

ALMA MATER STUDIORUM · UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

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

ADROTERAPIA E FLASH THERAPY:
Uno sguardo al futuro delle terapie
oncologiche

Relatore:
Prof. Matteo Franchini

Presentata da:
Mattia Pesaresi

Anno Accademico 2023/2024

A MIA MAMMA,
PER AVERMI RESO
LA PERSONA CHE SONO.

Sommario

La lotta contro i tumori rappresenta una delle più grandi sfide che l'umanità abbia mai dovuto affrontare e che purtroppo continua tutt'oggi. I progressi in ambito scientifico hanno fornito degli strumenti che pongono rimedio, anche se non sempre in maniera efficace, a questo problema. Dalla chirurgia alla chemioterapia, dall'immunoterapia fino alla radioterapia, queste terapie si sono poste l'obiettivo di curare queste patologie, o quantomeno rallentarne lo sviluppo. In questo documento vengono analizzate le tecniche che trovano fondamento nella fisica. Partendo da quelle maggiormente convenzionali come la radioterapia, si investigheranno i nuovi approcci che promettono notevoli miglioramenti nella salvaguardia dei pazienti. In primo luogo l'adroterapia, approccio analogo alla radioterapia ma che fa della maggiore precisione il suo punto di forza. Questa tecnica, già impiegata in alcuni centri terapeutici, è ancora soggetta a diversi studi di miglioramento. A questo proposito verrà illustrato il progetto FOOT dell'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare. Infine la Flash Therapy, argomento centrale di questa tesi, tecnica che sta emergendo in questo campo come possibile nuovo strumento per migliorare la risposta dei tessuti sani a seguito dell'irraggiamento grazie a trattamenti di brevissima durata.

Indice

Introduzione	1
1 Radiazioni nelle Terapie Oncologiche	3
1.1 Neoplasie e Terapie oncologiche	3
1.2 La fisica nella medicina	4
1.3 Interazione della radiazione con la materia	4
1.3.1 Sezione d'urto	5
1.3.2 Interazione fotoni-materia	6
Effetto Fotoelettrico	7
Effetto Compton	8
Produzione coppie e^\pm	9
1.3.3 Interazione particelle cariche-materia	10
Interazione particelle cariche pesanti-materia	11
Interazioni elettroni/positroni-materia	13
Interazione e frammentazione nucleare	16
1.4 Parametri Fisici ed Effetti Biologici della Radiazione	17
1.5 Applicazioni	20
1.5.1 Radioterapia	20
1.5.2 Adroterapia	21
2 Esperimento FOOT	25
2.1 Metodo della cinematica inversa	25
2.2 Apparato per frammenti pesanti	27
2.2.1 Upstream Region	28
2.2.2 Spettrometro Magnetico	29
Vertex	29
Inner Tracker	30
Microstrip Silicon Detector	31
2.2.3 Downstream region	32
2.2.4 Apparato per frammenti leggeri	33

3	FLASH Therapy	37
3.1	Oxygen effect e Oxygen Enhancement Ratio	37
3.2	Flash Radiotherapy	39
3.2.1	La storia della Flash-RT	39
3.2.2	Il meccanismo della Flash-RT	40
	Transient Oxygen Depletion	40
	Differente capacità delle cellule di detossificazione	41
	Auto-annichilazione dei radicali attraverso ricombinazione bimole- colare	42
3.3	Flash Particle therapy	43
3.4	Tecnologie per la Flash Therapy	43
3.4.1	Monitoraggio del fascio	44
3.4.2	Produzione del fascio	46
	Linac	47
	Ciclotroni	48
	Sincrociclotroni	49
	Sincrotoni	49
	Acceleratori Laser	50
3.5	Flash Therapy in Italia	52
	Conclusione	53
	Bibliografia	54

Introduzione

Al 2022 i malati di cancro erano quasi 20 milioni. Nello stesso anno furono raggiunti i 9,800,000 decessi, che corrisponde ad una mortalità di quasi il 50%.[1] Nell'ambito della fisica medica nuove tecniche stanno emergendo. Tra queste saranno analizzate in particolare l'adroterapia e la Flash Therapy. La prima fa uso degli ioni per irraggiare la massa tumorale, il che garantisce una maggiore precisione. La Flash Therapy è una nuova metodologia radioterapica che sfrutta fasci di radiazione di breve durata e di alta intensità per proteggere i tessuti sani. Il seguente documento è strutturato in 3 capitoli.

Nel primo capitolo vengono studiate le radiazioni ionizzanti e i processi fisici che ne sono alla base. Inizialmente viene affrontata l'interazione tra radiazione e materia; partendo dalla sezione d'urto analizzeremo poi le interazioni fotoni-materia, le interazioni particelle cariche-materia e il fenomeno della frammentazione nucleare. In questo contesto, vengono descritti i parametri fisici ed i complessi effetti biologici delle radiazioni, come la dose assorbita, la sopravvivenza cellulare, il Linear Energy Transfer (LET) e la Relative Biological Effectiveness (RBE). Infine, vengono confrontate la radioterapia e l'adroterapia. Quest'ultima fa uso delle particelle cariche e non i fotoni per irraggiare il tessuto tumorale il che si riflette in un diverso profilo di dose-profondità rispetto alla radioterapia. Infatti è posta particolare attenzione alle principali differenze tra questi due approcci terapeutici e all'evoluzione dell'adroterapia dal 1946 ad oggi, ricordando anche i centri di adroterapia in Italia.

Nel secondo capitolo viene illustrato il progetto FOOT dell'INFN nato con lo scopo di fornire maggiori dati sulle frammentazioni nucleari alla base del trattamento adroterapico in modo da migliorarne l'efficacia. Si introduce il metodo della cinematica inversa che permette questi studi e si descrive l'apparato sperimentale usato nella raccolta dati.

Nel terzo e ultimo capitolo si analizzano le potenzialità dell'approccio innovativo della Flash Therapy. In primis sono introdotti l'Oxygen Effect e l'Oxygen Enhancement Ratio (OER). In seguito si investiga sui principali meccanismi ritenuti alla base della terapia Flash ovvero la Transient Oxygen Depletion, la differente capacità delle cellule di detossificazione e l'auto-annichilazione dei radicali attraverso la ricombinazione molecolare. Si prosegue con l'analisi delle più importanti sfide tecnologiche che si dovranno superare per

la sua applicazione clinica come nuovi dosimetri in grado di monitorare fasci con dose-rate elevato e acceleratori in grado di produrli. Infine si conclude introducendo il Centro Pisano per la Flash Radiotherapy in Italia che lavora per fornire ulteriori informazioni e dati su questa tecnica terapeutica.

Capitolo 1

Radiazioni nelle Terapie Oncologiche

1.1 Neoplasie e Terapie oncologiche

Con il termine *neoplasia* ("nuova formazione") o tumore si indica una massa di tessuto che cresce in eccesso e in maniera scoordinata rispetto ai tessuti normali. Le masse tumorali sono pertanto costituite da cellule che crescono in maniera anomala nel nostro organismo. Le neoplasie vengono suddivise in neoformazioni benigne e maligne. Entrambe sono caratterizzate da una proliferazione cellulare anomala ma, mentre le prime restano ben delimitate e mantengono le funzioni del tessuto da cui si sono originate, le seconde invadono altri tessuti e danno origine a *metastasi*.

Con il termine metastasi si indica una nuova formazione tumorale distaccata da quella originale che si forma a seguito della "migrazione" delle cellule tumorali, chiamate in questo caso cancerose, attraverso il flusso sanguigno o linfatico.

Normalmente i tumori benigni non richiedono un trattamento a meno che causino compressione di altri organi o siano antiestetici. Un diverso approccio richiedono le neoformazioni maligne che richiedono invece trattamenti che possono essere differenti a seconda dei casi.[2] Ad esempio le terapie principali sono:

- Chirurgia
- Chemioterapia
- Immunoterapia
- Radioterapia
- Adroterapia

Nei prossimi paragrafi ci concentreremo principalmente sugli ultimi due trattamenti, andando in un primo momento ad analizzare i processi fisici che stanno alla base ed effettueremo poi un confronto tra queste terapie, arrivando così ad introdurre il progetto FOOT.

1.2 La fisica nella medicina

La fisica ha svolto un ruolo fondamentale nello sviluppo di tecniche e metodologie innovative da applicare nel campo della biomedicina. Queste tecniche hanno dotato il medico di strumenti per riconoscere e trattare diverse patologie, tra cui i tumori. [3]

La fisica medica trova le sue origini alla fine del XIX secolo con la scoperta dei raggi X da parte di Wilhelm C. Röntgen (1895) e della radioattività da parte di Henri Becquerel e dei coniugi Pierre e Marie Curie. Fasci di raggi X e particelle (elettroni, protoni, neutroni e ioni), prodotti da vari acceleratori, sono in grado di penetrare in profondità nella materia innescando il processo di ionizzazione lungo il percorso. Questi fasci, entrando a contatto con i tessuti biologici, possono essere usati per acquisire immagini all'interno del nostro corpo (*imaging*) o usati per causare vari tipi di danno che, se sfruttati adeguatamente, possono portare alla guarigione da un tumore.

A partire dalla scoperta dei raggi X l'imaging medico si è sviluppato in molteplici direzioni, fino a diventare oggi uno strumento irrinunciabile in ambito sia diagnostico sia terapeutico. Le principali tecniche di imaging diagnostico sono la radiografia (RX), la tomografia assiale computerizzata (TAC), la tomografia a emissione di singolo fotone (SPECT), la tomografia a emissione di positroni (PET), la risonanza magnetica nucleare (RMN) e l'ecografia. Tutte queste sfruttano radiazione ionizzante fatta eccezione per la RMN, che usa radiazione non ionizzante, e l'ecografia che sfrutta onde meccaniche (ultrasuoni)[4].

Come già accennato i fasci di particelle vengono anche usati per causare danni alle cellule tumorali, bloccandone la proliferazione. Questo è quello che caratterizza terapie oncologiche come radioterapia e adroterapia sulle quali ci concentreremo successivamente. Lo scopo ultimo dello studio delle radiazioni e della loro interazione con la materia e l'osservazione dello sviluppo degli esperimenti di fisica nucleare, è quello di progettare acceleratori medicali e rivelatori di particelle di crescente complessità, rendendo via via più precise ed efficaci sia le terapie che raggiungono i tumori dall'esterno, sia le terapie che utilizzano radiazioni prodotte direttamente nel tumore tramite farmaci radioattivi.[5]

1.3 Interazione della radiazione con la materia

Analizziamo ora in maggior dettaglio quelli che sono i processi fisici alla base di queste tecniche impiegate in ambito medico. Partiamo dalla definizione di sezione d'urto, che regola la probabilità con cui avvengono certi processi e poi analizziamo le varie interazioni tra fotoni o particelle cariche incidenti con la materia.[6]

1.3.1 Sezione d'urto

La sezione d'urto, σ , per un processo fisico deriva dalla probabilità che si verifichi tale interazione. Più precisamente, quando un fascio collimato di particelle incide su un bersaglio, alcune particelle interagiscono con quelle del bersaglio, il che si riflette in un fascio attenuato. La sezione d'urto rappresenta l'effettiva area di interazione, da intendersi come probabilità di interazione, tra due particelle che collidono; viene infatti misurata in unità di superficie. Per quanto riguarda interazioni tra particelle, nuclei o atomi la sezione d'urto è solitamente espressa in unità del *barn* indicato con b .

$$1b = 10^{-24} \text{cm}^2 = 10^{-28} \text{m}^2 \quad (1.1)$$

E' possibile misurare una differenza netta tra le particelle in entrata e quelle in uscita e determinare la probabilità di rimozione delle particelle del fascio.

Supponiamo di avere un fascio monocromatico di N_0 particelle, per cui σ_{totale} è la sezione d'urto totale atomica per tutte le interazioni tra particelle incidenti e atomi del bersaglio. Inoltre supponiamo che lo spessore del bersaglio sia tale da considerare trascurabili interazioni doppie tra particelle. Nel passaggio attraverso uno spessore dx' del mezzo, il numero di particelle rimosse dal fascio $-dN$ ¹ è proporzionale al numero di particelle N' del fascio alla profondità x' e al numero di atomi del bersaglio per unità di volume, n_a :

$$-dN = N' P_{int} \quad (1.2)$$

dove $P_{int} = \sigma_{totale} dx' n_a$ è la probabilità di rimuovere una particella nello spessore dx' . Quindi abbiamo:

$$-dN = N' \sigma_{totale} dx' n_a = N' (\sigma_{totale} n_a) dx' = \frac{N'}{\lambda_{col}} dx' \quad (1.3)$$

dove $\lambda_{col} = \frac{1}{\sigma_{totale} n_a}$ è chiamato *libero cammino medio* tra due collisioni successive. Se ora integriamo la (1.3) otteniamo:

$$N = N_0 \exp\left[-\left(\frac{x}{\lambda_{col}}\right)\right] \quad (1.4)$$

Quindi abbiamo una decrescita esponenziale del numero di particelle del fascio nel passaggio in un mezzo.

Un'interazione, che comporta l'emissione di prodotti della reazione, può dipendere da parametri come l'energia incidente o l'angolo di emissione. Quindi, possiamo introdurre la così chiamata *sezione d'urto differenziale* per esprimere la dipendenza della probabilità di emissione da questi parametri. Per esempio, la sezione d'urto differenziale per unità di angolo solido $\frac{d\sigma}{d\Omega}$ fornisce, una volta moltiplicata per l'elemento di angolo solido $d\Omega$,

¹Il segno meno indica che le particelle sono rimosse dal fascio

la sezione d'urto della particella incidente che porta il prodotto della reazione ad essere emesso nell'elemento di angolo solido $d\Omega$:

$$\sigma = \int_0^\Omega \frac{d\sigma}{d\Omega} d\Omega \quad (1.5)$$

1.3.2 Interazione fotoni-materia

Un fascio di fotoni monocromatici che attraversano un materiale assorbente esibisce una caratteristica riduzione esponenziale del numero dei suoi stessi fotoni che viaggiano lungo la direzione originale. La ragione di questo è che, nei processi di scattering o assorbimento di fotoni, ogni fotone è individualmente rimosso dal fascio incidente dall'interazione. Consideriamo un fascio monocromatico di fotoni di intensità iniziale I_0 . Sia inoltre $\sigma_{a,tot}$ la sezione d'urto atomica totale sia per scattering sia per assorbimento di fotoni con energia uguale all'energia del fascio. Nel passaggio attraverso uno spessore dx' di un mezzo il numero di fotoni rimossi per unità di tempo $-dI$ è proporzionale all'intensità del fascio di fotoni I' alla profondità x' e al numero di atomi bersaglio per unità di volume n_a del materiale attraversato:

$$-dI = I' P_{rim} \quad (1.6)$$

dove $P_{rim} = n_a \sigma_{a,tot} dx'$ è la probabilità che un fotone sia rimosso nello spessore dx' . In più abbiamo:

$$-dI = I' n_a \sigma_{a,tot} dx' = I' \mu_{att} dx' \quad (1.7)$$

Otteniamo così:

$$\frac{dI}{I'} = -\mu_{att} dx' \implies \int_{I_0}^I \frac{dI}{I'} = \int_0^x -\mu_{att} dx' \implies \ln \frac{I}{I_0} = -\mu_{att} x \quad (1.8)$$

e infine:

$$I = I_0 \exp[-(\mu_{att} x)] \quad (1.9)$$

Il coefficiente μ_{att} è chiamato *coefficiente di attenuazione lineare* e la sua espressione è:

$$\mu_{att} = n_a \sigma_{a,tot} = \frac{\rho N_a \sigma_{a,tot}}{A} \quad [cm^{-1}] \quad (1.10)$$

dove abbiamo scritto $n_a = \rho N_a \sigma_{a,tot} / A$ con ρ densità del materiale in g/cm^3 , N_a il numero

di Avogadro e A peso atomico. I principali processi che contribuiscono alla sezione d'urto totale sono:

- Effetto fotoelettrico
- Effetto Compton
- Produzione di coppie
- Reazione fotonucleare

Per le energie usate in radioterapia ($5 - 10\text{MeV}$) l'ultimo processo è trascurabile in quanto diventa rilevante a maggiori energie. Il coefficiente di attenuazione/sezione d'urto totale introdotto sopra sarà semplicemente la somma dei contributi dei vari coefficienti di attenuazione/sezioni d'urto di ciascuno di questi processi. Di seguito vengono descritti brevemente i primi tre. [7]

Effetto Fotoelettrico

L'effetto fotoelettrico consiste nell'assorbimento di fotoni da parte di un atomo con conseguente emissione di elettroni. Questo avviene se l'energia dei fotoni $E_\gamma = h\nu$ supera l'energia di legame degli elettroni B_e . L'elettrone emesso porta con sé tutta l'energia del fotone meno l'energia di legame con cui era legato al nucleo. Quindi l'energia cinetica dell'elettrone sarà:

$$K_e = h\nu - B_e \quad (1.11)$$

L'effetto fotoelettrico è mostrato in figura 1.1.

