetica uguale alla differenza tra l'energia del fotone incidente e l'energia di legame dell'elettrone. Di conseguenza, l'atomo perde un elettrone e presenta una lacuna che potrebbe essere riempita da un elettrone di una shell più esterna, se disponibile.

Durante il passaggio da un'orbita più esterna a una più interna, il sistema atomico raggiunge una configurazione più stabile, ma emette un fotone di energia pari alla differenza energetica di legame tra le due orbite. Questo processo provoca un'altra lacuna che può essere occupata da un ulteriore elettrone più esterno.

In sintesi, la ionizzazione provoca il riarrangiamento degli altri elettroni più esterni, accompagnato dall'emissione di radiazioni X caratteristiche o da un elettrone di Auger (più probabile per elementi a basso numero atomico), come mostrato nella Fig. 1.12.

La sezione d'urto dell'effetto fotoelettrico diminuisce con l'aumento dell'energia del fotone E_Y e aumenta con l'aumento del numero atomico del materiale Z .

$$\sigma_{foto} \propto \frac{Z^{4/5}}{E_Y^{7/2}} \quad (1.13)$$

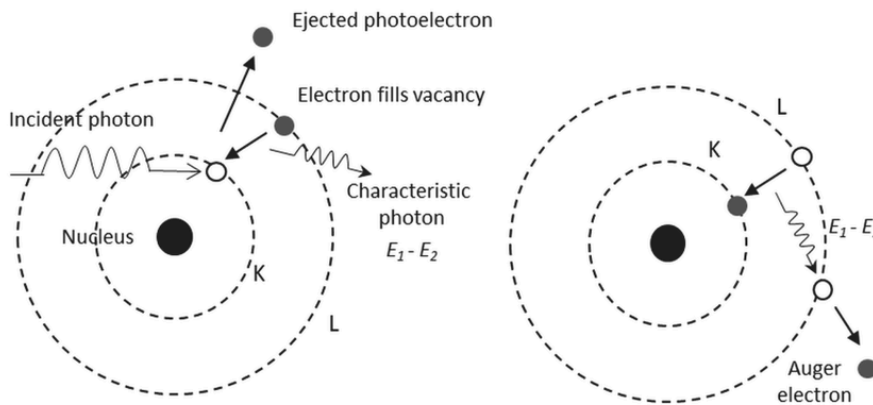


Fig. 1.12: rappresentazione schematica dell'effetto fotoelettrico [9].

B. Effetto Compton

L'effetto Compton consiste in un urto elastico tra un fotone incidente e un elettrone debolmente legato. L'elettrone, inizialmente a riposo, guadagna una certa energia cinetica mentre il fotone, cedendo parte della sua energia, subisce uno scattering, dalla cui angolazione dipende la lunghezza d'onda finale (vedi Fig. 1.13). La sezione d'urto del processo è data dalla formula di Klein - Nishina [10]:

$$\frac{d\sigma_{\text{compton}}}{d\Omega} = \frac{r_c^2}{2} \left(\frac{h\nu'}{h\nu}\right)^2 \left(\frac{h\nu'}{h\nu} + \frac{h\nu}{h\nu'} - \sin^2\theta\right) \quad (1.14)$$

dove:

- r_c è il raggio classico dell'elettrone.
- α è la costante di struttura fine.
- $h\nu$ è l'energia del fotone incidente.
- $h\nu'$ è l'energia del fotone diffuso.

Integrando si ottiene una sezione d'urto proporzionale a Z/E.

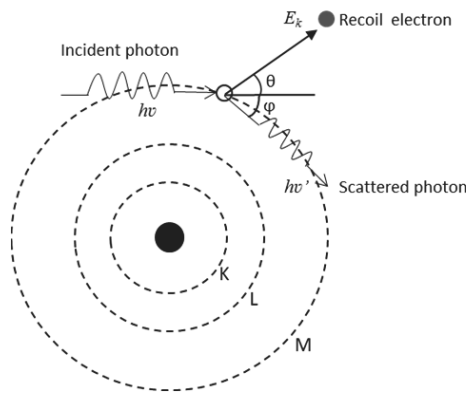


Fig. 1.13: rappresentazione schematica dell'effetto Compton [9].

C. Produzione di coppie

Se un fotone gamma ha un'energia di almeno 1.02 MeV, può interagire con il campo elettromagnetico del nucleo. In questo caso, l'energia del fotone viene convertita nella massa di una coppia elettrone-positrone. L'energia in eccesso rispetto alla massa a riposo delle due particelle viene distribuita come energia cinetica sia della coppia che del nucleo coinvolto nell'interazione. L'elettrone creato in questo processo perde energia cinetica attraverso la ionizzazione, cioè il distacco degli elettroni dagli atomi, mentre il positrone subisce un processo di annichilazione. L'annichilazione del positrone con un elettrone circostante produce due fotoni gamma di energia 0.511 MeV ciascuno, diretti in direzioni opposte (come mostrato nella Fig. 1.14).

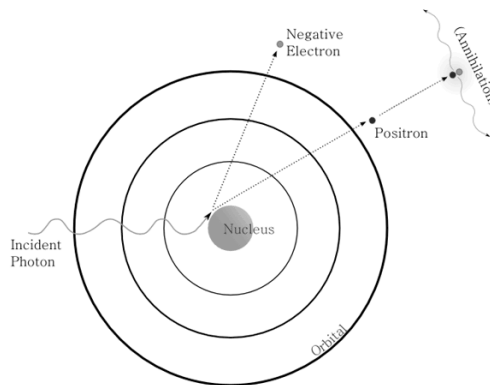


Fig. 1.14: rappresentazione schematica del fenomeno di produzione di coppie [11].

La sezione d'urto per questo processo risulta:

$$\sigma_{\text{coppie}} \propto Z^2 \ln(E) \quad (\text{per energie fino alla decina di MeV}) \quad (1.15)$$

$$\sigma_{\text{coppie}} \propto Z^2 \quad (\text{per energie dell'ordine del centinaio di MeV}) \quad (1.16)$$

1.4.3 Interazione particelle cariche – materia

Quando delle particelle elettricamente cariche attraversano la materia, subiscono una serie di interazioni elettromagnetiche con gli elettroni e i nuclei del mezzo, causando la progressiva perdita della loro energia cinetica fino a fermarsi. È importante notare che, a causa delle ridotte dimensioni, l'interazione con i nuclei atomici è molto meno probabile rispetto all'interazione con la nube elettronica dell'atomo. Infatti, la sezione d'urto per l'interazione con i nuclei è più piccola di un fattore 10^{-10} rispetto a quella con gli elettroni.

Nelle collisioni con gli atomi del mezzo, le particelle cariche incidenti possono perdere energia e/o deviare la loro traiettoria. Ci sono due meccanismi principali attraverso i quali avviene il trasferimento di energia: ionizzazione e Bremsstrahlung (radiazione di frenamento).

Il processo di Bremsstrahlung si verifica quando una particella carica è influenzata dal campo coulombiano di un centro di carica nel mezzo materiale. La particella viene deflessa e subisce una decelerazione, il che porta all'emissione di un fotone.

La ionizzazione avviene a seguito di urti anelastici con gli elettroni degli atomi del mezzo. Durante queste collisioni, l'energia della particella incidente viene trasferita all'atomo, causando la sua eccitazione (gli elettroni atomici vengono portati a stati energetici superiori rispetto allo stato fondamentale) o ionizzazione (uno o più elettroni acquisiscono energia sufficiente per essere strappati dall'atomo).

Poiché il numero di interazioni per unità di percorso macroscopico è molto grande, risulta impossibile descrivere singolarmente ogni urto. Una particella da 1 MeV, per esempio, produce circa 10^5 elettroni di ionizzazione prima di perdere completamente la sua energia cinetica. Per studiare il processo di interazione radiazione-materia viene quindi introdotta una grandezza definita come la perdita media di energia per unità di percorso (Stopping Power) assumendo un rallentamento uniforme e continuo della particella. Questa quantità fu inizialmente calcolata classicamente da Bohr nel 1915, migliorata da Bethe con un modello quantistico nel 1930 [12] e successivamente perfezionata da altri fisici come Barkas, Hans Bloch e Felix Bloch.

La sua espressione è comunemente nota come “la formula di Bethe e Bloch”:

$$\left(\frac{dE}{dx}\right)_{\text{ionizzazione}} = 4\pi N_A r_e^2 m_e c^2 \rho \frac{Z z^2}{A \beta^2} \cdot L(\beta) \quad (1.17)$$

dove $L(\beta)$ è detto Stopping Number e contiene tutte le correzioni che vanno applicate al termine base dello Stopping Power per ottenere un buon accordo con i dati sperimentali. Tutti i termini della formula di Bethe e Bloch sono spiegati nella Tab. 1.1, e inoltre:

$$L(\beta) = L_0(\beta) + \sum_i L_i(\beta) \quad (1.18)$$

$$L_0(\beta) = \left[\frac{1}{2} \ln \frac{2m_e \gamma^2 \beta^2 W_M}{I^2} - \beta^2 - \frac{\delta}{2} - \frac{C}{Z} \right] = \left[F(\beta) - \ln I - \frac{\delta}{2} - \frac{C}{Z} \right] \quad (1.19)$$

dove: $F(\beta) = \frac{1}{2} \ln 2m_e \gamma^2 \beta^2 W_M - \beta^2$

Il primo termine della sommatoria, $L_1(\beta)$, è detto correzione di Barkas ($\propto z^3$) [13].
 Il secondo termine della sommatoria, $L_2(\beta)$, è detto correzione di Felix Bloch ($\propto z^4$) [14].

L'effetto Barkas prende il nome da Walter Barkas, che nel 1956 scoprì, attraverso emulsioni fotografiche, che pioni positivi e negativi della stessa energia percorrevano traiettorie di diversa lunghezza all'interno dell'emulsione; la differenza fra percorsi era piccola, circa 0.36 %. Questa differenza risiede nel fatto che i proiettili positivi tendono ad attirare gli elettroni verso la propria traiettoria, mentre le particelle negative tendono a respingerli; quindi, la densità elettronica della materia cambia a seconda del segno della carica del proiettile.

Per dare un'idea del peso di ciascun termine dell'espressione di Bethe-Bloch, in Fig. 1.15 è riportato l'andamento di ciascun termine in funzione dell'energia, come percentuale dello Stopping Number totale $L(\beta)$.

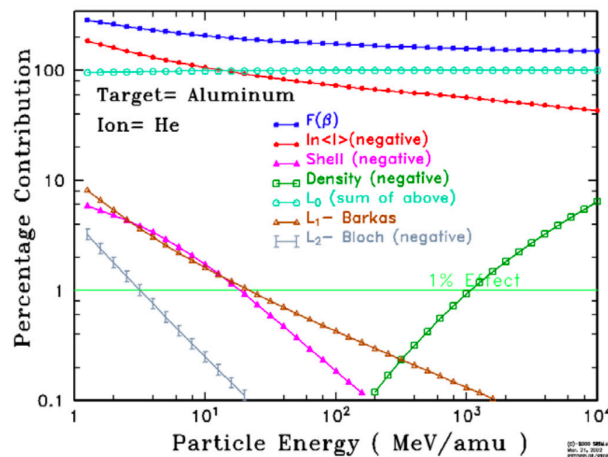


Fig. 1.15: contributo percentuale dei termini dello Stopping Number in funzione dell'energia per particelle α dirette su un target di alluminio.

$4\pi N_A r_e^2 m_e c^2$	$D = 0.3071 \text{ MeV} \cdot \text{cm}^2/\text{g} = \text{costante}$
N_A	Numero di Avogadro
r_e, m_e	Raggio e massa a riposo dell'elettrone
c	Velocità della luce
ρ	Densità del materiale
z	Carica della particella incidente
Z	Numero atomico del mezzo

A	Peso atomico del mezzo
v	Velocità particella incidente
β	v/c
γ	Fattore di Lorentz
I	Potenziale di eccitazione medio, vale circa $I = 16 Z^{0.9}$ eV per $Z > 1$ (Proprietà del materiale)
W_M	Massima energia trasferibile a un elettrone in una singola collisione
δ	Parametro che descrive la schermatura del campo elettrico della particella incidente dovuta alla polarizzazione del mezzo (effetto densità)
C	Quando la velocità della particella diventa confrontabile o più piccola di quella di rotazione dell'elettrone, il termine base va come $1/\beta^2$ e quindi diverge per $\beta \rightarrow 0$; perciò viene introdotto il termine C/Z detto di correzione di shell.

Tab. 1.1: significato dei termini nella formula di Bethe Bloch.

A causa della natura statistica del processo e dell'enorme numero di coppie di ioni create per ionizzazione (tra le 30.000 e le 70.000 coppie per centimetro nel caso di una particella α in aria), la distribuzione di perdita di energia per spessori sufficientemente grandi è caratterizzata da un andamento in prima approssimazione Gaussiano.

Questo risultato discende direttamente dal Teorema del limite centrale: date N variabili aleatorie che seguono tutte una qualunque distribuzione, nel limite $N \rightarrow \infty$ la loro somma è comunque distribuita secondo una funzione gaussiana.

Per sottili spessori di materiale, invece, la distribuzione di energia persa per ionizzazione fu descritta da Landau nel 1944 e per questo motivo prende il suo nome. Le fluttuazioni statistiche (Energy Straggling) presenti in questa grandezza dipendono da un piccolo numero di collisioni con grande deposito di energia.

Lo Stopping Power dipende dalle proprietà del materiale attraversato, dall'energia e dal tipo delle particelle incidenti.

Dividendo questa quantità per la densità del materiale assorbente si ottiene il Mass Stopping Power dipendente in misura minima dal tipo di materiale.

$$\text{Mass Stopping Power} = \frac{dE}{d\chi} \quad (\text{con } \chi = \rho \cdot x) \quad (1.20)$$

La curva caratteristica di $dE/d\chi$ in funzione di $\beta\gamma$ (vedi Fig. 1.16) ha un andamento come $1/\beta^2$ fino al minimo di ionizzazione (corrispondente a valori di $3 \leq \beta\gamma \leq 3.5$ ovvero a $\beta \approx 0.96$). Per valori maggiori di β l'andamento diventa logaritmico ma risulta smorzato dal termine correttivo di densità fino al cosiddetto "plateau di Fermi" (quando la curva risulta quasi parallela all'asse delle ascisse).

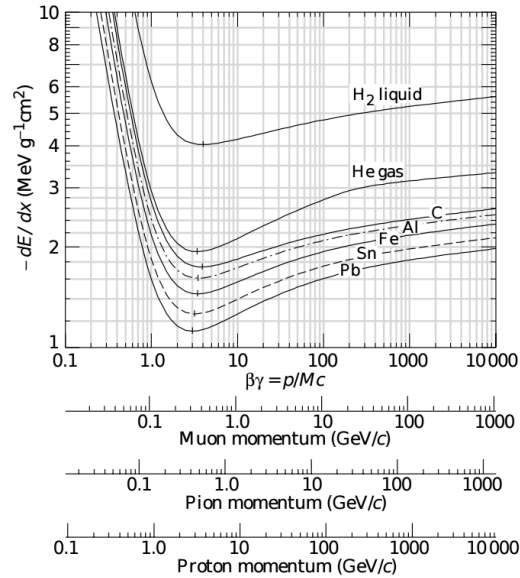


Fig. 1.16: Mass Stopping Power in funzione di $\beta\gamma$ in diversi mezzi materiali.

Sotto la curva che visualizza la perdita di energia di Bethe-Bloch in funzione della velocità sono riportate le scale logaritmiche dei momenti di diverse particelle [15].

La grandezza che indica la lunghezza media del percorso di una particella all'interno di un materiale prima di dissipare completamente la sua energia cinetica è nota come Range, ed è un parametro fondamentale in fisica medica poiché descrive l'andamento del deposito di dose longitudinale.

Ottenere una precisa stima di questa grandezza mediante l'integrazione della formula di Bethe-Bloch sull'energia rilasciata non è un compito semplice:

$$R(E_{\text{tot,in}}) = \int_{m_0 c^2}^{E_{\text{tot,in}}} \frac{dE}{dE/dx} \quad (1.21)$$

dove $E_{\text{tot}} = m_0 c^2 + E_{\text{cin}} = \sqrt{p^2 c^2 + m_0^2 c^4}$ è l'energia totale iniziale e m_0 è la massa a riposo della particella incidente.

Esistono però approssimazioni che permettono di semplificare il calcolo. Una di queste è chiamata approssimazione di Bragg-Kleeman, la quale assume che il Mass Stopping Power per diversi materiali sia additivo [16]:

$$\left(\frac{dE}{d\chi}\right) = \sum_i W_i \left(\frac{dE}{d\chi}\right)_i \quad (1.22)$$

dove W_i corrisponde alla frazione degli atomi dell' i -esimo materiale costituente il mezzo assorbente.

L'approssimazione di Bragg-Kleeman si basa a sua volta sulla Continuous Slowing Down Approximation (CSDA), ovvero sull'assunzione che le particelle incidenti perdano energia lentamente e continuamente.

Le fluttuazioni statistiche dello Stopping Power incidono anche sul Range, causando un effetto di dispersione attorno al suo valore medio (Range Straggling).

È necessario trattare separatamente particelle pesanti ed elettroni, a causa dell'enorme differenza in massa tra essi.

A. Particelle pesanti

Le particelle pesanti, come protoni e particelle α , hanno masse a riposo maggiori rispetto a quella dell'elettrone. Nel loro caso, il fenomeno di Bremsstrahlung (radiazione di frenamento) risulta trascurabile poiché la sezione d'urto di questo processo va come $1/m^2$ [17], rendendolo meno significativo per particelle di massa grande ($\gg m_e$).

La principale causa della perdita di energia delle particelle pesanti all'interno della materia è dovuta alle collisioni anelastiche con gli atomi del mezzo assorbente, che provocano la ionizzazione degli stessi. Gli elettroni espulsi da queste collisioni, chiamati "secondari" o raggi δ , possono a loro volta ionizzare altri atomi, e devono essere considerati per un'analisi accurata del deposito di energia nel materiale.

La formula di Bethe-Bloch, che descrive l'energia media trasferita da una particella carica pesante per unità di percorso, presenta un aumento di dE/dx al diminuire della velocità che può essere visto come un incremento della densità di ionizzazione alla fine del percorso della particella, permettendo il deposito di dosi più elevate in corrispondenza di tumori anche a profondità notevoli, a differenza di quanto si osserva con l'uso di fasci di fotoni. Questa caratteristica ha portato allo studio e all'utilizzo dei fasci di protoni e ioni pesanti in ambito medico-oncologico.

Il maggior rilascio di energia da parte di queste particelle avviene in uno specifico volume alla profondità corrispondente al cosiddetto picco di Bragg (visibile in Fig. 1.17).

Il picco di Bragg si trova in prossimità del range e corrisponde a:

$$\beta \sim \frac{z^{2/3} \cdot v_0}{c}$$

$$v_0 = \frac{e^2}{\hbar} = \text{velocità di Bohr}$$

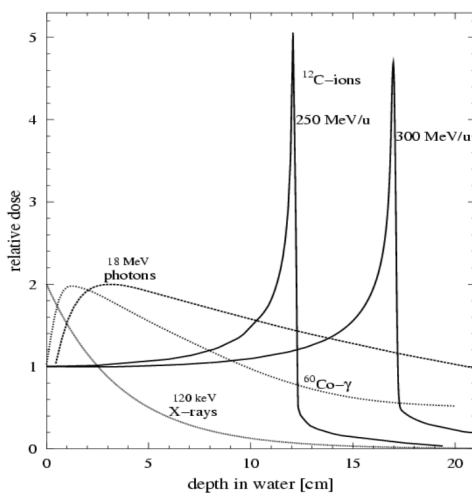


Fig. 1.17: distribuzione di dose in funzione della profondità per fasci di fotoni e ioni carbonio a energie fissate. Nel caso dei fotoni la dose diminuisce esponenzialmente dopo un massimo nel tratto iniziale. Al contrario, fasci di ioni carbonio presentano un massimo di dose alla fine del tragitto. È possibile apprezzare la differenza di Range per ioni carbonio a diverse energie [18].

La profondità del picco di Bragg è modulata dall'energia del fascio incidente, e la sua variazione in funzione dell'energia può essere osservata in Fig. 1.17 e Fig. 1.18 per fasci di ioni carbonio con differenti energie. Questa profondità deve essere accuratamente determinata nel TPS una volta definito il volume da irradiare. Poiché questo volume è solitamente più grande rispetto alla larghezza del picco relativo alla dose rilasciata da un singolo fascio, potrebbe essere necessario utilizzare più fasci a diverse energie. La sovrapposizione degli effetti di ciascun fascio determina la curva di dose totale, chiamata Spread Out Bragg Peak (SOBP), come mostrato in Fig. 1.19.

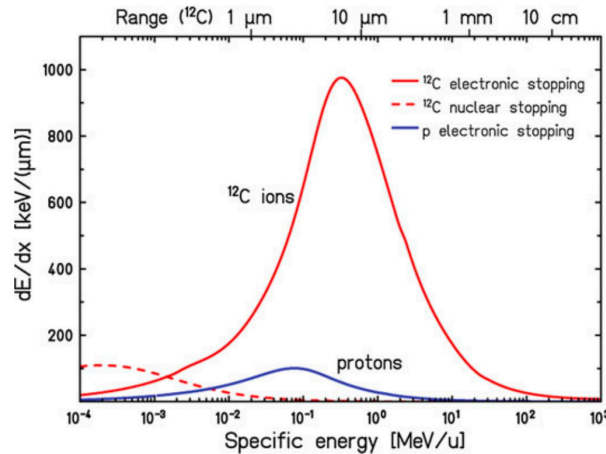


Fig. 1.18: Stopping Power per protoni e ioni carbonio (in acqua) in funzione dell'energia del fascio, in scala logaritmica. La linea tratteggiata indica il contributo nucleare alla perdita di energia che risulta rilevante solo per $E_f < 10$ keV. In alto sono riportati i valori di Range per gli ioni carbonio [19].

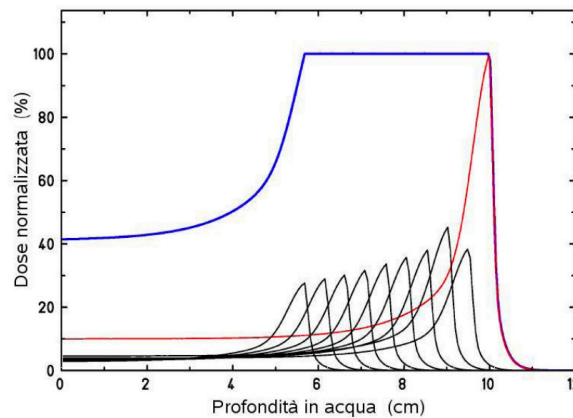


Fig. 1.19: profilo della dose percentuale in funzione della profondità di un fascio di protoni monoenergetico (linea rossa). Dalla sovrapposizione di fasci di protoni di diverse energie (linee nere) risulta la formazione del SOBP (linea blu) che provvede a fornire una dose uniforme sopra l'intera regione del target [20].

Superato il picco, vi è una caduta improvvisa in quanto a velocità così basse avvengono processi di cattura elettronica attraverso i quali la particella incidente diventa neutra e non è più in grado di produrre effetti di ionizzazione. La caduta a zero risulta tuttavia smorzata e presenta una coda dovuta al fenomeno dell'Energy Straggling, come illustrato in Fig. 1.20.

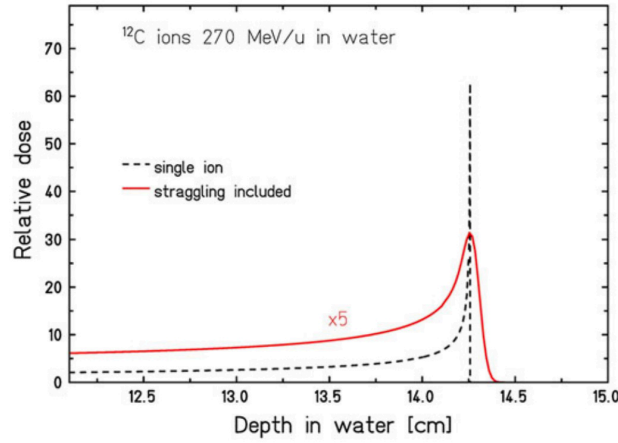


Fig. 1.20: energia depositata (espressa come dose relativa) in acqua dal passaggio di ioni carbonio con energia iniziale di 270 MeV/u ($R = 14.25$ cm per un singolo ione, linea tratteggiata). La curva rossa continua è riferita all'intero fascio [19].

B. Elettroni

A differenza delle particelle cariche pesanti, gli elettroni collidono con gli elettroni degli atomi bersaglio subendo deflessioni rilevanti rispetto alla direzione di volo. Durante l'urto, inoltre, decelerano maggiormente rispetto a particelle più massicce, poiché sono molto leggeri.

A basse energie elettroni e positroni cedono energia al materiale principalmente per ionizzazione, sebbene vi siano anche altri contributi dati dai fenomeni di Bremsstrahlung, Møller ($e^- e^- \rightarrow e^- e^-$), Bhabha ($e^- e^+ \rightarrow e^- e^+$) e annichilazione con positroni ($e^- + e^+ \rightarrow 2\gamma$) come mostrato in Fig. 1.21. La perdita di energia per ionizzazione è data dalla formula di Bethe Bloch "modificata" [21].

$$\left(\frac{dE}{dx}\right)_{\text{Ionizzazione, elettroni}} = D \frac{Z}{A} \rho \frac{1}{\beta^2} \left(\ln \frac{\gamma m_e c^2 \beta \sqrt{\gamma - 1}}{\sqrt{2} I} + f(\gamma) \right)$$

$$f(\gamma)_{\text{elettroni}} = \frac{1}{2} (1 - \beta^2) - \frac{2\gamma - 1}{2\gamma^2} \ln 2 + \frac{1}{16} \left(\frac{\gamma - 1}{\gamma} \right)^2$$
(1.23)

Le modifiche alla formula originale tengono conto degli effetti dovuti alla piccola massa, allo spin e all'identità tra elettroni del fascio proiettile e del bersaglio. La trattazione per positroni è quasi analoga, varia solamente il termine $f(\gamma)$.

Per energie superiori a 10 MeV (per la maggior parte dei materiali) la perdita di energia per Bremsstrahlung ($\propto E$) risulta dominante rispetto ai processi di ionizzazione ($\propto \ln E$):

$$\left(\frac{dE}{dx}\right)_{\text{Bremsstrahlung}} \simeq 4\alpha N_A \frac{Z^2}{A} r_e^2 \cdot E \cdot \ln \frac{183}{Z^{1/3}}$$
(1.24)

Il valore dell'energia sopra il quale domina l'effetto del Bremsstrahlung si può calcolare teoricamente e corrisponde alla cosiddetta energia critica:

$$\left| \left(\frac{dE}{dx} \right)_{\text{ionizzazione}} \right|_{E_c} = \left| - \left(\frac{dE}{dx} \right)_{\text{Bremsstrahlung}} \right|_{E_c} \quad (1.25)$$

che, in accordo con i dati sperimentali, corrisponde approssimativamente a:

$$E_c = \frac{610}{Z+1.24} \text{ MeV (solidi e liquidi)} \quad E_c = \frac{710}{Z+0.92} \text{ MeV (gas)} \quad (1.26)$$

In Fig. 1.21 l'energia critica corrisponde al valore in ascissa del punto in cui si intersecano le curve relative a ionizzazione e Bremsstrahlung.

Una grandezza molto utilizzata nell'ambito delle interazioni radiazioni-materia è la lunghezza di radiazione X_0 , definita come la distanza alla quale un elettrone altamente energetico ha ceduto il 63% della sua energia per Bremsstrahlung [21]:

$$\left(\frac{dE}{dx} \right)_{\text{Bremsstrahlung}} = \frac{E}{X_0} \quad (1.27)$$

$$X_0 = \frac{A}{4\alpha N_A Z(Z+1)r_e^2 \ln(183Z^{-1/3})} \frac{g}{\text{cm}^2}$$

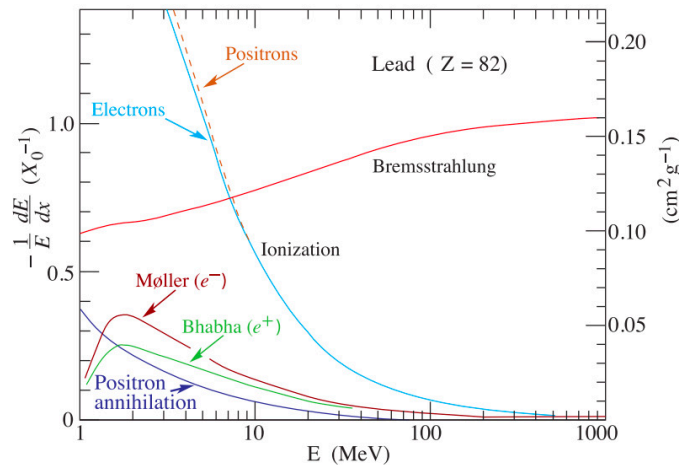


Fig. 1.21: perdita frazionaria di energia per lunghezza di radiazione (vedi l'equazione sopra). Immagine da [22].