Dal momento che un elettrone libero non può assorbire un fotone, ci possiamo aspettare che l'assorbimento fotoelettrico sia maggiore per elettroni maggiormente legati, ovvero nelle shell più interne (K-shell). Gli elettroni nella K-shell sono infatti quelli che forniscono maggiore contributo alla sezione d'urto fotoelettrica atomica. Per energie del fotone incidente maggiori dell'energia della K-shell si verifica in più dell'80% circa dei casi l'assorbimento con conseguente emissioni di elettroni.

In ogni caso se l'energia del fotone è inferiore all'energia di una qualunque shell l'emissione non si potrà mai verificare.

Queste caratteristiche possono essere viste ad esempio graficando la sezione d'urto fotoelettrica σ_{pe} in funzione dell'energia del fotone incidente ottenendo la tipica curva a dente di sega (vedi fig.)

L'ordine di grandezza della sezione d'urto di assorbimento atomico fotoelettrico è:

$$\sigma_{pe} \begin{cases} \sim Z^4/(h\nu)^3 & \text{basse energie} \\ \sim Z^5/h\nu & \text{alte energie} \end{cases} \quad (1.12)$$

con Z numero atomico del mezzo irradiato, h costante di Planck e ν frequenza del fotone.

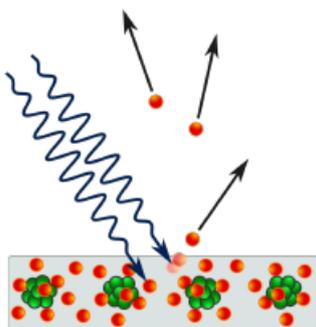


Figura 1.1: *Rappresentazione schematica dell'effetto fotoelettrico*

Effetto Compton

Nello scattering Compton un fotone collide con un elettrone, perde parte della sua energia ed è deflesso dalla sua traiettoria originale. Difatti si tratta di una collisione inelastica. Tratteremo di seguito solo la teoria base di questo effetto (Teoria di Klein-Nishina), considerando una collisione elastica con un elettrone inizialmente fermo e libero. Una rappresentazione schematica dell'effetto Compton è fornita in figura 1.2

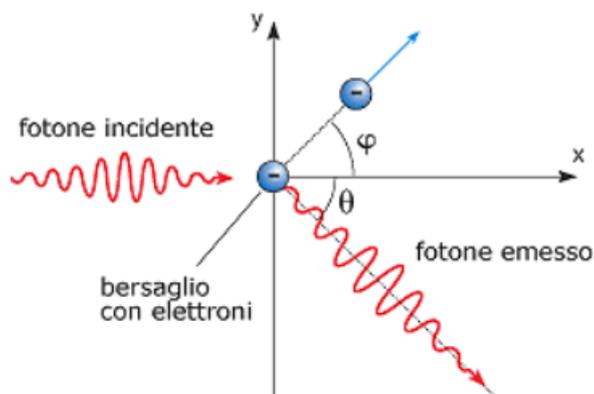


Figura 1.2: *Rappresentazione schematica dell'effetto Compton*

La relazione tra deflessione del fotone ed energia persa per effetto Compton è determinata dalla conservazione del momento e dell'energia tra fotone ed elettrone deviato.

Se chiamiamo $h\nu_0$ l'energia del fotone incidente, $h\nu$ l'energia del fotone deflesso, E l'energia dell'elettrone deviato, m_e la massa a riposo dell'elettrone e c la velocità della luce otteniamo:

$$h\nu = \frac{h\nu_0}{1 + \left(\frac{h\nu_0}{m_e c^2}\right)(1 - \cos\theta)} \quad (1.13)$$

$$E = h\nu_0 - h\nu = m_e c^2 \frac{2(h\nu_0)^2 \cos^2 \phi}{(h\nu_0 + m_e c^2)^2 - (h\nu_0)^2 \cos^2 \phi} \quad (1.14)$$

$$\tan \phi = \frac{1}{1 + \frac{h\nu_0}{m_e c^2}} \cot \frac{\theta}{2} \quad (1.15)$$

La sezione d'urto differenziale di Klein-Nishina per steradiani di angolo solido è:

$$\frac{d\sigma_c}{d\Omega}(\theta) = \frac{1}{2} r_0^2 \left(\frac{k}{k_0}\right)^2 \left(\frac{k}{k_0} + \frac{k_0}{k} - \sin^2 \theta\right) \quad [cm^2 sr^{-1} elettrone^{-1}] \quad (1.16)$$

$$k_0 = \frac{h\nu_0}{m_e c^2} \quad k = \frac{h\nu}{m_e c^2} \quad (1.17)$$

dove r_0 è il raggio classico dell'elettrone. Integrando la 1.16 otteniamo la sezione d'urto totale per effetto Compton.

Produzione coppie e^\pm

Il processo di produzione di coppie elettrone positrone può avvenire solo se l'energia del fotone incidente supera l'energia corrispondente a due volte la massa a riposo dell'elettrone, ovvero $2m_e c^2 \simeq 1.02 MeV$. Inoltre questo processo può verificarsi solo vicino ad un oggetto carico massivo (come per esempio il nucleo) che permette così la conservazione del momento (vedi figura 1.3).

La sezione d'urto totale di questo processo nel campo nucleare e per schermaggio completo è data da:

$$\sigma = 4\alpha Z^2 r_e^2 \left[\frac{7}{9} \ln(183Z^{-1/3}) - \frac{1}{54} \right] \quad [cm^2/atomo] \quad (1.18)$$

dove Z è il numero atomico del nucleo, α la costante di struttura fine e r_e il raggio dell'elettrone.

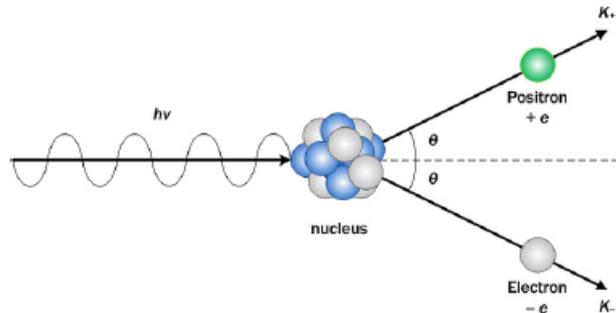


Figura 1.3: *Rappresentazione schematica della produzione di coppie e^+ , e^- da un fotone*

1.3.3 Interazione particelle cariche-materia

Le particelle cariche interagiscono con la materia diversamente da come lo fanno i fotoni e questo è dovuto proprio alla loro carica.

In generale, sono due gli aspetti principali che caratterizzano il passaggio delle particelle cariche attraverso la materia: la perdita di energia cinetica della particella e la deviazione della particella dalla sua traiettoria originale. Questi due effetti sono dovuti ad una serie di processi:

- Ionizzazione o Eccitazione: espulsione di un elettrone o passaggio di un elettrone ad un livello energetico più elevato a seguito del rilascio di energia della particella alla nube elettronica degli atomi del mezzo attraversato per via delle collisioni inelastiche fra questi
- Scattering elastico con il nucleo
- Bremsstrahlung: radiazione emessa da una particella accelerata a causa del campo elettromagnetico di un atomo
- Effetto Cerenkov: radiazione emessa quando la particella, che viaggia in un mezzo, supera la velocità della luce in quel mezzo
- Reazioni nucleari (vedi 1.3.3)

Chiaramente il bersaglio nucleare offre una sezione molto più piccola rispetto al bersaglio atomico. Visto che le sezioni scalano come il raggio al quadrato si ha $\sigma_{atomo} = 10^{10} \sigma_{nucleo}$ e per questo le interazioni con gli elettroni sono molto più probabili di quelle con i nuclei.

Risulta conveniente dividere le particelle cariche in due categorie: (1) elettroni e positroni, (2) particelle cariche pesanti (ovvero particelle con massa a riposo superiore a quella a riposo dell'elettrone). Questa suddivisione viene effettuata vista la diversa probabilità con cui si verificano le diverse interazioni con le particelle dei due gruppi.

Interazione particelle cariche pesanti-materia

Le collisioni inelastiche sono quasi le uniche responsabili per la perdita di energia delle particelle pesanti nella materia. In queste collisioni ($\sigma \simeq 10^{-17} - 10^{-16}$) [8] l'energia è trasferita dalla particella all'atomo causando l'eccitazione o la ionizzazione di quest'ultimo. La quantità di energia trasferita è in generale una frazione molto piccola dell'energia cinetica totale della particella incidente ma il numero di collisioni è così grande che, anche in strati di materia relativamente sottili, si ha un'energia persa cumulativa sostanziale. In generale ci sarà perdita di energia anche per le collisioni elastiche con il nucleo ma in quantità molto minore rispetto a quelle con gli elettroni. Spesso l'energia trasferita da queste collisioni è molto poca, questo perchè la massa del nucleo è solitamente molto più grande di quella della particella incidente. Quando questo non è vero, allora bisognerà tenere in maggior considerazione anche la perdita di energia per questo processo.

Le collisioni inelastiche sono chiaramente di natura statistica e quindi avranno una certa probabilità di verificarsi, però visto che il loro numero per unità di percorso è molto grande, le fluttuazioni nell'energia totale persa posso essere trascurate e quindi possiamo lavorare più semplicemente con l'energia media persa per unità di percorso.

Questa quantità viene solitamente chiamata *stopping power* o dE/dx e fu calcolata per prima da Bohr con un approccio classico e successivamente da Bethe, Bloch e altri usando la meccanica quantistica. La formula quantistica ottenuta da Bethe e Bloch per primi, chiamata per questo anche *formula di Bethe-Bloch*, è la seguente:

$$-\frac{dE}{dx} = 2\pi N_a r_e^2 m_e c^2 \rho \frac{Zz^2}{A\beta^2} \left[\ln \left(\frac{2m_e v^2 W_{max}}{I^2(1-\beta^2)} \right) - 2\beta^2 - \delta - 2\frac{C}{Z} \right] \quad (1.19)$$

dove il significato dei vari termini è fornito dalla tabella 1.1.

r_e : raggio classico elettrone = $2.817 \times 10^{-13} cm$	ρ : densità del materiale assorbente z : carica particella incidente in unità di e β : v/c della particella incidente δ : correzione di densità C : correzione di shell W_{max} : massima energia trasferita in una singola collisione
m_e : massa elettrone	
N_a : numero di Avogadro = $6.022 \times 10^{23} mol^{-1}$	
I : potenziale di eccitazione medio	
Z : numero atomico del materiale assorbente	
A : peso atomico del materiale assorbente	

Tabella 1.1: *Termini della formula di Bethe-Bloch*

Risulta evidente già a un primo sguardo che lo *stopping power* dipende sia da parametri riguardanti le proprietà della particella incidente sia dalle caratteristiche del mezzo attraversato. Inoltre compaiono i termini δ e C che rappresentano delle correzioni alla formula che sono importanti rispettivamente ad alte e basse energie. L'effetto densità

proviene dal fatto che il campo elettrico della particella tende a polarizzare gli atomi lungo il suo percorso e per questo gli elettroni lontani dal percorso della particella saranno schermati dalla piena intensità del campo, contribuendo di meno all'energia persa in caso di collisioni. Il termine di correzione di shell è legato invece alla non partecipazione degli elettroni nelle shell più interne per energie cinetiche incidenti basse. In figura 1.4 sono mostrati alcuni andamenti dello stopping power in funzione di $\beta\gamma$ e mezzi diversi.

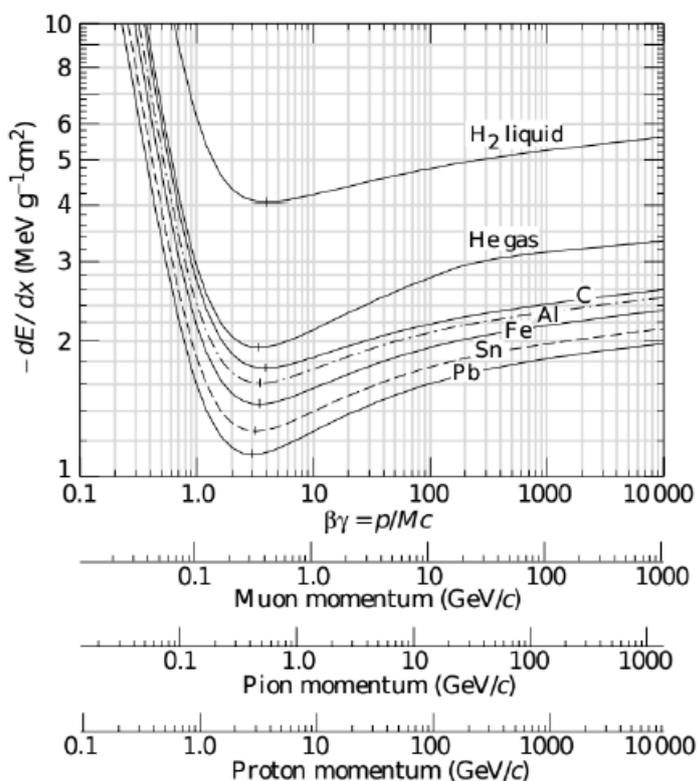


Figura 1.4: *Stopping Power in funzione di $\beta\gamma$ per diversi materiali*

Adesso ci possiamo domandare quanta distanza possano percorrere le particelle prima di perdere tutta la loro energia cinetica. Questa distanza viene chiamata *Range* della particella e dipende dal tipo di materiale attraversato, dal tipo di particella e dalla sua energia.

Data la natura statistica dell'energia persa, non tutte le particelle percorreranno la stessa distanza all'interno del materiale. Se prepariamo ad esempio un certo numero di particelle uguali con stessa energia queste raggiungeranno profondità diverse seguendo, in prima approssimazione, una distribuzione Gaussiana (Vedi figura 1.5). Questo fenomeno è noto come *range straggling*.

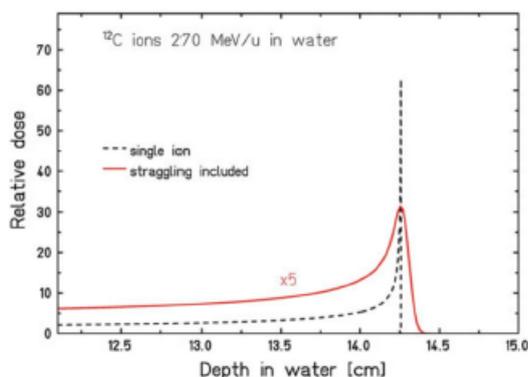


Figura 1.5: *Energia depositata (espressa come dose relativa) in acqua dal passaggio di ioni carbonio con energia iniziale di 270 MeV/u ($R = 14 : 25\text{cm}$ per un singolo ione, linea tratteggiata). La curva rossa continua è riferita all'intero fascio*

Calcolare il range di una particella non risulta semplice ma possiamo ottenere una buona stima di questa grandezza integrando lo stopping power su tutta l'energia rilasciata:

$$R(E_{in}) = \int_{m_0c^2}^{E_{in}} \frac{dE}{dE/dx} \quad (1.20)$$

dove E_{in} è la somma dell'energia a riposo e dell'energia cinetica della particella incidente di massa m_0 .