1.4.4 Frammentazione nucleare

Le reazioni nucleari sono fortemente influenzate dall'energia coinvolta: a energie inferiori alla barriera elettrostatica presente tra due frammenti carichi, la diffusione coulombiana prevale, e le interazioni forti sono possibili solo con probabilità molto basse attraverso effetti quantistici di tunneling, come la fusione e il trasferimento sotto la barriera.

Appena al di sopra della barriera coulombiana, a partire da un determinato angolo critico (noto come angolo di grazing), corrispondente al punto in cui i due nuclei cominciano a toccarsi, la forza nucleare diventa predominante rispetto a quella elettrostatica.

I protoni e gli ioni utilizzati in adroterapia hanno energie da 50 a 400 MeV/u, quindi superano la barriera di Coulomb (attorno ai 10 MeV). Di conseguenza, possono interagire in modo intenso con i nuclei bersagli, causando frammentazione sia nei bersagli che nei proiettili (a eccezione dei protoni, che a queste energie non possono frammentarsi in quarks). Approssimativamente, le interazioni nucleari dei protoni con la materia coinvolgono circa l'1% del fascio per ogni centimetro di materia attraversata; quindi, per trattamenti profondi (20 – 30 cm), il 20 – 30 % del fascio interagisce nuclearmente. Nei fasci terapeutici il contributo energetico dei frammenti secondari così prodotti diventa rilevante e deve essere preso in considerazione per una corretta pianificazione del trattamento.

A seconda del parametro di impatto, ovvero la distanza della traiettoria della particella in movimento dalla posizione di essa in quiete, possono verificarsi collisioni centrali (circa il 10%) o periferiche.

Le collisioni centrali portano alla disintegrazione di entrambi i nuclei, causando un'esplosione di frammenti secondari (processi dissipativi), mentre le collisioni periferiche coinvolgono solo alcuni nucleoni (processi quasi elastici) e sono descritte dal modello semplificato di Serber, che suddivide il fenomeno in due fasi: abrasione e ablazione (vedi Fig. 1.22).

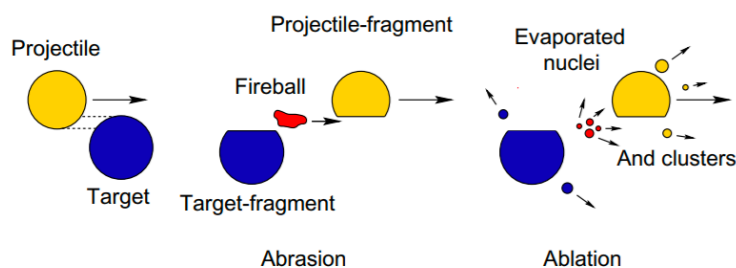


Fig. 1.22: schematizzazione del fenomeno di frammentizzazione nucleare secondo il modello di abrasione/ablazione di Serber.

La fase iniziale, detta di abrasione, avviene in 10^{-23} s ed è un processo di eccitazione e termalizzazione; i nucleoni nella regione di sovrapposizione dei nuclei raggiungono lo stato di fireball, uno stato molto eccitato in cui le parti interagenti sono completamente mescolate tra loro.

La fase successiva, di ablazione, avviene invece in 10^{-18} – 10^{-16} s e consiste nella diseccitazione del frammento del proiettile, del bersaglio e della fireball, da cui consegue l'emissione di frammenti secondari (in questo caso il fenomeno con cui i frammenti si diseccitano è detto di evaporazione) e di fotoni prompt.

I frammenti secondari possono essere nucleoni o ioni, i quali vengono emessi con velocità leggermente inferiori a quella del proiettile iniziale, distribuendosi entro un cono di piccola apertura angolare rispetto alla direzione d'incidenza (vedi Fig. 1.23, 1.24).

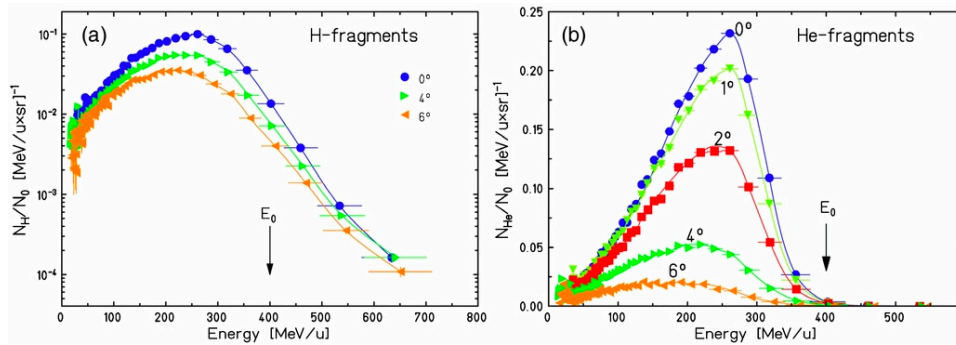


Fig. 1.23: spettro energetico dei frammenti secondari di idrogeno (a) ed elio (b) prodotti da un fascio di ioni carbonio ad 400 MeV/u in un target spesso 27.9 cm di acqua (distanza corrispondente al picco di Bragg). Le tre curve corrispondono a diversi angoli di emissione (0°, 4° e 6° nella figura di sinistra e 0°, 1°, 2°, 4°, 6° nella figura di destra) [23].

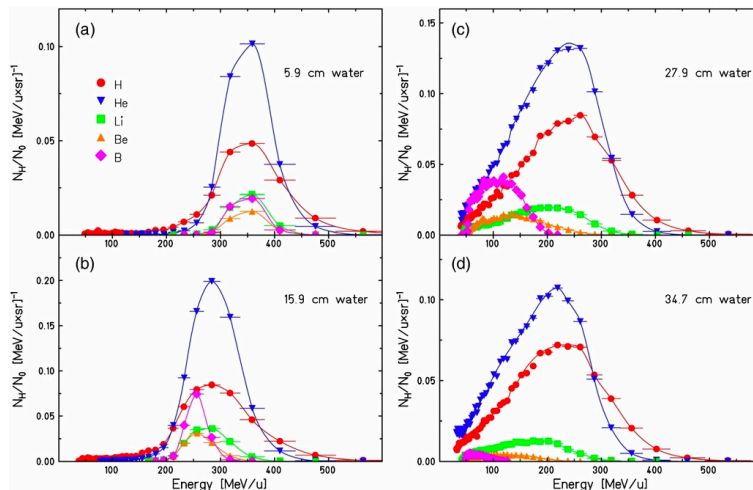


Fig. 1.24: spettro energetico dei frammenti secondari prodotti da un fascio di ioni carbonio a 400 MeV/u in acqua registrati a un'apertura angolare di 2° rispetto alla direzione di incidenza per quattro diverse profondità: (a) canale d'ingresso, (b) plateau, (c) picco di Bragg, (d) coda posteriore, regioni caratteristiche della curva di Bragg [23].

Le particelle meno cariche, a parità di energia, percorrono un tratto più lungo prima di arrestarsi completamente, e i frammenti provenienti dalla frammentazione del proiettile (quindi con alta energia), sono responsabili dell'effetto di coda, ovvero del deposito di dose oltre il picco di Bragg. Inoltre, a causa della distribuzione angolare di emissione attorno alla direzione di incidenza, i frammenti prodotti sono anche responsabili dello spread laterale. Il fenomeno della frammentazione, quindi, deteriora il profilo spaziale di dose, sia longitudinalmente che lateralmente. L'effetto di questi fenomeni aumenta man mano che la particella penetra più in profondità e ha un'energia del fascio maggiore.

1.5 Terapie oncologiche con radiazioni EM e particelle cariche

Con i termini radioterapia e adroterapia si fa riferimento a trattamenti oncologici che impiegano rispettivamente radiazioni elettromagnetiche ad alta energia (come raggi X e γ) e particelle cariche come protoni e ioni. Inoltre, esistono altre tipologie di trattamenti meno comuni, tra cui la terapia con fasci di elettroni accelerati (Electron Beam Therapy) ed una ancora meno conosciuta che utilizza fasci di neutroni (Boron Neutron Capture Therapy).

1.5.1 Radioterapia

Nel 1896, l'anno successivo alla scoperta dei raggi X da parte di Rontgen, un medico di Chicago di nome Emil Grubbe utilizzò per la prima volta le radiazioni per trattare una neoplasia alla mammella [24].

Nello stesso anno, venne annunciata la scoperta della radioattività naturale da Henri Becquerel durante uno studio sui sali di uranio, e soltanto due anni dopo, i coniugi Pierre e Marie Curie scoprirono gli elementi del radio e del polonio.

Durante i primi anni di sperimentazione, non era ancora del tutto chiaro come i raggi X agissero sul corpo umano. Vi erano principalmente due aspetti su cui si concordava: che i diversi tessuti assorbivano la radiazione in modo differente (concetto alla base delle immagini radiografiche diagnostiche) e che quest'ultima potesse agire distruggendo l'area malata.

Fu presto evidente, però, che queste radiazioni provocassero danni ai tessuti organici, ma se utilizzate con le corrette modalità, potevano portare importanti innovazioni nel campo medico-oncologico. Lo stesso Henri Becquerel sperimentò questi effetti sulla propria pelle, riportando una grave ustione dopo aver trasportato una provetta di radio nel taschino del gilet.

La Photon Beam Therapy, comunemente nota come "radioterapia convenzionale", implica l'utilizzo di raggi X e γ .

Dal tardo 1800 fino alla metà del 1900, venivano impiegati i raggi X prodotti con i tubi di Coolidge. Tuttavia, questa radiazione risultava efficace solo superficialmente, e quando si cercava di aumentare la dose per colpire tumori più profondi, i danni ai tessuti sani aumentavano significativamente, causando vere e proprie ustioni sulla pelle dei pazienti.

Per affrontare questa sfida e colpire in modo più efficace i tumori situati in profondità, venne introdotto l'uso dell'isotopo cobalto-60, per generare fasci di fotoni con energia compresa tra 1.17 e 1.33 MeV (in Fig. 1.25 è riportata una fotografia del 1953 in cui viene utilizzato un macchinario per la cobalto-terapia). Nella Fig. 1.17 è possibile osservare il profilo della dose in funzione della profondità per raggi X di circa 0.1 MeV e fotoni γ derivati dal diseccitamento dell'isotopo stabile Nichel-60 (la cui energia massima degli elettroni emessi è circa 2.8 MeV), ottenuto a sua volta dal decadimento β^- del cobalto-60.

Questa pratica clinica ebbe inizio nel 1949, quando il dottor Harold E. Johns dell'Università di Saskatchewan (Canada) inviò una richiesta alla National Research Council (NRC) chiedendo di produrre isotopi di Cobalto-60 a scopo terapeutico.



Fig. 1.25: "Bomba al cobalto" installata all'ospedale San Lorenzo di Borgo Valsugana nel 1953. Eldorado A (macchinario creato dalla società Eldorado Mining & Refining Ltd. a partire dal 1951 usato nella cobalto-terapia) fu il primo del suo genere ad approdare in Europa.

Oggi questa metodica è stata quasi completamente soppiantata dalle tecniche avanzate che utilizzano acceleratori lineari (LINAC, LINear ACcelerator) per accelerare elettroni e produrre in modo controllato raggi X.

Con il progredire degli anni e una maggiore comprensione delle interazioni tra radiazione e materia, le tecniche radioterapiche si sono evolute e modernizzate parallelamente alla ricerca, raggiungendo importanti traguardi:

1. La IMRT (radioterapia a intensità modulata, Intensity Modulated RadioTherapy) consente di irradiare con elevata precisione dosi di radiazione variabile in volumi bersaglio di forma complessa e/o situati in prossimità di strutture critiche.
2. L'IG-IMRT (Image Guided Intensity Modulated Radiation Therapy) è stata ideata da un gruppo di ricercatori dell'Università del Wisconsin (UW) tra il 1988 e il 2002 ed è basata sulla tomoterapia elicoidale. Questa tecnica sfrutta il movimento elicoidale dell'emissione di radiazioni (la sorgente ruota velocemente mentre il paziente si muove longitudinalmente in modo sincronizzato) e il controllo e riposizionamento automatico del paziente. La sinergia tra l'acceleratore lineare LINAC e il sistema di TC (Tomografia Computerizzata) permette al fascio di irradiare selettivamente il tumore, risparmiando il tessuto sano circostante.

Attualmente, le tecniche più avanzate per il trattamento delle neoplasie includono:

1. La TBI (Total Body Irradiation), utilizzata all'interno di trattamenti combinati di chemio-radioterapia, viene impiegata per pazienti affetti da neoplasie maligne ematologiche che necessitano di trapianto di midollo.
2. La IORT (Intra-Operative RadioTherapy), conosciuta anche come "radioterapia intraoperatoria", è un trattamento che consente di irradiare il tessuto circostante il tumore direttamente in sala operatoria.
3. Esiste anche una particolare tecnica di controllo del respiro (gating respiratorio-4D, ancora in fase di sviluppo), utilizzata soprattutto per il trattamento di neoplasie polmonari, pancreatiche ed epatiche, che permette di sincronizzare i trattamenti con il ciclo respiratorio del paziente.

1.5.2 Eletron Beam Therapy

La Terapia con Fasci di Elettroni (Electron Beam Therapy, EBT) implica l'utilizzo di fasci elettronici accuratamente pre-accelerati all'interno dei LINAC, gli stessi apparati utilizzati per produrre i raggi X.

A differenza della produzione di radiazioni X, dove un fascio elettronico accelerato viene fatto collidere su una placca metallica bersaglio, generando fenomeni di Bremsstrahlung e ionizzazione, nella EBT il fascio elettronico viene collimato e indirizzato direttamente sul paziente (vedi Fig. 1.26).

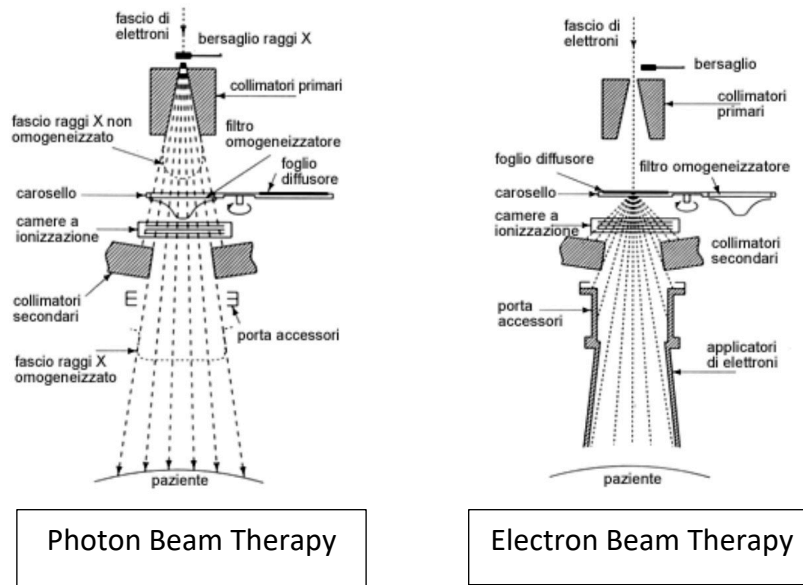


Fig. 1.26: schema di funzionamento di una testata finale LINAC, dove gli elettroni accelerati giungono attraverso canali magnetici direzionali e dove colpiscono o un certo bersaglio metallico (producendo raggi X) o direttamente il paziente sottostante.

I fasci di elettroni, a causa del loro basso potere penetrativo, vengono impiegati in radioterapia per trattare focolai superficiali, come ad esempio tumori cutanei, con spessori compresi tra 1 e 5 cm e valori di energia nell'intervallo di $4 \leq E \leq 21$ MeV.

Tanto gli elettroni quanto i fotoni sono caratterizzati da un basso Linear Energy Transfer (LET), che limita la loro capacità di raggiungere profondità significative nel tessuto. Inoltre, presentano un alto Oxygen Enhancement Ratio (OER), il che significa che gli effetti del trattamento potrebbero risultare ridotti per tessuti con scarsa presenza di ossigeno (ipossici).

1.5.3 Boron Neutron Capture Therapy

La Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) rappresenta una forma di radioterapia sperimentale che si basa sull'irradiazione di neutroni termali con energia di circa 0.025 eV sulla regione tumorale appositamente arricchita con il boro-10 (^{10}B) (vedi Figura 1.27).

La scelta del boro è dettata dall'alta sezione d'urto che ha con il neutrone (circa 4×10^3 barn), mentre le sezioni d'urto che ha il neutrone con i nuclei del corpo umano sono attorno al barn.

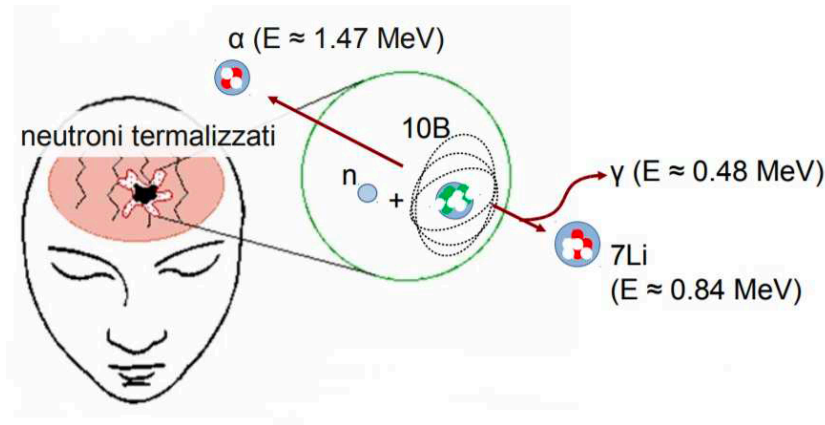
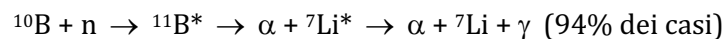


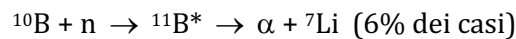
Fig. 1.27: rappresentazione grafica della reazione principale su cui si basa il funzionamento della BNCT.

Durante il processo di cattura neutronica da parte del boro, si forma l'isotopo $^{11}\text{B}^*$ eccitato che immediatamente decade in due prodotti molto energetici ad alto Linear Energy Transfer (LET), ossia una particella α e un nucleo di ^7Li , attraverso due possibili reazioni [25]:



dove le energie dei prodotti di reazione risultano:

- $E_{\alpha} \approx 1.47 \text{ MeV}$
- $E_{^7\text{Li}} \approx 0.84 \text{ MeV}$
- $E_{\gamma} \approx 0.48 \text{ MeV}$

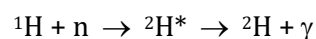
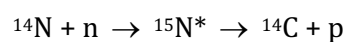


dove le energie dei prodotti di reazione risultano:

- $E_{\alpha} \approx 1.47 \text{ MeV}$
- $E_{^7\text{Li}} \approx 1.01 \text{ MeV}$

La scelta di utilizzare il boro-10 (^{10}B) in questa forma di terapia è motivata principalmente da due ragioni. In primo luogo, il ^{10}B è un isotopo non radioattivo facilmente reperibile e la sua chimica è ben conosciuta, rendendo quindi relativamente semplice incorporarlo in diversi composti. In secondo luogo, i due nuclei prodotti dal decadimento del ^{11}B sono nuclei carichi pesanti ad alto Linear Energy Transfer (LET) e basso range, il che significa che causano danni ravvicinati ed efficaci all'interno delle cellule in cui avviene la cattura del neutrone da parte del ^{10}B .

Nonostante le sezioni d'urto di cattura neutronica degli elementi normalmente presenti nei tessuti siano notevolmente inferiori rispetto a quelle del boro-10 (^{10}B), due di essi, l'idrogeno e l'azoto, sono presenti in concentrazioni tali da contribuire comunque all'assorbimento totale dei neutroni. Questo impone che la concentrazione di boro nelle cellule tumorali sia massima, al fine di irraggiare con neutroni specifiche porzioni limitate alla regione neoplastica e caratterizzate da un'alta concentrazione di boro. Ciò consente di massimizzare l'effetto letale sul tumore, minimizzando allo stesso tempo le reazioni con l'azoto e l'idrogeno, che potrebbero causare danni ai tessuti sani circostanti.



dove le energie dei prodotti di reazione risultano:

- $E_p \approx 0.6 \text{ MeV}$
- $E_\gamma \approx 2.2 \text{ MeV}$

La terapia basata sulla Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) presenta diverse sfide, tra le quali la gestione della distribuzione del boro, che viene somministrato sotto forma di vari composti o farmaci. Un farmaco ideale dovrebbe mirare all'accumulo nel tumore, evitando di superare la barriera emato-encefalica (BEE) nel tessuto cerebrale sano, e dovrebbe mantenere una bassa concentrazione nel flusso sanguigno.

Inoltre, un'altra problematica riguarda il controllo del flusso neutronico, il quale, ottenuto da appositi reattori nucleari, deve essere focalizzato e confinato all'interno della regione tumorale. Questo aspetto è cruciale per garantire un trattamento mirato ed efficace, evitando l'irradiazione di tessuti sani circostanti.

1.5.4 Adroterapia

Con l'introduzione dell'Adroterapia, le difficoltà legate alla profondità di trattamento e all'ossigenazione dei tessuti sono state risolte.

In fisica subnucleare, il termine "adrone" (dal greco ἀδρός: robusto, pesante) si riferisce a una particella costituita da quark ed è soggetta all'interazione forte. In ambito clinico, il termine si riferisce più genericamente a particelle cariche pesanti, come protoni e ioni positivi, caratterizzate da un alto Linear Energy Transfer (LET) e un basso Oxygen Enhancement Ratio (OER).

L'idea di utilizzare queste particelle come strumento terapeutico è stata principalmente motivata dal loro profilo distintivo di dose, noto per il picco di Bragg (come descritto nel paragrafo precedente), soprattutto per gli ioni più pesanti. Questi ioni risultano particolarmente vantaggiosi rispetto ai protoni poiché presentano un Relative Biological Effectiveness (RBE) più elevato a fine range, cioè una maggiore efficacia nel danneggiare le cellule cancerose, e un ridotto scattering laterale. Questi fattori contribuiscono a un miglioramento nella distribuzione della dose all'interno dell'area tumorale (vedi Fig. 1.28, 1.29).

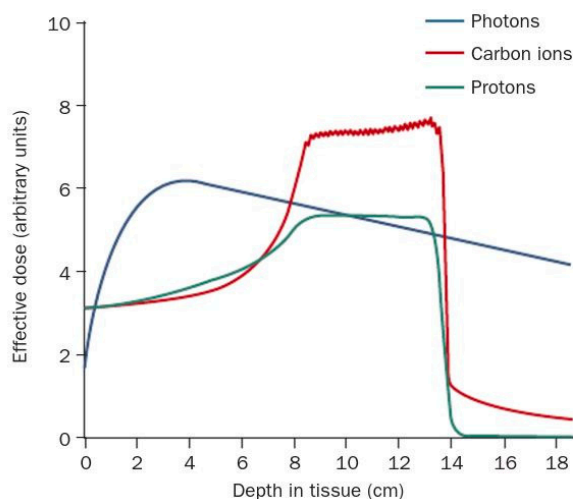


Fig. 1.28: le particelle cariche mostrano un profilo di dose vantaggioso rispetto ai fotoni (linea blu). La linea rossa e la linea verde mostrano il picco di Bragg esteso (SOBP), dovuto alla sovrapposizione di più fasci a diverse energie, per protoni e ioni carbonio [50].

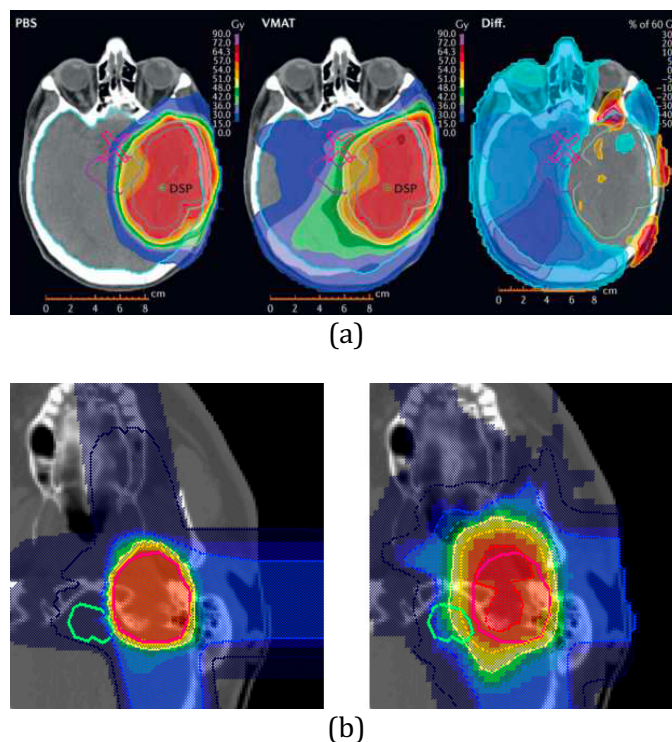


Fig. 1.29: confronto tra piani di trattamento differenti.

(a) Distribuzioni di dose per terapie con protoni (a sinistra) e fotoni (al centro) per un paziente affetto da un glioma di alto grado (HGG); a destra è riportata la differenza fra le due distribuzioni.

(b) Confronto fra piani di trattamento con ioni ¹²C (a sinistra) e protoni (a destra). La zona delimitata dalla linea rossa rappresenta la regione tumorale, mentre quella delimitata in verde coincide con un organo a rischio.

Come già anticipato, l'RBE cresce all'aumentare del LET fino a un massimo per poi decrescere; quest'ultimo dipende dalla velocità e dalla carica dello ione: più uno ione è lento e pesante, maggiore sarà il suo LET e quindi anche il suo RBE. A un fascio di ioni carbonio in acqua a un'energia di 300 MeV per nucleone, ad esempio, corrisponde un range di ≈ 20 cm.

Attualmente le stime basate su una parametrizzazione delle simulazioni indicano che per dei protoni da 200 MeV l'energia depositata da fenomeni di frammentazione è attorno al 12% nella zona di ingresso e attorno all'1% nel picco di Bragg (vedi Figura 1.30).

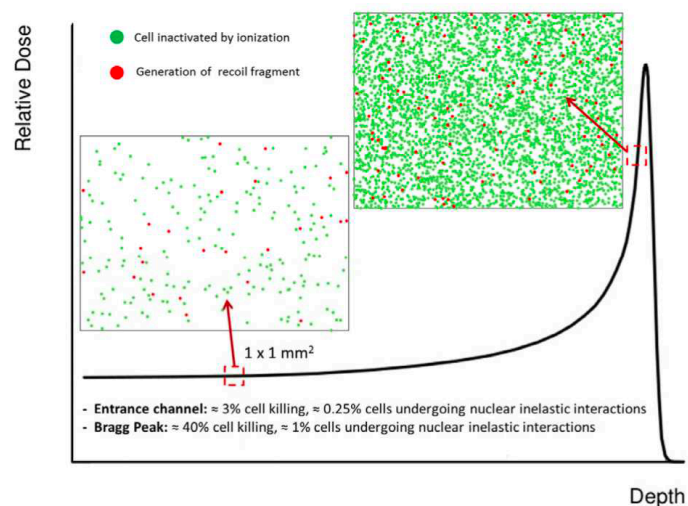


Fig. 1.30: schematizzazione del grado di incidenza sulla morte cellulare in un bersaglio di acqua dei fenomeni di ionizzazione (puntini verdi) e frammentazione (puntini rossi). L'effetto è considerato a due diverse profondità: nel canale di ingresso e sul picco di Bragg. Il contributo della frammentazione atteso nel canale di ingresso risulta circa del 12%, mentre nella regione di picco di Bragg questo valore cala all'1% del totale [27].

Per un fascio di ^{12}C a 200 MeV/u in acqua, circa il 30% degli ioni primari sia coinvolto nelle reazioni nucleari e non raggiunge il picco di Bragg, mentre a 400 MeV/u tale frazione aumenta fino al 70% (come visibile in Fig. 1.31).