Come si vede dalla figura 1.5, c'è una profondità a cui il rilascio di energia è massimo e questa va sotto il nome di *picco di Bragg*. Questo avviene quando la particella ha già perso quasi tutta la sua energia infatti, a bassa energia, diventano più probabili le interazioni con gli atomi del materiale assorbente. Questa caratteristica è fondamentale come vedremo ed è alla base del trattamento adroterapico (vedi 1.5.2). La profondità del picco di Bragg è modulata dall'energia del fascio e deve essere accuratamente determinata al fine del trattamento. Spesso accade però che il volume da irradiare ha una grandezza maggiore rispetto alla larghezza del picco relativo alla dose rilasciata da un unico fascio, allora può risultare necessario l'utilizzo di più fasci a diverse energie. Questa tecnica porta allo *Spread Out Bragg Peak* (SOBP) ovvero il picco relativo alla curva di dose totale data dalla sovrapposizione degli effetti di ciascun fascio [9]. In figura 1.6 è mostrato un esempio di SOBP.

Interazioni elettroni/positroni-materia

Come per le particelle cariche pesanti, anche gli elettroni e positroni perdono energia attraversando la materia a causa dei processi di collisione. Però, per queste particelle,

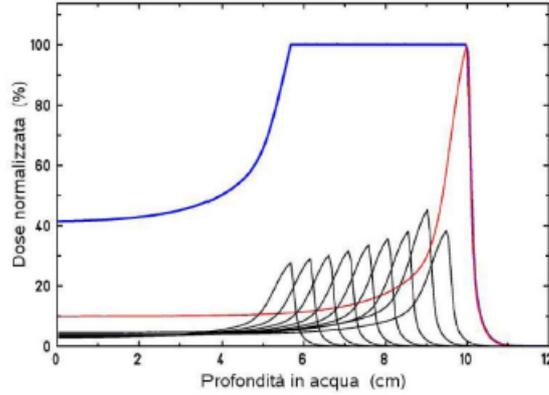


Figura 1.6: *Profilo della dose percentuale in funzione della profondità di un fascio di protoni monoenergetico (linea rossa). Dalla sovrapposizione di fasci di protoni di diverse energie (linee nere) risulta la formazione del SOBP (linea blu) che provvede a fornire una dose uniforme sopra l'intera regione del target*

un altro meccanismo diventa rilevante a causa della loro massa ridotta, ovvero la perdita di energia per emissione radiativa, nello specifico, emissione per *bremstrahlung*. Questo effetto consiste nell'emissione di fotoni da parte di una particella che viene decelerata e deviata dal suo percorso dal campo elettrico generato da un'altra particella carica. Quindi l'energia persa da elettroni e positroni è composta da due termini:

$$\left(\frac{dE}{dx}\right)_{tot} = \left(\frac{dE}{dx}\right)_{ion} + \left(\frac{dE}{dx}\right)_{rad} \quad (1.21)$$

La formula di Bethe-Bloch introdotta nel caso delle particelle cariche pesanti resta valida anche per elettroni e positroni però apportando delle modifiche. Queste sono richieste per tenere conto di due fondamentali differenze rispetto al caso precedente: innanzitutto la massa inferiore degli elettroni e positroni che determina maggiori angoli di deflessione a seguito delle collisioni e, secondo, il fatto che per gli elettroni le collisioni avvengono tra particelle identiche per cui è necessario tenere conto dell'indistinguibilità delle particelle. La formula dello stopping power assume quindi la forma:

$$-\left(\frac{dE}{dx}\right)_{ion}^{\pm} = 2\pi N_a r_e^2 m_e c^2 \rho \frac{Z}{A\beta^2} \left[\ln \frac{\tau^2(\tau+2)}{2(I/m_e c^2)^2} + F(\tau)^{\pm} - \delta - 2\frac{C}{Z} \right] \quad (1.22)$$

dove τ è l'energia cinetica della particella in unità di $m_e c^2$ e

$$F(\tau)^- = 1 - \beta^2 + \frac{(\tau^2/8) - (2\tau + 1) \ln 2}{(\tau + 1)^2} \quad \text{per } e^- \quad (1.23)$$

$$F(\tau)^+ = 2 \ln 2 - \frac{\beta^2}{12} \left(23 + \frac{14}{\tau + 2} + \frac{10}{(\tau + 2)^2} + \frac{4}{(\tau + 2)^3} \right) \quad \text{per } e^+ \quad (1.24)$$

Per quanto riguarda invece la perdita di energia per bremsstrahlung si ottiene l'espressione:

$$-\left(\frac{dE}{dx}\right)_{rad} \simeq \frac{4N_a Z^2 \alpha^3 (\hbar c)^2}{m_e^2 c^4} E \cdot \ln \left(\frac{183}{z^{1/3}} \right) \quad (1.25)$$

dove N_a è il numero di atomi per unità di volume, α la costante di struttura fine ed \hbar la costante di Planck ridotta.

Come si può vedere dalle espressioni 1.22, 1.25 e dalla figura 1.7 per energie superiori a $\sim 10 \text{ MeV}$ la perdita di energia per bremsstrahlung ($\propto E$) è dominante rispetto ai processi di collisione ($\propto \ln E$).

Il valore dell'energia per cui i due effetti hanno ugual peso viene detto *energia critica* e lo si può calcolare teoricamente imponendo:

$$\left(\frac{dE}{dx}\right)_{rad} = \left(\frac{dE}{dx}\right)_{ion} \quad (1.26)$$

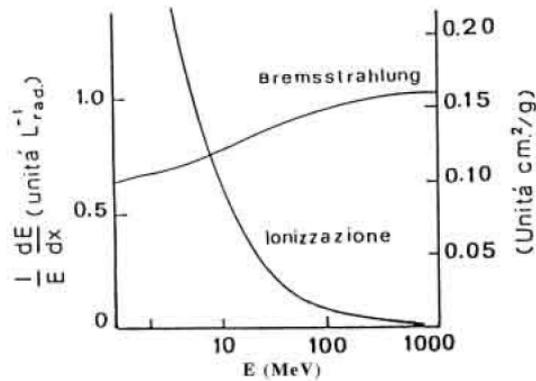


Figura 1.7: Perdita di energia per bremsstrahlung e per ionizzazione. Il valore di energia per cui le due curve si intersecano è detto energia critica

Interazione e frammentazione nucleare

Le interazioni nucleari che possono avvenire dipendono fortemente dall'energia delle particelle incidenti. Infatti, se l'energia delle particelle incidenti è inferiore alla barriera elettrostatica, domina l'interazione Coulombiana e le interazioni nucleari non si manifestano (sono poco probabili). In questo caso queste possono avvenire solo tramite un effetto puramente quantistico, l'*Effetto Tunnel*, per cui le particelle possono superare la barriera elettrostatica anche se non hanno energia sufficiente.

Quando invece l'energia del fascio supera quella della barriera Coulombiana ($\sim 1 - 10\text{MeV}$) allora le reazioni nucleari diventano possibili. In adroterapia ci troviamo in quest'ultimo caso poichè i protoni e i nuclei usati sono preparati con energie $\sim 200-400\text{MeV}$.

Tramite le interazioni forti si verificano fenomeni di frammentazione di bersaglio e degli stessi nuclei del fascio che sono da tenere in considerazione per poter pianificare al meglio il trattamento.

Le interazioni nucleari possono essere sia elastiche sia inelastiche. Da una parte le collisioni elastiche non portano al deposito di energia nel materiale ma solo alla deflessione della traiettoria della particella che comunque contribuisce ad una modifica nella distribuzione angolare delle particelle che va tenuta in considerazione. Dall'altra le collisioni inelastiche possono portare a:

- Frammentazione nucleare, che consiste nell'emissione di particelle più leggere provenienti dalla rottura del nucleo del proiettile e/o del bersaglio
- Eccitazione nucleare, con la conseguente emissione di raggi gamma nella fase di rilassamento dei nuclei

A seconda del parametro di impatto (distanza della traiettoria del corpo in moto dalla posizione del corpo in quiete, nel punto di massimo avvicinamento tra le due) possono verificarsi collisioni centrali o periferiche. Le prime portano alla disintegrazione di entrambi i nuclei, dalla quale consegue un'emissione di frammenti secondari (questi sono processi dissipativi) mentre le seconde coinvolgono solo alcuni nucleoni e sono descritte dal modello semplificato di Serber [10]. Quest'ultimo separa il fenomeno in due fasi: abrasione e ablazione (vedi figura 1.8). La fase iniziale, detta di *abrasione*, avviene in 10^{-23}s ed è un processo di eccitazione durante il quale i nucleoni nella regione di sovrapposizione dei nuclei raggiungono lo stato di *fireball*. La fase successiva, di ablazione, avviene invece in $10^{-18} - 10^{-16}\text{s}$ e consiste nella diseccitazione del frammento del proiettile, del bersaglio e della fireball che causa l'emissione di frammenti secondari (il fenomeno di diseccitazione dei frammenti viene chiamato di *evaporazione*) e di fotoni. Questi frammenti sono la causa dell'effetto di coda, cioè del deposito di dose oltre il picco di Bragg.

Facendo considerazioni sulla massa del proiettile e del bersaglio si possono fare stime qualitative dei processi di frammentazione: se uno ione pesante colpisce un nucleo leg-

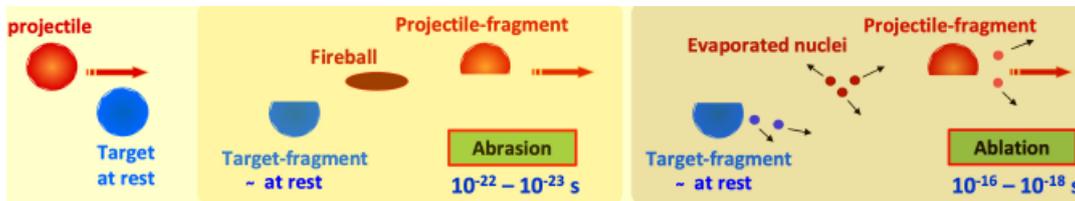


Figura 1.8: *Rappresentazione schematica del modello semplificato di Serber*

gero a riposo, la maggior parte dei frammenti sarà generata dal fascio, inoltre questi frammenti avranno energia leggermente inferiore a quella del fascio originario; se un protone (o un nucleo leggero) colpisce un nucleo pesante a riposo, sarà quest'ultimo a dare il maggior contributo ai frammenti che avranno un alto LET e un range estremamente piccolo (qualche centinaia di micron in adroterapia). Quest'ultimi sono particolarmente difficili da individuare visto il piccolissimo range, ma particolarmente rilevanti in quanto depositano energia in grande quantità in maniera localizzata in prossimità del punto di impatto [11].

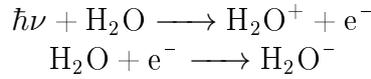
1.4 Parametri Fisici ed Effetti Biologici della Radiazione

Ora che abbiamo visto a livello teorico come interagisce la radiazione con la materia, andiamo ad analizzare come in medicina vengano sfruttati questi fenomeni fisici per curare i tumori.

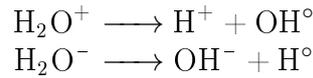
La radioterapia e l'adroterapia consistono nell'irraggiamento dei tessuti tumorali al fine di portare le cellule tumorali che li compongono a *morte cellulare*, ovvero far perdere a queste cellule la capacità di riprodursi e proliferare. Alla base della morte cellulare troviamo il gene *p53* il quale interrompe l'accrescimento e la divisione cellulare nel caso in cui vengano rilevati dei danni al DNA che la cellula non è in grado di riparare [12]

Il DNA può essere danneggiato con due meccanismi diversi. Il primo consiste nell'assorbimento diretto della radiazione da parte del DNA che ionizza alcuni legami rimuovendo una o più basi azotate. Nel caso in cui venga rimossa una sola base azotata (Single Strand Break o SSB) si riescono facilmente a recuperare le informazioni danneggiate grazie al filamento complementare in circa il 99% dei casi. Nel caso in cui si riescano a rimuovere coppie di basi azotate complementari (Double Strand Break o DSB) il danno risulta più difficile da riparare (ciò avviene nell'88% dei casi)1.9.

Altro tipo di danno può avvenire indirettamente: la radiazione ionizza una molecola d'acqua all'interno della cellula e l'elettrone libero ionizza negativamente un'altra molecola d'acqua:



I due ioni H_2O^+ e H_2O^- per radiolisi possono generare i radicali liberi H° e HO° accompagnati da un ione idrogeno H^+ e un ione idrossido OH^- ,



Queste molecole sono molto reattive e possono portare alla formazione del perossido di idrogeno H_2O_2 (acqua ossigenata) che è dannosa alla cellula e porta quindi alla sua morte.

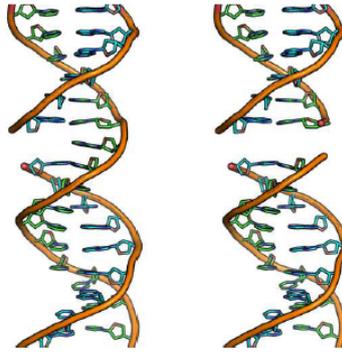


Figura 1.9: *Rappresentazione del Single Strand Break (a sinistra) e del Double Strand Break (a destra).*

Introduciamo ora alcune grandezze che risultano utili nell'analisi degli effetti delle radiazioni sui tessuti biologici. Le grandezze che servono a descrivere i trasferimenti di energia tra radiazione e materia vengono chiamate grandezze fisiche "dosimetriche".

La prima delle grandezze dosimetriche è la *dose assorbita*, D_{as} , definita come l'energia assorbita per unità di massa e si misura in gray (Gy) ovvero J/kg.

La dose assorbita però non tiene conto degli effetti causati da radiazioni di diverso tipo o di diversa energia. Per questo viene introdotta una nuova grandezza chiamata *dose equivalente*, D_{eq} , che è la dose assorbita pesata con un fattore legato alla qualità della radiazione R (compresa la pericolosità dei diversi tipi di radiazione sui tessuti biologici), che viene chiamato *fattore di pesatura della radiazione*, indicato con w_R . La dose equivalente quindi viene calcolata come segue:

$$D_{eq} = \sum_R w_R \cdot D_{as,R} \quad (1.27)$$

dove la sommatoria è fatta sui diversi tipi di radiazione R e $D_{as,R}$ è la dose assorbita da quel tipo di radiazione.

Inoltre risulta conveniente definire una grandezza che tenga conto dell'organo o del tessuto irradiato, infatti questi hanno una diversa radiosensibilità. Introduciamo per questo la *dose efficace*, D_{ef} , che è la somma delle dosi equivalenti su tutti i tessuti e gli organi del corpo:

$$D_{ef} = \sum_T w_T \cdot D_{eq,T} \quad (1.28)$$

dove w_T sono dei pesi definiti appositamente per ogni organo/tessuto T .

Sia le dosi equivalenti, sia le dosi efficaci si misurano in sievert (Sv), che rappresentano dosi in grey moltiplicate per dei fattori di qualità.

Come già accennato, per parlare di effetti biologici, la non-specificità della dose assorbita procura degli inconvenienti. Infatti il danno causato dalle radiazioni è fortemente dipendente dal tipo specifico di radiazione usata. La differenza sta nel diverso *linear energy transfer* (LET) delle diverse particelle. Questa grandezza è definita come l'energia rilasciata localmente per unità di cammino, ovvero:

$$LET = \frac{dE}{dx} \quad (1.29)$$

e viene misurata in $\frac{keV}{\mu m}$. Intuitivamente capiamo che macroscopicamente particelle a basso LET percorreranno più strada nel materiale rispetto a particelle ad alto LET in quanto depositando meno energia lungo il cammino esauriscono dopo la loro energia cinetica, però queste ultime avranno maggiore probabilità di causare danni di tipo Double Strand Breaks 1.10.