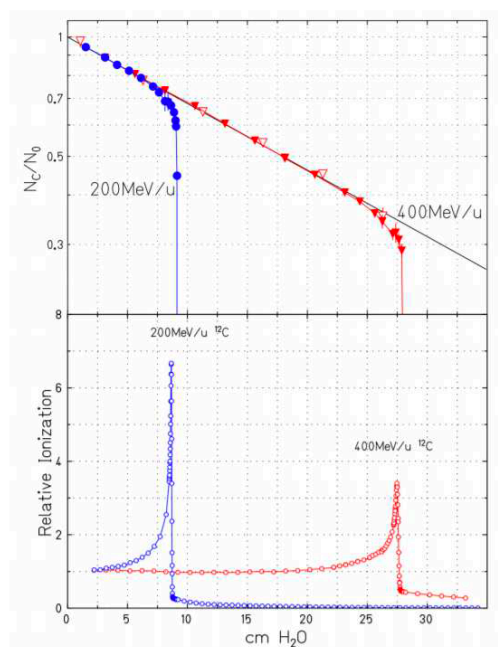


Fig. 1.31: attenuazione di un fascio di ioni carbonio su un bersaglio di acqua (grafico superiore) e le rispettive curve di Bragg (grafico inferiore). Le linee blu e rosse corrispondono rispettivamente ai fasci da 200 e 400 MeV/u [28].

Per un fascio di protoni con energia cinetica di 150 MeV, soltanto l'80% del fascio primario raggiunge il picco di Bragg. In questo caso, i frammenti secondari risultano esclusivamente dalla

frammentazione del bersaglio, e quindi possiedono una velocità molto ridotta. Il loro range si limita a pochi micrometri (μm), e il deposito di energia avviene nella zona adiacente al punto di collisione. La produzione di frammenti secondari e la conseguente attenuazione dell'energia del fascio primario compromettono la precisione relativa al profilo di dose, in relazione alla profondità nel bersaglio.

Per poter pianificare trattamenti che preservino al massimo i tessuti sani, i programmi di pianificazione del trattamento (TPS) devono considerare attentamente gli effetti della frammentazione nucleare. A tale scopo, è essenziale conoscere con precisione la distribuzione di dose adeguata, inclusa il corretto Relative Biological Effectiveness (RBE) per i diversi fasci, a seconda della profondità e del tipo di tessuto trattato. Attualmente, i trattamenti di protonterapia si basano sull'assunzione di un RBE protonico costante di 1.1 per tutti i tessuti. Questa pratica comporta un'incertezza riguardo ai danni effettivamente provocati dal passaggio del fascio, sia nei tessuti tumorali sia in quelli sani.

I dati sperimentali concordano sul fatto che l'RBE protonico aumenta con l'aumentare del Linear Energy Transfer (LET) e della profondità all'interno di uno Spread-Out Bragg Peak (SOBP), passando da un valore di 1.1 nella regione iniziale, a 1.15 al centro, a 1.35 nel tratto posteriore, fino a 1.7 nella zona finale antecedente il "fall-off". Un'adeguata considerazione di questa variazione di RBE può contribuire a una progettazione più precisa e mirata del trattamento, garantendo una maggiore efficacia contro le cellule tumorali e una migliore protezione dei tessuti circostanti.

Fino ad oggi, i risultati ottenuti nell'ambito delle terapie con ioni pesanti non sono ancora del tutto soddisfacenti, e il problema della stima del corretto Relative Biological Effectiveness (RBE) rimane aperto, richiedendo ulteriori misurazioni e approfondimenti.

Gli ioni più pesanti del carbonio presentano delle difficoltà nell'utilizzo terapeutico a causa della frammentazione nucleare, che può alterare il profilo di dose e portare ad un aumento del Linear Energy Transfer (LET) anche nel canale di ingresso, provocando maggiori danni ai tessuti sani. Un'eccezione è rappresentata dallo ione ossigeno, che essendo un nucleo "doppiamente magico" (composto da 8 protoni e 8 neutroni, entrambi numeri magici), risulta fortemente stabile e meno suscettibile alla frammentazione.

Attualmente, le particelle di ioni carbonio rappresentano una scelta ottimale per il trattamento, poiché consentono di ottenere un buon controllo sui tessuti sani e una bassa percentuale di sopravvivenza cellulare nel tessuto canceroso a fine range. L'utilizzo terapeutico dei fasci di ioni ossigeno (specialmente per tessuti molto ipossici) e di ioni elio è ancora in fase di sperimentazione, e il progetto FOOT mira a misurare il contributo della frammentazione nucleare per questi due tipi di fasci.

A conclusione di questa introduzione sulle terapie oncologiche e le radiazioni ionizzanti, è doveroso introdurre la teragnostica (vedi Capitolo 2), ovvero l'integrazione in contemporanea di terapia e diagnostica, che sta giocando un ruolo sempre più rilevante nella pratica clinica. Grazie ai progressi nella radioterapia e all'utilizzo di particelle cariche pesanti, è possibile non solo trattare il tumore in modo più mirato e con minori effetti collaterali, ma anche monitorarne, durante il trattamento, la risposta al trattamento stesso attraverso sofisticate tecniche di imaging. Questo approccio combinato permette di personalizzare la terapia in base alle caratteristiche del paziente e del tumore, migliorando significativamente l'efficacia dei trattamenti oncologici.

Capitolo 2

La teragnostica: un approccio mirato tra terapia e diagnosi

Teragnostica è un termine che deriva dalla combinazione delle parole "terapia" e "diagnostica" e rappresenta un approccio medico all'avanguardia e promettente.

Questa metodologia innovativa integra la diagnosi e la terapia in un unico agente, permettendo ai medici di ottenere informazioni diagnostiche precise nello stesso tempo in cui si effettua la terapia, fornendo quindi una terapia mirata e personalizzata.

Sfruttando tecnologie all'avanguardia, come radiofarmaci e nanoparticelle la teragnostica svolge una duplice funzione: individuare specifiche caratteristiche biologiche delle malattie e fornire un trattamento diretto ed efficace. Questo approccio integrato apre nuove prospettive nella medicina di precisione, offrendo un potenziale rivoluzionario per il trattamento di varie patologie, come le neoplasie e altre malattie croniche.

2.1 La nascita della teragnostica

Il concetto di teragnostica è stato proposto per la prima volta negli anni '90, ma è negli ultimi anni che ha guadagnato sempre più attenzione e sviluppi significativi.

La sua nascita è strettamente legata allo sviluppo delle tecnologie di imaging medico avanzate, come la tomografia ad emissione di positroni (PET), la risonanza magnetica (RM) e la tomografia computerizzata (TC). Questi metodi di imaging hanno permesso di visualizzare in modo dettagliato e non invasivo le strutture e le funzioni del corpo umano, inclusi i tessuti tumorali e le anomalie patologiche.

Parallelamente, gli sviluppi nella ricerca biomedica hanno portato alla scoperta di biomarcatori specifici, come proteine, geni o recettori, associati a determinate malattie.

Questi biomarcatori sono diventati elementi chiave nella diagnosi e nella caratterizzazione delle malattie, permettendo una valutazione accurata del tipo e dello stadio della patologia.

2.1.1 Le fasi della teragnostica

Nella pratica clinica la teragnostica si compone di due fasi [29].

Nella fase di diagnostica molecolare, si utilizzano piccole quantità di sostanze radioattive che si legano selettivamente alle cellule tumorali, rendendole chiaramente visibili durante l'esame PET. Questo processo permette di identificare con precisione l'area colpita dal tumore.

Successivamente, durante la fase terapeutica, queste stesse sostanze legate alle cellule malate diventano bersagli per la terapia con molecole di radiofarmaco. Le molecole di radiofarmaco riconoscono le cellule tumorali e le colpiscono in modo mirato: una volta posizionato, il radiofarmaco rilascia la sua carica radioattiva, provocando la distruzione delle cellule malate.

Il radiofarmaco utilizzato per la terapia può essere la stessa molecola utilizzata in fase diagnostica, ma con un isotopo diverso avente funzione terapeutica.

2.2 I radiofarmaci

Con il termine radiofarmaco si intende qualsiasi medicinale che, quando è pronto per l'uso a scopo medico (diagnosi e/o terapia), include uno o più radionuclidi (nuclei radioattivi).

Mediante l'uso di radiofarmaci specifici, l'imaging medico-nucleare permette di valutare aspetti funzionali o processi biochimico-metabolici che si verificano a livello di organo, tessuto e perfino cellulare.

Un radiofarmaco è, in generale, costituito dalla combinazione di un radionuclide (responsabile del segnale rilevabile dall'esterno del corpo) con un composto che determina le proprietà biologiche della molecola.

2.2.1 Caratteristiche dei radiofarmaci

I radiofarmaci sono talvolta classificati in base al tipo di visualizzazione "positiva" o "negativa" che producono nella specifica applicazione diagnostica:

- Un radiofarmaco indicatore positivo si accumula elettivamente dove ha luogo il processo patologico, evidenziando direttamente la sede dell'alterazione metabolica.
- Un radiofarmaco indicatore negativo è progettato per accumularsi preferenzialmente nei tessuti sani e funzionanti di un organo, il cosiddetto "parenchima normale".

Questa distinzione, tuttavia, non è rigidamente fissa in quanto, a seconda delle diverse applicazioni, alcuni radiofarmaci possono comportarsi sia da indicatori positivi che negativi.

Ad esempio, il radiofarmaco Fluoro2-deossiglucosio può essere utilizzato sia come indicatore negativo, per visualizzare aree di sostanza grigia con ridotto metabolismo nello studio del Sistema Nervoso Centrale, sia come indicatore positivo per visualizzare lesioni neoplastiche con aumentato consumo di glucosio.

I principali radionuclidi per applicazioni diagnostiche sono gli isotopi dello iodio, del tecnezio, dell'indio, del gallio e del tallio.

Oltre che in base alle caratteristiche fisiche del radionuclide costitutivo, un radiofarmaco può essere definito e classificato secondo altri fattori, come la sua forma chimica, l'attività specifica, la concentrazione radioattiva o il volume totale della soluzione.

In Tab. 2.1 sono riportate le principali caratteristiche fisiche dei radionuclidi più utilizzati per la diagnostica medico-nucleare.

Radionuclide	Natura chimica	Tempo di dimezzamento [s]	Energia [KeV]	Note
¹²³ I*	alogeno	12.8	159	Emissione di β ⁻ anche a bassa energia
¹³¹ I	alogeno	196.8	284, 364, 637	Emissione di β ⁻ con energia 606 KeV
¹²⁵ I*	alogeno	1440	35	Emissione di β ⁻ anche a bassa energia
⁹⁹ Tc	metallo di transizione	6	140	Elevata reattività chimica
¹¹¹ In*	metalloide	67.9	171, 25	Emissione di β ⁻ anche a bassa energia
⁶⁷ Ga	metalloide	78.3	93, 184, 300	
²⁰¹ Tl	metalloide	73	72, 135, 166, 167	

Tab. 2.1: principali caratteristiche fisiche dei radionuclidi più frequentemente utilizzati per la diagnostica medico-nucleare convenzionale.

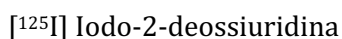
2.2.2 Impiego diagnostico e terapeutico dei radionuclidi

L'impiego diagnostico e/o terapeutico dei radionuclidi in forma ionica è possibile perché alcuni di essi sono semplicemente i radioisotopi di un elemento nativo che è un normale costituente di un certo sistema biologico, oppure perché sono elementi chimicamente analoghi di altri nativi, normali costituenti del sistema biologico (come lo Stronzio-89, analogo del calcio, oppure come il Tallio-201 o il Rubidio-82, entrambi analoghi del potassio ma emittenti rispettivamente γ e β^+).

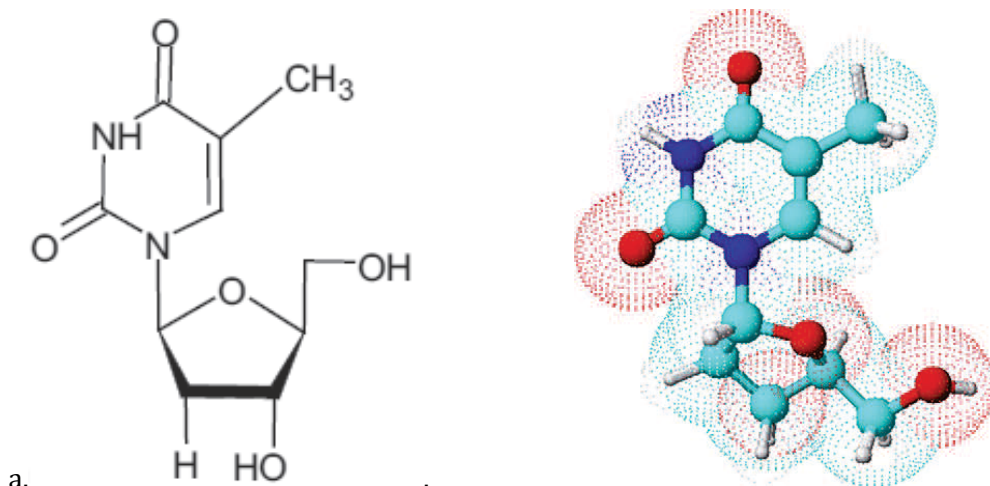
La reazione chimica mediante la quale un radionuclide è inserito nella struttura di un radiofarmaco più complesso è la cosiddetta reazione di marcatura.

Il radiofarmaco che si produce è chimicamente identico alla sostanza di partenza (si tratta di un vero e proprio "tracciante", cioè un radionuclide o una sostanza chimica radiomarcata utilizzata per ottenere informazioni diagnostiche attraverso la rilevazione delle radiazioni emesse dal corpo del paziente) quindi, una volta somministrato al paziente, subisce tutte le tappe metaboliche tipiche della sostanza nativa.

Dal punto di vista della simbologia radiochimica, la presenza in una certa molecola di un radionuclide come elemento costitutivo (in sostituzione di un elemento nativo) è indicata racchiudendo il radionuclide stesso tra parentesi quadra, per esempio:



Quando non è possibile effettuare una marcatura che conduca alla formazione di una molecola del tutto equivalente a quella biologicamente attiva desiderata, un radiofarmaco può essere marcato sostituendo un gruppo funzionale (-OH, -CH, -H) con un radionuclide o con un gruppo chimico che contenga il radionuclide ($^{-11}\text{CH}_3$), che presentino dimensioni e carica elettrica simili a quelle dei gruppi originali, ma soprattutto posizionati in una parte della molecola tale da non influenzarne il suo destino biologico in modo significativo, cioè in una zona non biologicamente attiva (vedi Fig. 2.1).



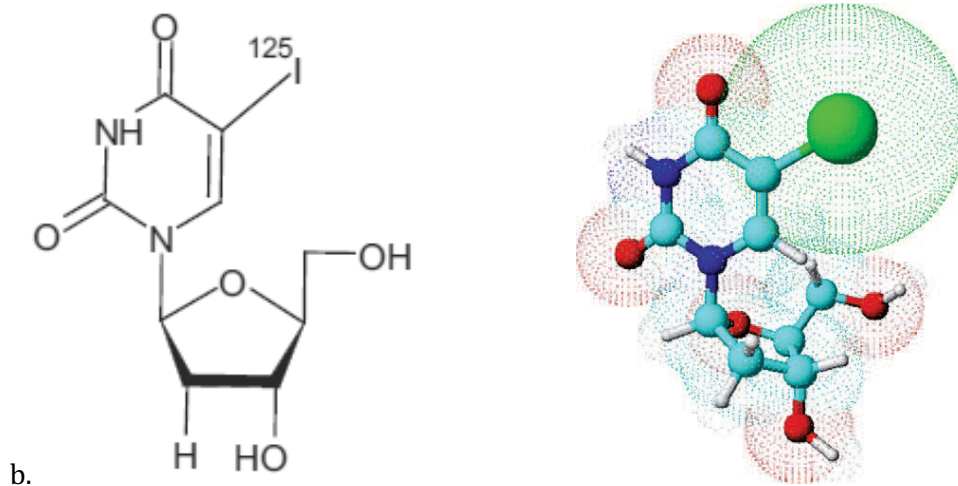


Fig. 2.1: (a) Formula di struttura e corrispondente rappresentazione tridimensionale della timidina, base costitutiva del DNA.

(b) Sostituendo il gruppo $-CH_3$ con un atomo di Iodio-125, si ottiene il tracciante radioattivo $[^{125}I]$ Iodo-2-deossipuridina, rispettivamente come formula di struttura e tridimensionale. Anche se non identico, questo tracciante ha una struttura e un comportamento simili a quelli della timidina, la sua incorporazione in vivo può essere utilizzata per stimare l'entità della proliferazione cellulare.

2.2.3 Radionuclidi emettitori di positroni

A scopo diagnostico, sono utilizzati composti che decadono mediante emissione di positroni (β^+) dal nucleo. La peculiarità cui è legato l'impiego in medicina nucleare di questi nuclei radioattivi è costituita dalla radiazione che ha origine dall'evento di annichilazione fra la particella β^+ e la particella β^- , che avviene dopo un certo percorso nella materia, denominato positron range, rispetto al punto esatto di emissione del β^+ stesso.

In Fig. 2.2 sono riportati graficamente i parametri relativi al percorso che la particella β^+ compie nella materia prima di andare incontro al processo di annichilazione con la particella β^- . Questa interazione comporta l'emissione contemporanea di due raggi γ ad alta energia che si dipartono dal punto di annichilazione con un angolo di circa 180° , caratteristica che costituisce la base del principio fisico della rivelazione adottata in tomografia mediante emissione di positroni (PET).

In generale, sono emettitori di positroni i nuclidi caratterizzati da un basso numero di neutroni, che presentano quindi un eccesso relativo di protoni, nella composizione nucleare degli elementi leggeri, ad esempio isotopi del carbonio, dell'ossigeno, dell'azoto e del fluoro.

I radionuclidi più comunemente utilizzati per la diagnostica medico/nucleare sono il Fluoro-18 e il Carbonio-11.

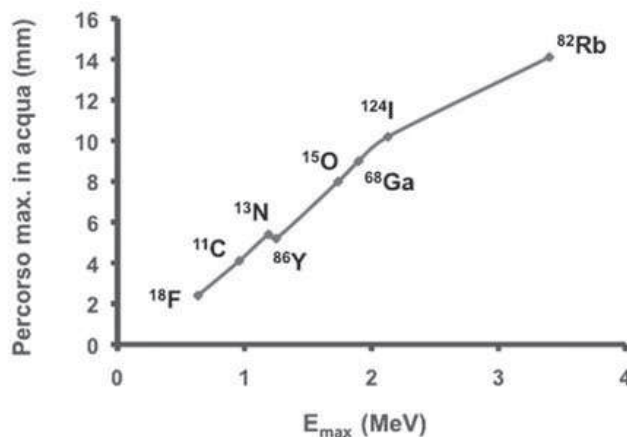


Fig. 2.2: correlazione tra energia (espressa in MeV) e percorso massimo in acqua dei positroni (positron range) emessi da vari radionuclidi di interesse per le applicazioni diagnostiche con metodica PET [30].

2.2.4 Metodi di produzione dei radionuclidi per PET

La produzione di radionuclidi per PET, fatta eccezione per quelli generati dal decadimento di altri radioelementi, si basa su reazioni nucleari ottenute mediante acceleratori di particelle.

I radionuclidi utilizzati per la Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) sono prodotti utilizzando un ciclotrone, un acceleratore di particelle che può accelerare particelle cariche come protoni fino a energie di poche decine di MeV.

Il processo di produzione dei radionuclidi per PET tramite un ciclotrone è noto come "attivazione con protoni". I passaggi principali sono:

- Generazione del protone: per iniziare il processo, il ciclotrone genera protoni ad alta energia. Questi protoni vengono estratti e guidati lungo un sistema di raccordo per raggiungere il bersaglio nucleare.
- Bersaglio nucleare: il protone ad alta energia colpisce un bersaglio nucleare costituito da un materiale stabile e non radioattivo, generalmente fatto di un elemento come ossigeno, azoto o carbonio.
- Reazione nucleare: l'urto del protone con il nucleo del bersaglio provoca una reazione nucleare. Durante questa reazione, i nuclei del bersaglio possono catturare il protone, trasformandosi in un nuovo nucleo radioattivo. Questo nucleo radioattivo appena creato è un radionuclide emettitore di positroni.
- Decadimento beta positivo: il radionuclide creato dalla reazione nucleare è instabile e si decompone nel tempo. Nel caso della PET, i radionuclidi prodotti sono isotopi emettitori di positroni. Durante il decadimento, il nucleo instabile emette un positrone (una particella carica positivamente) e si trasforma in un nucleo stabile.
- Raccolta e purificazione: dopo la produzione, il radionuclide emettitore di positroni viene raccolto e purificato per ottenere un prodotto radiomarcatore di alta purezza. Questo è essenziale per garantire che il radiofarmaco finale sia sicuro ed efficace per l'uso nell'imaging PET.
- Radiofarmaco PET: una volta ottenuto il radionuclide emettitore di positroni puro, questo viene incorporato in un composto farmaceutico specifico per creare il radiofarmaco PET. Questo radiofarmaco verrà successivamente somministrato al paziente per l'esame PET.

Questa procedura di produzione dei radionuclidi con un ciclotrone è fondamentale per fornire radiofarmaci sicuri e di alta qualità per gli esami di Tomografia ad Emissione di Positroni (PET).

2.2.5 Le terapie con radiofarmaci: la RLT

La radioimmunoterapia (RLT, RadioLigand Therapy) rappresenta una promettente tecnica di trattamento medico che sfrutta l'azione combinata di radionuclidi radioattivi e anticorpi monoclonali per raggiungere e distruggere specifiche cellule tumorali.

Gli anticorpi monoclonali, molecole progettate con elevata specificità, sono in grado di riconoscere e legarsi selettivamente a particolari proteine o antigeni presenti sulla superficie delle cellule cancerose. Questo meccanismo permette di indirizzare in modo mirato i radionuclidi radioattivi direttamente verso le cellule tumorali.

Una volta somministrato il radiofarmaco contenente l'anticorpo monoclonale e il radionuclide, gli anticorpi si legano alle cellule tumorali, mentre i radionuclidi rilasciano radiazioni ionizzanti all'interno o nelle vicinanze delle cellule malate. Queste radiazioni danneggiano il DNA delle cellule tumorali, interrompendone la capacità di proliferare e causandone la morte.

La radioimmunoterapia ha dimostrato un notevole successo nel trattamento di diverse tipologie tumorali, tra cui il linfoma non Hodgkin, alcune forme di leucemia, il carcinoma a cellule renali metastatico e il carcinoma della tiroide [31].

2.2.6 La RLT nel carcinoma prostatico

L'attuale esperienza clinica di utilizzo della RLT deriva dalla sua applicazione nel trattamento dei tumori neuroendocrini (NET), neoplasie a bassa incidenza che si presentano nella maggior parte dei casi in fase metastatica, spesso localizzati nel tratto gastro-entero-pancreatico (GEPNET), e che richiedono spesso un percorso diagnostico-terapeutico piuttosto complesso.

Partendo dall'esperienza dei NET numerosi studi internazionali, molti dei quali ancora in corso, hanno valutato il potenziale della RLT in fase diagnostica e terapeutica in diversi tumori solidi e non, come il tumore della mammella e del pancreas, il melanoma, il carcinoma polmonare ma anche in patologie ematologiche come il linfoma e il mieloma multiplo.

L'offerta terapeutica contro il tumore della prostata avanzato resistente alla castrazione (mCRPC), una malattia sfuggita al controllo della terapia di deprivazione androgenica e trattata perciò con farmaci chemioterapici o ormonali di nuova generazione, si è arricchita negli ultimi anni di trattamenti che hanno dimostrato efficacia in termini di controllo della malattia e un vantaggio in sopravvivenza.

Nella RLT per i tumori alla prostata, viene utilizzato un radiofarmaco contenente un radionuclide radioattivo legato a un anticorpo monoclonale specifico per gli antigeni presenti sulla superficie delle cellule tumorali prostatiche.

Gli antigeni bersaglio più comuni per la RLT nella prostata sono il recettore per il peptide prostatico specifico dell'acido (PSMA) e l'antigene di membrana specifico della prostata (PSA). Questi antigeni sono spesso sovraespressi nelle cellule tumorali della prostata (ovvero le cellule tumorali prostatiche producono questi antigeni a livelli più elevati rispetto alle normali cellule prostatiche), rendendoli bersagli ideali per l'attacco da parte degli anticorpi monoclonali.

Una volta somministrato il radiofarmaco, gli anticorpi monoclonali si legano selettivamente agli antigeni PSMA o PSA presenti sulle cellule tumorali della prostata. Questo indirizza i radionuclidi radioattivi direttamente verso le cellule tumorali, consentendo di rilasciare radiazioni ionizzanti in modo mirato.

Le radiazioni ionizzanti danneggiano il DNA delle cellule tumorali, causando danni irreparabili e portando alla morte delle cellule maligne. Poiché la RLT è mirata e colpisce specificamente le cellule tumorali, si spera di ridurre gli effetti collaterali sul tessuto sano circostante.

Il Pluvicto, disponibile negli Usa dalla metà del 2022, è la prima terapia mirata con radioligando (RLT) approvata dall'Agenzia del Farmaco Statunitense che combina un composto mirato (ligando) con un radioisotopo terapeutico (una particella radioattiva).

2.2.7 La teragnostica per il trattamento dei tumori neuroendocrini

Le neoplasie neuroendocrine più diffuse riguardano il tratto gastro-entero-pancreatico (GEP-NET) e spesso si presentano con metastasi già alla diagnosi (vedi Fig. 2.3), talvolta anche non operabili, con una sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi molto bassa, pari al 37%.

I tumori neuroendocrini sono relativamente rari e costituiscono meno dello 0.5% di tutti i tumori maligni. In Italia, si registrano 4-5 nuovi casi ogni 100.000 persone, essendo tumori a bassa incidenza ma ad alta prevalenza. Ciò significa che, sebbene il numero di pazienti affetti sia relativamente limitato, essi possono vivere a lungo convivendo con la malattia. Negli ultimi anni, i tumori neuroendocrini hanno mostrato un notevole aumento di frequenza, con un'incidenza che è quasi raddoppiata nel corso degli ultimi 30 anni, probabilmente grazie al miglioramento delle tecniche diagnostiche.

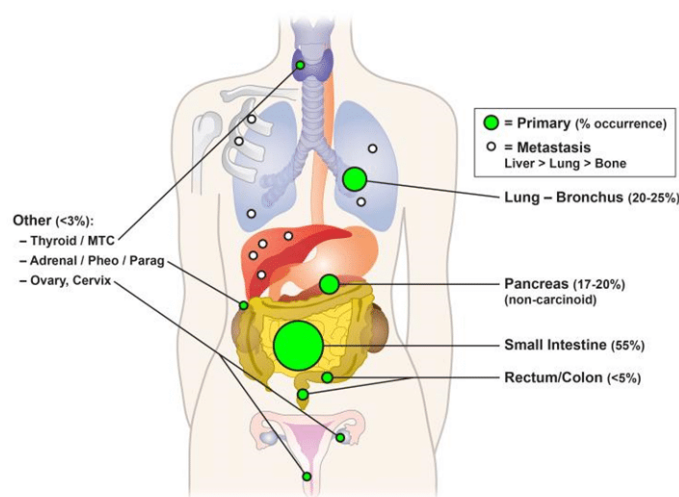


Fig. 2.3: distribuzione anatomica dei tumori neuroendocrini, in verde quelli con la più alta percentuale di incidenza, in bianco le metastasi.

La Teragnostica basata su Gallio-68 e Lutezio-177 gioca oggi un ruolo cruciale sia nella diagnosi che nella cura di questo genere di tumori.

In particolare, il radiofarmaco "Lutathera" (Lutezio-177), approvato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) nell'aprile del 2019, rappresenta la migliore opzione terapeutica per i pazienti affetti da tumori neuroendocrini ed è il primo radiofarmaco sviluppato da ricercatori italiani e prodotto in Italia per tutto il mondo [32].

2.3 La Tomografia ad Emissione di Positroni (PET)

La Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) visualizza la β^{+} radioattività utilizzando coppie di raggi gamma a 511 keV. La tecnica è impiegata sia con l'iniezione di radiofarmaci al paziente, sia come sottoprodotto durante il trattamento terapeutico con fotoni e ioni energetici. Il processo di

imaging si basa sulla rivelazione coincidente delle coppie di raggi gamma, che avviene in seguito al decadimento nucleare β^+ e all'annichilazione del positrone emesso con un elettrone atomico. La distribuzione spaziale della fonte immaginata viene ricostruita attraverso la tomografia, che include correzioni per l'attenuazione e la diffusione dei fotoni.