Quindi, riassumendo, per tenere conto del diverso effetto biologico a diverso LET il National Bureau of Standards ha introdotto la *Relative Biological Effectiveness* (RBE), ovvero 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:

$$RBE = \frac{D_X}{D_R} \quad (1.30)$$

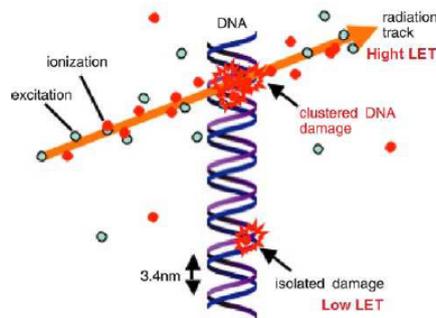


Figura 1.10: Tipo di danno causato da fasci ad alto o basso LET

Se si vuole stimare la frazione di cellule sopravvivenenti S ad una certa dose D si può utilizzare la seguente formula esponenziale introdotta dall'ICRP nel 1991:

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (1.31)$$

dove α e β sono due parametri misurati sperimentalmente che esprimono rispettivamente l'ammontare dei danni in cellule che non si riparano e che si riparano. Il valore $\frac{\alpha}{\beta}$ è la dose per cui le due componenti dell'esponenziale danno lo stesso effetto di mortalità cellulare.

1.5 Applicazioni

A questo punto vediamo maggiormente nel dettaglio due delle principali tecniche usate nella cura dei tumori: *radioterapia* e *adroterapia*. Entrambe sfruttano la radiazione per causare danni alle cellule tumorali e bloccarne così la proliferazione. Di seguito ripercorriamo le principali fasi storiche dello sviluppo di queste due tecniche e analizzeremo le principali differenze tra queste.

1.5.1 Radioterapia

La *Photon Beam Therapy* (comunemente chiamata radioterapia) è una tecnica che sfrutta raggi X o raggi gamma ovvero radiazione elettromagnetica a grande intensità con energia tipica dei fasci di $5 - 10 \text{ MeV}$.

La radioterapia nasce e si sviluppa a partire dalla scoperta dei raggi X nel 1895 e della radioattività nel 1896 da parte di Henri Becquerel. Inoltre fondamentali furono le ricerche nei due anni successivi sugli isotopi radioattivi di Curie. In origine si sfruttava, per ottenere i fasci, il decadimento di sostanze radioattive come il Cobalto $^{60}_{27}\text{Co}$ o l'isotopo stabile $^{60}_{28}\text{Ni}$. Oggi principalmente si usano acceleratori lineari LINAC (Linear accelerator).

I primi trattamenti radioterapici consistevano generalmente in un'unica grande esposizione però queste grandi dosi erano inefficaci nel curare i tumori e spesso danneggiavano maggiormente i tessuti sani.

Nel 1911 furono stabiliti i trattamenti frazionati e a bassa dose (*low-dose-rate*, LDR). Questa tecnica consentiva un miglior controllo sulla crescita del cancro riducendo simultaneamente il danno ai tessuti sani.

Nelle ultime decadi gli sviluppi nei campi della fisica delle radiazioni e nella tecnologia dei computer hanno permesso un notevole aumento della precisione nella cura dei tumori tramite la radiazione. Per esempio la *conformal radiation therapy* (CRT) combinata con la tomografia computerizzata (TC) permette una visione in tre dimensioni del tumore. La CRT consiste infatti nell'irraggiare il volume tumorale basandosi sulla forma del tumore e irraggiandolo da più direzioni in modo da massimizzarne l'efficacia. Similmente alla CRT, l' *intensity modulated radiation therapy* (IMRT) permette ai fasci di fotoni di raggiungere il cancro da diverse angolazioni, ma questa si distingue per il fatto che l'intensità del fascio può essere aggiustata garantendo ancora un maggior controllo sulla quantità di radiazione che giunge sul tumore e sui tessuti sani anche per tumori di forma più complessa [13].

1.5.2 Adroterapia

Il problema principale della radioterapia è legato al LET dei fotoni. Come abbiamo visto nella sezione 1.3.2 i fotoni rilasciano la maggior parte della loro energia nei primi istanti del loro percorso e per questo diventano inefficaci per curare tumori situati in profondità in quanto si andrebbero a danneggiare inevitabilmente anche i tessuti più superficiali, magari sani. In figura 1.11 è mostrato un esempio della differenza tra le due terapie.



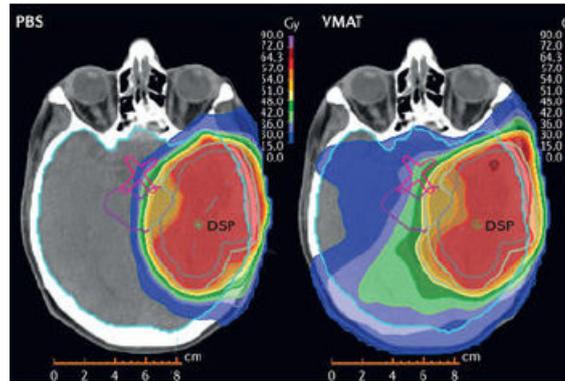


Figura 1.11: *Confronto dei trattamenti con protoni a sinistra (adroterapia) e fotoni a destra (Photon Beam Therapy)*

Con l'avvento dell'adroterapia questo problema fu risolto. In adroterapia infatti vengono sfruttati protoni e ioni che hanno un LET considerevolmente diverso da quello dei fotoni (vedi 1.3.3). L'andamento della dose relativa in funzione della profondità è mostrato in figura 1.12 .

Si nota che le curve di protoni e ioni sono caratterizzate dal *picco di Bragg* dove la dose rilasciata diventa massima, cosa che consente un'irradiazione efficace del tumore anche se situato in profondità senza però danneggiare pesantemente i tessuti situati prima e dopo il cancro.

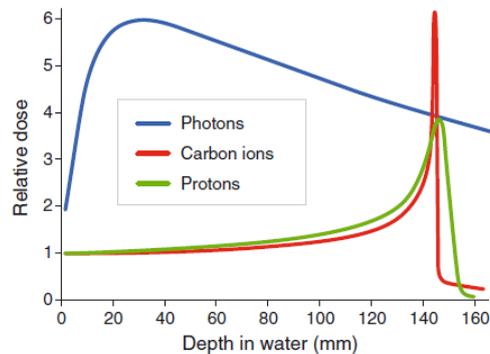


Figura 1.12: *Dose relativa in funzione della profondità per fotoni, ioni carbonio e protoni*

Tuttavia l'adroterapia mostra ancora delle problematiche legate al fenomeno della frammentazione che diventa importante per fasci terapeutici di energie dell'ordine delle centinaia di MeV/u. Con la produzione di frammenti secondari abbiamo l'attenuazione dell'energia del fascio e di conseguenza si modifica il profilo di dose in funzione della profondità nel bersaglio. In particolar modo abbiamo visto come sia difficile ottenere valori

sperimentali per quanto riguarda la frammentazione del bersaglio (vedi 1.3.3). L'esperimento FOOT si propone con l'obiettivo di misurare anche i vari contributi dovuti alla frammentazione del fascio per arrivare ad una maggiore precisione nel trattamento.

L'applicazione delle particelle cariche accelerate in radioterapia fu originariamente proposta nel 1946 da Robert Rathnub Wilson, studente presso l'Università della California a Berkeley (CA, USA). Solo 6 anni dopo la pubblicazione di Robert R. Wilson nel 1946, John Lawrence e Cornelius A. Tobias presso il Berkeley Radiation Laboratory applicarono clinicamente i protoni per la prima volta quando un fascio di protoni da 340 MeV fu utilizzato per irraggiare l'ipofisi in un paziente affetto da acromegalia. [14].

Attualmente in tutto il mondo sono presenti 127 centri di adroterapia di cui 113 usano solo trattamenti con i protoni, 8 solo con ioni carbonio e solamente 6 che sono abilitate per erogare trattamenti con entrambi i tipi di particelle [15]. Tra queste 6 è presente anche il CNAO di Pavia (1.13). In Italia l'adroterapia è riconosciuta come trattamento erogabile dal Sistema Sanitario Nazionale dal 1 gennaio 2014 e sono presenti altri due centri oltre al CNAO di Pavia, ovvero il CATANA e il PTC situati rispettivamente a Catania e Trento. Questi ultimi due centri però impiegano solo fasci di protoni per la terapia.



Figura 1.13: *Il sincrotrone, collocato in un bunker nella sede del CNAO, a forma di anello di 25 metri di diametro*

Capitolo 2

Esperimento FOOT

L'esperimento FOOT (*FragmentatiOn Of Target*) nasce con l'obiettivo di colmare la mancanza di dati per le reazioni di frammentazione nucleare. In particolare si eseguono una serie di misure di sezioni d'urto per fenomeni di frammentazione di nuclei leggeri ($Z \leq 8$) nel range compreso tra i 200 e 800 MeV/u. L'obiettivo è ottenere queste misure con una risoluzione del 5% per la sezione d'urto differenziale delle reazioni di frammentazione del proiettile, mentre con una risoluzione del 10% per la frammentazione del bersaglio [16].

Queste misure saranno utili sia nell'ambito dell'adroterapia, usate quindi per migliorare il sistema di pianificazione del trattamento (TPS), sia nell'ambito della radioprotezione spaziale, dove in assenza del campo magnetico terrestre, i materiali con cui è costruita la navicella spaziale saranno l'unico isolante che separa gli astronauti dalla radiazione che li circonda.

L'apparato di FOOT è costruito in modo tale da avere un fascio di particelle che incide con un bersaglio fisso, inoltre il set-up sperimentale è stato realizzato in modo da avere dimensioni ridotte consentendo così una maggiore facilità nello spostamento da un centro di ricerca ad un altro.

2.1 Metodo della cinematica inversa

Il programma sperimentale di FOOT comprende una serie di misure con fasci di ${}^4\text{He}$, ${}^{12}\text{C}$ e ${}^{16}\text{O}$ di 200 – 800 MeV/u incidenti su bersagli di composizione chimica tale da simulare tessuto umano. In figura 2.1 sono elencati i principali esperimenti.

Come si può notare le misure relative alle reazioni di frammentazione del bersaglio sono eseguite sfruttando l'approccio della *cinematica inversa*.

Mentre i frammenti del proiettile sono emessi solitamente con la stessa velocità del fascio incidente, i frammenti del target hanno molta meno energia e per questo hanno un range dell'ordine di 10 – 100 μm . Quindi è chiaro come anche un bersaglio di spessore di pochi

Fragmentation	Research Field	Beam	Energy [MeV/u]	Target	Kinematics
Projectile	Therapy	^4He	250	C, C ₂ H ₄ , PMMA	direct
Projectile	Therapy	^{12}C	400	C, C ₂ H ₄ , PMMA	direct
Projectile	Therapy	^{16}O	500	C, C ₂ H ₄ , PMMA	direct
Projectile	Space	^4He	800	C, C ₂ H ₄ , PMMA	direct
Projectile	Space	^{12}C	800	C, C ₂ H ₄ , PMMA	direct
Projectile	Space	^{16}O	800	C, C ₂ H ₄ , PMMA	direct
Target	Therapy	^{12}C	200	C, C ₂ H ₄	inverse
Target	Therapy	^{16}O	200	C, C ₂ H ₄	inverse

Figura 2.1: *Riassunto del programma sperimentale di FOOT*

mm risulta bloccare al suo interno tutti i frammenti rendendone impossibile l'individuazione. Per far fronte a questo problema si sceglie il metodo della cinematica inversa che consiste nello sfruttare il fatto che la sezione d'urto è un'invariante relativistica.

Invece di studiare il sistema di riferimento in cui un fascio di protoni incide su un bersaglio che simula un tessuto, studiamo il sistema di riferimento in cui un fascio di atomi di carbonio e di ossigeno incide su bersagli arricchiti con idrogeno. Queste due situazioni sono legate semplicemente da un cambio di sistema di riferimento che si effettua tramite le trasformazioni di Lorentz. L'applicazione corretta delle trasformazioni di Lorentz è possibile solo se gli angoli di emissione dei frammenti possono essere misurati con un'incertezza massima di $1mrad$ il che vincola anche lo spessore del target e nel caso di FOOT avremo un target di $\sim 2 - 5mm$ che riduce anche al minimo i fenomeni di frammentazione multipla. Un'altro problema risiede nell'impossibilità di utilizzare target gassosi perchè richiederebbero un tempo di acquisizione dati troppo lungo e neanche target con idrogeno o ossigeno liquidi che richiederebbero un sistema criogenico. Allora la soluzione trovata è stata quella di ottenere le sezioni d'urto singole dalla differenza delle sezioni d'urto da bersagli sia monoatomici (come la grafite), sia da bersagli composti, come il Polietilene C₂H₄. Viene quindi impiegata la formula

$$\sigma(H) = \frac{1}{4}[\sigma(C_2H_4) - 2\sigma(C)] \quad (2.1)$$

valida anche per misure di sezioni d'urto differenziabili e doppiamente differenziabili. Lo svantaggio di questa tecnica consiste nel fatto che le incertezze sulle sezioni d'urto ottenute con questo metodo indiretto diventano molto facilmente elevate in quanto ottenute con somma quadratica dalle incertezze ottenute dalle misure dei target singoli, tuttavia l'apparato di FOOT è stato studiato in modo da ridurre al minimo gli errori associati alle misure dirette che permette così di ottenere il livello di risoluzione desiderato per le misure indirette.

2.2 Apparato per frammenti pesanti

L'apparato si dedica allo studio dei frammenti nucleari con $Z \geq 3$ ovvero più pesanti dell' ${}^4\text{He}$. L'insieme di tutti i rilevatori raggiunge una lunghezza di un paio di metri ed è studiata in modo da essere efficace in una regione corrispondente ad un cono di apertura angolare di 10° rispetto all'asse del fascio, corrispondente all'angolo massimo di emissione aspettato per frammenti con $Z \geq 3$. Come si vede in figura 2.2 l'apparato sperimentale è diviso in tre regioni principali:

- *Upstream region*, ovvero la regione situata prima del target, che è dedicata alle misure delle caratteristiche del fascio iniziale e il tempo iniziale.
- Lo *spettrometro magnetico*, dedicato alla determinazione delle tracce e al calcolo del momento.
- *Downstream region*, dove viene misurata l'energia persa, l'energia cinetica e il tempo di stop dei frammenti.

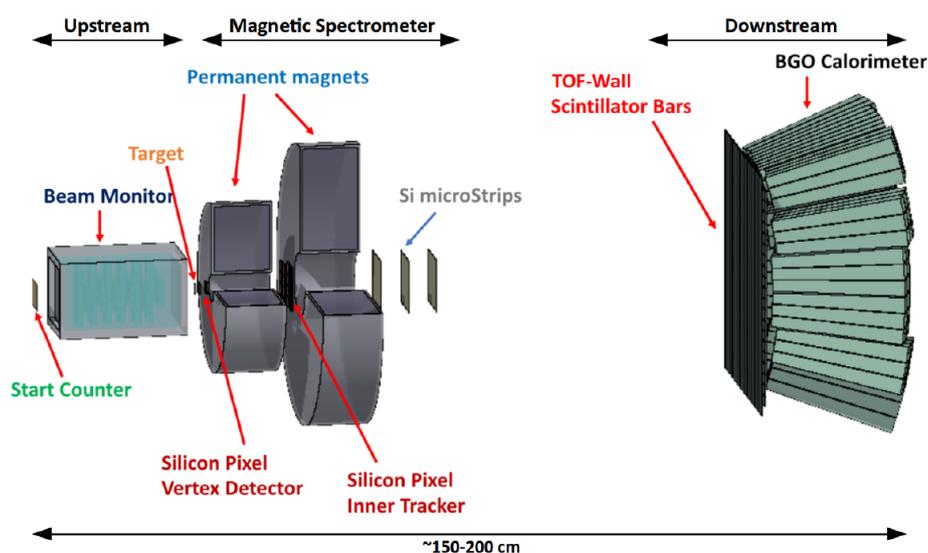


Figura 2.2: Schema dell'apparato FOOT per frammenti pesanti

Viste le limitate dimensioni del sistema è necessario ricorrere alla ridondanza, ovvero calcolare le caratteristiche di nostro interesse sfruttando metodi differenti così da tenere gli errori sistematici il più piccoli possibile. In particolare, sfruttando i vari detector, si ottengono i valori del numero di massa e la carica dei frammenti partendo dalle misure di energia cinetica, momento, tempo di volo (*TOF*, *Time of flight*) e perdita di energia. Sapendo numero di massa A e carica, attraverso la formula di Bethe-Bloch 1.19, possiamo ricavare il numero atomico Z in modo da identificare definitivamente il frammento.

2.2.1 Upstream Region

La regione pre-target è formata da due rivelatori: lo *start counter* (figura 2.3) e il *beam monitor* (figura 2.4). Entrambi servono per identificare le caratteristiche del fascio incidente di particelle primarie. Quello situato per primo è lo start counter (SC), posizionato a 20 – 30cm prima del bersaglio. Si tratta di un foglio $5 \times 5 \text{ cm}^2$ scintillatore plastico EJ-200 di spessore di $250 \mu\text{m}$. Questo spessore è stato scelto in modo da minimizzare l'impatto con le particelle del fascio primario (probabilità di interazione $\ll 1\%$) senza compromettere la sua risoluzione temporale. Il ruolo principale dell' SC è quello di fornire l'istante iniziale, usato in seguito per determinare il TOF, con una risoluzione temporale di 40 – 50ps.

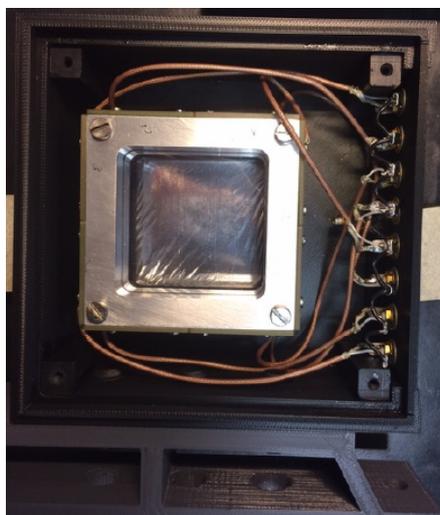


Figura 2.3: Immagine dello Start Counter SC

Il secondo detector è il Beam monitor (BM). Questo è composto da una camera ionizzante a deriva composta da 12 piani di fili anodici disposti alternatamente in modo orizzontale e verticale e riempita con gas all'80%Ar e 20% CO₂. Ognuno di questi piani è composto da tre celle a deriva di dimensioni rettangolari di $16 \times 11 \text{ mm}^2$ con il lato lungo perpendicolare alla direzione del fascio. Il passaggio delle particelle attraverso il BM genera nel gas ioni positivi ed elettroni che si avvicinano al filo anodico più vicino fornendo dei segnali. La scelta di questo rivelatore è stata dettata dalla necessità di minimizzare la quantità di materiale prima del bersaglio. La lunghezza totale del rivelatore è di 21cm. Questo detector ha lo scopo di tracciare le particelle primarie, infatti la conoscenza della loro posizione e direzione è fondamentale per applicare al meglio i boost di Lorentz per il metodo della cinematica inversa. L'obiettivo finale è di raggiungere una risoluzione di $140 \mu\text{m}$ per le misure di posizione e di $\sim 1 \text{ mrad}$ per le misure angolari.[16].

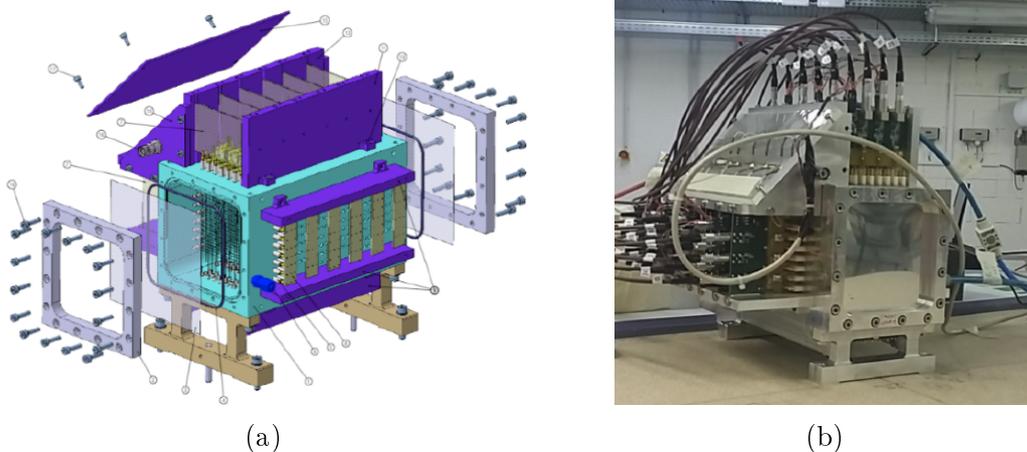


Figura 2.4: *Schema, da [16], e immagine del Beam Monitor BM*

2.2.2 Spettrometro Magnetico

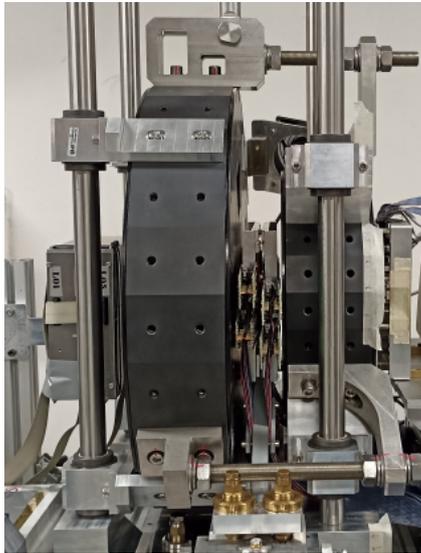
Lo *spettrometro magnetico* di FOOT è la sezione dedicata al tracciamento e alla determinazione del momento p dei frammenti. E' composta da tre stazioni di misura alternate da due magneti permanenti, il tutto situato dopo il bersaglio. In figura è mostrato l'apparato. Per calcolare il momento dei frammenti si studia come le traiettorie di questi vengano deflesse sotto l'influenza del campo magnetico. Più la variazione del momento trasverso δp_T aumenta, più migliora la risoluzione di p . Abbiamo che δp_T per una particella di carica q che attraversa una regione di lunghezza L in cui è presente un campo magnetico B si può ottenere con:

$$\delta p_T = q \int_0^L B dl \quad (2.2)$$

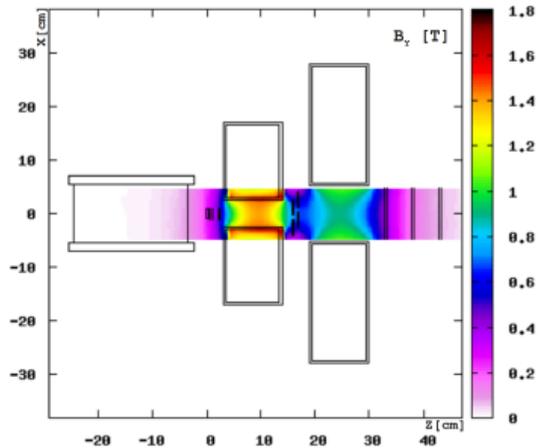
In particolare i magneti sono stati studiati e costruiti in modo che il campo magnetico all'esterno dello spettrometro magnetico sia il più piccolo possibile, mentre fornisca un campo uniforme all'interno di intensità massima al centro di 1.3 e 0.9 T rispettivamente (vedi figura 2.5). I magneti occupano in totale una lunghezza di 30 cm e sono spessi ~ 10 cm e hanno dei raggi interni di ~ 3 cm l'uno, ~ 5 cm l'altro. Sono posizionati ad una distanza di 5cm e fra loro è posto il rivelatore Inner Tracker.

Vertex

Il rivelatore *Vertex* (VT) è la prima stazione di misura del sistema di tracciamento. E' formato da quattro piani di chip MIMOSA28 (M28) sviluppati dal gruppo CNRS PICSEL di Strasburgo. I chip M28 sono sensori attivi a pixel monolitici CMOS (MAPS). Ogni sensore al silicio del VT è spesso $50 \mu\text{m}$ e diviso in 928 righe x 960 colonne di pixels di



(a)



(b)

Figura 2.5: (a) Spettrometro magnetico FOOT. In figura sono mostrati i due magneti intervallati dalle tre stazioni di misurazione: partendo da destra Vertex, Inner Tracker e Microstrip silicon Detector. (b) Mappa schematica del campo magnetico complessivo all'interno dello spettrometro magnetico

passo $20.7 \mu\text{m}$, corrispondente ad un'area attiva totale di $20.22 \times 22.71 \text{ mm}^2$. Il VT è posizionato a circa 0.5 cm dal bersaglio ed è diviso in due sottostazioni a una distanza di 10 mm l'una dall'altra. Ogni sottostazione è composta da due chip M28 a una distanza di 2 mm . Con questa configurazione, l'accettanza geometrica del VT al sensore più lontano dal bersaglio è di circa 40° rispetto all'asse del fascio. Il rivelatore è mostrato in figura . L'obiettivo del VT è tracciare i frammenti da interazione nucleare e identificare i punti di interazione delle particelle primarie all'interno del bersaglio. Le particelle che attraversano i sensori producono un segnale all'interno di diversi pixel e le loro posizioni di impatto sui piani possono essere ricostruite con una risoluzione dell'ordine di $5 \mu\text{m}$.

Inner Tracker

La seconda stazione dello spettrometro è l'Inner Tracker (IT), posizionato nella regione tra i due magneti ad una distanza di $\sim 15\text{-}20\text{cm}$ dal target. Il rilevatore è composto da 32 chip M28 distribuiti equamente tra 2 piani, i quali sono posizionati in modo sfasato fra loro in modo da ridurre le aree morte. L'IT è mostrato in figura 2.7. Come già detto per il Vertex, i chip M28 hanno un'area attiva di $2 \times 2 \text{ cm}^2$ quindi l'IT ha un'area trasversa di $8 \times 8 \text{ cm}^2$. [16] L'obiettivo dell'IT è quello di fornire ulteriori informazioni sulla direzione dei frammenti.



Figura 2.6: *Immagine del rivelatore Vertex*

Il VT e l'IT sono utilizzati in FOOT solo per il tracciamento ma, come viene mostrato nello studio riportato in [17], osservando la quantità di pixel bruciati nei chip M28 a seguito del passaggio delle particelle si potrebbe dedurre l'energia depositata da quest'ultime. Questo potrebbe portare all'uso di questi rivelatori come ulteriori strumenti per la parziale identificazione di eventi di frammentazione fuori dal target.

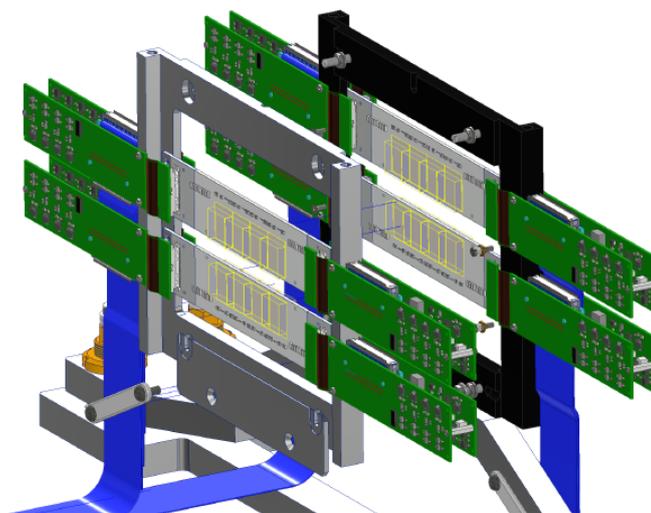


Figura 2.7: *Rappresentazione schematica dell'Inner Tracker*

Microstrip Silicon Detector

La terza e ultima stazione dello spettrometro magnetico è il Microstrip Silicon Detector (MSD).^{2.8} E' composto da 6 rivelatori al silicio a strisce raggruppati in 3 stazioni con piani ortogonali in maniera alternata. Queste stazioni sono distanziate fra loro di circa 4-5cm e ogni piano ha un'area attiva di $9.6 \times 9.6 \text{ cm}^2$. Lo scopo del MSD è quello di fornire

un'ultima indicazione sul tracciamento dei frammenti e di fornire indicazioni sull'energia rilasciata.



Figura 2.8: *Immagine del Microstrip Silicon Detector*

2.2.3 Downstream region

La downstream region di FOOT è posizionata a circa 1-2 m dal bersaglio (dipende dall'energia del fascio) ed ha l'obiettivo principale di misurare la cinematica della particella per l'identificazione della carica e della massa. E' formata da due rivelatori: il TOF-Wall (TW) e un Calorimetro BGO (CALO).

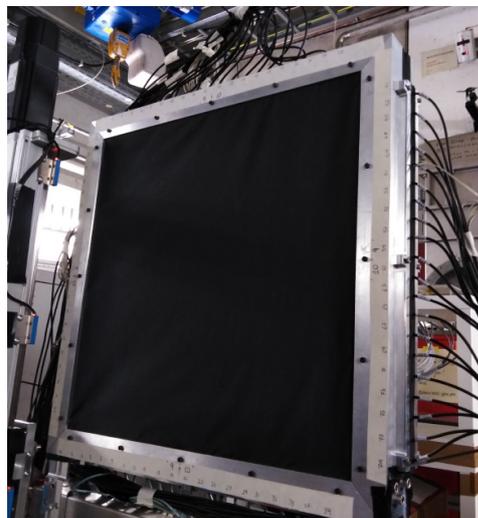
Il TW (vedi fig. 2.9) è formato da due strati ortogonali di 20 barre di scintillatore plastico EJ-200 con sezione trasversa di $44 \times 2 \text{ cm}^2$ e uno spessore di 3mm. Le sbarre sono poste orizzontalmente nel primo strato e verticalmente nel secondo, con un'area di overlap di $40 \times 40 \text{ cm}^2$ che corrisponde ad una copertura angolare di $\sim 10^\circ$ a 1m dal bersaglio. In figura 2.10 è mostrata una barra del TW. Alle estremità di ogni sbarra sono collegati 4 fotomoltiplicatori al silicio (SiPM). Quando le particelle cariche passano attraverso lo scintillatore eccitano i suoi atomi, successivamente esso si diseccita rilasciando energia sotto forma di luce che viene poi rivelata. Per questa ragione il tutto è coperto da uno schermo nero in modo da proteggere il rivelatore dalla luce di fondo.

Il TW ha lo scopo di identificare la carica dei frammenti tramite misure di δE e TOF (insieme allo SC). Inoltre il TW è stato studiato in modo tale da garantire un'accuratezza del 4% per le misure di δE e risoluzione temporale di 70 ps per nuclei pesanti (C,O) a 200 MeV/u.

L'ultimo componente è un calorimetro (CALO) composto da 320 cristalli di BGO (germanato di bismuto) disposti in una geometria che punta al target (vedi fig. 2.11). I



(a)



(b)

Figura 2.9: (a) Immagine del TOF-Wall e (b) schermo protettivo dalla luce di fondo

cristalli di BGO sono disposti in moduli 3x3 incastrati su dei supporti di plastica 3D. Ogni cristallo di BGO è a forma di piramide troncata di lunghezza di 24cm. Ad un'estremità ci sono dei SiPM che raccolgono la luce prodotta nel BGO. Il CALO è posizionato subito dopo il TW e ha la stessa accettazione angolare.

Lo scopo del CALO è quello di fermare le particelle che impattano, misurandone la loro energia cinetica con una risoluzione di 1-2%, e identificarne così la massa. Uno dei possibili svantaggi di questo rivelatore è una sottostima dell'energia misurata in quanto i neutroni, quando presenti, possono sfuggire al CALO non interagendovi.

2.2.4 Apparato per frammenti leggeri

Come già accennato, per frammenti a basso Z (≤ 3) è necessario usare un altro rivelatore con una maggiore accettazione angolare.