L'imaging PET offre un'elevata sensibilità a livello molecolare per la visualizzazione di processi funzionali all'interno del corpo. Presenta, tuttavia, una limitata risoluzione spaziale nell'ordine di 4-8 mm nei tipici scanner clinici PET. Questa bassa risoluzione è dovuta a varie limitazioni intrinseche, tra le quali la distanza finita percorsa dal positrone emesso e la non perfetta colinearità dei fotoni di annichilazione.

Nonostante i primi sviluppi dell'imaging PET risalgano agli anni '70, l'adozione di questa tecnica è notevolmente aumentata con l'invenzione degli scanner PET combinati con la tomografia computerizzata (TC) nel 2000. Oggi, migliaia di scanner PET/TC sono installati in tutto il mondo, e le nuove tendenze includono la combinazione di PET con l'imaging a risonanza magnetica (MRI). La PET viene utilizzata in una vasta gamma di applicazioni cliniche, tra le quali neuroimaging, cardiologia e oncologia. In particolare, l'imaging PET sta giocando un ruolo emergente nell'adroterapia.

2.3.1 Principi di funzionamento della PET

La PET (la cui apparecchiatura è rappresentata in Fig. 2.4) permette la misura in vivo della concentrazione locale di radiofarmaci che emettono positroni. La sua sensibilità è molto elevata, nell'ordine di $10^{-11} - 10^{-12}$ mol/L.

Nella PET si utilizzano radioisotopi che emettono positroni a seguito di un decadimento β^+ .

L'obiettivo di un'analisi PET è la misura della densità di attività locale $\rho(x, y, z)$ del radioisotopo: tale informazione può essere ottenuta a partire dagli integrali di linea:

$$N_{\gamma-\gamma} = k \int \rho(x, y, z) dl \quad (2.1)$$

dove il valore $N_{\gamma-\gamma}$ indica il numero di coppie di raggi γ emessi lungo la linea L, che sarà proporzionale al numero di emettitori β^+ presenti lungo la linea stessa.

Dunque, un sistema PET consiste in una strumentazione capace di misurare le linee di volo di una coppia di fotoni di annichilazione.

A tal fine i raggi γ vengono rivelati attraverso un sistema di coincidenza temporale tra i rivelatori che circondano il paziente, cioè due raggi γ vengono riconosciuti come appartenenti a uno stesso evento di annichilazione, dato che sono stati rivelati da due rivelatori opposti con una differenza temporale inferiore a un certo valore Δt detto finestra temporale.

La rivelazione in coincidenza, che avviene all'interno di una finestra temporale tipicamente di 10 ns, definisce la linea di risposta (LOR, Line Of Response) e, dunque, la direzione lungo la quale è avvenuta l'annichilazione.

Gli eventi di coincidenza, però, sono solo una frazione di quelli osservati dai rivelatori; nella maggior parte dei casi, infatti, solo uno dei γ di annichilazione viene rivelato, mentre l'altro non raggiunge i rivelatori o passa attraverso uno di essi senza interagire.

Questi eventi sono detti "eventi in singola" e non sono acquisiti, in quanto non significativi per la ricostruzione dell'immagine.

Una volta registrate le LOR, un opportuno software di ricostruzione utilizza le informazioni acquisite a vari angoli per ottenere un'immagine della concentrazione del radioisotopo all'interno dell'organo in esame.



Fig. 2.4: apparecchiatura PET in funzione dalla fine del 2016 all'IRST di Meldola (FC).

2.3.2 Le basi fisiche della PET

Il processo fisico utilizzato per ricavare le informazioni sulla distribuzione di attività incognita può essere suddiviso in varie fasi distinte:

- Emissione del positrone.
- Annichilazione del positrone
- Interazione dei raggi γ emessi con il tessuto biologico circostante e loro rivelazione.

A. L'emissione del positrone

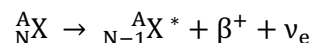
Il positrone è l'antiparticella dell'elettrone: queste due particelle sono identiche in tutte le loro caratteristiche, compresa la loro massa, e differiscono soltanto per il segno della carica elettrica e del momento magnetico.

Il positrone è dunque una particella di carica positiva, solitamente indicato con il simbolo e^+ o β^+ .

I positroni sono prodotti naturalmente tramite il decadimento di vari nuclei instabili a causa dell'eccessivo numero di protoni rispetto a quello dei neutroni.

Questi nuclei raggiungono uno stato più stabile trasmutando un protone in un neutrone attraverso un processo detto decadimento β^+ .

In questa trasformazione un nucleo X, caratterizzato da un numero Z di protoni e N di neutroni, si trasforma in un nucleo avente Z - 1 protoni e N + 1 neutroni, tramite l'emissione di un positrone e di un neutrino elettronico, cioè:



In alcuni casi il nucleo figlio può rimanere in uno stato eccitato (indicato da *); questo raggiunge la stabilità emettendo un raggio γ .

A causa della presenza del neutrino, una particella neutra e di massa trascurabile, il β^+ è un decadimento a tre corpi dove l'energia disponibile è quasi totalmente suddivisa tra le due particelle più leggere (positrone e neutrino).

In particolare, il positrone verrà emesso con una distribuzione continua di energia da 0 fino a un valore massimo caratteristico E_{\max} , che può variare da poche centinaia di keV fino a qualche MeV, a seconda del radioisotopo utilizzato.

B. L'annichilazione del positrone

I positroni vengono emessi con un'energia non nulla. Nell'attraversare il tessuto, il positrone perde la sua energia attraverso una serie di urti con gli elettroni.

Poiché la massa dell'elettrone è uguale a quella del positrone, a ogni urto il positrone potrà subire grandi deviazioni nella direzione di volo: ne consegue che il positrone, durante il suo rallentamento, compie una traiettoria tortuosa allontanandosi dal punto di emissione.

Quando il positrone raggiunge un'energia sufficientemente bassa, interagisce con un elettrone formando uno stato legato detto positronio (solo una piccola frazione, circa 2%, delle annichilazioni avviene senza la formazione di positronio).

Il range del positrone dipende dall'energia con cui questo viene emesso, ma anche dalla densità elettronica del materiale circostante.

Ad esempio, in acqua, dove si ha una buona approssimazione del tessuto biologico, il range medio del positrone emesso da un tipico radioisotopo usato per la PET (ad esempio il Fluoro-18) è circa 1 – 2 mm.

Il positronio è instabile e decade, tramite annichilazione, in una coppia di raggi γ , che avranno energia pari a 511 keV.

Nell'annichilazione, infatti, il positrone e l'elettrone (ciascuno con una massa a riposo di 511 keV) trasformano la loro massa in energia che viene equamente divisa tra i due raggi γ , ovvero:

$$E_{\gamma} = \frac{(m_e c^2 + m_{\beta} c^2)}{2} = \frac{(511 + 511) \text{keV}}{2} = 511 \text{ keV}$$

dove m_e e m_{β} sono rispettivamente le masse a riposo dell'elettrone e del positrone.

Il positronio, di fatto, decade in una situazione di moto, in quanto il positrone si lega a un elettrone dopo aver diminuito la sua energia fino a livelli dell'energia pari all'energia termica, ovvero pochi eV, mentre anche l'elettrone si trova in moto a causa del momento di Fermi.

Nel sistema di riferimento del positrone, i due raggi γ vengono emessi lungo la stessa linea, ma in direzioni opposte (a 180° l'uno dall'altro).

Nel sistema di riferimento del laboratorio, a causa del fatto che il positrone annichila non a riposo, i due raggi γ verranno emessi con un angolo che non è esattamente di 180° , ma:

$$180^\circ \pm \Delta\theta$$

Il valore $\Delta\theta$ ha una distribuzione gaussiana con una FWHM (Full Width at Half Maximum) che in acqua vale circa 0.5° .

C. La rivelazione dei raggi γ

L'ultimo passo indispensabile per acquisire le informazioni necessarie alla ricostruzione della distribuzione di attività consiste nella rivelazione, in coincidenza temporale, dei due raggi γ di annichilazione.

In principio, tale sistema di rivelazione dovrebbe fornire la posizione nello spazio dei punti di interazione di entrambi i raggi γ , così da definire la LOR.

Nel caso in cui i raggi γ interagiscano più volte con il rivelatore, questo dovrebbe essere in grado di fornire le coordinate della prima interazione.

Tale rivelatore dovrebbe inoltre fornire informazioni sul valore dell'energia del raggio γ incidente.

2.3.3 La strumentazione del sistema PET

• Geometria di un sistema PET

Il cuore del sistema PET è costituito da un insieme di rivelatori che circondano il paziente: dovendo acquisire eventi costituiti da una coppia di raggi γ emessi con un angolo di 180° tra loro, un sistema

PET deve prevedere almeno una coppia di rivelatori disposti in posizioni diametralmente opposte rispetto a quella del punto di annichilazione, ovvero al paziente (vedi Fig. 2.5).

L'acquisizione tomografica si ottiene registrando le LOR a vari angoli; infatti, i rivelatori devono ruotare attorno al paziente.

Questa geometria è detta a "rivelatori rotanti" ed era utilizzata nelle prime PET.

Oggi i sistemi PET sono costituiti da uno o più anelli di rivelatori posti attorno all'oggetto da osservare, in modo che ogni rivelatore sia messo in coincidenza con quelli che giacciono su un arco di circonferenza diametralmente opposto.

L'intersezione tra tutti i settori così determinati definisce il campo di vista (FOV, Field Of View) del tomografo.

In questo caso si ottiene una copertura angolare completa, e i dati a vari angoli sono acquisiti contemporaneamente senza dover applicare alcuna rotazione: tale geometria è detta ad anello.

Le prime PET di questo tipo erano costituite da un unico anello di rivelazione (vedi Fig. 2.5).

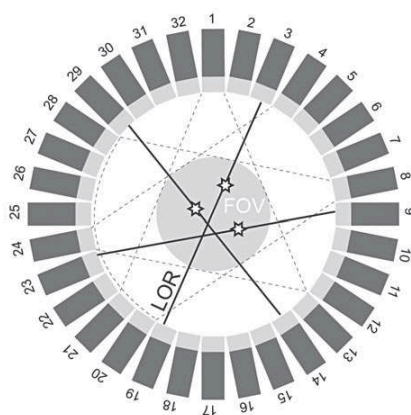


Fig. 2.5: schematizzazione di una PET ad anello. In questo caso sono disegnati 32 rivelatori. Nella figura sono disegnate tre LOR. In grigio è evidenziato il campo di vista (FOV) definito dall'intersezione degli archi che sono a loro volta definiti dalla coincidenza tra un rivelatore e i nove rivelatori che giacciono su un arco opposto. Ad esempio, il rivelatore 8 è in coincidenza con i rivelatori dal 20 al 28.

Le versioni successive di sistemi PET sono costituite da più anelli di rivelatori in modo tale da aumentare il campo di vista nella direzione assiale.

I sistemi PET a più anelli sono classificati in due categorie:

- SISTEMI 2D: non sono ammesse coincidenze tra rivelatori appartenenti ad anelli diversi e i dati registrati appartengono tutti allo stesso piano; in questo caso la ricostruzione delle immagini è molto più semplice.
- SISTEMI 3D: si ammettono coincidenze tra anelli diversi (vedi Fig. 2.6). La gestione di tali eventi è diventata possibile con l'avvento di algoritmi e risorse hardware capaci delle maggiori richieste di calcolo per la ricostruzione delle immagini a partire da dati 3D.

Alcuni sistemi PET sono dotati di setti retrattili, in modo tale da poter passare dalla modalità 2D a quella 3D. Infatti, sebbene la modalità 3D sia molto più efficiente della modalità 2D, per la visualizzazione di alcune patologie la modalità 2D può essere più vantaggiosa.

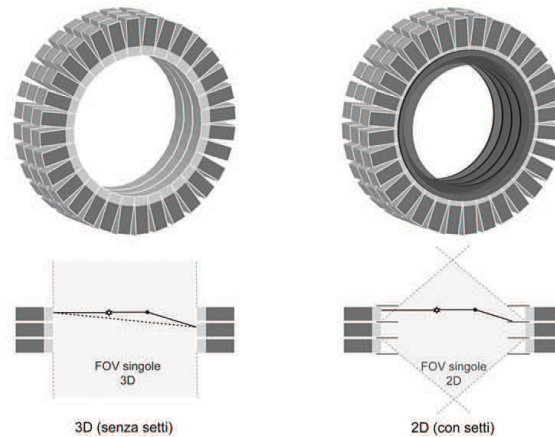


Fig. 2.6: schematizzazione di una PET multi-ring. Confronto tra le modalità 3D (a sinistra) e 2D (a destra). Nel caso 2D il FOV viene limitato dalla presenza dei setti. Inoltre, una certa frazione degli eventi scattered che nel caso 3D generano una LOR errata, nel 2D viene bloccata dai setti.

- **Il rivelatore**

Per la corretta determinazione della linea di volo lungo la quale è avvenuta l'annichilazione, si passa attraverso la rivelazione in coincidenza temporale dei due raggi γ di annichilazione.

Ognuno dei due rivelatori coinvolti nell'evento dovrà fornire la posizione dell'interazione del raggio γ e l'energia rilasciata nell'interazione stessa.

Il modo più comune per ottenere tali informazioni è quello di utilizzare dei cristalli scintillatori, come l'LSO (Ortosilicato di Lutezio), accoppiati a un sistema di fotorivelazione sensibile alla posizione (ovvero capace di fornire informazioni sulla posizione del lampo di luce prodotto dallo scintillatore).

- **Il block detector**

L'approccio solitamente usato nei rivelatori per PET è quello di suddividere lo scintillatore in piccoli cristalli. La soluzione più comunemente utilizzata è quella del cosiddetto block detector.

Nella sua versione originale veniva utilizzato un blocco di germanato di bismuto (BGO) suddiviso in elementi più piccoli da tagli longitudinali che divenivano sempre più profondi con l'avvicinarsi al bordo del blocco stesso. Il blocco era poi collegato a una matrice 2x2 di fotomoltiplicatori, come mostrato in Fig. 2.7.

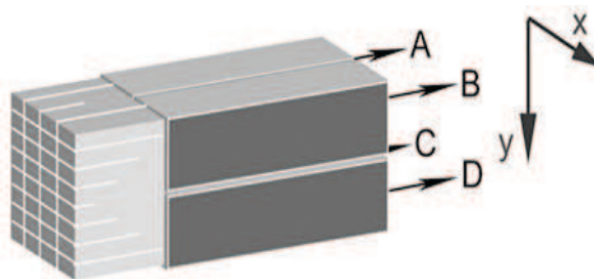


Fig. 2.7: schema di un block detector. Un blocco di scintillatore è suddiviso da tagli di profondità diversa in 4 x 8 elementi a base rettangolare. Il blocco viene poi letto da una matrice 2x2 di fotomoltiplicatori.

Con questo sistema, la luce prodotta in un dato elemento colpisce i quattro fotomoltiplicatori in maniera proporzionale alla posizione dell'elemento stesso all'interno del blocco.

Definendo i quattro fotomoltiplicatori come A, B, C e D, e S_A , S_B , S_C e S_D i relativi segnali prodotti nell'interazione, le coordinate x e y della posizione dell'elemento colpito dal raggio γ sono date da:

$$x = \frac{(S_A + S_C) - (S_B + S_D)}{E} \quad (2.2)$$

$$y = \frac{(S_A + S_B) - (S_C + S_D)}{E} \quad (2.3)$$

dove E è l'energia rilasciata nell'interazione, stimata come $E = S_A + S_B + S_C + S_D$.

Bisogna però considerare che l'algoritmo di calcolo delle coordinate x e y fornisce solo una stima della distribuzione di luce prodotta nell'elemento dello scintillatore.

Inoltre, per definire nello spazio il punto di interazione del raggio γ sarebbe necessaria una stima delle tre coordinate: x, y e z.

La terza coordinata, detta "profondità di interazione", è data dalla profondità z alla quale avviene l'interazione nel cristallo.

- **Time of flight PET**

Nelle PET convenzionali è possibile conoscere la linea lungo la quale è avvenuta l'annichilazione (LOR), ma non l'esatto punto in cui questa è avvenuta.

Ogni punto della LOR avrà dunque uguale probabilità di aver generato tale evento.

Un possibile modo per conoscere con maggiore precisione la posizione del punto di annichilazione è quello di misurare la differenza temporale tra l'avvenuta rivelazione dei due raggi γ nei rispettivi rivelatori.

I raggi γ si muovono alla velocità della luce, infatti per un'annichilazione che avviene al centro del tomografo i due raggi γ sono rivelati simultaneamente, mentre per un'annichilazione che avviene a 15 cm di distanza dal centro si verifica una differenza temporale tra le due rivelazioni di 1 ns.

In generale, l'incertezza ΔS sulla determinazione del punto di annichilazione è data dalla metà dello spazio che la luce percorre durante l'intervallo di tempo Δt , pari all'incertezza della misura temporale, cioè:

$$\Delta S = \frac{c\Delta t}{2}$$

Ciò che si ricava è in realtà una distribuzione di probabilità (gaussiana) della posizione del punto di emissione avente una FWHM data da ΔS (vedi Fig. 2.8).

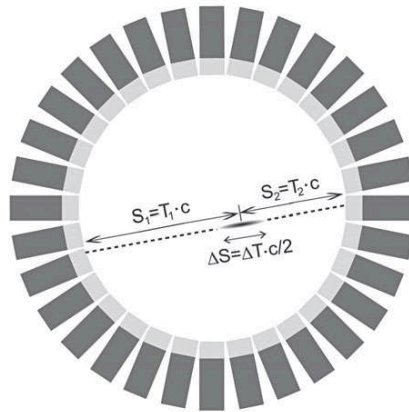


Fig. 2.8: la tecnica PET a tempo di volo. La posizione del punto di emissione dei due raggi γ è determinata dalle lunghezze dei segmenti S_1 e S_2 calcolati in base ai tempi di volo T_1 e T_2 . La quantità realmente misurabile è la differenza $T_1 - T_2$ in base alla quale è possibile determinare la distanza del punto di emissione dal centro della LOR.

- **Ricostruzione delle immagini**

I dati grezzi ottenuti da un sistema PET consistono in una serie di eventi di coincidenza ciascuno dei quali contenente informazioni sulla linea di volo e sull'energia rilasciata in ogni interazione. Ogni linea di volo rappresenta una linea che collega i punti di interazione e lungo la quale si suppone essere avvenuta l'emissione.

Le linee di volo corrispondenti agli eventi ritenuti utili per la formazione dell'immagine, sono memorizzati in immagini di proiezione dette sinogrammi; qui le linee di volo sono classificate in 3 dimensioni, in base alla loro inclinazione (ϕ e θ) e alla distanza dall'asse del tomografo.

In una tipica acquisizione PET sono collezionati diversi milioni di eventi.

Una volta effettuate tutte le necessarie procedure di correzione dei dati, il sinogramma può essere utilizzato per la ricostruzione delle immagini.

Gli algoritmi matematici utilizzati per la ricostruzione delle immagini possono essere principalmente classificati in due tipologie:

- Algoritmi analitici.
- Algoritmi iterativi.

A. Algoritmi analitici

L'algoritmo analitico più comunemente utilizzato è la retroproiezione filtrata (FBP da Filtered Back Projection). Questo algoritmo ha il vantaggio di essere semplice e veloce nell'esecuzione; tuttavia, le immagini risultano essere piuttosto rumorose, specialmente nelle zone a minore statistica, corrispondenti alle regioni del corpo caratterizzate da una minore densità di attività (fondo).

Inoltre, la ricostruzione tramite FBP genera artefatti nell'immagine come, ad esempio, i tipici "artefatti a stella" (visibili in Fig. 2.9) che si intensificano nelle zone di maggiore densità di attività.

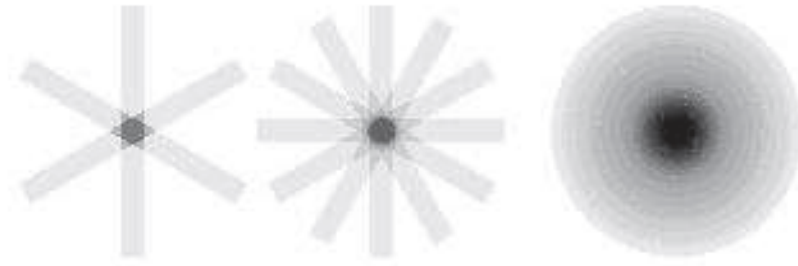


Fig. 2.9: back projection di una sorgente puntiforme. Numero di retroproiezioni finito, artefatti a stella visibili.

B. Algoritmi iterativi

Gli algoritmi iterativi si basano su metodi statistici di stima della distribuzione di attività.

Questi sono algoritmi che, ad oggi, forniscono la migliore qualità delle immagini.

I principali vantaggi si apprezzano in un minore rumore dell'immagine (che comunque tende ad accumularsi nelle zone di maggior densità di attività) e nell'eliminazione degli artefatti a stella.

Gli svantaggi consistono in una maggiore complessità e lentezza di esecuzione.

2.3.4 La PET nella terapia con particelle cariche

La PET sta emergendo come una risorsa innovativa nell'ambito dell'adroterapia per il trattamento delle neoplasie. L'impiego della PET in questo contesto va oltre la sua tradizionale applicazione come strumento diagnostico, assumendo un ruolo cruciale nella guida e nell'ottimizzazione di questo approccio terapeutico altamente mirato e preciso.

Nella terapia con particelle cariche, come spiegato dettagliatamente nel Capitolo 1, l'obiettivo principale è massimizzare la dose di radiazioni consegnata al tumore, minimizzando al contempo il danno ai tessuti circostanti. Questo obiettivo viene raggiunto sfruttando le proprietà delle particelle cariche, come protoni e ioni carbonio, che possono essere modulate per arrestarsi esattamente nel tessuto bersaglio, rilasciando la loro energia in modo altamente concentrato.

Tuttavia, garantire che queste particelle giungano accuratamente sul bersaglio e verificare che la dose somministrata sia in linea con il piano di trattamento pianificato richiede un monitoraggio dettagliato in tempo reale: è in questo ambito che la PET entra in gioco. Durante il trattamento, le particelle cariche interagiscono con i tessuti attraversati, generando una serie di interazioni fisiche e biologiche. Queste interazioni includono la produzione di particelle secondarie, come positroni e fotoni gamma (come descritto nei paragrafi 2.2 e 2.3), che vengono emessi dal tessuto bersaglio.

La PET è in grado di rilevare queste emissioni e di creare immagini tridimensionali che riflettono la distribuzione spaziale delle particelle cariche all'interno del corpo del paziente. Queste immagini PET in tempo reale forniscono una dettagliata mappa della dose depositata e consentono la verifica della congruenza tra la dose somministrata e il piano di trattamento previsto. La capacità della PET di fornire informazioni precise sulla distribuzione delle particelle cariche nel tessuto bersaglio consente un monitoraggio accurato del trattamento, permettendo eventuali correzioni in tempo reale al fine di garantire che il paziente riceva la dose desiderata nel modo più accurato possibile. Questo approccio dinamico contribuisce significativamente a migliorare l'efficacia del trattamento, minimizzando l'esposizione dei tessuti sani circostanti alla radiazione.

Oltre al monitoraggio in tempo reale, la PET può anche fornire informazioni sulla risposta biologica del tessuto bersaglio all'adroterapia. Variazioni nei modelli di accumulo di positroni possono indicare la risposta del tumore al trattamento, consentendo l'adattamento personalizzato del piano terapeutico. Questa integrazione tra PET e terapia rappresenta un approccio all'avanguardia nella

terapia di precisione, in cui l'immagine PET fornisce dati sia sulla distribuzione delle particelle cariche sia sulla risposta biologica, ottimizzando così il risultato terapeutico.

2.4 Le nanoparticelle

Le nanoparticelle utilizzate in teragnostica sono particelle di dimensioni nanometriche, cioè nell'intervallo di scala dei nanometri, costituite da polimeri, cioè da lunghissime sequenze di atomi, che vengono progettate per finalità sia diagnostiche che terapeutiche.

Esse possono essere funzionalizzate con molecole mirate specificamente alle cellule tumorali, consentendo una diagnosi più accurata e una distribuzione mirata del trattamento.

Tra le più rilevanti applicazioni delle nanoparticelle nella teragnostica emergono l'imaging mirato, conosciuto come "target imaging", e la consegna terapeutica, che include sia il targeting passivo che quello attivo:

- Il targeting passivo si realizza mediante nanoparticelle di dimensioni comprese tra 10 e 500 nm, sfruttando un meccanismo denominato EPR (enhanced permeability and retention). Questo processo prevede che le nanoparticelle, uscite dai vasi sanguigni attraverso un processo noto come endocitosi mediata da recettori, si accumulino nei tessuti tumorali.
- Nel caso del targeting attivo, le nanoparticelle vengono legate a molecole ad alta affinità per le cellule tumorali. Queste particelle specificamente indirizzate sono in grado di concentrarsi nei tessuti malati, riducendo notevolmente l'assorbimento non desiderato nei tessuti sani e minimizzando gli effetti collaterali. L'utilizzo del targeting può anche ottimizzare l'efficienza terapeutica e ridurre la frequenza complessiva delle dosi somministrate [33, 34].

2.4.1 Composizione delle nanoparticelle

Le nanoparticelle usate in teragnostica, in gran parte, sono caratterizzate da quattro componenti basilari:

- Un emettitore di segnale.
- Un carico utile terapeutico (therapeutic payload).
- Un trasportatore di carico utile (payload carrier).
- Un legante.

L'emettitore riveste caratteristiche ottiche, magnetiche o radioattive che definiscono la sua identità, e può generare il segnale sia spontaneamente che in risposta a una stimolazione esterna. Questo segnale è rilevato da dispositivi esterni e impiegato per la creazione dell'immagine.

Riguardo al payload terapeutico, esso può comprendere sia sostanze chemioterapiche che acidi nucleici come il DNA o il siRNA. Il trasportatore, solitamente costituito da una matrice polimerica, ospita gruppi funzionali molteplici, ai quali possono essere ancorati sia gli emettitori del segnale che il carico terapeutico. La scelta del ligando di targeting è condotta con l'intento di facilitare l'associazione con un marcatore specifico della patologia, agevolando così il trasporto delle nanoparticelle verso il luogo di interesse e promuovendo interazioni con le cellule o i tessuti malati [35].

L'emettitore del segnale e il payload terapeutico possono essere incorporati all'interno del vettore o collegati sulla superficie del core della nanoparticella. D'altra parte, il ligando di targeting è invariabilmente connesso in modo covalente alla superficie di supporto, consentendo un contatto diretto con la cellula o il tessuto bersaglio.

Nei contesti clinici, i polimeri portatori devono essere biodegradabili e potenzialmente eliminabili dall'organismo. Pertanto, le catene polimeriche spesso incorporano numerosi legami ammidici, esteri o glucosidi che si frantumano idroliticamente o enzimaticamente nel momento in cui il vettore raggiunge il sito desiderato. Questi legami spezzati e le catene polimeriche suscettibili di degradazione assicurano il rilascio controllato del payload direttamente nel luogo d'azione. Tale rilascio può essere attivato da stimoli interni, quali variazioni di pH, forza ionica o alterazioni di temperatura, oppure da stimoli esterni, ad esempio onde elettromagnetiche o eccitazione luminosa.

2.4.2 Nanoparticelle come agente di contrasto

Svariate tecniche di imaging non invasive, quali la risonanza magnetica (MRI), la tomografia computerizzata a raggi X (CT), la tomografia ad emissione di positroni (PET), la tomografia computerizzata ad emissione di fotone singolo (SPECT) e la tomografia ad ultrasuoni (US), consentono la visualizzazione in tempo reale della distribuzione delle nanoparticelle. Ciascuna di queste opzioni presenta vantaggi e svantaggi specifici. Ad esempio, l'MRI e la CT offrono una notevole risoluzione spaziale e dettagli anatomici, ma si rivelano meno sensibili. Al contrario, la PET e la SPECT sono altamente sensibili ma presentano una risoluzione limitata, riducendo la precisione dell'immagine.

Per superare tali limitazioni, sono state sviluppate varianti quali la PET-CT, l'MRI-optical e l'MRI-PET, nelle quali le nanoparticelle assumono un ruolo significativo, soprattutto come agenti di contrasto [36, 37]. Nell'MRI, ad esempio, le nanoparticelle magnetiche, come quelle a base di ossido di ferro, sono utilizzate per migliorare il contrasto dell'immagine, grazie alla riduzione di T1 e T2. Questo aspetto è particolarmente studiato nelle nanoparticelle di ossido di ferro superparamagnetiche (SPM), che generano un campo bipolare locale per diminuire T1 e T2 nel campo magnetico applicato.