Il nuovo detector è lo spettrometro ad emulsioni, che comprende lo Start Counter e il Beam Monitor mentre vengono tolti lo spettrometro magnetico e la downstream region. Quest'ultimi sono sostituiti dall' Emulsion Cloud Chamber (ECC) con accettazione angolare fino a 70° . L'ECC è divisa in tre sezioni con obiettivi complementari (vedi fig. 2.12). La prima sezione è composta da 30 film a emulsione nucleare alternati a strati di materiale usato come bersaglio ($\sim 1-2\text{mm}$). Questa regione è quella in cui avvengono le reazioni di frammentazione ed è dedicata all'identificazione dei punti di interazione. La lunghezza totale di questa sezione è stata scelta in modo da avere il picco di Bragg all'interno per essere certi che nelle regioni successive siano presenti solo frammenti nucleari. La seconda sezione è composta interamente da piani a emulsione nucleare dedicati al-

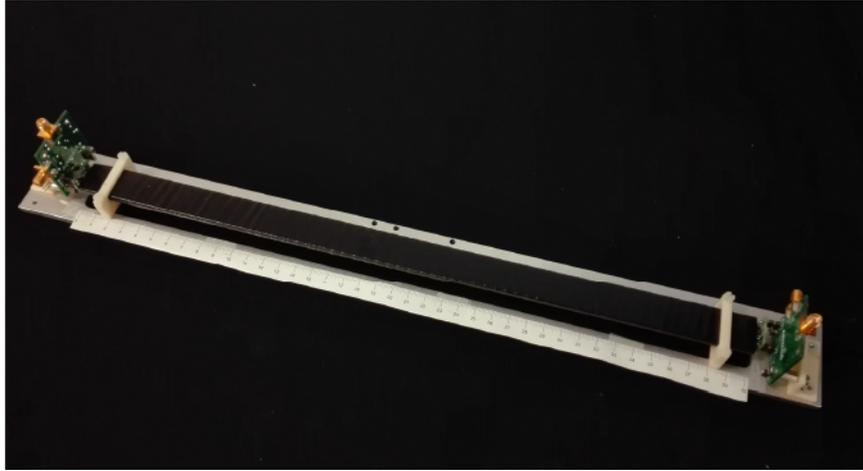
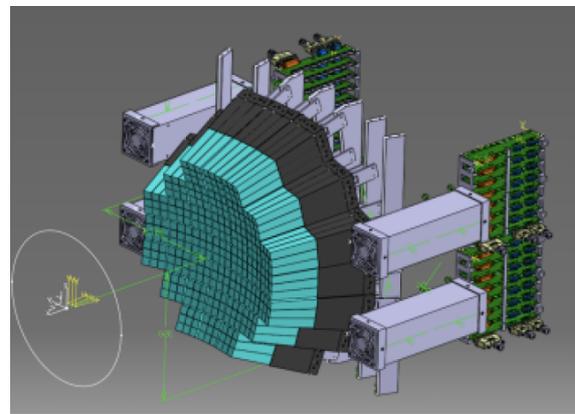


Figura 2.10: *Immagine di una barra del TOF-Wall*

l'identificazione della carica dei frammenti. L'ultima sezione è composta da 55 film ad emulsione intervallati da strati di materiali ad alta densità. Questa serve alla misura del momento dei frammenti. In figura 2.13 è mostrato il rivelatore.



(a)



(b)

Figura 2.11: (a) *Immagine del calorimetro di FOOT* e (b) *schema della geometria finale*

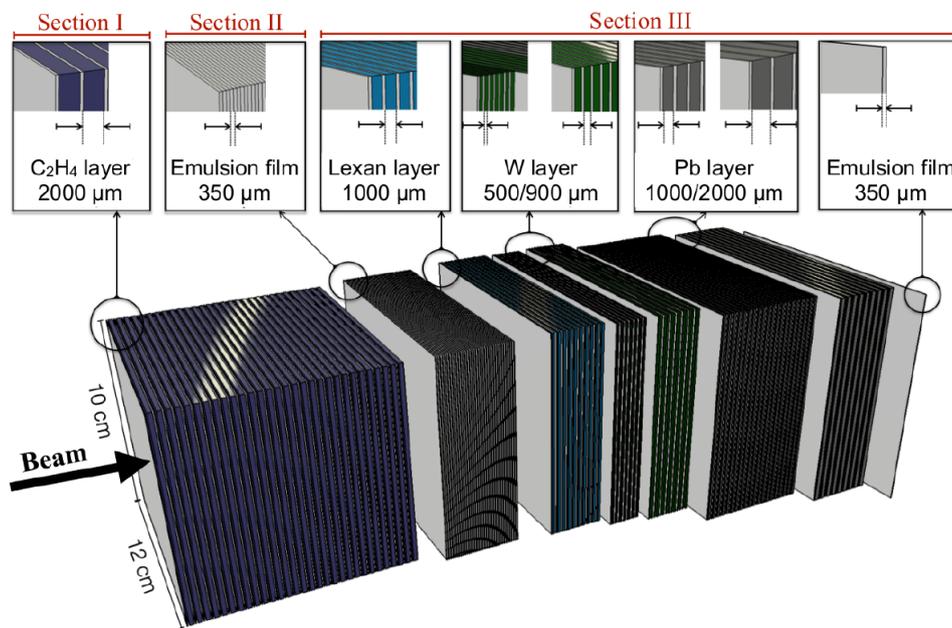


Figura 2.12: *Rappresentazione schematica dell'Emulsion Cloud Chamber.*

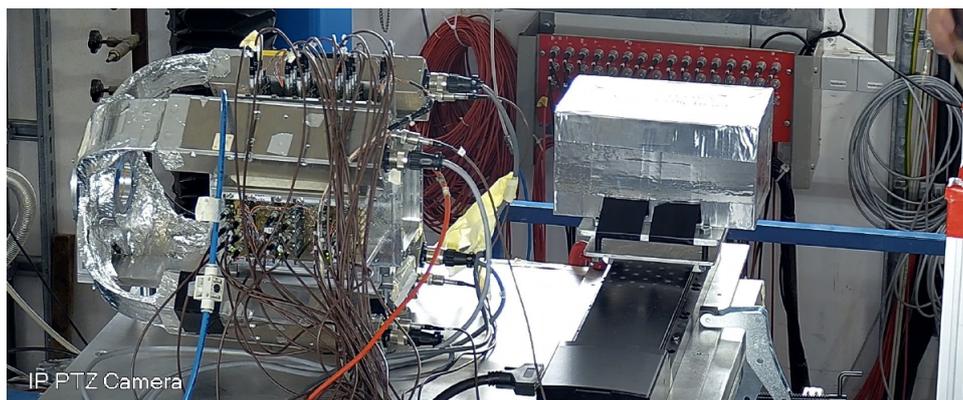


Figura 2.13: *Immagine dell'Emulsion Cloud Chamber.*

Capitolo 3

FLASH Therapy

Un approccio innovativo

La radioterapia è una delle tecniche terapeutiche principali usate nella lotta contro i tumori, impiegata nel trattamento del 50% dei pazienti negli stati sviluppati di tutto il mondo. Trattamento inoltre a basso costo in quanto impiega solo il 5% dei costi totali investiti contro il cancro. [18]

Abbiamo visto come il vantaggio principale nell'utilizzo dell'adroterapia, invece, consista nel diverso profilo di rilascio della dose in funzione alla profondità, il che la rende una delle terapie potenzialmente più promettenti nonostante manchino ancora studi ulteriori riguardo l'impatto delle varie reazioni nucleari che possono verificarsi sul profilo del fascio terapeutico.

Recentemente una nuova procedura di trattamento inizia ad attirare sempre maggiore attenzione. Si tratta della *Flash Therapy* che consiste nell'irraggiare il tessuto con dosi altissime e in un brevissimo lasso di tempo, ovvero ad un Dose Rate molto elevato. Per *Dose Rate* intendiamo la dose fornita per unità di tempo misurata in Grey per secondo. I primi test sembrano mostrare una capacità notevolmente incrementata nel salvaguardare i tessuti sani rispetto alla radioterapia e adroterapia convenzionale, mantenendo, allo stesso tempo, la medesima efficacia contro i tumori.

Nei prossimi paragrafi sono mostrati i principali risultati negli esperimenti che hanno visto l'impiego della Flash Therapy, le ipotesi più accreditate riguardo il meccanismo alla base di questo trattamento innovativo e le future prospettive di applicazione [19].

3.1 Oxygen effect e Oxygen Enhancement Ratio

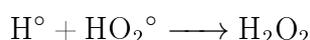
L'*Oxygen Effect* è un parametro importante nella terapia delle radiazioni. La quantità di ossigeno infatti influenza la risposta biologica del tessuto a seguito di irraggiamento. Questa dipende dal tipo di radiazione usata.

Abbiamo già visto nella sezione 1.4 che per radiolisi dell'acqua si possono formare i

radicali liberi H° e HO° . La presenza di ossigeno amplifica l'azione dei radicali liberi che formano così, attraverso diverse reazioni, il radicale idroperossido HO_2° . Ad esempio si può avere:



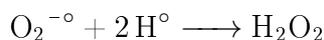
e a sua volta il radicale HO_2° può interagire con un altro radicale idrogeno formando una molecola di perossido di idrogeno,



che è dannosa per la cellula. Un'altra reazione che può avvenire, che porta all'acqua ossigenata in cui è sempre coinvolta una molecola di ossigeno, è la seguente. Partendo dalla cattura elettronica, abbiamo la formazione di un radicale superossido,



il quale viene trasformato in acqua ossigenata attraverso:



L'*Oxygen Enhancement Ratio* (OER) è una misura dell'influenza dell'Oxygen Effect. L'OER viene definito come il rapporto tra la dose di una certa radiazione che deve essere fornita in condizioni di ipossia (carezza di ossigeno) e la dose della stessa radiazione fornita in condizioni aerobiche (normale concentrazione di ossigeno) per ottenere lo stesso effetto biologico:

$$OER = \frac{D_{ipossia}}{D_{normale\ ossigenazione}} \quad (3.1)$$

L'OER varia con il LET, infatti diminuisce all'aumentare del LET e si avvicina all'unità per valori di $LET \approx 157 \text{ keV}/\mu\text{m}$ (vedi fig. 3.1). Questo significa che il livello di ossigenazione ha poca o addirittura nessuna influenza sulla sopravvivenza cellulare in caso di radiazione ad alto LET (particelle alpha, neutroni, particelle cariche pesanti...). Si può giustificare tenendo presente che per le radiazioni ad alto LET i danni inflitti al DNA sono principalmente danni diretti, indipendenti dalla concentrazione di ossigeno.

Come si vede dalla figura, le radiazioni a basso LET sono ben tre volte più efficaci in presenza di ossigeno il che rende le radiazioni ad alto LET maggiormente affidabili quando si tratta di controllare tumori che si trovano in condizioni di ipossia.

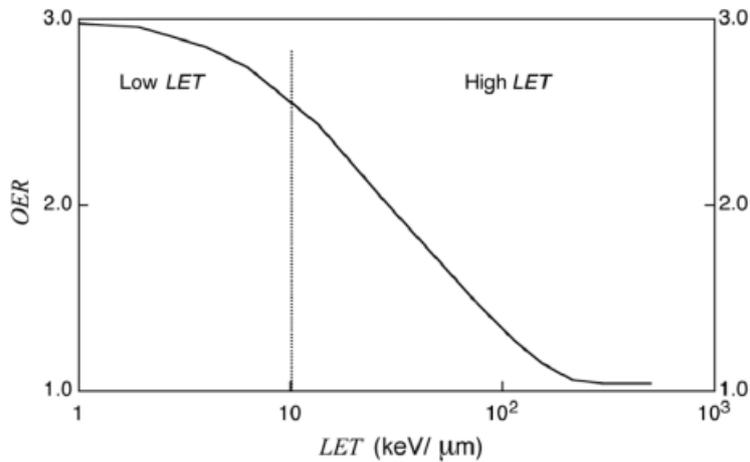


Figura 3.1: Andamento dell'OER in funzione del LET da [20]

3.2 Flash Radiotherapy

I danni che la radiazione porta agli organi e ai tessuti a rischio che circondano il tumore sono il limite principale alla dose che può essere fornita, il che rende le tecniche volte a ridurre questi danni particolarmente significative e rilevanti nell'ambito della radioterapia.

Le strutture correnti di radioterapia sono programmate per fornire trattamenti ad un dose rate di 0.1-0.4 Gy/s in frazioni di 2 Gy giornaliere.

La *Flash Radiotherapy* (Flash-RT) è una nuova tecnica di radioterapia che sfrutta invece impulsi singoli con un dose rate molto elevato (≥ 40 Gy/s). Confrontato con il dose rate dell'irradiazione convenzionale, l'irradiazione Flash è 400 volte più rapida. Diversi studi ed esperimenti hanno mostrato come la Flash-RT abbia la capacità di preservare maggiormente i tessuti sani, senza diminuire l'efficacia antitumorale. Un ulteriore vantaggio può risiedere inoltre nei tempi ridotti del trattamento che consentirebbero in linea teorica di fornire il servizio a più pazienti.

3.2.1 La storia della Flash-RT

Il Flash effect, come veniva definito fino al 2014, fu riportato per la prima volta nel 1959 da Dewey e Boag. I due impiegarono raggi X con dose rate molto elevato per irradiare un batterio, *Serratia marcescens* [21]. Questo studio mostrò come l'irradiazione con dose rate elevato protegga maggiormente il batterio rispetto all'irradiazione con dose rate convenzionale.

Simili risultati furono ottenuti in studi su cellule mammifere. Town riportò che quando

le cellule mammiere ricevevano un'irraggiamento con dose fino a 1000 rad¹ con ultra-high dose-rate (UHDR) di 3.5×10^9 rad/s avevano un tasso di sopravvivenza maggiore se veniva effettuato un unico impulso rispetto a due [22]. Berry et al. mostrarono risultati analoghi su cellule di criceto e cellule HeLa usando irradiazione UHDR (1,000 rads per un impulso di 15 ns) [23].

Negli anni seguenti furono effettuati vari test sia su cellule *in vitro* sia *in vivo*, su animali come topi, gatti etc. I principali risultati sono riportati in [24] [25]. Tra questi citiamo in particolare l'esperimento di Vincent Favaudon e colleghi che nel 2014 testarono gli effetti della Flash-RT, di cui coniarono il nome, su un topo. Riconstrarono una migliore conservazione dei tessuti sani e mantenendo un'eguale repressione della crescita tumorale della radioterapia convenzionale [26].

Un altro importantissimo risultato si ottenne quando nel 2019 fu usata la Flash-RT sul primo paziente umano. Si trattava di un 75enne con un linfoma cutaneo multiresistente disseminato su tutta la pelle. Il tumore era stato precedentemente trattato con la radioterapia convenzionale con scarsi risultati. Il trattamento Flash si rivelò invece particolarmente efficace (dose di 15 Gy in 90 ms).[27] con pochissimi effetti collaterali rispetto alla terapia convenzionale.

3.2.2 Il meccanismo della Flash-RT

In questa sezione vengono illustrate le principali ipotesi sul meccanismo alla base della Flash-RT. Le tre ipotesi più accreditate sono le seguenti:

1. Transient Oxygen Depletion
2. Differente capacità delle cellule di detossificazione
3. Auto-annichilazione dei radicali attraverso ricombinazione bimolecolare

Ognuna di queste verrà analizzata in seguito. Bisogna però precisare che queste sono solo ipotesi e non si ha ancora la certezza su quali siano i processi che effettivamente si verificano e che forniscono alla Flash-RT le sue caratteristiche peculiari che la contraddistinguono.

Transient Oxygen Depletion

Il modello di deplezione transitoria di ossigeno (TOD) è una delle ipotesi più discusse per spiegare l'effetto protettivo osservato nei tessuti normali durante la radioterapia con dose-rate ultra-elevati. Secondo il modello TOD, l'irradiazione Flash consuma rapidamente l'ossigeno nei tessuti irradiati, riducendo la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), come ad esempio l'acqua ossigenata, e quindi il danno ossidativo ai tessuti sani.

¹Il *rad* (radiation absorbed dose) equivale a 1 rad = 0.01 Gy

Studi hanno dimostrato che l'irradiazione a tassi di dose elevati può causare una rapida deplezione dell'ossigeno nel tessuto. Ad esempio Spitz et al. [28] hanno stimato che una dose di 10 Gy può ridurre la concentrazione di ossigeno di circa $25 \mu\text{M}$, abbastanza da ridurre significativamente la concentrazione di ossigeno disponibile per la formazione di ROS dannose. Questa riduzione di ROS sarebbe il motivo per cui i tessuti mostrano maggiore resistenza alle radiazioni in quanto limitano i danni di tipo indiretto (vedi sez. 3.1). Anche D. L. Dewey e J. W. Boag nel loro articolo avevano sostenuto quest'ipotesi nello studio della Flash-RT su batteri [21].