Nell'ambito dell'MRI, le nanoparticelle magnetiche sono selettivamente catturate dal sistema reticoloendoteliale e rimosse dal flusso sanguigno come sostanze estranee. Questo meccanismo varia a seconda delle dimensioni delle nanoparticelle: quelle con diametro inferiore a 10 nm tendono a mantenersi più a lungo nel flusso sanguigno rispetto a quelle di 30 nm. Queste ultime vengono invece riconosciute dal fegato e dalla milza. Questo assorbimento differenziato determina il contrasto nell'immagine MRI.

Le nanoparticelle magnetiche possono anche essere incapsulate in agenti a target specifico, migliorando ulteriormente le loro prestazioni come agenti di contrasto. Queste particelle possono essere utilizzate per il trasporto di DNA nel nucleo cellulare e consentire interazioni intracellulari. Un altro agente di contrasto comune nell'MRI è rappresentato dai complessi ionici di gadolinio. L'MRI in vivo rappresenta uno strumento diagnostico potente grazie alla sua alta risoluzione spaziale e capacità tomografiche multidimensionali. Presenta tuttavia delle difficoltà, legate soprattutto alla bassa sensibilità del segnale e al rumore di fondo elevato. Per superare queste limitazioni, sono stati sviluppati amplificatori di segnale che rispondono a stimoli chimici o biologici specifici del luogo patologico, generando variazioni nell'ampiezza o composizione del segnale emesso.

Le nanoparticelle magnetiche, in particolare quelle superparamagnetiche di ossido di ferro, risultano essere agenti di contrasto molto utilizzati grazie alla loro capacità di essere impiegate sia nell'MRI che nell'immagine biofotonica. L'uso dell'MRI in campo clinico è diffuso e vantaggioso, poiché è un metodo non invasivo, non utilizza radiazioni ionizzanti e presenta un basso rischio allergico rispetto ad altri strumenti di imaging come la TAC. L'MRI trova applicazione in diversi ambiti medici, quali neurologia, neurochirurgia, oncologia, cardiologia e molti altri, offrendo

funzioni diagnostiche avanzate come l'identificazione dei tumori e lo studio dell'espressione genica [38].

2.4.3 Drug delivery

Il rilascio controllato di farmaci riveste un ruolo di fondamentale importanza nelle applicazioni terapeutiche, come nel trattamento delle neoplasie. Le nanoparticelle magnetiche si profilano come strumenti versatili e promettenti per la somministrazione mirata di farmaci.

Il principio fondamentale del processo di localizzazione (targeting) dei farmaci si basa sull'interazione tra le forze esercitate sui carrier da parte del flusso sanguigno e le forze magnetiche generate da un magnete esterno. Quando le forze magnetiche prevalgono sulla spinta del flusso sanguigno, la particella del farmaco viene trattenuta e può essere assorbita dalle cellule del tessuto o dell'organo bersaglio [39].

Un'ampia varietà di materiali è stata studiata per agire come carrier per farmaci, geni e proteine, consegnandoli in aree specifiche del corpo umano. La Figura 2.10 illustra le scale dimensionali delle particelle necessarie per conseguire questo obiettivo.

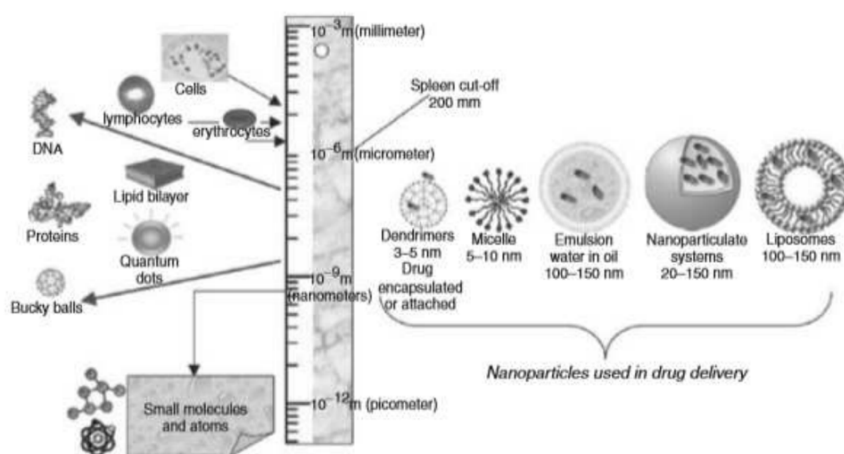


Fig. 2.10: scale di nanoparticelle per il drug delivery [33].

In un tipico processo di drug delivery, i farmaci vengono caricati in materiali di riporto biocompatibili, trasferiti agli organi e rilasciati in maniera controllata.

Diversi materiali nanostrutturali si sono dimostrati efficaci nel drug delivery, specialmente grazie alle loro proprietà magnetiche (superparamagnetismo, alta magnetizzazione di saturazione ed alta suscettività magnetica). Inoltre, sono state sviluppate delle tecniche chimiche e biofunzionalizzanti con lo scopo di migliorare sia la stabilità che biocompatibilità delle nanoparticelle magnetiche.

La caratteristica più interessante di questo trattamento è la somministrazione controllata del farmaco in una zona specifica applicando un campo magnetico esterno, senza che le molecole destinate al drug delivery aumentino il loro livello nei tessuti sani dell'organismo.

Nel trattamento dei tumori, il drug targeting, magneticamente controllato, si basa su farmaci antitumorali legati con un ferrofluido. Il desorbimento da parte del ferrofluido avviene dopo aver raggiunto l'area di interesse e mediante l'applicazione di un campo magnetico esterno. In questo processo si verificano effetti locali, tra cui l'irradiazione da parte di radionuclidi terapeutici immobilizzati o l'ipertermia.

Il metodo più semplice è la naturale diffusione del farmaco immobilizzato dai portatori (ovvero dalle nanoparticelle magnetiche). Tuttavia, tale metodo non è del tutto efficiente in quanto il rilascio non riesce ad essere completamente controllato, sono state quindi ricercate nuove tecniche: un rilascio che permette un maggiore controllo lo si ottiene cambiando i parametri fisiologici del paziente come la temperatura, il pH, l'osmolalità etc.

Il limite maggiore del drug delivery è l'intensità del campo magnetico esterno; infatti, il valore necessario supera il livello idoneo per il corpo umano. Tale livello, tuttavia, non può generare un gradiente magnetico sufficientemente elevato da controllare il movimento mirato delle nanoparticelle o da attivare il desorbimento del farmaco in quanto il gradiente magnetico diminuisce con la distanza.

Questa complicazione, però, può essere attenuata inserendo un magnete vicino al target attraverso un intervento chirurgico poco invasivo.

La somministrazione del farmaco magnetico è maggiormente controllabile nelle zone in cui il sangue ha un flusso caratterizzato da basse velocità poiché, date le piccole dimensioni delle nanoparticelle, in presenza di un flusso sanguigno elevato (e quindi di una forza intensa), il controllo del loro posizionamento risulta più complicato [40, 41].

In figura 2.11 è illustrato un sistema di consegna ipotetico di un farmaco.

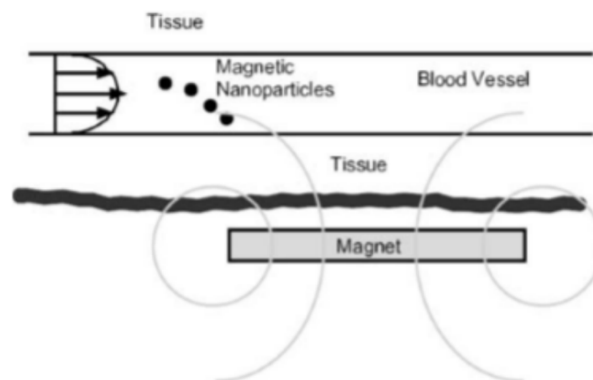


Fig. 2.11: rappresentazione schematica di un sistema di rilascio di un farmaco magnetico ipotetico. Un magnete è posizionato all'esterno del corpo e il gradiente del campo magnetico generato può catturare i carrier magnetici in una specifica area mentre fluiscono nel sistema circolatorio [33].

In questo tipo di terapia, un farmaco citotossico viene legato a nanoparticelle magnetiche biocompatibili formando un farmaco/portatore complesso. In seguito, il ferrofluido biocompatibile ottenuto viene iniettato nel sistema circolatorio del paziente e, una volta che entra in circolazione, viene acceso esternamente un magnete che genera un gradiente di campo magnetico in grado di catturare i carrier magnetici e concentrare il complesso in prossimità della zona interessata.

Dopo che le cellule tumorali sono state circondate dal complesso, avviene il rilascio, in modo controllato, del farmaco, che viene in seguito inglobato dalle cellule malate. Dopo il trattamento, le nanoparticelle magnetiche sono metabolizzate negli organi, come la milza e il fegato.

Le configurazioni strutturali più comuni sono due e prevedono nuclei magnetici avvolti da rivestimenti biocompatibili o polimeri porosi biocompatibili che ricoprono nanoparticelle

magnetiche. Il primo è di particolare interesse grazie alla sua semplice preparazione e migliore proprietà di controllo.

Una struttura rappresentativa a core-shell di un supporto magnetico è illustrata in Fig. 2.12.

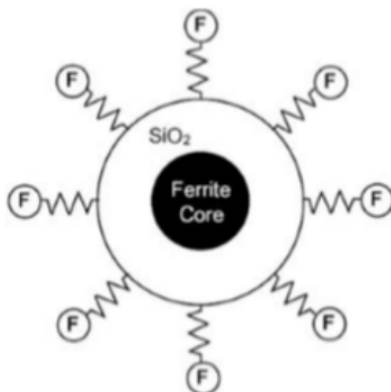


Fig. 2.12: illustrazione schematica di una nanoparticella core-shell funzionalizzata alla consegna di farmaci mirati. Questo materiale nano strutturato è costituito da un nucleo di ferrite, un guscio di silice, SiO_2 , e gruppi funzionali attaccati allo strato della shell [42].

I nuclei di ferrite (magnetite, Fe_3O_4 , o maghemite, $\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) sono rivestiti con silice biocompatibile o da un polimero come il PVA (PolyVinyl Alcohol). Il rivestimento svolge una duplice funzione:

- Protezione dei nuclei magnetici da cambiamenti chimici inutili.
- Fornitura di potenziali di funzionalizzazione.

Mediante i gruppi funzionali (biotina, avidina, anticorpi bersaglio etc.), i farmaci citotossici possono essere accoppiati alle nanoparticelle magnetiche.

Rispetto agli altri trattamenti si è constatato che il drug delivery consegna una quantità di farmaco superiore (fino a quattro volte in più) rispetto agli altri.

L'utilizzo di nanoparticelle magnetiche nella somministrazione di farmaci presenta diversi vantaggi:

1. Il farmaco legato alle nanoparticelle magnetiche può penetrare attraverso piccoli capillari e può essere assorbito dalle cellule.
2. Mediante un campo magnetico esterno è possibile controllare il movimento del complesso, permettendo così l'accumulo nel sito desiderato.
3. Le nanoparticelle core-shell biocompatibili consentono il rilascio prolungato del farmaco.
4. Dopo essere stato iniettato nel corpo, il processo di assorbimento da parte delle cellule può essere visualizzato attraverso la risonanza magnetica.

Nonostante i notevoli vantaggi, ci sono, tuttavia, alcuni problemi associati alla somministrazione di farmaci in questa maniera. Per esempio, i portatori magnetici stessi non sono biodegradabili e possono causare alcuni effetti tossici. Inoltre, l'accumulo dei vettori magnetici può causare un embolizzazione nei vasi sanguigni nella zona trattata.

Infine, quando si applica questa tecnica sull'uomo, l'intensità del campo magnetico applicato, rispettando il valore di sicurezza, potrebbe non essere efficace a causa della grande distanza tra il magnete e il sito di destinazione.

È necessario compiere diverse indagini precliniche e sperimentali per superare queste limitazioni e migliorare l'efficienza del drug delivery magnetico in maniera sicura [43, 44].

2.4.4 Ipertermia

I tumori maligni stimolano la crescita di altri vasi sanguigni (processo di angiogenesi tumorale), poiché i normali vasi sanguigni non sono in grado di fornire sostanze nutritive ed ossigeno

sufficienti per la loro proliferazione incontrollata, in quanto le cellule tumorali richiedono, per sopravvivere, più energia e ossigeno delle cellule normali. Questi nuovi vasi presentano strutture caotiche rispetto a quelle del tessuto normale: hanno dimensioni e circuiti insoliti. Data l'irregolarità della struttura di questi vasi, spesso ampie zone dei tumori risultano ipossiche. Poiché le cellule tumorali ipossiche tendono a metastatizzare, è dunque estremamente prioritario annientarle ai fini del trattamento del tumore.

L'ipertermia distrugge le cellule tumorali facendo aumentare la temperatura interna del tumore. Sfrutta così i punti deboli sopra descritti dei tumori maligni: poiché il corpo tenta di raffreddare la temperatura in aumento per mezzo della perfusione, i tumori con perfusione ridotta o irregolare si mantengono ad una temperatura superiore, mentre i tessuti normali circostanti, dove il flusso del sangue è regolare, risultano più freddi.

Il motivo che spiega la spiccata sensibilità delle cellule tumorali al trattamento ipertermico è la loro elevata acidificazione, che deriva dall'incapacità di smaltire metaboliti anaerobici. L'ipertermia attacca le cellule iperacidificate, annienta la stabilità della proteina cellulare e la distrugge. In Fig. 2.13 è rappresentato il processo di morte di una cellula.

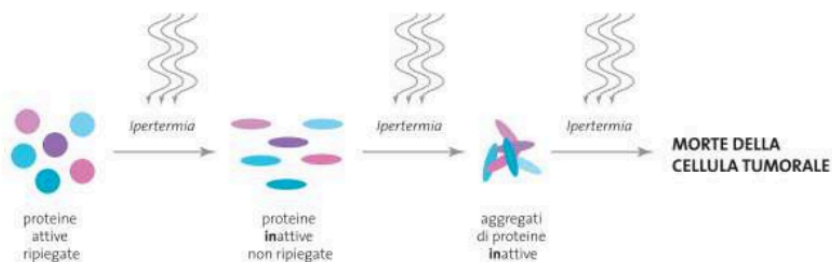


Fig. 2.13: morte di una cellula tramite l'ipertermia.

Vari studi hanno dimostrato che le cellule malate sono più suscettibili ad alte temperature e che, quindi, è possibile sfruttare l'effetto ipertermico, applicando un campo magnetico ad alta frequenza, come metodo alternativo per il trattamento dei tumori [45].

L'ipertermia prevede il riscaldamento di alcuni organi o tessuti malati, preferibilmente in un range di temperature che va dai 41°C ai 46°C. Il danno che si crea nei tessuti sani è reversibile, mentre le cellule tumorali risultano essere irreversibilmente danneggiate.

Il trattamento ipertermico è applicato nel seguente modo: una volta iniettata una dose di particelle magnetiche nella regione in cui è stato trovato un tumore, viene applicato un campo magnetico alternato all'esterno del corpo. Se l'intensità del campo è sufficientemente forte e di frequenza adeguata, le nanoparticelle magnetiche assorbono energia e riscaldano il tessuto che le circonda. La temperatura circostante può essere mantenuta al di sopra della soglia terapeutica di 42°C per circa mezz'ora per distruggere la patologia tumorale.

Nei trattamenti di ipertermia le nanoparticelle più utilizzate sono quelle di magnetite e di maghemite (vedi paragrafo 2.4.3), per la loro elevata velocità di riscaldamento, per le loro proprietà magnetiche appropriate e per la loro eccellente biocompatibilità.

Per ottenere risultati ottimali nel trattamento, è fondamentale ottimizzare la forma e le dimensioni delle nanoparticelle. Questo consentirà di massimizzare la loro capacità di generare calore quando sottoposte a campi magnetici alternati. Inoltre, è possibile regolare la temperatura di Curie del materiale, che rappresenta la temperatura critica al di sopra della quale il materiale perde la sua

magnetizzazione. Questo aspetto è essenziale poiché permette di avere un controllo automatico sull'assorbimento di energia e sul rilascio di calore nelle zone bersaglio. Ad esempio, per molte nanoparticelle magnetiche utilizzate in teragnostica, la temperatura di Curie si aggira attorno ai 40 – 50°C; se la temperatura di Curie viene oltrepassata, le particelle diventano paramagnetiche e l'assorbimento di energia si interrompe.

2.4.5 Risposta biologica al trattamento ipertermico

Il trattamento ipertermico può presentare alcune controindicazioni, quali il danneggiamento delle funzioni del citoscheletro, delle membrane e del nucleo delle cellule tumorali. La suscettibilità al calore delle cellule tumorali varia a seconda della fase del ciclo vitale in cui si trovano. Si è osservato che la massima sensibilità è nella prima fase del ciclo: il calore al di sopra dei 41°C, infatti, porta le cellule cancerogene verso l'acidosi, che ne diminuisce la vitalità.

La differenza tra i tessuti sani e quelli malati (riportati in Fig. 2.14) è che quelli sani sono caratterizzate da vasi distribuiti e ben ramificati e, se sottoposti a temperature maggiori di quella normale di funzionamento, riescono a dissipare il calore in eccesso, grazie alla capacità di dilatazione fisiologica.



Fig. 2.14: crescita anormale dei vasi sanguigni all'interno del tessuto tumorale.

I vasi sanguigni che alimentano le cellule tumorali manifestano una notevole mancanza di elasticità, determinando l'assenza di capacità di vasodilatazione. Questa caratteristica ostacola la capacità delle cellule tumorali di dissipare il calore in modo adeguato. Questa peculiarità fa sì che le masse tumorali siano particolarmente sensibili al riscaldamento, trovando difficoltà nel disperdere il calore accumulato. In sostanza, raggiungendo una temperatura di circa 43-44°C, gran parte delle cellule tumorali tende a subire danni irreversibili, mentre le cellule sane mostrano una maggiore resilienza. Questo fenomeno costituisce uno dei fondamenti fisiologici dell'efficacia terapeutica dell'ipertermia.

Tipicamente, la porzione interna di una massa tumorale, data la sua relativa distanza dalla rete capillare, risulta carente di ossigeno e di elementi nutritivi essenziali. Queste cellule diventano meno accessibili ai farmaci chemioterapici somministrati, che invece si accumulano più facilmente nei tessuti sani altamente vascolarizzati. Inoltre, si è dimostrato che queste cellule interne sono relativamente resistenti alle radiazioni ionizzanti utilizzate nella radioterapia, che richiedono un ambiente ricco di ossigeno per esercitare la loro azione. Tuttavia, queste stesse cellule si rivelano essere straordinariamente sensibili al calore. Questo costituisce una delle ragioni chiave per cui l'ipertermia viene spesso combinata con la radioterapia: mentre le radiazioni agiscono efficacemente sulle cellule ben ossigenate presenti all'esterno della massa tumorale, l'ipertermia può agire sulle cellule ipossiche che costituiscono il nucleo interno della massa tumorale. Inoltre, l'ipertermia può aumentare il livello di ossigenazione di queste cellule ipossiche, rendendole più sensibili all'effetto delle radiazioni ionizzanti.

2.5 Tossicità delle nanoparticelle

La nanotossicologia è il campo che si occupa dell'analisi della tossicità delle nanoparticelle, ovvero dei materiali nanostrutturati e dei nanodispositivi, allo scopo di valutarne la sicurezza. È stato accertato che le nanoparticelle manifestino attività biologiche, conferendo loro una connotazione di rilevanza nella tossicità. Queste attività biologiche possono dar luogo a potenziali rischi, quali l'induzione di infiammazioni e attività pro-ossidanti, ma allo stesso tempo possono anche esercitare un'azione antiossidante.

I risultati degli studi hanno rivelato alcune manifestazioni di tossicità in ambito umano. Le nanoparticelle presenti nell'atmosfera possono, ad esempio, entrare in contatto con la pelle e successivamente penetrarla, distribuendosi all'interno dei canali linfatici.

2.5.1 I fattori di tossicità delle nanoparticelle

Per valutare la tossicità di una nanoparticella i fattori da considerare sono:

- La forma, la taglia e la carica.
- La dose.
- La superficie.
- L'ambiente.

A. La forma, la taglia e la carica

È assolutamente fondamentale conoscere il materiale di partenza e le sue proprietà.

In passato, per le nanoparticelle prodotte industrialmente, a causa dei processi di produzione e di conseguenza delle enormi variazioni delle proprietà del materiale, non era semplice poterle individuare. I progressi delle nanotecnologie hanno portato a processi di produzione più raffinati e allo sviluppo di nanomateriali con proprietà costanti ed uniformi. A parte la classificazione in base alla posizione nella nanostruttura, i nanomateriali e le nanoparticelle, in particolare, sono classificati in relazione alla loro "morbidezza" e / o "durezza". È solo attraverso la conoscenza delle proprietà delle particelle in esame che è possibile la loro valutazione tossicologica. Questo è importante sia per le particelle industriali ed ambientali, sia per nanoparticelle utilizzate in nanomedicina.

B. La dose

È noto che la dose è uno dei parametri chiave. In nanotossicologia è importante valutare i regimi di dose applicabili e realistici al fine di trarre conclusioni significative da esperimenti in-vitro e in vivo per la valutazione del rischio per la salute pubblica. Ciò significa che tali studi dovrebbero testare la tossicità delle nanoparticelle su dosi reali piuttosto che dosi elevate e non realistiche, in modo da ottenere una reale risposta biologica. Quando si ha a che fare con alte dosi è più facile rilevare la pericolosità e mettere in atto precauzioni e protezioni. Tuttavia, i principali problemi di salute pubblica sono dovuti ad esposizioni a basso dosaggio croniche nel corso del tempo.

C. La superficie

Più piccolo è il diametro di una particella sferica, maggiore diventa il rapporto tra la sua superficie e il suo volume. Questo incremento della superficie comporta un aumento della reattività chimica intrinseca. Pertanto, un'attenzione particolare deve essere rivolta al materiale che costituisce la superficie di una nanoparticella, piuttosto che al materiale di base stesso. Questa caratteristica intrinseca può essere opportunamente sfruttata per "progettare" particelle con specifiche proprietà superficiali, al fine di orientare interazioni all'interno dei sistemi biologici.

Tuttavia, tale progettazione risulta intrinsecamente complessa a causa del contesto biologico in cui le nanoparticelle (come rappresentato nella Fig. 2.15) entrano in contatto. Esse si interfacciano con ambienti eterogenei, sia liquidi che gassosi, e si legano a strutture più piccole come atomi, cluster di atomi o macromolecole, creando legami più o meno forti. Pertanto, è essenziale comprendere non solo il tipo di nanomateriale utilizzato, ma anche l'ambiente in cui le nanoparticelle si muovono e interagiscono.

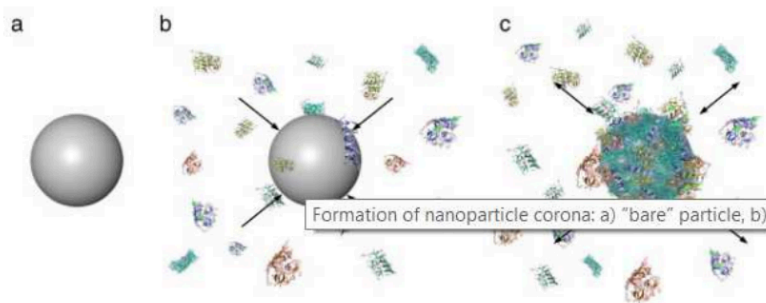


Fig. 2.15: formazione della corona di una nanoparticella:
(a) Particella "svestita"
(b) Nanoparticella in contatto con proteina
(c) Formazione della corona [38].

D. L'ambiente

Le nanoparticelle rilasciate nell'ambiente interagiscono con l'acqua, l'aria etc. Questo comporta una variazione di carica o di altre proprietà superficiali; è dunque necessario osservare il comportamento delle nanoparticelle nella sua interezza e quindi anche come si comportano con l'ambiente circostante [43].

Capitolo 3

The INSIDE project: una realtà tutta italiana

La terapia con protoni e fasci di ioni al carbonio (vedi paragrafo 1.1) è attualmente quella più funzionale nel campo della radioterapia, in quanto permette di erogare una dose altamente conforme al tumore, minimizzando i danni ai tessuti sani e ad altri organi a rischio.

Lo scopo che si pone il progetto INSIDE (INnovative Solutions for In-beam DosimEtry in hadrontherapy), finanziato dal MIUR e che vede la collaborazione tra diverse università italiane e l'INFN, è quello di sviluppare un sistema multimodale per il monitoraggio in-beam (cioè durante il trattamento) della dose.

Nel progettare il monitoraggio della terapia, è necessario considerare che i fasci adronici subiscono collisioni nucleari anelastiche, portando alla frammentazione dei nuclei del proiettile e del bersaglio.

Nella terapia con i protoni, ad esempio, vengono emessi “fotoni prompt” quando le cariche positive interagiscono con il tessuto biologico; essi possono fornire informazioni sulla posizione del picco di Bragg e sulla distribuzione della dose [46, 47].

Nel trattamento con ioni al carbonio, invece, la distribuzione longitudinale (lungo la direzione del fascio) del punto in cui avvengono le emissioni di particelle cariche secondarie (come i protoni) può essere collegata al picco di Bragg; pertanto, la posizione del picco di Bragg può influenzare la distribuzione delle particelle cariche emesse [48, 49].

Tipicamente, il monitoraggio PET degli isotopi emettitori viene eseguito dopo la sessione di trattamento, causando una significativa perdita di dati e non permettendo eventuali correzioni al fascio nel caso la dose non fosse rilasciata nel punto corretto.

La radioattività prodotta durante il trattamento è piuttosto bassa (pochi kBq/ml) e gli isotopi emettitori hanno un'emivita molto breve, che può andare da pochi ns ad un massimo di 20 minuti; dunque, la PET post trattamento non è ottimale per il monitoraggio in-vivo.

La collaborazione INSIDE ha completato la costruzione di uno scanner PET in-beam, attualmente in uso presso il CNAO di Pavia.

I primi risultati, ottenuti mediante fasci di protoni e ioni al carbonio, dimostrano la capacità della PET in-beam di monitorare l'irradiazione e di ricostruire in tempo reale la distribuzione di attività indotta dal fascio.

3.1 Il sistema PET in-beam INSIDE

L'obiettivo primario dei moduli PET è quello di condurre la ricostruzione accurata e dettagliata della distribuzione dell'attività delle particelle cariche durante i periodi di terapia con fasci di particelle e di interspill (periodi di intervallo).

Il sistema PET, nel suo complesso, deve essere in grado di gestire e analizzare i tassi di annichilazione e fotoni prompt che si verificano durante l'irradiazione del fascio.

La distribuzione di dose dei fasci di ioni di carbonio e protoni può essere inequivocabilmente associata all'attività prodotta dal fascio sul bersaglio.

In Fig. 3.1 è riportato il sistema PET in-beam INSIDE.

La configurazione dei due rivelatori PET è identica, essi presentano pannelli piatti di $10 \times 20 \text{ cm}^2$ l'uno.

Ogni pannello è composto da 2×4 moduli di rivelazione, ognuno dei quali contiene una matrice di cristalli LYSO pixelati in configurazione 16×16 pixel, con ciascun cristallo di dimensioni $3 \times 3 \text{ mm}^2$.

L'acquisizione dei segnali da queste matrici LYSO avviene attraverso un array di SiPM (fotomoltiplicatori a stato solido con granularità 16×16) che sono accoppiati uno ad uno ai cristalli. La risoluzione prevista per il sistema PET a due moduli, nella ricostruzione dell'attività dei fasci di particelle, è stimata a circa $1 - 2 \text{ mm}$ (FWHM) nella direzione del fascio.

Infine, il profilo energetico delle particelle cariche e dei fotoni prompt sarà attentamente tracciato mediante l'uso di un profiler dedicato, trattato nel paragrafo 3.2.

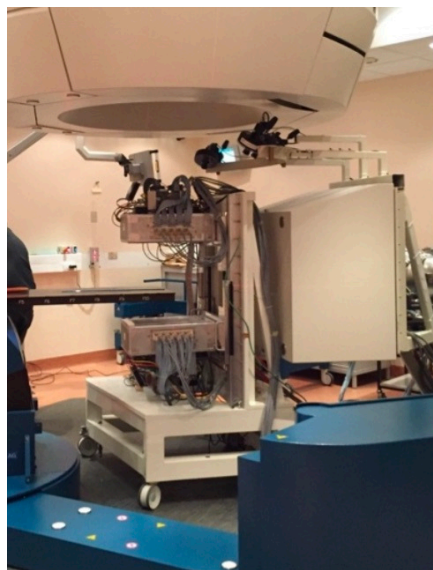


Fig. 3.1: il sistema PET in-beam INSIDE installato in una delle sale di trattamento del CNAO.