Non tutti i risultati sono però in accordo con questa teoria. Misurazioni dirette dell'ossigeno durante l'irradiazione hanno messo in discussione l'idea che l'ossigeno venga ridotto a livelli critici sufficienti a spiegare l'effetto Flash. Cao et al. [29] hanno misurato l'ossigeno durante l'irradiazione con Flash-RT e non hanno riscontrato una riduzione dell'ossigeno a livelli ipossici che potrebbero spiegare la protezione dei tessuti normali (si veda anche [30]). Altri studi hanno dimostrato che l'ossigeno nei tessuti normali è generalmente troppo alto per essere significativamente consumato alle dosi utilizzate [31]. Inoltre, il tasso di rigenerazione dell'ossigeno tramite diffusione dai capillari, potrebbe essere sufficiente per mantenere livelli di ossigeno che permettono comunque una significativa produzione di ROS. Prax e Kapp hanno utilizzato un tasso di consumo di ossigeno di $0.75 \mu\text{M}/\text{Gy}$ per mostrare che, in un ambiente con una concentrazione iniziale di ossigeno di $8.9 \mu\text{M}$, una dose di 10 Gy potrebbe ridurre la radiosensibilità delle cellule del 30%, però nessun effetto si dovrebbe registrare per la concentrazione di ossigeno che effettivamente è presente nei tessuti sani ($150 \mu\text{M}$ per sangue arterioso e $40 \mu\text{M}$ per il sangue nelle vene) [32].

Il modello TOD rappresenta un tentativo valido di spiegare l'effetto Flash, ma non riesce a fornire una spiegazione completa e soddisfacente per tutte le osservazioni fatte in contesti preclinici e clinici. Mentre la deplezione transitoria di ossigeno può contribuire alla protezione dei tessuti normali, è probabile che altri fattori, come le differenze intrinseche nella biologia delle cellule normali e tumorali, giochino un ruolo altrettanto importante. Gli studi sperimentali continuano a esplorare questi meccanismi per chiarire il contributo relativo della deplezione di ossigeno e di altri processi biochimici alla base dell'effetto Flash.

Differente capacità delle cellule di detossificazione

La capacità intrinseca delle cellule di detossificare le ROS o riparare i danni potrebbe essere più importante della semplice deplezione di ossigeno. Alcuni ricercatori suggeriscono che la protezione dei tessuti normali potrebbe derivare dall'efficienza superiore delle cellule sane rispetto alle cellule tumorali nel gestire il danno ossidativo.

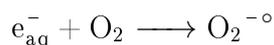
Una delle principali differenze tra tessuti sani e tumorali riguarda la capacità di questi ultimi di eliminare o detossificare le specie reattive dell'ossigeno (ROS). I tessuti tumorali tendono a presentare livelli più alti di ferro labile (Fe^{2+}) rispetto ai tessuti normali, che possono amplificare le reazioni dannose delle ROS. Spitz et al. [28] hanno stimato che, nei tessuti tumorali, il pool di ferro labile potrebbe essere 2-4 volte superiore rispetto ai tessuti sani. Questo aumento del ferro labile potrebbe intensificare le reazioni a catena radicaliche all'interno dei tessuti tumorali, portando a un maggiore danno ossidativo, come la formazione di idroperossidi organici.

In sintesi, la capacità di rigenerazione dell'ossigeno e la differente concentrazione di ferro labile tra tessuti sani e tumorali sono due fattori chiave che contribuiscono alla diversa risposta alla radioterapia, con i tessuti tumorali che risultano essere più vulnerabili al danno ossidativo.

Auto-annichilazione dei radicali attraverso ricombinazione bimolecolare

L'auto-annichilazione dei radicali è un processo attraverso il quale i radicali liberi, formati in seguito alla radiolisi dell'acqua e ad altre interazioni, si neutralizzano reciprocamente, riducendo la concentrazione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) disponibili per causare danno cellulare.

Durante la radiolisi dell'acqua, la radiazione interagisce con le molecole d'acqua per formare radicali liberi, tra cui l'elettrone acquoso (e_{aq}^-), il radicale idrossile (OH°) e il radicale idrogeno (H°) come abbiamo già visto nella sezione 3.1. Questi radicali possono reagire tra loro o con altre molecole presenti, come l'ossigeno, formando specie reattive come il superossido ($\text{O}_2^{\circ-}$) e il perossido di idrogeno (H_2O_2):



L'auto-annichilazione dei radicali si verifica quando due radicali si combinano per formare una specie meno reattiva o addirittura innocua salvaguardando le cellule. Spitz et al. [28] hanno calcolato che una dose di 10 Gy potrebbe consumare circa $25 \mu\text{M}$ di ossigeno nei tessuti tumorali a causa delle reazioni dei radicali con l'ossigeno, portando alla formazione di superossido e perossido di idrogeno. Questi prodotti possono poi reagire tra loro o con altre specie radicaliche, portando all'auto-annichilazione dei radicali e riducendo la quantità di ROS disponibili per danneggiare le cellule.

Rilevante è anche il lavoro di Ankang Hu e colleghi i quali considerano anche l'effetto degli antiossidanti presenti nelle cellule. Il documento propone che i fasci di radiazioni a dose-rate elevato del trattamento Flash generino una concentrazione transitoria elevata di radicali perossilici. Questa alta concentrazione porta a un'elevata frazione di ricombinazione dei radicali, riducendo di conseguenza il danno ossidativo ai tessuti normali. Gli antiossidanti, essendo presenti in maggiori quantità nelle cellule tumorali rispetto a

quelle normali, competono con i radicali perossilici, riducendo la frazione di ricombinazione radicalica. Questo potrebbe spiegare perché l'effetto protettivo del Flash è meno pronunciato nei tumori rispetto ai tessuti sani.

In conclusione, l'auto-annichilazione dei radicali rappresenta un meccanismo potenzialmente significativo nella spiegazione dell'effetto Flash, contribuendo alla riduzione del danno ai tessuti sani, ma la sua efficacia potrebbe dipendere da una serie di fattori, tra cui la concentrazione di ossigeno e la capacità antiossidante dei tessuti stessi [33].

3.3 Flash Particle therapy

Dopo aver analizzato le principali caratteristiche della Flash Therapy sfruttando fotoni, elettroni e protoni, viene normale domandarsi se la terapia Flash possa essere adoperata anche per ioni pesanti come il carbonio.

Nel primo capitolo abbiamo studiato le proprietà dell'adroterapia. Abbiamo visto come questa terapia si distingue dalle altre per il particolare profilo di dose rilasciato con la profondità, il che la rende capace di ridurre significativamente i danni ai tessuti sani. Come già largamente mostrato servono maggiori studi per affinare al meglio questa tecnica ma i vantaggi da un punto di vista teorico sono promettenti.

Poter sfruttare l'irraggiamento dei tessuti con fasci di ioni pesanti e con UHDR potrebbe portare dei vantaggi ancora superiori nel salvaguardare i tessuti sani. Si stanno svolgendo studi e ricerche per capire se questa tecnica possa essere vantaggiosa ma ancora non si hanno risultati certi. Certi studi sostengono che la terapia Flash con ioni pesanti possa avere grandi potenzialità. Lo studio riportato in [34] mostra come i risultati teorici ottenuti grazie a simulazioni Monte-Carlo suggeriscano che la radioterapia Flash con ioni di carbonio potrebbe migliorare il rapporto terapeutico grazie all'ulteriore generazione di ossigeno nella regione del picco di Bragg (ovvero nella regione ad alto LET). Questo potrebbe aumentare la tossicità ai tumori e migliorare l'efficacia del trattamento, riducendo nel contempo i danni ai tessuti sani.

Comunque comprendere se l'effetto degli ioni pesanti con terapia Flash possa portare vantaggi o meno è difficile in quanto non sono ancora noti i meccanismi alla base della Flash-RT e sicuramente serviranno numerosi altri studi e ricerche per ottenere risposte [35].

3.4 Tecnologie per la Flash Therapy

Nel seguente paragrafo sono analizzate le principali sfide tecniche che vengono poste dalla Flash Therapy. I dose-rate elevati che vengono impiegati, infatti, rappresentano dei veri e propri limiti per le macchine che vengono impiegate attualmente per la radioterapia convenzionale. Risulta quindi necessario migliorare queste macchine. Bisognerà essere

in grado sia di avere migliori dosimetri per il monitoraggio della dose fornita sia migliori acceleratori per essere in grado di raggiungere le energie necessarie alla Flash-RT.

3.4.1 Monitoraggio del fascio

La dosimetria per la radioterapia Flash con fasci a tassi di dose ultra-alti (UHDR) rappresenta una sfida significativa. Gli strumenti di rilevazione attuali, come le camere a ionizzazione e i dosimetri a stato solido, tendono a saturarsi a tassi di dose così elevati. Le camere a ionizzazione sono ampiamente utilizzate in dosimetria clinica per la loro accuratezza e affidabilità nella misurazione delle dosi di radiazione in un'ampia gamma di condizioni. Sono ideali per la misurazione di tassi di dose relativamente bassi e per applicazioni in cui è richiesta un'alta precisione. Una camera a ionizzazione è costituita da un volume di gas (solitamente aria) racchiuso tra due elettrodi. Quando le radiazioni ionizzanti attraversano il gas, ionizzano le molecole al suo interno, creando coppie di ioni (elettroni e ioni positivi). Applicando un campo elettrico tra gli elettrodi, gli ioni vengono raccolti, generando una corrente elettrica. Questa corrente è proporzionale al numero di ioni prodotti e, quindi, alla quantità di radiazione assorbita dal gas. Tra i vantaggi di queste camere a ionizzazione abbiamo un'elevata accuratezza e linearità su un ampio intervallo di tassi di dose, inoltre presentano una risposta stabile e prevedibile nel tempo. D'altra parte, però, possono saturarsi a tassi di dose molto elevati, come quelli utilizzati nella radioterapia Flash, dove la corrente prodotta dagli ioni può diventare troppo alta per essere accuratamente misurata.

I rilevatori a stato solido utilizzano materiali semiconduttori, come il silicio o il germanio, per rilevare le radiazioni. Quando le particelle ionizzanti colpiscono il materiale, producono coppie elettrone-lacuna, analogamente agli ioni creati nelle camere a ionizzazione. Il campo elettrico applicato attraverso il semiconduttore raccoglie queste coppie, generando una corrente che è proporzionale alla radiazione assorbita. Sono particolarmente utili in situazioni in cui è necessaria una risposta rapida o in cui lo spazio è limitato. A differenza delle camere a ionizzazione, i rilevatori a stato solido possono funzionare efficacemente anche a tassi di dose più elevati, rendendoli utili in applicazioni come la radioterapia Flash. Nonostante ciò possono essere soggetti a variazioni di sensibilità nel tempo e necessitano di una calibrazione frequente e in più presentano anche loro una risposta non lineare a dosi molto elevate, anche se meno pronunciata rispetto alle camere a ionizzazione. Ad esempio, i rilevatori come le camere di ionizzazione mostrano una risposta non lineare quando esposti a tassi di dose che superano i 10^6 Gy/s, richiedendo complessi fattori di correzione per ottenere misurazioni accurate. A causa di questi effetti di saturazione, si rende necessario lo sviluppo di nuovi strumenti di rilevazione e l'ottimizzazione di quelli esistenti per gestire queste condizioni estreme. In particolare, i principali requisiti aggiuntivi per un rivelatore di monitoraggio del fascio rispetto a quelli utilizzati per la dosimetria di riferimento sono: (i) alta risoluzione spaziale per le

misurazioni della planarità e simmetria del fascio; (ii) alta risoluzione temporale, poiché questi rivelatori forniscono tipicamente il segnale di feedback al sistema di controllo dell'acceleratore per l'arresto del fascio; (iii) alto livello di trasparenza al fascio, poiché i monitor devono perturbare il trasporto del fascio il meno possibile; (iv) ampia gamma dinamica di risposta, come richiesto dai moderni regimi di trattamento con campi complessi; (v) ingombro ridotto, poiché sono tipicamente installati all'uscita del sistema di accelerazione; (vi) una grande area per coprire l'intera sezione trasversale del fascio, che, a seconda dei sistemi di accelerazione e di somministrazione del fascio, può variare sensibilmente tra pochi centimetri e diversi centimetri; (vii) resistenza alle radiazioni, poiché i rivelatori sono una componente permanente e integrale del sistema di somministrazione e sono sempre esposti alle radiazioni [36].

Un punto di partenza fondamentale riguarda il rinnovamento delle *camere a ionizzazione* tradizionali. Sono state sviluppate versioni modificate di queste camere, caratterizzate da design che riducono la ricombinazione degli ioni e migliorano la capacità di gestire tassi di dose estremamente elevati. Questi miglioramenti includono la riduzione del volume del gas e l'ottimizzazione dei sistemi di raccolta della carica, il che ha permesso a queste camere di continuare a essere utili anche in ambienti di irradiazione intensiva [37][38][39].

Parallelamente, i *rilevatori a stato solido* hanno subito un'evoluzione per adattarsi alle nuove esigenze della Flash-RT. Con lo sviluppo di rilevatori a semiconduttore avanzati, come quelli basati su materiali a banda larga come il carburo di silicio (SiC) e il diamante sintetico, è stata notevolmente migliorata la capacità di questi dispositivi di misurare accuratamente le dosi anche a tassi elevati, senza incorrere in problemi di saturazione e mantenendo una risposta temporale molto rapida [40].

Una soluzione storicamente affidabile per la dosimetria è rappresentata dai *dosimetri di Fricke*. Questi dispositivi sfruttano l'ossidazione degli ioni di ferro (Fe^{2+}), che cambia stato in risposta all'irradiazione, permettendo così di misurare con precisione la dose assorbita. Adattati per l'uso in ambienti UHDR, i dosimetri di Fricke continuano a offrire una precisione eccezionale, specialmente grazie a tecniche di lettura migliorate e all'uso di rilevatori ottici avanzati che possono catturare cambiamenti rapidi nella concentrazione ionica, un aspetto cruciale in Flash-RT [41][42][43]. In aggiunta ai dosimetri di Fricke, i *dosimetri all'alanina* sono noti per la loro stabilità e precisione nel misurare alte dosi di radiazione, sfruttando l'aminoacido alanina che, quando irradiato, produce radicali liberi stabili. Questi radicali possono essere quantificati usando la spettroscopia di risonanza paramagnetica elettronica (EPR), una tecnica che consente di determinare la dose assorbita con precisione rilevando i cambiamenti negli spin degli elettroni. I dosimetri all'alanina hanno il vantaggio di essere resistenti agli effetti di saturazione, il che li rende adatti per misurazioni accurate anche in presenza di tassi di dose estremamente elevati. Tuttavia, una delle sfide associate all'uso di questi dosimetri è la necessità di strumenti

sofisticati per leggere i risultati, come spettrometri EPR, che non sono sempre disponibili in tutti i centri di trattamento. Nonostante ciò, i dosimetri all'alanina sono considerati un'opzione affidabile e consolidata per la dosimetria di riferimento in ambienti UHDR [44][45][46].

I *dosimetri a film*, noti per la loro alta risoluzione spaziale, sono stati anch'essi modificati per rispondere meglio ai tassi di dose elevati richiesti dalla Flash-RT. Questi dispositivi, costituiti da strati di materiale radiosensibile che scuriscono in proporzione alla dose ricevuta, sono stati migliorati per ridurre gli effetti di saturazione e per mantenere la linearità della risposta anche a dosi molto elevate. Si veda per approfondimenti ad esempio [47] e [48].

Una tecnologia particolarmente promettente per la dosimetria in Flash-RT è rappresentata dai *calorimetri*. Questi dispositivi misurano direttamente l'energia assorbita convertendola in calore, un metodo che risulta altamente preciso e non influenzato dalla saturazione di carica [49]. A causa della loro precisione intrinseca, i dosimetri calorimetrici sono considerati una delle soluzioni più affidabili per la dosimetria in ambienti UHDR, offrendo una misurazione diretta e indipendente delle dosi.