3.1.1 Configurazione sperimentale del PET in-beam INSIDE

Il sistema PET in-beam INSIDE è stato oggetto di numerosi test presso il CNAO attraverso diverse configurazioni di irraggiamento.

I primi test sono stati eseguiti con fasci di protoni su fantocci di polimetilmetacrilato (PMMA) di dimensioni $15 \times 15 \times 20 \text{ cm}^3$, sia omogenei che disomogenei, e hanno dimostrato la capacità del sistema di acquisire e ricostruire i dati in tempo reale [50, 51].

L'utilizzo di un materiale come il PMMA è dovuto al fatto che, da un punto di vista chimico, esso è costituito da idrogeno (H), carbonio (C) e ossigeno (O), proprio come il corpo di un paziente, anche se in proporzioni leggermente diverse.

Lo scanner PET è posizionato all'interno della sala di trattamento in modo che il centro del campo visivo (FOV) coincida con l'isocentro (a 25 cm di distanza dai moduli PET).

La distanza di lavoro tra i due moduli è fissata a 50 cm , con una disposizione simmetrica rispetto all'isocentro.

In Fig. 3.2 è rappresentato l'assetto sperimentale del sistema PET in-beam INSIDE.

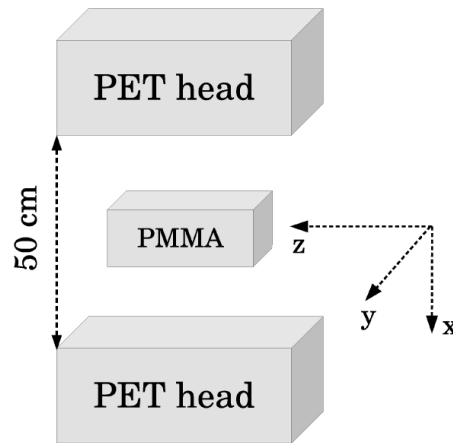


Fig. 3.2: rappresentazione schematica del set-up sperimentale del sistema PET in-beam INSIDE.

Lo scopo dei test effettuati è quello di condurre una valutazione preliminare delle prestazioni in tempo reale del sistema per un piano di trattamento reale (ovvero effettivamente somministrato durante dei trattamenti clinici), in previsione di futuri utilizzi sui pazienti.

Un fantoccio omogeneo di PMMA, delle dimensioni sopra descritte, è stato irraggiato con fasci di protoni di due piani di trattamento reali (TPA e TPB), somministrati due volte ciascuno e denominati rispettivamente TPA1 e TPA2, TPB1 e TPB2.

Al termine di ciascuna acquisizione, il fantoccio è stato sostituito per evitare la presenza di residui della precedente irradiazione. Ciascun fantoccio è stato posizionato in modo che il lato più lungo fosse allineato con la direzione del fascio e centrato sull'isocentro.

Il numero totale di particelle somministrate per ogni trattamento è stato di 38×10^9 , con una dose approssimativa di 1 Gy.

In Tab. 3.1 sono riportati gli intervalli energetici per ciascun piano di trattamento.

Nel complesso, ogni irradiazione è durata 4 minuti, ma i dati sono stati acquisiti anche nel periodo post-trattamento per ulteriori 6 minuti.

TP	E_{\min} (MeV/u)	E_{\max} (MeV/u)
A	83	150
B	62	129

Tab. 3.1: intervalli energetici per due piani di trattamento reali con protoni.

3.1.2 Simulazione con fasci di protoni: il software FLUKA

Le distribuzioni di dose e radioattività non sono direttamente confrontabili analiticamente; quindi, la terapia con particelle cariche richiede una previsione della distribuzione dell'attività radioattiva durante il trattamento.

A tale scopo è stata sviluppata una simulazione dedicata utilizzando il software FLUKA [52], che si articola in due fasi distinte.

Nella prima fase il fascio viene simulato con statistiche ridotte (pari a circa 1/100 delle particelle emesse durante il trattamento), riducendo così il tempo di simulazione di circa 70 volte. In questa fase viene valutata la distribuzione 3D degli emettitori.

La simulazione tiene conto sia delle caratteristiche del sistema PET in-beam INSIDE che delle informazioni di erogazione provenienti dal DDS (Dose Delivery System) del CNAO [53]. Il DDS, infatti, è integrato nel sincrotrone del CNAO e monitora la struttura spaziale e temporale del fascio per ciascuna somministrazione.

La struttura temporale media del fascio consiste in 1 secondo di accensione (in-spill), seguito da 3-4 secondi di spegnimento (inter-spill).

Per la post-elaborazione degli eventi simulati tramite FLUKA e per ottenere un segnale temporale, è stato sviluppato uno strumento in linguaggio C++. I dati simulati sono poi stati analizzati utilizzando gli stessi parametri dei dati sperimentali.

La simulazione riveste un ruolo centrale nell'ambito dell'utilizzo clinico del sistema PET in-beam, poiché l'immagine simulata rappresenta il riferimento con cui confrontare l'immagine sperimentale.

3.1.3 Confronto dell'attività

La ricostruzione della distribuzione di attività dai dati acquisiti è stata effettuata considerando solo l'inter-spill e il post-trattamento, per un totale di 700 secondi in tutti i casi.

Le impostazioni di irraggiamento descritte nel sottoparagrafo 3.1.1 per i TPA e TPB sono state replicate nelle simulazioni FLUKA e l'attività è stata ricostruita utilizzando gli stessi parametri dei dati sperimentali.

La Fig. 3.3 illustra i profili di attività dei dati sperimentali e delle simulazioni per tutti i TP considerati; l'attività sperimentale è inclusa all'interno dei grafici, il fascio di particelle è direzionato lungo l'asse z positivo, come evidenziato anche nella Fig. 3.2.

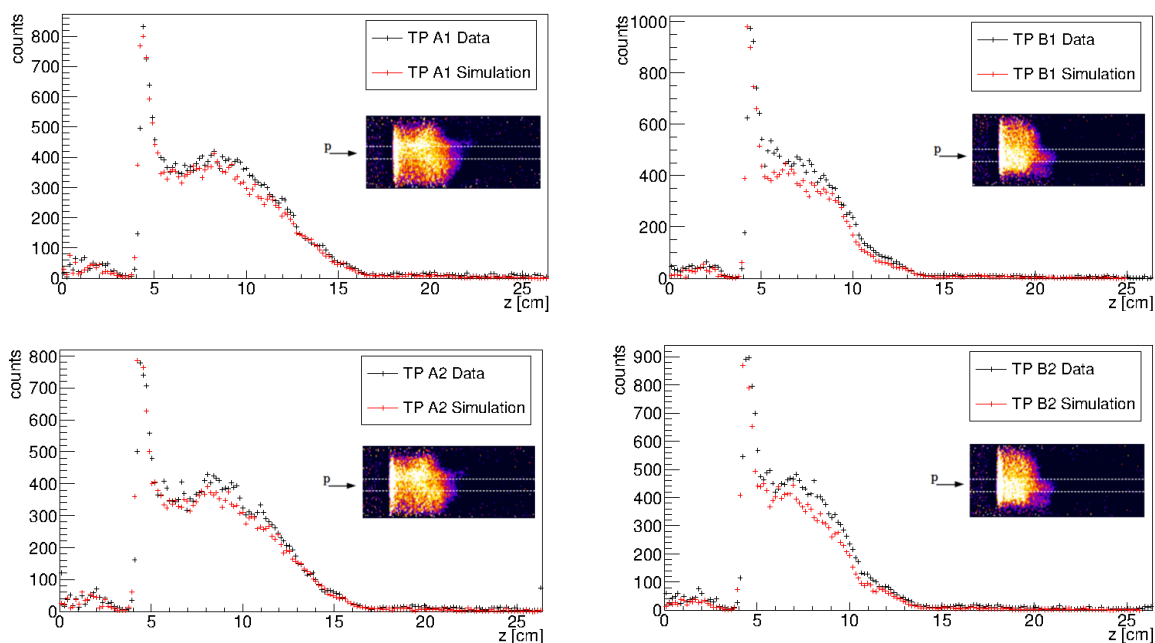


Fig. 3.3: dati sperimentali (in nero) e dati simulati (in rosso). Ogni configurazione di TP è stata consegnata al bersaglio due volte. È mostrata anche la sezione centrale parallela ai moduli PET dell'immagine sperimentale ricostruita. Il fascio entra da sinistra, in direzione della coordinata z positiva. [54]

Per tutti i casi esaminati, come è visibile nei grafici della Fig.3.3, si ha un notevole accordo tra i dati sperimentali e le simulazioni.

La forma dei vari profili di attività è influenzata dalla modalità di somministrazione del trattamento, con la presenza di uno Spread Out Bragg Peak (SOBP) che dipende dagli intervalli di energia utilizzati e dai materiali attraversati.

In studi precedenti [55], la misura dell'attività delle particelle è stata confermata attraverso il processo di valutazione della diminuzione dell'attività nella parte più lontana (distale) del profilo e confrontandola con la posizione prevista del picco di Bragg; tuttavia, quando si ha a che fare con un picco di Bragg modulato in intensità (SOBP), la diminuzione dell'attività nella parte distale non è definita in modo evidente come nei casi precedenti, e quindi è richiesta un'analisi più dettagliata per comprendere completamente i risultati.

Per questo motivo è stata implementata una comparazione tridimensionale utilizzando le librerie ITK [56], applicando un filtro mediano con un kernel 5 x 5 x 5 all'intero campo di vista (FOV) al fine di ridurre il rumore.

Le informazioni DDS sulla posizione del fascio di protoni nel piano trasversale vengono utilizzate anche per selezionare il volume più significativo dell'immagine dove la dose di protoni è stata effettivamente erogata e ignorare eventuali artefatti derivanti dall'algoritmo di ricostruzione.

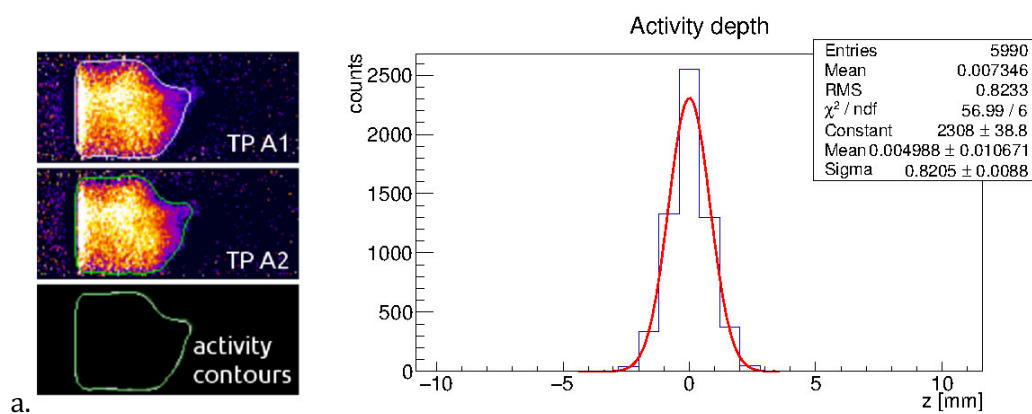
L'intervallo di attività dell'immagine viene quindi calcolato considerando la profondità lungo l'asse z contenuta nel volume selezionato.

La distribuzione risultante dell'intervallo di attività di un'immagine viene quindi sottratta dalla distribuzione dell'immagine di confronto.

In Fig. 3.4 è rappresentato l'istogramma della differenza di profondità dell'attività per le due acquisizioni ripetute del TPA (TPA1 e TPA2) per la simulazione. Le immagini corrispondenti dell'attività sono riportate anche con linee di contorno che delineano il volume selezionato per ciascuna acquisizione (TPA1 in bianco, TPA2 in verde, simulazione in rosso).

In questa fase è stata adottata una metodologia che impiega varie operazioni di filtraggio e selezione per migliorare la qualità delle immagini e per ottenere una selezione accurata dell'attività nell'area di interesse.

L'obiettivo finale di questo processo è ottenere una rappresentazione accurata dell'attività delle particelle nell'immagine, concentrandosi sull'area di interesse e riducendo al minimo il rumore e i dettagli non significativi.



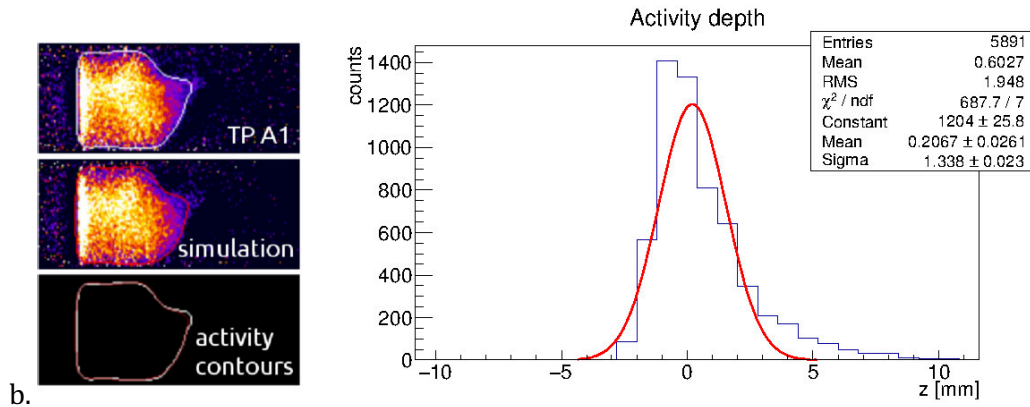


Fig. 3.4: esempio di istogramma della differenza di profondità dell'attività per le due acquisizioni sperimentali del TP A (TP A1 e TP A2, a.) e il TP A1 con la simulazione (b.). Le immagini dell'attività nel piano parallelo ai moduli PET sono mostrate con il contorno del volume selezionato: TP A1 in bianco; TP A2 in verde; simulazione in rosso. Sono inoltre mostrati i contorni sovrapposti delle immagini confrontate. [54]

L'accordo tra le distribuzioni di attività 3D TPA1 e TPA2 è di (0.82 ± 0.01) mm.

L'accordo del TPA1 con la simulazione è di (1.34 ± 0.02) mm.

L'istogramma delle differenze di profondità di attività tra i dati e la simulazione non è simmetrico, mostrando una coda sul lato destro. Questo fenomeno è dovuto al fatto che la distribuzione dell'attività simulata è leggermente più breve rispetto a quella dei dati sperimentali.

Lo stesso tipo di analisi effettuata per il TPB sperimentale e la corrispondente simulazione ha dimostrato un'analogia coerenza.

Un accordo di 1.5 mm tra la distribuzione di attività prevista e quella sperimentale è ampiamente al di sotto dei margini di sicurezza (3 mm).

I risultati ottenuti sono di estrema importanza per il progetto INSIDE, poiché hanno evidenziato la capacità dello scanner INSIDE di acquisire immagini in tempo reale con una precisione di circa 1 mm.

Inoltre, questi risultati convalidano l'uso delle simulazioni come strumento di confronto per i dati sperimentali.

La conoscenza della distribuzione dell'attività prevista consente la validazione in tempo reale della somministrazione del trattamento.

3.2 Simulazione con fasci di ioni al carbonio

Nel paragrafo precedente è stata brevemente descritta una simulazione, nella quale sono stati utilizzati fasci terapeutici di protoni, realizzata attraverso il software Monte Carlo FLUKA.

La simulazione trattata dettagliatamente in questo paragrafo, invece, riguarda fasci di ioni al carbonio.

I motivi principali per cui sono state sviluppate queste simulazioni sono:

- Ottimizzare il design del rivelatore.
- Esplorare la selezione degli eventi.

- Valutare l'effetto dell'attenuazione dei tessuti del paziente sul profilo di emissione dei protoni.

3.2.1 Apparato sperimentale

La simulazione in esame propone un nuovo profiler, un dispositivo in grado di misurare il profilo di emissione delle particelle cariche, in particolare protoni, durante le terapie con ioni al carbonio. L'obiettivo principale è quello di ottenere una rappresentazione accurata del modo in cui le particelle cariche vengono emesse durante il trattamento, in modo da riuscire a comprendere come il fascio di particelle interagisce con il tessuto del paziente.

È importante considerare l'assorbimento dei protoni secondari nel tessuto del paziente; infatti, questo fenomeno può causare distorsioni nel profilo di emissione misurato e può influenzare l'accuratezza delle misurazioni; è stata quindi sviluppata una procedura chiamata back-filtering che tiene conto di questo effetto di assorbimento e che consente di correggere il profilo di emissione in modo da ottenere una rappresentazione più accurata dell'emissione reale delle particelle.

Il rivelatore è composto da sei piani di strati di fibra scintillante disposti ortogonalmente, seguiti da uno strato di scintillatore plastico e un piccolo calorimetro realizzato con cristalli di LFS (Lutezio Fine Silicato). La Fig. 3.5 mostra uno schema e un'immagine del rivelatore, è anche illustrato il principio di ricostruzione per un protone.

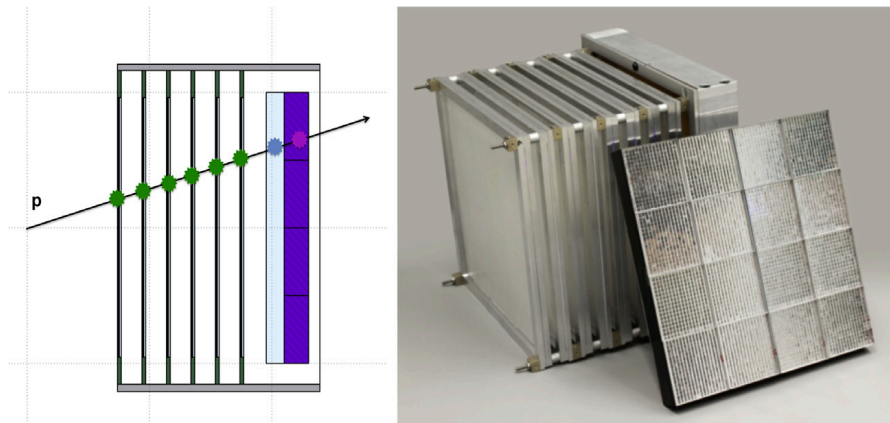


Fig. 3.5: schema del rivelatore e principio di rivelazione per un protone (a sinistra). Sono visibili i sei piani di tracciamento (linee scure), lo scintillatore plastico (azzurro chiaro) e il calorimetro LFS (viola). A destra un'immagine del rivelatore nella fase di assemblaggio.

A. Il tracker

Il tracker è strutturato in sei piani, ognuno dei quali è composto da due strati di fibre scintillanti disposti ortogonalmente (con 384 fibre in ciascuno strato), fornendo quindi una visualizzazione bidimensionale. Sono state scelte fibre scintillanti con una sezione trasversale quadrata di $500 \times 500 \mu\text{m}^2$ e la minima separazione tra i piani è di 2 cm, in modo tale da garantire uno spazio sufficiente per l'elettronica di lettura del front-end (la parte che gestisce la conversione dei segnali fisici in segnali digitali comprensibili e processabili dai componenti successivi del sistema), mantenendo comunque la compattezza del rivelatore.

La lettura delle fibre è effettuata tramite fotomoltiplicatori al silicio (SiPM) da 1 mm^2 , accoppiati alle fibre su entrambi i lati. Complessivamente ciascuno strato presenta un'area sensibile di $19.2 \times 19.2 \text{ cm}^2$, suddivisa in 192 canali.

Il rumore elettronico è di 10 Hz per ogni SiMP; tuttavia, ci si aspetta che il rumore contribuisca in modo trascurabile grazie alla coincidenza temporale tra due o più piani di fibre e il calorimetro.

L'efficienza del rivelatore delle fibre è prevista essere vicina al 100%.

B. Lo scintillatore plastico

Si tratta di uno scintillatore a base di polivinil-toluene con basso numero atomico ($Z_{\text{eff}} = 3.4$). È collocato subito dopo il tracker e ha due scopi chiave:

- Analizzare l'energia delle particelle rivelate per determinare quali eventi devono essere considerati nella successiva ricostruzione delle tracce.
- Impedire agli elettroni che interagiscono con i fotoni prompt di raggiungere il calorimetro e quindi causare letture errate o interferenze indesiderate.

C. Il calorimetro

Il calorimetro è in grado di misurare l'energia rilasciata dalle particelle cariche quando interagiscono con il materiale del rivelatore. Questa misura dell'energia è utile per attivare il processo di selezione degli eventi e per determinare quando un evento di interesse deve essere registrato per ulteriori analisi. Inoltre, poiché il calorimetro può misurare l'energia dei fotoni, è possibile usarlo per ricostruire la presenza di fotoni nell'ambiente, fornendo informazioni aggiuntive sulla composizione degli eventi rivelati.

3.2.2 La simulazione

Utilizzando il software Monte Carlo FLUKA, sono stati simulati la geometria e i materiali del rivelatore. L'output della simulazione è strutturato in ROOT-trees [57], rispecchiando il formato previsto per l'acquisizione dei dati.

Nel setup di simulazione, un fascio di ioni di carbonio-12 con energia di 220 MeV/u colpisce un fantoccio cilindrico o sferico composto da polimetilmetacrilato (PMMA).

Esistono due tipologie di simulazione con obiettivi distinti:

- la simulazione parametrica
- la simulazione completa.

Nella simulazione completa, il fantoccio corrisponde a una sfera di raggio 10 cm.

Questa configurazione è utilizzata per studiare la selezione degli eventi, ovvero la discriminazione tra particelle di interesse (protoni secondari derivanti dalla frammentazione degli ioni di carbonio) e altre particelle (sottoparagrafo 3.2.4).

Nella simulazione parametrica, invece, sono stati utilizzati i dati forniti da [3], in cui è stata misurata l'emissione di particelle cariche ad ampio angolo (90° e 60°) per un fascio di ioni di carbonio-12 da 220 MeV/u che colpisce un fantoccio cilindrico di PMMA (con raggio di 2.5 cm). A questa energia, la portata nel PMMA è di 8.3 cm.

In questo contesto i protoni secondari sono generati mentre escono dal fantoccio, campionando la distribuzione spaziale ed energetica misurata a 90° e 60° .

La Fig. 3.6 illustra la geometria del setup della simulazione nel caso del fantoccio cilindrico di raggio 2.5 cm. È stato adottato un sistema di riferimento nel quale z rappresenta la coordinata lungo l'asse longitudinale del rivelatore, mentre x e y corrispondono alle coordinate trasversali.

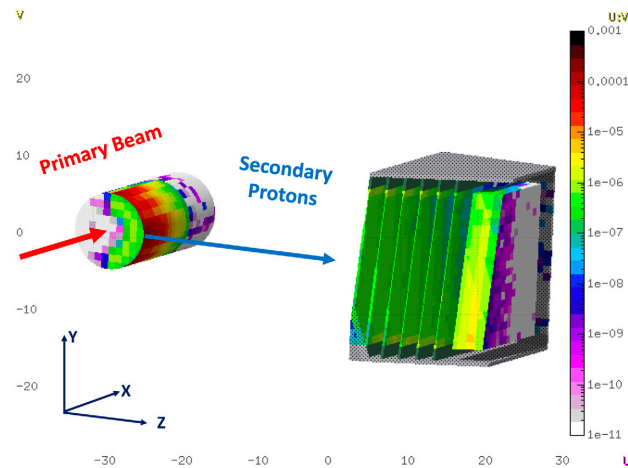


Fig. 3.6: il fascio di ioni di carbonio si muove lungo la direzione x, ad un angolo di 90° rispetto all'asse del profiler. Il volume del rivelatore è tagliato da un piano inclinato per visualizzare la struttura interna.

Grazie alla simulazione parametrica, è possibile analizzare l'assorbimento dei protoni nel materiale del fantoccio per diversi spessori (fino a 10 cm) e sette diverse energie primarie del carbonio-12 (da 112 MeV/u a 220 MeV/u).

La Fig. 3.7 mostra i profili di attenuazione dei protoni emessi, ossia la frazione di protoni che sopravvive a uno specifico spessore del fantoccio, attraverso varie combinazioni di spessori ed energie del fascio. Questi profili sono normalizzati al caso del cilindro con raggio 2.5 cm, cioè divisi per il numero di protoni che escono da tale fantoccio. I campioni statistici corrispondono a 2 milioni di carboni primari per ciascuna combinazione energia/spessore.

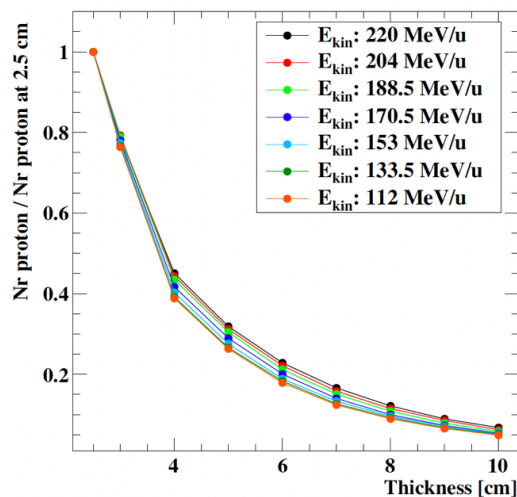


Fig. 3.7: profilo di attenuazione per protoni simulati [58].

3.2.3 Ricostruzione e analisi degli eventi

Il software di analisi dati è stato implementato in linguaggio C++, interfacciato con ROOT. L'obiettivo del codice di ricostruzione è identificare gli eventi in cui un protone secondario penetra

nel rivelatore (sottoparagrafo 3.2.4), ricostruire la traccia del protone e determinarne l'origine (sottoparagrafo 3.2.5).

3.2.4 Selezione degli eventi

Per discriminare i protoni dalle altre particelle è stata utilizzata l'energia totale rilasciata nel tracker (E_{fib}) e nello scintillatore (E_{scint}).

La Fig. 3.8 illustra la distribuzione di E_{scint} in funzione di E_{fib} per 1 milione di eventi simulati, considerando sia il rilascio di energia nel tracker che nello scintillatore plastico. I punti neri rappresentano gli eventi in cui un protone penetra nel rivelatore, mentre i punti rossi indicano eventi con tracce di altre particelle. L'analisi rivela due regioni distinte: una con una curva doppia e una con un deposito di bassa energia in entrambi i rivelatori ($E_{\text{fib}} < 4$ MeV e $E_{\text{scint}} < 7$ MeV).

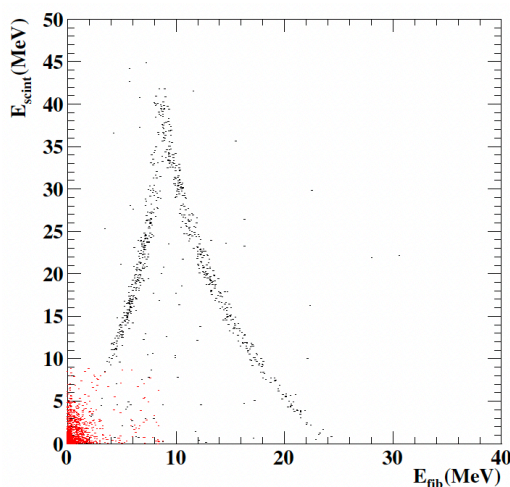


Fig. 3.8: deposito di energia per eventi simulati (1 milione) in cui vengono ricostruite le tracce dei protoni (punti neri) o le tracce di particelle diverse (punti rossi) [58].

La curva doppia è dovuta alla perdita di energia da parte dei protoni durante il loro percorso nel rivelatore.

Questo comportamento è spiegato dal fatto che i protoni rilasciano parte della loro energia nel tracker secondo la distribuzione di Bethe-Bloch (vedi sottoparagrafo 1.4.3).

Nello scintillatore, invece, si verificano due regimi:

- Un regime a bassa energia (curva a destra), in cui l'energia è interamente depositata nello scintillatore.
- Un regime ad alta energia (curva a sinistra), in cui il protone acquisisce energia sufficiente per attraversare lo scintillatore.

Gli eventi che si collocano al di fuori di queste curve, nell'angolo in basso a sinistra del grafico, corrispondono a particelle diverse dai protoni.

In base a questa analisi, è possibile selezionare gli eventi con $E_{\text{fib}} > 4$ MeV e $E_{\text{scint}} > 7$ MeV come eventi contenenti protoni.

3.2.5 Ricostruzione della traccia dei protoni

Una volta selezionato un protone, è possibile avviare la ricerca della sua traccia all'interno del profiler, basandosi sui depositi energetici (hit) registrati nelle fibre.

Gli hit delle fibre nelle proiezioni x e y vengono aggregati separatamente, unendo gli hit provenienti da fibre adiacenti nello stesso strato, per creare cluster bidimensionali (visualizzazioni xz e yz).

Successivamente è possibile formare cluster tridimensionali considerando tutte le possibili combinazioni di cluster x e y all'interno di un piano.

Applicando un algoritmo di ricerca della traccia, ogni traccia iniziale viene estesa geometricamente ai piani successivi. Ogni evento fornisce quindi un elenco di tracce e viene eseguito un fit per ottenere una stima dei parametri della traccia (essa è parametrizzata da due rette, nei piani xz e yz).

Nel caso in cui gli eventi avessero più tracce, vanno selezionati quelli con il valore migliore del χ^2 . È infine possibile calcolare l'origine del protone all'interno del PMMA, identificandolo come il punto geometrico di massimo avvicinamento della traccia all'asse del fascio (asse x).

3.2.6 Studio del profilo di emissione dei protoni e posizione del picco di Bragg

Come illustra la Fig. 3.9, un fascio di ioni al carbonio che colpisce un fantoccio cilindrico di raggio 2.5 cm, il profilo di emissione dei protoni secondari lungo l'asse del fascio può essere correlato con la posizione del picco di Bragg.

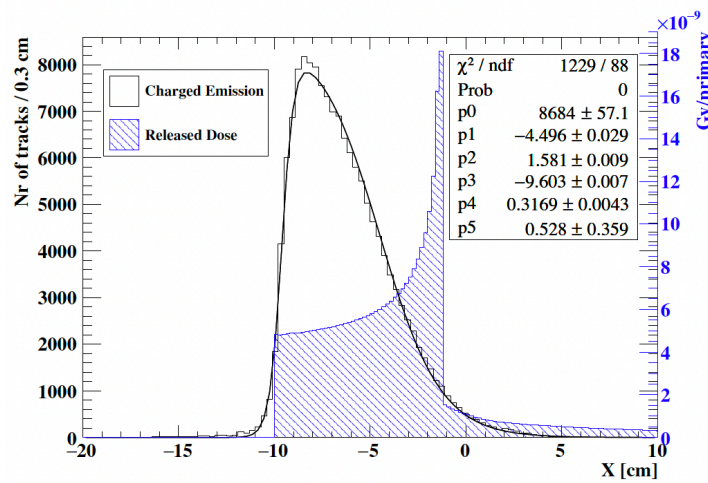


Fig. 3.9: profilo di emissione delle particelle cariche secondarie (protoni) lungo la direzione del fascio (istogramma nero) e dose rilasciata (figura tratteggiata) per un fascio di ioni di carbonio che colpisce un fantoccio in PMMA. È mostrato anche l'adattamento (curva nera) del profilo con la funzione dell'equazione (3.1) [58].

Questo profilo, definito come la distribuzione della coordinata longitudinale (lungo la direzione del fascio) dell'origine del protone, ricostruita come spiegato nel sottoparagrafo 3.2.5, può essere approssimato utilizzando la seguente equazione empirica:

$$f(x) = p_0 \cdot \frac{1}{1 + \exp\left(\frac{x - p_1}{p_2}\right)} \cdot \frac{1}{1 + \exp\left(-\frac{x - p_3}{p_4}\right)} - p_5 \quad (3.1)$$

Dove i parametri p_1 e p_3 si riferiscono al fronte di salita e discesa della distribuzione, mentre p_2 e p_4 descrivono le pendenze di salita e discesa della funzione.

Il parametro p_5 è necessario per modellare un eventuale contributo di fondo piatto, mentre p_0 rappresenta il fattore di normalizzazione.

La Fig. 3.9 raffigura quindi un esempio di adattamento di tale funzione.

In una geometria semplice, l'ampiezza e la caduta della distribuzione sono legate alla posizione del picco di Bragg; tuttavia, nel caso di geometrie complesse, con materiali, densità e spessori diversi,

come nel caso di un paziente reale, il profilo di emissione dei protoni secondari risulta notevolmente alterato rispetto al caso presentato fino ad ora.

Ciò è dovuto al fatto che una parte significativa dei protoni secondari viene assorbita dal paziente prima di raggiungere il profiler.

Tuttavia, poiché le informazioni sulla geometria e composizione del paziente possono essere acquisite attraverso la tomografia computerizzata (TC), che viene eseguita prima della terapia con il carbonio, è stato proposto un metodo per mitigare gli effetti dell'assorbimento e filtrare le distorsioni nel profilo di emissione dei protoni secondari:

- Durante il trattamento, ogni particella rivelata dal profiler è associata alla direzione e posizione di ciascun fascio primario erogato in quel momento. Questa informazione è ottenibile dai dati forniti dal sistema di erogazione del fascio di ioni al carbonio.
- Un veloce codice di ricostruzione calcola il profilo di emissione legato a un singolo fascio o ad un gruppo di fasci.
- Per ogni traccia, viene rilevato, utilizzando i dati della TC, il materiale specifico attraversato all'interno del paziente.
- In base a una tabella precostruita e alla forma della distribuzione, viene determinata la posizione del picco di Bragg.

La precisione ottenibile sulla profondità di penetrazione del fascio è difficile da determinare con precisione ed è ancora oggetto di studi.

3.2.7 Correzione dell'attenuazione per un fantoccio omogeneo

Per correggere il profilo di emissione, includendo l'effetto dell'attenuazione, è possibile utilizzare delle simulazioni Monte Carlo con diversi spessori di PMMA (da 2.5 cm a 10 cm).

Per ottenere risultati accurati e stabili, vanno utilizzati campioni statistici di grandi dimensioni (ciascuno contenente due milioni di particelle di carbonio a 220 MeV/u, generati tramite la simulazione parametrica).

Attraverso fit cinematici, è possibile valutare le variazioni dei sei parametri p_i dell'equazione (3.1) rispetto allo spessore del fantoccio, quindi utilizzando questi risultati è possibile parametrizzare il profilo di emissione per uno spessore arbitrario.

Per ciascun valore di spessore del cilindro di PMMA, viene assegnato un peso w a ogni protone secondario con punto di emissione ricostruito nella posizione x e che attraversa uno spessore di materiale l prima di fuoriuscire dal paziente:

$$w(x, l) = \frac{f(x, l_0)}{f(x, l)} \quad (3.2)$$

dove il termine di riferimento l_0 rappresenta lo spessore minimo di 2.5 cm del PMMA.

3.2.8 Correzione dell'attenuazione per un fantoccio non omogeneo

Nel caso di materiali diversi dal PMMA, per tenere conto delle varie densità ρ_{mat} e delle diverse composizioni chimiche del materiale, il percorso effettivo delle particelle viene espresso attraverso il parametro l .

È possibile introdurre un integrale dei percorsi delle particelle all'interno del paziente per quanto riguarda materiali non omogenei:

$$I = \int_0^{s_{\text{mat}}} \frac{\rho_{\text{mat}} \frac{Z_{\text{mat}}}{A_{\text{mat}}}(S)}{\rho_{\text{PMMA}} \frac{Z_{\text{PMMA}}}{A_{\text{PMMA}}}} ds \quad (3.3)$$

dove Z_{mat} rappresenta il numero atomico e A_{mat} il numero di massa del materiale presente nella posizione s all'interno del paziente.

3.3 Risultati della simulazione

3.3.1 Prestazioni previste del rivelatore

Il "trigger" è un segnale che avvia il processo di rivelazione quando determinate condizioni vengono soddisfatte.

Applicando una condizione di trigger conservativa che richiede il segnale attivo su 4 piani di fibre, l'accettanza geometrica alla distanza di riferimento di 40 cm dall'asse del fascio è circa del 4%, questo significa che a una distanza di 40 cm dal fascio il sistema è in grado di rivelare il 4% delle particelle incidenti da tutte le direzioni possibili, mentre l'efficienza di tracciamento attesa, ovvero la capacità del sistema di ricostruire con precisione la traiettoria delle particelle, è vicina al 100%, poiché le fibre sono altamente efficienti nel rivelare i protoni nell'intervallo di energia di interesse. Seguendo la simulazione Monte Carlo, si può assumere che il rumore possa essere ridotto a un livello trascurabile mediante la condizione di trigger spiegata sopra.

La risoluzione sull'origine dei protoni è influenzata principalmente dalla dispersione multipla all'interno del paziente; infatti, i protoni subiscono piccoli cambiamenti di direzione mentre attraversano il tessuto del paziente.

Considerando un protone emesso con un'energia cinetica di 150 MeV, dopo aver attraversato 10 cm di materiale equivalente all'acqua, anche se siamo in grado di ricostruire la direzione del protone nel dispositivo senza errori, la distanza media del punto di avvicinamento più vicino alla direzione del fascio di particelle è di circa 6 – 7 mm. Ciò significa che anche quando il dispositivo ricostruisce correttamente la direzione del protone, non possiamo determinare con alta precisione il punto esatto da cui il protone è partito.

Di conseguenza, la risoluzione angolare, ovvero la capacità di distinguere con precisione l'angolo di incidenza dei protoni del rivelatore è trascurabile.

La Fig. 3.10 rappresenta la differenza tra la coordinata x (la direzione lungo il fascio) ricostruita e quella vera (generata) dell'origine del protone, adattata utilizzando la somma di due funzioni gaussiane. La larghezza della distribuzione è di $\sigma_x = (0.42 \pm 0.02)$ cm per il 75% degli eventi; questo valore può essere considerato come una stima della risoluzione spaziale del profiler lungo la direzione del fascio in una specifica configurazione del fantoccio.

Le risoluzioni nelle altre coordinate, cioè nel piano trasversale rispetto al fascio, sono di $\sigma_y = 0.4$ cm e $\sigma_z = 0.3$ cm.

Quando l'asse del rivelatore è inclinato rispetto alla direzione del fascio, la risoluzione sull'origine dei protoni lungo il fascio (σ_x) diventa peggiore, nel caso in cui l'asse del rivelatore fosse inclinato di 60° rispetto alla direzione del fascio, si avrà $\sigma_x = 0.6$ cm.

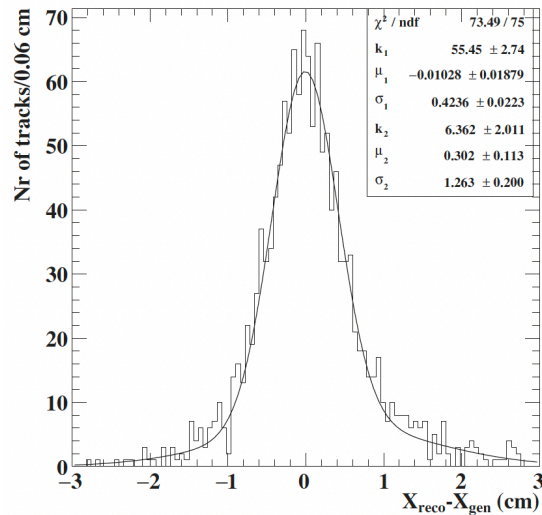


Fig. 3.10: distribuzione della differenza tra il valore misurato e il valore vero della coordinata x dell'origine del protone, nella simulazione descritta nel testo. Un adattamento a doppia Gaussiana è sovrapposto per fornire una stima della risoluzione corrispondente [58].

Le stime di risoluzione riportate sono valide per singole tracce di protoni; tuttavia, è possibile ottenere risultati più accurati utilizzando il campione completo delle tracce emesse da un singolo fascio di particelle o da un gruppo di fasci; dunque, l'accuratezza delle stime migliora quando si considerano più tracce di particelle, piuttosto che una singola traccia.

3.3.2 Utilizzo del profiler di dose: un esempio

Per illustrare un'applicazione pratica, consideriamo una sfera di PMMA di 10 cm di raggio contenente tre piccole sfere di materiali diversi, come mostrato in Fig. 3.11.

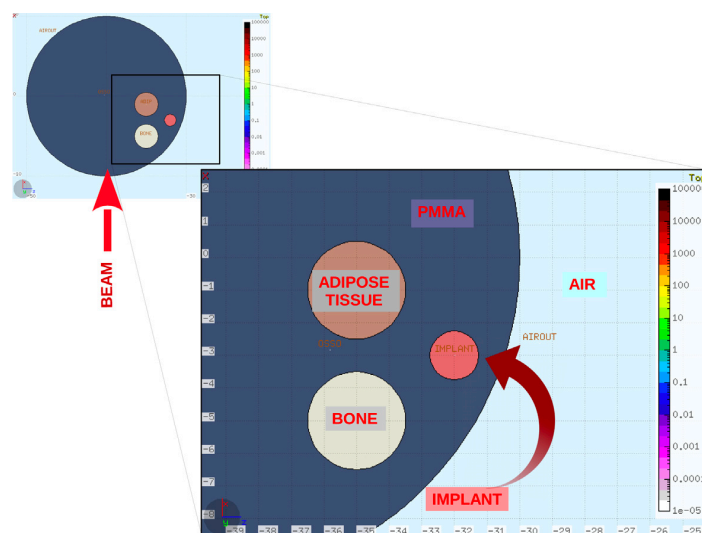


Fig. 3.11: sfera di PMMA contenente tre sfere più piccole di materiali diversi. Le sfere di tessuto osseo e adiposo hanno un raggio di 1 cm, mentre la sfera dell'impianto metallico ha un raggio di 0.5 cm.

Il materiale attraversato in questo caso è compatibile con quello che viene attraversato dal fascio durante un trattamento al cervello.

Nel test si considerano tre materiali diversi: tessuto adiposo, osso e un impianto metallico, assegnati alle sfere secondo la parametrizzazione [14] riportata in Tab. 3.2 e Tab. 3.3.

Materiale	Densità [g/cm ³]	Z/A	Energia media di eccitazione [eV]
PMMA	1.190	0.593	74.00
Tessuto adiposo	0.926	0.557	63.22
Osso	1.816	0.517	104.05
Impianto metallico	2.466	0.482	107.67

Tab. 3.2: proprietà dei materiali delle quattro sfere [59].

Materiale	H	C	N	O	Na	P	S	Cl	Mg	Ca
PMMA	53.3	33.3	-	13.3	-	-	-	-	-	-
Tessuto adiposo	11.6	68.1	0.2	19.8	0.1	-	0.1	0.1	-	-
Osso	3.9	17.9	4.1	42.9	0.1	9.6	0.3	-	0.2	21.0
Impianto metallico	3.4	15.5	4.2	43.5	0.1	10.3	0.3	-	0.2	22.5

Tab. 3.3: composizioni chimiche delle quattro sfere [59].

Queste parametrizzazioni sono comunemente utilizzate nelle simulazioni per assegnare una composizione elementare e una densità a partire dalla TC del paziente.

L'obiettivo è dimostrare che è possibile correggere gli effetti di attenuazione, recuperando così il profilo di emissione dei protoni all'emissione.

Applicando solo la correzione dello spessore dell'equazione (3.2), rimane ancora una discrepanza tra il profilo ottenuto con il back-filtering e quello di riferimento (Fig. 3.12 in alto).

Invece, tenendo conto anche del fattore correttivo del materiale dell'equazione (3.3), la distribuzione ottenuta con il back-filtering e quella di riferimento si avvicinano notevolmente (Fig. 3.12 in basso).

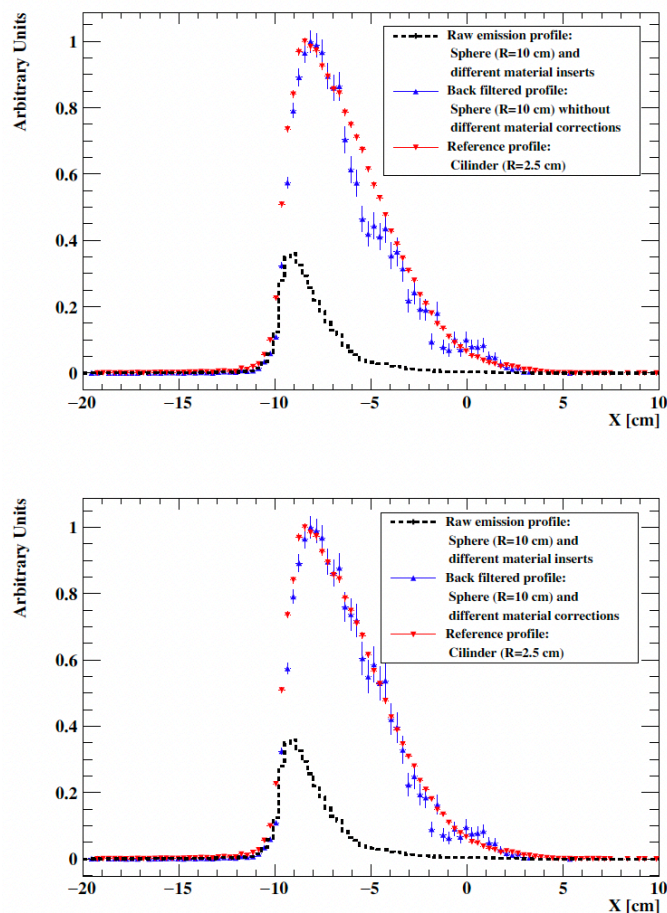


Fig. 3.12: profilo di emissione di riferimento (rosso), profilo di emissione grezzo (nero) e profilo di emissione back-filtered (blu) per la sfera non omogenea contenente tre piccole sfere di diversi materiali.

In alto: la distribuzione è back-filtered applicando solo la correzione dello spessore dell'equazione (3.2).

In basso: la distribuzione è back-filtered tenendo conto anche del fattore di correzione dei diversi materiali dell'equazione (3.3) [58].

In sostanza, si è dimostrato che la combinazione di correzioni dello spessore e del materiale, può riportare il profilo di emissione dei protoni ai valori corretti, migliorando l'accuratezza delle misurazioni.

Per valutare la sensibilità del metodo proposto, si è spostata di 2 mm la posizione della sfera nel rivelatore lungo la direzione del fascio; è quindi stato eseguito un confronto dei profili di emissione tra la posizione originale e quella spostata.

L'obiettivo di questo test è quello di verificare se il metodo potesse rilevare anche piccoli spostamenti nella posizione della sfera, simili a quelli che si potrebbero verificare durante un trattamento reale. La Fig. 3.13 mostra i risultati di questa analisi, dimostrando che l'effetto di spostamento è stato individuato dal metodo.

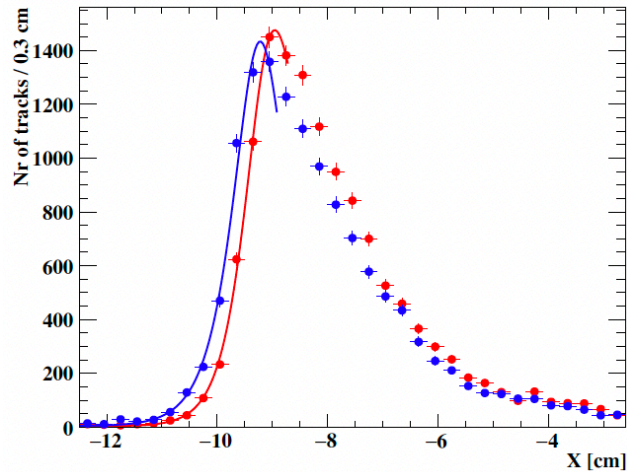


Fig. 3.13: profilo di emissione dei protoni ottenuto con la sfera nella sua posizione originale (punti blu) e profilo di emissione dei protoni ottenuto dopo aver spostato la sfera di 2 mm nella direzione del fascio (punti rossi) [58].

3.3.3 Discussione dei risultati ottenuti

Nel caso di trattamenti con carbonio, le tecniche di monitoraggio basate sui fotoni emessi sono più impegnative rispetto alla protonterapia, poiché il flusso gamma è ridotto, a causa della minore quantità di primari necessari per rilasciare la stessa dose al tumore, e a causa del forte background di neutroni.

Rispetto alla PET, il principale vantaggio di un metodo che sfrutta l'emissione di particelle cariche è principalmente la possibilità di utilizzare una tecnica di rivelazione e di ricostruzione più semplice, mentre l'eventuale svantaggio potrebbe essere dovuto a un'accuratezza statistica leggermente inferiore.

Un ulteriore vantaggio è che il monitoraggio delle cariche è una procedura facilmente implementabile in tempo reale.

Riassumendo, nella terapia con carbonio, è importante la correlazione tra il profilo di emissione e la posizione del Picco di Bragg.

L'accuratezza nella ricostruzione dell'origine dei protoni secondari è influenzata dalla diffusione multipla nel paziente.

Il dispositivo può ottenere una risoluzione millimetrica sui parametri geometrici della forma di emissione, grazie alla raccolta di statistiche significative; tuttavia, l'assorbimento dei protoni nel tessuto del paziente può distorcere il profilo di emissione, ma una procedura di back-filtering può correggerlo.

Questo metodo è promettente, ma richiede ulteriori sviluppi e calibrazioni; inoltre, l'uso di diversi rivelatori può migliorarne ulteriormente l'accuratezza.

3.3.4 Considerazioni finali sulla simulazione

La simulazione trattata introduce un innovativo dispositivo per il monitoraggio in tempo reale della portata del fascio durante i trattamenti con fasci di ioni al carbonio, sfruttando l'emissione di particelle secondarie cariche, principalmente protoni, durante l'irradiazione del paziente.

Proprio questo concetto rappresenta il cuore pulsante dell'INSIDE project.

3.4 Dalle simulazioni alle applicazioni nella realtà

Come anticipato nell'introduzione al Capitolo 3, nell'ambito della terapia con particelle, le incertezze legate alla portata delle particelle durante l'irradiazione dei pazienti rappresentano una limitazione all'ottimizzazione dei piani terapeutici. Affinché sia possibile migliorare la pianificazione del trattamento e individuare eventuali cambiamenti morfologici rilevanti durante la terapia, è essenziale sviluppare un sistema di verifica in vivo.

I pazienti inclusi nello studio presentavano tumori testa-collo trattati con terapia protonica. Inizialmente, l'analisi è stata calibrata attraverso simulazioni di Monte Carlo (MC) di pazienti affetti da cambiamenti morfologici significativi, che richiesero ripianificazioni.

Successivamente, l'approccio sviluppato è stato validato attraverso l'analisi di misurazioni sperimentali di pazienti reclutati per lo studio clinico INSIDE, dimostrando la capacità di valutare l'aderenza al piano terapeutico prescritto, sia in assenza di cambiamenti morfologici che in caso di variazioni.

Questa analisi rappresenta una promettente risorsa, in quanto consente la rilevazione tempestiva di cambiamenti nei pazienti e facilita l'adattamento delle terapie in base alle necessità individuali.

3.4.1 Dati dei pazienti

Nello studio in esame, vengono considerati 4 pazienti trattati con terapia protonica presso il CNAO. Inizialmente, l'analisi è stata calibrata considerando la simulazione Monte Carlo di un paziente con un tumore testa-collo, che ha richiesto una ripianificazione del trattamento a causa di una significativa variazione nella cavità nasale (il paziente è stato denominato MCP); si trattava di un uomo di 70 anni, affetto da Carcinoma Squamoso a Cellule (CSC) della cavità nasosinusale sinistra che è stato scelto proprio a causa della grave variazione morfologica del CTV (Clinical Target Volume, cioè il volume che contiene il tumore da trattare), rilevata durante il trattamento con una TC di controllo.

La Fig. 3.14 mostra le TC di pianificazione e di controllo di MCP, con i margini della CTV sovrapposti, dove si può notare che una cavità nasale è stata quasi completamente svuotata durante il corso del trattamento.

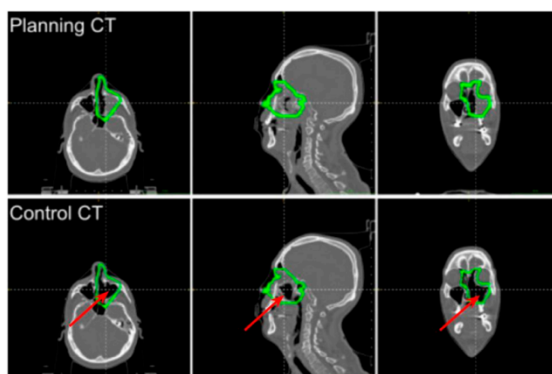


Fig. 3.14: immagini delle TC di pianificazione e di controllo del paziente MCP (da sinistra a destra: assiale, sagittale e coronale). I margini del CTV sono tracciati in verde. La regione svuotata è indicata con la freccia rossa.

Calcolando, con il sistema di pianificazione del trattamento (TPS), la distribuzione effettiva di dose sulla TC di controllo, è stato riscontrato un sovradosaggio nei tessuti sani circostanti e nella CTV; di conseguenza è stata effettuata una ripianificazione.

Successivamente, l'analisi è stata convalidata mediante le misurazioni sperimentali di tre pazienti monitorati nell'ambito della sperimentazione clinica INSIDE, che prevede un monitoraggio delle sedute di trattamento acquisendo dati due volte a settimana.

In due dei pazienti (denominati 002P e 003P) non si sono verificati cambiamenti morfologici, mentre nel terzo paziente (denominato 006P) è stato rilevato un grado moderato di variazione.

3.4.2 Dati sperimentali

Il paziente 002P aveva 80 anni, era di sesso maschile ed era affetto da un meningioma della base cranica inoperabile.

Il paziente 003P aveva 25 anni, era di sesso maschile ed era affetto da un meningioma ricorrente della regione orbitale destra dopo un precedente intervento chirurgico.

Il paziente 006P aveva 39 anni, era di sesso femminile ed era affetto da un Carcinoma Adenoide Cistico (ACC) delle ghiandole salivari minori, originato dalla rinofaringe e coinvolgente la base cranica, la cavità nasale destra e il seno mascellare omolaterale.

Dopo 20 sessioni di trattamento (frazioni), per i tre pazienti è stato programmato un controllo TC per verificare la corretta copertura di dose sul bersaglio e la salvaguardia degli organi a rischio.

In Fig. 3.15 sono riportate le pianificazioni e le TC di controllo del paziente 006P: si nota uno svuotamento parziale delle cavità dovuto a una risposta precoce del tumore. La distribuzione delle dose ha subito delle modifiche, in particolare un aumento nella cavità cranica destra e nella lente destra, rispettando però ancora i limiti previsti dalla prescrizione clinica.

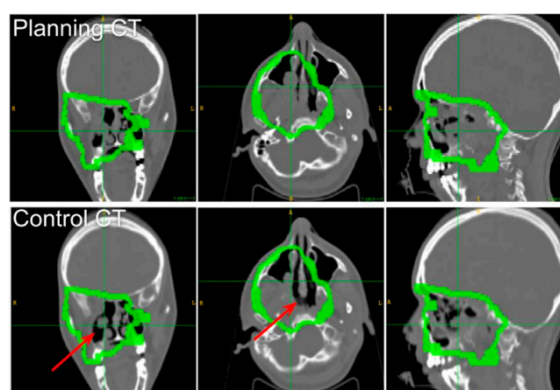


Fig. 3.15: sezioni delle TC di pianificazione e di controllo del paziente 006P (da sinistra a destra: assiale, sagittale e coronale). I margini del CTV sono disegnati in verde. La regione svuotata è evidenziata con una freccia rossa.

3.4.3 Analisi delle immagini PET e definizione delle mappe di conformità

Come già spiegato, lo scopo dello studio è quello di sviluppare un metodo di analisi affidabile per verificare la conformità del trattamento in corso e rilevare cambiamenti morfologici interfrazionali.

Per conseguire questo obiettivo sono state prese in considerazione le immagini PET in-beam che comprendono i dati acquisiti durante il trattamento nelle pause interspill e per 10 s dopo il trattamento.

Questa analisi si compone di 4 fasi:

- Pre-elaborazione delle immagini.
- Estrazione di un insieme di superfici isoattive (con simile attività).
- Calcolo della differenza media nell'intervallo di attività lungo la direzione del fascio.
- Costruzione della mappa di conformità in 3D.

Per il paziente simulato, l'analisi viene effettuata confrontando le due immagini PET ottenute con la modellizzazione dell'anatomia del paziente con le TC di pianificazione e di controllo.

Per i pazienti sottoposti a trial clinico, in cui sono disponibili dei dati sperimentali, l'analisi viene effettuata confrontando l'immagine corrispondente alla prima frazione misurata con le acquisizioni successive.

Inizialmente, poiché le immagini PET in-beam grezze presentano punti caldi a causa delle scarse statistiche rispetto alle immagini PET diagnostiche standard, il contrasto dell'immagine è stato modificato per mascherare i valori di intensità più alti e più bassi; inoltre è stato applicato un filtro per ridurre il rumore nelle immagini.

Successivamente, sono state selezionate 13 superfici isoattive (ovvero superfici in cui una certa quantità, come ad esempio la dose, raggiunge valori uniformi) $A_t(x, y, z)$ per ciascuna immagine PET, dove x e y sono le coordinate nel piano trasversale e z è la coordinata nella direzione del fascio. Dalle superfici isoattive $A_t(x, y, z)$ è possibile calcolare la distribuzione dell'intervallo di attività $R_t(x, y)$, considerando solo le differenze di profondità dell'attività lungo la direzione del fascio z . La distribuzione dell'intervallo di attività $R_t(x, y)$ è definita come la profondità massima z appartenente alla superficie isoattiva $A_t(x, y, z)$ per ciascun punto (x, y) nel piano trasversale:

$$R_t(x, y) = z_{\max} A_t(x, y, z) \tag{3.4}$$

In Fig. 3.16 è raffigurata una rappresentazione del calcolo di $R_t(x, y)$, tenendo conto del profilo di attività lungo l'asse z .

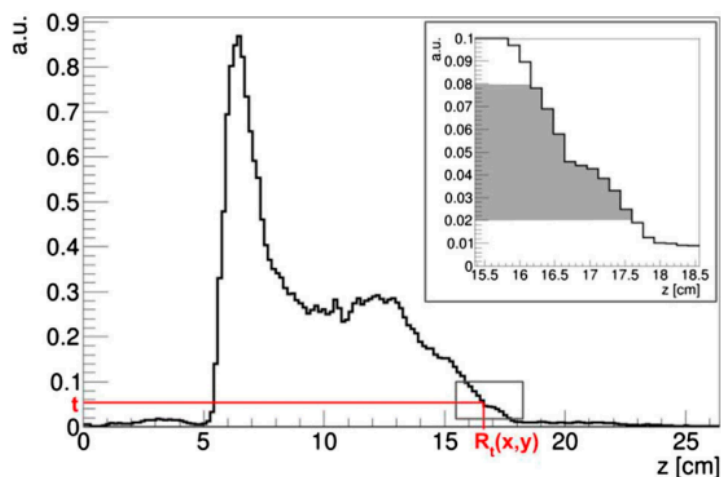


Fig. 3.16: esempio di calcolo di $R_t(x, y)$ su un profilo di attività normalizzato all'intensità massima dell'immagine PET. Nella casella in alto a destra è evidenziato in grigio l'intervallo del valore t utilizzato nell'analisi proposta [60].

Attraverso la valutazione delle distribuzioni dell'intervallo di attività nel piano trasversale, sono state confrontate due immagini PET i e j . Le distribuzioni sono dipendenti dalla soglia, il che significa che vengono considerate le attività solo sopra a una determinata soglia. Per ogni coppia di immagini, sono state calcolate le distribuzioni dell'intervallo di attività corrispondenti per una soglia specifica, e quindi è stata calcolata la differenza media dell'intervallo di attività tra le due distribuzioni:

$$\Delta R^{ij}(x, y) = \frac{1}{N} \sum_t^N [R_t^i(x, y) - R_t^j(x, y)] \quad (3.5)$$

Questo calcolo è stato eseguito per diverse posizioni nel piano trasversale (x, y) per valutare come le attività differiscano tra le due immagini PET.

Il prossimo passo è la creazione della mappa di conformità 3D: per visualizzare i risultati in modo efficace, la differenza media dell'intervallo di attività $\Delta R^{ij}(x, y)$ viene memorizzata in una mappa di conformità 3D dedicata, indicata come $C^{ij}(x, y, z)$. Questa mappa rappresenta visivamente le regioni in cui sono state rilevate variazioni critiche nell'intervallo di attività.

Nell'adroterapia, la mappa di conformità indica quanto la distribuzione della dose corrisponde al piano di trattamento pianificato, consentendo agli specialisti di apportare eventuali modifiche al trattamento in tempo reale.

Successivamente si compie il riempimento della mappa di conformità; per ciascun voxel (l'equivalente 3D del pixel) viene utilizzato il valore di $\Delta R^{ij}(x, y)$ per riempire la coordinata z .

Il riempimento avviene fino a quando la coordinata z raggiunge il valore di z^* , che è calcolato in base ad una soglia di attività specifica ($R_{t^*}^i(x, y)$), in modo da riuscire a identificare graficamente la parte distale della distribuzione dell'attività ed evitare contributi di rumore.

In breve, la mappa di conformità $C^{ij}(x, y, z)$ è stata riempita con le seguenti equazioni:

$$\begin{cases} C^{ij}(x, y, z) = \Delta R^{ij}(x, y) & z \leq R_{8\%}^i(x, y) \\ C^{ij}(x, y, z) = 0 & z > R_{8\%}^i(x, y) \end{cases} \quad (3.6)$$

Considerando i pazienti 002P e 003P, non inclini a cambiamenti morfologici, è stato possibile definire un intervallo all'interno del quale la differenza media rilevata nella distribuzione di attività può essere considerata non significativa, prendendo in considerazione i valori di FWHM delle distribuzioni $\Delta R^{ij}(x, y)$; tuttavia, anche nei pazienti in cui non ci sono cambiamenti morfologici, alcune misurazioni di $\Delta R^{ij}(x, y)$ avevano valori insoliti che, però, non avevano rilevanza pratica perché non mostravano una correlazione spaziale tra di loro e quindi non influenzavano la mappa di conformità in modo importante.

3.4.4 Risultati

In Fig. 3.17 sono mostrate le immagini di attività simulate relative al paziente MCP per i tre campi di irradiazione.

In questo paziente, lo svuotamento quasi completo della cavità nasale sinistra, inclusa nel CTV, ha prodotto nelle immagini PET un allungamento significativo e chiaramente visibile della regione di attività nella direzione del fascio.

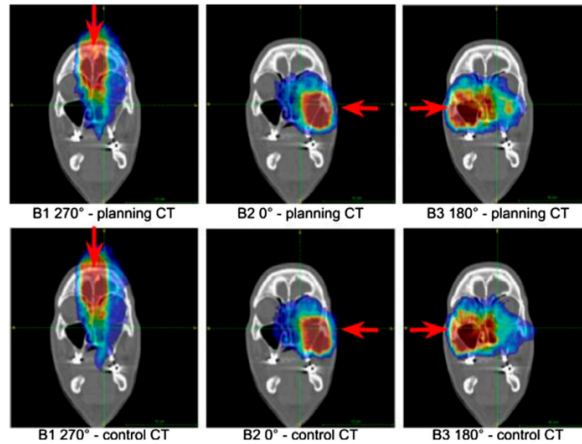


Fig. 3.17: sezioni coronali di attività del paziente simulato.

Fila superiore: immagini ottenute considerando la TC di pianificazione nella simulazione MC.
 Fila inferiore: immagini relative alla simulazione MC in cui è stata considerata la TC di controllo.
 Sono riportati i campi del fascio (B1, B2, B3) del trattamento.
 La direzione del fascio è identificata dalla freccia rossa.

Facendo un confronto tra il paziente MCP e il paziente 006P si nota che in quest'ultimo c'è un leggero allungamento nella distribuzione di attività, correlato allo svuotamento parziale della cavità nasale del paziente; tuttavia, in questo caso, non è stato necessario eseguire una ripianificazione del trattamento.

Da un punto di vista quantitativo, è importante analizzare le distribuzioni dei valori di differenza media dell'intervallo di attività $\Delta R^{ij}(x, y)$ memorizzati nella mappa di conformità tridimensionale $C^{ij}(x, y, z)$ per tutti i pazienti inclusi nello studio. Questo processo è illustrato nella Fig. 3.18.

Nei pazienti 002P e 003P, con attese di nessun cambiamento morfologico, le distribuzioni $\Delta R^{ij}(x, y)$ mostrano picchi intorno allo zero, con larghezze rispettivamente di 4.1 e 5.2 mm.

Nel caso del paziente 006P, con una leggera variazione morfologica rilevata, la distribuzione $\Delta R^{ij}(x, y)$ è leggermente asimmetrica.

La media $\langle \Delta R \rangle$ è di 2.8 mm, e la larghezza a metà altezza è di 6.8 mm, suggerendo possibili variazioni morfologiche. Nel paziente 006P, la percentuale di voxel con conformità al trattamento garantita è stata del 39% al 95% di confidenza e del 20% al 99,7% di confidenza, oltre il doppio rispetto a 002P e 003P.

La Fig. 3.18 mostra anche le distribuzioni $\Delta R^{ij}(x, y)$ per i trattamenti simulati del paziente MCP. Si notano due picchi: uno intorno allo zero rappresenta fasci senza differenze significative nella portata delle particelle mentre l'altro, tra 5 e 15 mm, corrisponde alla cavità nasale, con portata aumentata.

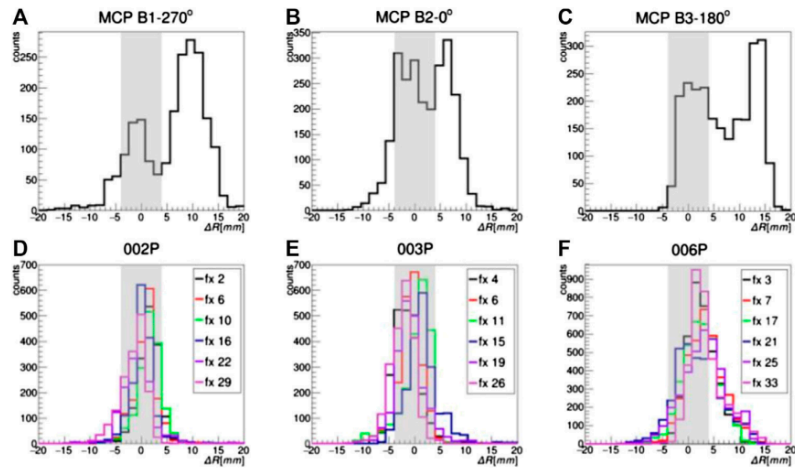


Fig. 3.18: distribuzione dei valori di $\Delta R^{i,j}(x, y)$; i valori evidenziati in grigio non sono considerati statisticamente rilevanti con un intervallo di confidenza del 95%.

Fila superiore: confronto della distribuzione di attività delle TC di pianificazione e controllo ottenute per il paziente simulato ripianificato.

Fila inferiore: confronto tra la prima frazione monitorata e un sottoinsieme di frazioni acquisite nei giorni successivi [60].

Le sezioni coronali della mappa di conformità rappresentate in Fig. 3.19 si riferiscono al paziente simulato e mostrano chiaramente che fasci di protoni di ciascun campo di irradiazione, quando attraversano la cavità nasale con cambiamenti morfologici, presentano una differenza di portata significativa; questo significa che il fascio penetra più profondamente nei tessuti del paziente.

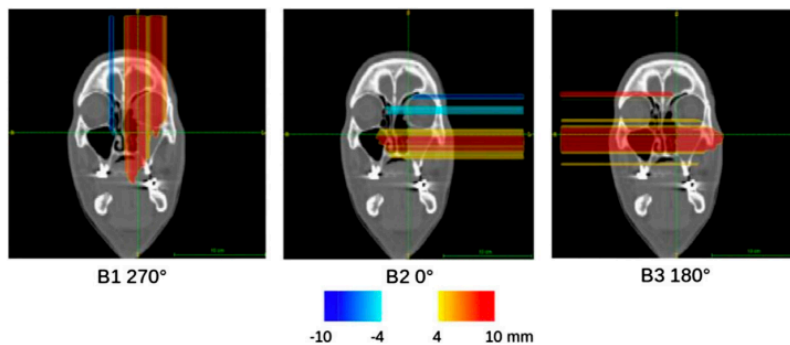


Fig. 3.19: mappe di conformità relative all'analisi dell'attività per ciascun campo di fascio (B1, B2, B3) del paziente MCP, sovrapposte alla TC di pianificazione.

In Fig. 3.20 sono mostrate invece alcune delle mappe di conformità ottenute dall'analisi del paziente 006P. Queste mappe mostrano come, dall'inizio del trattamento, siano state individuate alcune regioni in cui i valori si discostano dall'intervallo di conformità. Nel corso del trattamento, in alcune aree, si sono verificate delle variazioni nella portata media delle particelle, e queste zone sono diventate più ampie nel tempo.

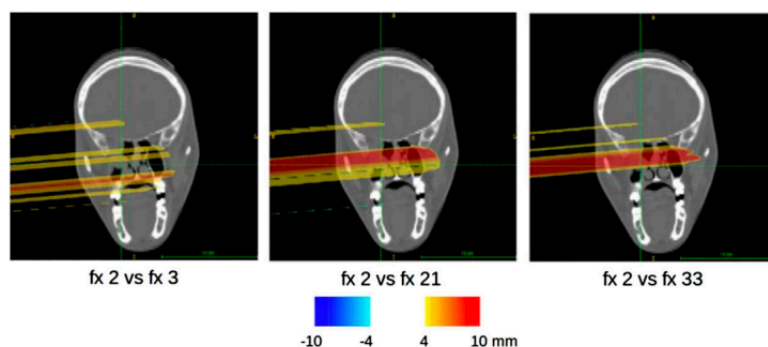


Fig. 3.20: esempio di mappe di conformità relative all'analisi dell'immagine dell'attività di diverse frazioni (fx) del paziente 006P, sovrapposte alla TC di pianificazione.

3.4.5 Considerazioni finali

Nel campo della terapia con particelle, sono state sviluppate diverse metodologie quantitative per analizzare le immagini PET e valutare le differenze nella portata delle particelle. Questi approcci spesso si basano su sistemi di monitoraggio PET che acquisiscono dati dopo il trattamento; tuttavia, la tecnica PET in-beam consente una verifica diretta del trattamento senza influire sulla pratica clinica, anche se presenta dei limiti statistici.

L'obiettivo principale è creare un'analisi robusta che possa individuare regioni critiche in termini di deviazioni nella portata delle particelle. Lo studio trattato nel paragrafo propone un'analisi che si avvale dell'asse del fascio per valutare in modo affidabile le variazioni nella portata delle particelle. Per fare ciò, viene utilizzata una mappa tridimensionale di conformità che fornisce feedback ai medici e aiuta a pianificare eventuali esami di controllo.

È importante notare che la mappa di conformità non misura direttamente lo spostamento del Picco di Bragg, ma considera variabili come la durata dell'acquisizione e gli artefatti presenti. L'analisi è stata sperimentata sia su pazienti simulati che reali, utilizzando il sistema PET in-beam INSIDE. I risultati dimostrano che questa analisi è in grado di individuare cambiamenti morfologici prima che raggiungano uno stato critico. Attualmente, l'analisi si concentra su pazienti trattati con protoni, ma verrà anche testata su pazienti sottoposti a trattamento con ioni di carbonio.

In conclusione, è stato sviluppato e testato un approccio affidabile per la verifica del trattamento in vivo tramite il monitoraggio PET in-beam su pazienti simulati e reali. Questo approccio si dimostra efficace nel fornire feedback clinici e nell'individuare possibili cambiamenti morfologici durante il trattamento. L'analisi verrà ulteriormente valutata su un ampio database di pazienti durante il trial clinico INSIDE in corso, con particolare attenzione alle patologie che possono subire cambiamenti morfologici.

Conclusione

Il presente documento ha esplorato in profondità il concetto della teragnostica e le sue implicazioni nella medicina moderna. L'analisi dettagliata delle terapie oncologiche e delle radiazioni ionizzanti ha sottolineato l'importanza di un approccio personalizzato nell'affrontare le patologie tumorali. L'evoluzione dell'adroterapia nel corso dei decenni, insieme all'analisi approfondita dei parametri fisici e degli effetti biologici delle radiazioni, ha evidenziato come la scienza medica stia costantemente cercando di migliorare l'efficacia delle terapie disponibili.

All'interno del contesto della teragnostica, il focus si è spostato sui radiofarmaci, molecole di fondamentale importanza per la diagnosi e la terapia mirata. Questi agenti hanno dimostrato di avere un ruolo cruciale nel fornire informazioni dettagliate sulle condizioni cellulari e metaboliche, consentendo ai medici di adottare un approccio altamente mirato. La Tomografia ad Emissione di Positroni (PET), supportata dai radiofarmaci, è emersa come una tecnologia che ha notevolmente migliorato la capacità di visualizzare l'attività biologica, fornendo una guida preziosa per il trattamento delle patologie tumorali.

Oltre ai radiofarmaci, le nanoparticelle sono state descritte come promettenti strumenti nella teragnostica. La loro versatilità nel fungere da agenti di contrasto, veicoli per farmaci e persino nell'ipertermia terapeutica offre nuove modalità per affrontare le patologie oncologiche in modo altamente mirato.

Il progetto INSIDE, frutto della collaborazione tra diverse università italiane e l'INFN, ha fornito risultati particolarmente promettenti.

Il sistema PET in-beam INSIDE e le simulazioni coinvolgenti fasci di protoni e ioni al carbonio hanno dimostrato un approccio altamente avanzato nell'affrontare le patologie oncologiche. Oltre a valutare le prestazioni previste del sistema, le simulazioni hanno aperto la strada all'applicazione pratica su pazienti reali, dimostrando un chiaro collegamento tra ricerca e pratica clinica.

In sintesi, l'approccio sinergico tra diagnosi e terapia, evidenziato dalla teragnostica, sta aprendo nuovi orizzonti per il trattamento personalizzato delle patologie oncologiche. Mentre la ricerca avanza e i progetti come INSIDE mostrano risultati tangibili, siamo testimoni di un enorme cambiamento nella gestione di queste malattie. Il futuro prospettato da questo approccio offre speranza e migliore qualità di vita per i pazienti, garantendo cure sempre più mirate, personalizzate ed efficaci.

Bibliografia

[1] Torre, L. A., Siegel, R. L., Ward, E. M., & Jemal, A. (2016). Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends: An Update. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 25(1), 16-27. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-15-0578.

[2] Wilson, R. R. (1946). Radiological Use of Fast Protons. *Radiology*, 47(5), 487-491.

[3] Tobias, C. A., Anger, H. O., & Lawrence, J. H. (1952). Radiological Use of High Energy Deuterons and Alpha Particles. *American Journal of Roentgenology, Radium Therapy and Nuclear Medicine*, 67, 127.

[4] Imlay, J. A., & Linn, S. (1988). DNA Damage and Oxygen Radical Toxicity. *Science*, 240(4857), 1302-1309.

[5] ICRP Publication 103 (2008). The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. *Annals of the ICRP*, 37(2-4).

[6] Hobbs, R. F., Song, H., Senthamizchelvan, S., & Sgouros, G. (2012). Alpha Particle Emitter Radiolabeled Antibody for Metastatic Cancer: What Can We Learn from Heavy Ion Beam Radiobiology? *Antibodies*, 1(2), 124-148. doi: 10.3390/antib1020124.

[7] Suntharalingam, N., Podgorsak, E. B., & Hendry, J. H. (Eds.). (2005). *Review of Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students*. Chapter 14.

[8] Enciclopedia Treccani.

[9] Clinical Applications of Radiophotoluminescence (RPL) Dosimetry in Evaluation of Patient Radiation Exposure in Radiology: Determination of Absorbed and Effective Dose. Retrieved from <http://urn. /Urn: isbn:9789526206240>.

[10] Klein, O., & Nishina, Y. (1929). Über die Streuung von Strahlung durch freie Elektronen nach der neuen relativistischen Quantendynamik von Dirac. *Zeitschrift für Physik*, 52(11-12), 853-869. doi:10.1007/BF01366453

[11] University of Virginia:
<https://www.med-ed.virginia.edu/courses/rad/radbiol/01physics/phys-03-05.html>

[12] Bethe, H. A. (1930). Zur Theorie des Durchgangs schneller Korpuskularstrahlen durch Materie. *Annalen der Physik*, 5(6), 325-400.

[13] Barkas, W. H. (1953). The Range Correction for Electron Pick-Up. *Physical Review*, 89, 1019. doi:10.1103/PhysRev.89.1019.

[14] Bloch, F. (1933). Zur Bremsung rasch bewegter Teilchen beim Durchgang durch Materie. *Annalen der Physik*, 16(3), 285-315. doi:10.1002/andp.19334130304.

[15] Particle Data Group. (2000). Passage of particles through matter (pp. 115-135). Retrieved from <http://pdg.lbl.gov/2000/passagerpp.pdf>

[16] Knoll, G. F. (1989). *Radiation Detection and Measurement* (p. 43).

- [17] Koch, H. W., & Motz, J. M. (1959). Bremsstrahlung Cross-Section Formulas and Related Data. *Review of Modern Physics*, 31(4), 920-926. doi:10.1103/RevModPhys.31.920.
- [18] Kramer, M., & Durante, M. (2010). Ion beam transport calculations and treatment plans in particle therapy.
- [19] Schardt, D. (2016). Hadrontherapy. In J.-E. Garcia-Ramos et al. (Eds.), *Basic Concepts in Nuclear Physics: Theory, Experiments and Applications* (pp. 147-160). Springer Proceedings in Physics 182.
- [20] Tomitani, T., Yoshikawa, K., Kanazawa, M., Wada, Y., & Kanai, T. (1994). Preliminary measurements of autoactivation of ^{12}C beams with a commercially available PET. In T. Kanai & E. Takada (Eds.), *Proc. of NIRS International Seminar on the Application of Heavy Ion Accelerator to Radiation Therapy of Cancer in connection with XXI PTCOG Meeting, November 14-16, 1994, NIRS-M-103 / HIMAC-008* (pp. 125).
- [21] Grupen, C. (1996). *Particle detectors*. Cambridge University Press. Retrieved from http://ajbell.web.cern.ch/ajbell/Documents/eBooks/Particle_Detectors_Grupen.pdf
- [22] Particle Data Group. (2010). Passage of particles through matter (pp. 1-171). Retrieved from <http://pdg.lbl.gov/2010/reviews/rpp2010-rev-passage-particlesmatter.pdf>
- [23] Haettner, E., Iwase, H., Kramer, M., Kraft, G., & Schardt, D. (2013). Experimental study of nuclear fragmentation of 200 and 400 MeV/u ^{12}C ions in water for applications in particle therapy. *Physics in Medicine & Biology*, 58(23), 8133-8147. doi:10.1088/0031-9155/58/23/8133.
- [24] Pioneer in X-Ray Therapy. *Science (New Series)*, 125(3236), 18-19. doi:10.1126/science.125.3236.18
- [25] Hawthorne, M. E. (1993). The Role of Chemistry in the Development of Boron Neutron Capture Therapy of Cancer. *Angewandte Chemie*, 32, 950-984. doi:10.1002/anie.199309501
- [26] Durante, M., & Loeffler, J. S. (2010). Charged particles in radiation oncology. *Nature Reviews Clinical Oncology*, 7(1), 37-43. doi:10.1038/nrclinonc.2009.183
- [27] Tommasino, F., & Durante, M. (2015). Proton radiobiology. *Cancers*, 7(1), 353-381. doi:10.3390/cancers7010353
- [28] Haettner, E., et al. (2006). Experimental fragmentation studies with ^{12}C therapy beams. *Radiation Protection Dosimetry*, 122(4), 485-487. doi:10.1093/rpd/ncl569
- [29] Teragnostica. (2020). Scheda tecnica webinar.
- [30] Lorenzoni, A., Orsini, F., & Salvadori, P. A. (2010). Radiofarmaci per tomografia a emissione di positroni. In D. Volterrani, G. Mariani, & P. A. Erba (Eds.), *Fondamenti di medicina nucleare*.
- [31] Meli, E., & Lemme, D. (2022). La terapia con radioligandi in oncologia.
- [32] Tumori neuroendocrini, cos'è la teragnostica e come sta cambiando la medicina nucleare. Congresso annuale dell'AIMN, aprile 2019.
- [33] Varadan, V. K., Chen, L., & Xie, J. (2008). *Nanomedicine - Design and Applications of Magnetic Nanomaterials, Nanosensors and Nanosystems*. Chichester, U.K.: Wiley.

- [34] Neuberger, T., et al. (2005). Superparamagnetic nanoparticles for biomedical applications: possibilities and limitations of a new drug delivery system. *Journal of Magnetism and Magnetic Materials*, 293(1), 483-496. doi:10.1016/j.jmmm.2005.01.064.
- [35] Elsabahy, M., & Wooley, K. L. (2012). Design of polymeric nanoparticles for biomedical delivery applications. *Chemical Society Reviews*, 41(7), 2545-2561. doi:10.1039/c2cs15327k.
- [36] Farrar, C. T., et al. (2008). Impact of field strength and iron oxide nanoparticle concentration on the linearity and diagnostic accuracy of off-resonance imaging. *NMR in Biomedicine*, 21(5), 453-463. doi:10.1002/nbm.1211.
- [37] Bardhan, R., et al. (2011). Theranostic nanoshells: from probe design to imaging and treatment of cancer. *Accounts of Chemical Research*, 44(10), 936-946. doi:10.1021/ar200023c.
- [38] Leslie-Pelecky, D. L., & Rieke, R. D. (1996). Magnetic properties of nanostructured materials. *Chemistry of Materials*, 8(8), 1770-1783. doi:10.1021/cm9600662.
- [39] Janib, S. M., Moses, A. S., & Mackay, J. A. (2010). Imaging and drug delivery using theranostic nanoparticles. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 62(11), 1052-1063. doi:10.1016/j.addr.2010.07.008.
- [40] Cheng, J., et al. (2007). Formulation of functionalized PLGA-PEG nanoparticles for in vivo targeted drug delivery. *Biomaterials*, 28(5), 869-876. doi:10.1016/j.biomaterials.2006.09.047.
- [41] Xie, J., Lee, S., & Chen, X. (2010). Nanoparticle-based theranostic agents. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 62(11), 1064-1079. doi:10.1016/j.addr.2010.07.009.
- [42] Fang, C., & Zhang, M. (2010). Nanoparticle-based theragnostics: integrating diagnostic and therapeutic potentials in nanomedicine. *Journal of Controlled Release*, 146(1), 2. doi:10.1016/j.jconrel.2010.04.008.
- [43] Elsaesser, A., & Howard, C. V. (2012). Toxicology of nanoparticles. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 64(2), 129-137. doi:10.1016/j.addr.2011.09.005.
- [44] Kelkar, S. S., & Reineke, T. M. (2011). Theranostics: combining imaging and therapy. *Bioconjugate Chemistry*, 22(10), 1879-1903. doi:10.1021/bc200279b.
- [45] Hergt, R., et al. (2006). Magnetic particle hyperthermia: nanoparticle magnetism and materials development for cancer therapy. *Journal of Physics: Condensed Matter*, 18(38), S2919. doi:10.1088/0953-8984/18/38/S16.
- [46] Testa, M., et al. (2010). Real-time monitoring of the Bragg-peak position in ion therapy by means of single photon detection. *Radiat Environ Biophys*.
- [47] Richter, C., et al. (2016). *Radiother Oncol*.
- [48] Piersanti, L., et al. (2014). Measurement of charged particle yields from PMMA irradiated by a 220 MeV/u ¹²C beam. *Phys Med Biol*.
- [49] Gwosch, K., et al. (2013). Noninvasive monitoring of therapeutic carbon ion beams in a homogeneous phantom by tracking of secondary ions. *Phys Med Biol*.

- [50] Piliero, M. A., et al. (2016). Non-invasive dosimetry for range verification of ion beams: Present and future directions. *Journal of Instrumentation*, 11(12), C12011. doi:10.1088/1748-0221/11/12/C12011.
- [51] Bisogni, M., et al. (2017). Performance of a silicon photomultiplier-based PET scanner for proton therapy monitoring. *J. Med. Imaging*, 4(1), 011005. doi:10.1117/1.JMI.4.1.011005.
- [52] Bohlen, T., et al. (2014). The FLUKA Code: Developments and Challenges for High Energy and Medical Applications. *Nucl. Data Sheets*, 120, 211–14. doi:10.1016/j.nds.2014.07.049.
- [53] Giordanengo, S., et al. (2015). Dosimetric characterization of a SiPM-based PET scanner for in-beam monitoring of proton therapy. *Med. Phys.*, 42(1), 263. doi:10.1118/1.4903921.
- [54] Ferrero, V., & INSIDE collaboration. (2017). INSIDE Project: Innovative Solutions for In-beam Dosimetry. *J. Phys.: Conf. Ser.*, 841, 01201. doi:10.1088/1742-6596/841/1/01201.
- [55] Fiorina, E., et al. (2015). Simulations and preliminary tests of a proton Computed Tomography system based on silicon tracking detectors. *Proc. IEEE (Strasbourg)*.
- [56] ITK Software Guide. (<https://itk.org>).
- [57] ROOT Data Analysis Framework website. (<https://root.cern.ch>; [08.07.16]).
- [58] Traini, G., et al. (2017). Design of a new tracking device for on-line beam range monitor in carbon therapy. *Phys. Med.* doi:10.1016/j.ejmp.2017.
- [59] Parodi, K., et al. (2007). PET/CT imaging for treatment verification after proton therapy: a study with plastic phantoms and metallic implants. *Med Phys.*
- [60] Fiorina, E., et al. (2021). Detection of Interfractional Morphological Changes in Proton Therapy: A Simulation and In Vivo Study With the INSIDE In-Beam PET. *Front. Phys.*, 8, 578388. doi:10.3389/fphy.2020.578388.