Infine, i *dosimetri ottici* e i *sistemi di rivelazione basati su fibre ottiche* stanno emergendo come strumenti fondamentali per il monitoraggio in tempo reale della dose in Flash-RT [36]. Questi sistemi utilizzano fibre ottiche e cristalli scintillanti che emettono luce in proporzione alla dose di radiazione ricevuta. Grazie alla loro risposta rapida e alla capacità di operare a tassi di dose elevati, questi dispositivi stanno diventando sempre più rilevanti per la radioterapia Flash, sebbene siano necessari ulteriori sviluppi per ottimizzarne l'accuratezza e la gestione delle alte dosi. Questi dispositivi possono fornire una soluzione più affidabile per misurare le dosi durante i trattamenti Flash.

3.4.2 Produzione del fascio

Parallelamente ai dosimetri è necessario anche sviluppare nuovi acceleratori per la generazione del fascio che deve rispettare criteri molto rigidi. Nella modalità Flash, ogni impulso può trasportare una dose significativamente superiore (oltre 1 Gy) rispetto alla modalità convenzionale (meno di 0,01 Gy per impulso) [50]. Questo richiede una precisione elevatissima nella gestione degli impulsi per garantire l'efficacia terapeutica senza superare i limiti di sicurezza inoltre la struttura temporale dei fasci è un elemento chiave per l'induzione dell'effetto Flash. Nei fasci elettronici Flash, ad esempio, il fascio è composto da pochi impulsi di microsecondi ciascuno, con un intervallo di decine di millisecondi tra gli impulsi. Per i fasci protonici, invece, la struttura temporale è più continua, ma richiede un controllo preciso della dose media somministrata. Accanto a queste richieste gli acceleratori dovranno essere accompagnati da strumenti per

la monitorizzazione in tempo reale e il controllo della dose che, come abbiamo visto in precedenza, sono in fase di sviluppo.

Linac

Gli *acceleratori lineari (Linac)* sono tra i sistemi più comuni per la radioterapia convenzionale, ma con opportune modifiche possono essere adattati per la terapia Flash. I Linac possono operare a tassi di dose media di circa 20 Gy/min, ma per la modalità Flash sono in grado di raggiungere tassi di dose superiori a 40 Gy/s, fino a 300 Gy/s (equivalenti a 2400-6000 Gy/min) [51]. E' bene evidenziare che sono presenti differenze costruttive tra Linac dedicati agli elettroni e quelli dedicati, invece, a protoni e ioni pesanti. Questa differenza sorge dalla diversa capacità dei protoni e ioni pesanti di guadagnare velocità. Infatti come si può vedere in figura 3.2 questi aumentano velocità più lentamente rispetto agli elettroni il che rende necessario modificare gli acceleratori [52].

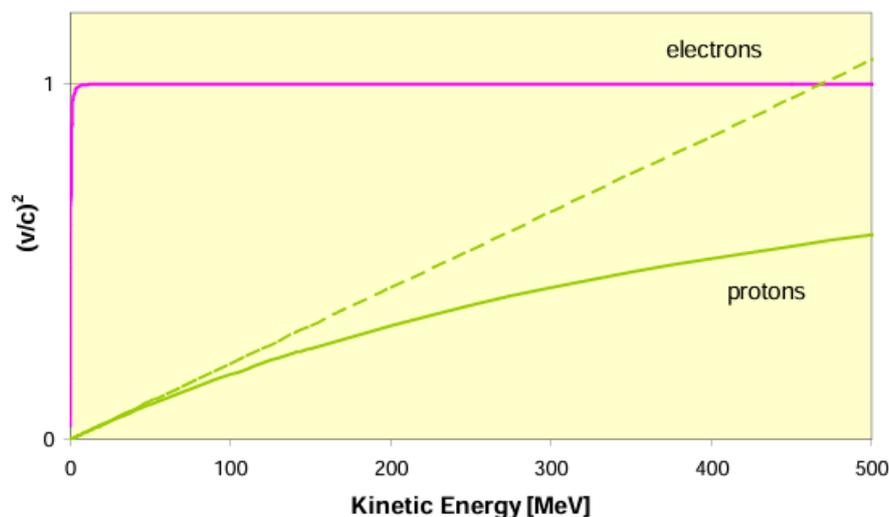


Figura 3.2: Velocità relativistica (al quadrato) di elettroni e protoni in funzione dell'energia cinetica (da [52])

Una delle prime modifiche essenziali ai Linac convenzionali è stata l'aumento della dose per impulso, come si diceva in precedenza. Questo incremento è stato possibile grazie a modifiche nelle cavità acceleratrici e nei sistemi di alimentazione, capaci di supportare correnti molto più elevate. Le cavità acceleratrici sono state ottimizzate per gestire questi fasci intensi, includendo tecnologie avanzate di raffreddamento per dissipare il calore generato. La frequenza di ripetizione degli impulsi è stata anch'essa aumentata significativamente, fino a raggiungere valori come 200 Hz, per ridurre il tempo di trattamento a meno di 100-500 millisecondi. Questo è cruciale per massimizzare l'effetto Flash, che

dipende dalla rapidità con cui viene somministrata la dose totale. Inoltre, il controllo della struttura temporale del fascio è stato ottimizzato: i Linac Flash operano con impulsi brevi di microsecondi, seguiti da intervalli di millisecondi, garantendo così che ogni impulso sia accuratamente cronometrato per ottenere l'effetto terapeutico desiderato.

Per quanto riguarda i fasci di elettroni, uno degli approcci chiave è stato l'aumento della corrente del fascio, che ha permesso di ottenere i tassi di dose necessari per la terapia Flash. Nei Linac, la corrente del fascio elettronico può essere aumentata senza un significativo aumento dell'energia, il che è vantaggioso per mantenere la penetrazione controllata dei fasci, limitando i danni ai tessuti circostanti. Citiamo a questo proposito l'azienda italiana Sordina IORT Technologies che ha trasformato il suo acceleratore lineare mobile per IORT, il NOVAC7, in una macchina di ricerca compatibile con UHDR.[53]

Altri acceleratori Linac sono stati costruiti appositamente per un'UHDR. Tra questi Kinetron, Oriatron eRT6, Mobetron, acceleratori VHEE. [50]

L'adattamento dei Linac per protoni e ioni pesanti nella terapia Flash rappresenta una sfida più complessa rispetto ai fasci di elettroni, a causa della maggiore energia richiesta e della necessità di mantenere la precisione della dose. I protoni richiedono un controllo più rigoroso della struttura temporale del fascio, dato che la dose per impulso deve essere somministrata in modo estremamente preciso per evitare sovradosaggi o sottodosaggi. Questo è particolarmente importante per i trattamenti di tumori profondi, dove la precisione millimetrica è essenziale. I Linac per protoni sono stati sviluppati da lungo tempo al CERN. Basandosi su questo sviluppo, la Advanced Oncotherapy plc (AVO), una società spin-off del CERN con sede nel Regno Unito, integra una serie di strutture Linac a onde stazionarie (SW) nel loro sistema LIGHT (Linac for Image Guided Hadron Therapy), fornendolo per la terapia con protoni (si veda a titolo di esempio [54] e [50]).

Ciclotroni

Questi acceleratori circolari, utilizzati principalmente per la produzione di protoni e ioni pesanti, possono essere adattati per fornire fasci UHDR necessari per la terapia Flash. In linea di principio, intensità di fascio relativamente alte (diversi mA) possono essere ottenute direttamente dalle sorgenti di ioni. Le sorgenti di ioni sono dispositivi che producono fasci di ioni necessari per l'accelerazione nei ciclotroni. In teoria, queste sorgenti possono produrre fasci con intensità elevate, misurate in milliampere (mA). Tuttavia, quando si passa alla fase di accelerazione, solo una parte di questo fascio viene effettivamente accelerata a causa delle limitazioni sulla larghezza di fase imposte dal sistema di radiofrequenza (RF). La "larghezza di fase" si riferisce al range di tempi in cui le particelle possono entrare nella fase di accelerazione per essere accelerate efficacemente. Nei ciclotroni, questa larghezza è limitata, il che significa che solo una parte delle particelle prodotte dalla sorgente di ioni riesce ad essere accelerata. Nei ciclotroni isocroni medici, le intensità massime del fascio, una volta accelerato e estratto, sono tipicamente

comprese tra 500 e 1000 nanoampere (nA). Questo valore è significativamente inferiore a quello prodotto inizialmente dalla sorgente di ioni.

Per ottenere intensità del fascio più elevate, si possono seguire due strategie principali: aumentare l'output della sorgente di ioni, infatti se si aumenta la produzione iniziale di particelle, più particelle avranno la possibilità di essere accelerate. L'ulteriore strategia consiste nel ridurre le perdite di fascio. Minimizzare queste perdite è cruciale per migliorare l'efficienza complessiva.

Molti gruppi di ricerca e aziende (si veda ad esempio [55]) che sviluppano ciclotroni stanno lavorando su queste problematiche, cercando di ridurre le perdite di fascio e aumentare le intensità, con l'obiettivo di ottenere fasci più potenti e utilizzabili per applicazioni mediche più efficaci in futuro.

Sincrociclotroni

Il sincrociclotrone è una versione modificata del ciclotrone, in cui la frequenza del campo elettrico è modulata in sincronia con l'aumento della massa relativistica delle particelle. Questo permette di accelerare particelle a energie più elevate rispetto al ciclotrone tradizionale. I sincrociclotroni possono raggiungere quindi energie più elevate, ma producono fasci pulsati piuttosto che continui. Questo comporta una sfida nell'adattamento alla Flash-RT, poiché la modulazione degli impulsi potrebbe non essere ottimale per gli effetti biologici desiderati. Sono utilizzati infatti principalmente in applicazioni dove sono necessarie energie più elevate rispetto a quelle ottenibili con i ciclotroni, ma con limitazioni per applicazioni cliniche Flash su bersagli di grandi dimensioni. Potrebbero essere usati in linea teorica per la terapia Flash solamente su bersagli di piccole dimensioni (meno di 0.03kg) [50].

Sincrotroni

I sincrotroni combinano un campo magnetico variabile e un campo elettrico sincronizzato con il movimento delle particelle. Il campo magnetico aumenta in sincronia con l'energia delle particelle, mantenendole su una traiettoria circolare di raggio costante. I sincrotroni possono accelerare particelle a energie molto elevate e possono generare sia fasci continui che pulsati. Tuttavia, sono sistemi molto complessi e costosi da costruire e mantenere. Questi sono le uniche macchine acceleratrici usate per la terapia con ioni pesanti.

La radiazione sincrotrone viene utilizzata per vari esperimenti in strutture dedicate, come l'ESRF in Francia e l'SLS in Svizzera. Recentemente, i primi esperimenti di Flash con fotoni sono stati eseguiti all'ESRF. In questi esperimenti, 10 Gy sono stati depositati nel cervello di un topo ($<1 \text{ cm}^3$) da raggi X sincrotroni di 102 keV [56]. Lo studio ha mostrato una minore tossicità cerebrale nelle irradiazioni Flash rispetto ai tassi di dose convenzionali, rendendo queste applicazioni di dose con raggi X sincrotroni molto inte-

ressanti per lo studio degli effetti Flash. Tuttavia, per applicazioni cliniche, le dimensioni dei fasci di raggi X attualmente disponibili con i sincrotroni non sono sufficienti.

In maniera analoga si stanno studiando gli effetti della radiazione di protoni accelerati con sincrotroni. I sincrotroni ricevono il loro fascio da una sorgente esterna, che può anche generare un fascio di altissima intensità. Tuttavia, il numero massimo di protoni iniettati nell'anello è limitato a 1-100 nC (a seconda della macchina), a causa degli effetti della carica spaziale. Per l'applicazione del fascio al paziente, sono tipicamente necessari 1-3 "spill"², inclusi tempi morti di diversi secondi. Pertanto, un minor numero di spill, abilitato da un maggiore riempimento dell'anello, ridurrebbe notevolmente il tempo di irradiazione. Diversi gruppi stanno investigando vari metodi per aumentare la capacità di riempimento dell'anello e ridurre gli effetti di defocalizzazione della carica spaziale ad alti riempimenti dell'anello. Questi metodi si basano su un'energia di iniezione più elevata e su un'estensione delle lunghezze dei bunch (pacchetti di particelle) nell'anello [57].

Un altro metodo per ridurre il tempo di irradiazione è aumentare la velocità di rampa dei magneti del sincrotrone [58][59]. Per l'uso clinico, i 30 nC richiesti per la dose di 2 Gy rappresentano attualmente il limite superiore della capacità di riempimento dell'anello. Tuttavia, se questo può essere raggiunto, il tasso di dose richiesto di 40 Gy/s è facilmente raggiungibile se l'estrazione viene effettuata in alcune centinaia di migliaia di giri, il che richiede meno di 100 ms. Pertanto, un sincrotrone può sicuramente essere utilizzato per esperimenti Flash e, in molti casi, si prevede che possa essere utilizzato anche per trattamenti clinici Flash.

Acceleratori Laser

Questi acceleratori rappresentano la frontiera più avanzata e sperimentale nella produzione di fasci UHDR. Gli acceleratori basati su laser possono generare fasci di elettroni e protoni con una precisione temporale estremamente elevata, rendendoli particolarmente promettenti per le applicazioni Flash. Tuttavia, sono ancora in una fase di sviluppo iniziale e richiedono ulteriori ricerche per essere utilizzati clinicamente. Le proprietà di coerenza della luce laser permettono di concentrare l'energia dei pulsanti laser in volumi molto piccoli. Con impulsi della durata di pochi femtosecondi e lunghezze di impulso di pochi micrometri, i fasci laser possono essere focalizzati su punti con raggi di pochi micrometri, contenendo così l'energia in una sfera di dimensioni molto ridotte. Quando il laser interagisce con un materiale target, come una pellicola sottile o un getto di gas, il materiale viene ionizzato e il movimento collettivo degli elettroni trasforma il campo elettrico trasversale del laser in un campo longitudinale accelerante con ampiezze di picco che possono superare il TV/m. Questo porta a campi acceleranti molto più intensi rispetto a quelli convenzionali, stimolando lo sviluppo di tecnologie basate su plasma

²Con il termine "spill" viene indicato il breve periodo durante il quale un fascio di particelle accelerato all'interno di un sincrotrone viene rilasciato e inviato verso un bersaglio

per acceleratori, come gli acceleratori basati su plasma laser (LPA) per radioterapia con fasci di elettroni ad alta energia (VHEE) o protoni (vedi figura 3.3).

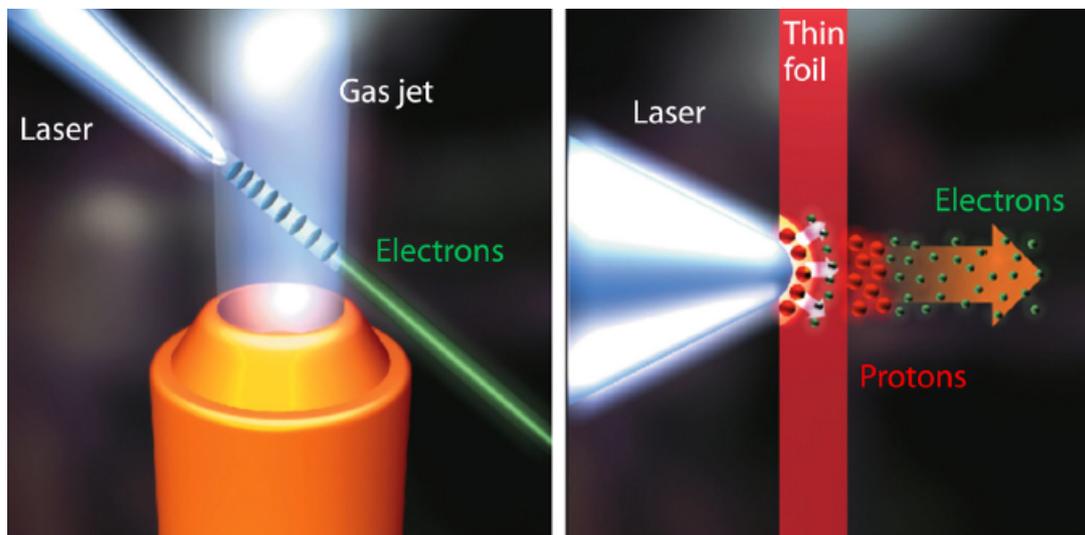


Figura 3.3: *Principio degli acceleratori laser-plasma (da [50]). Accelerazione degli elettroni in un target di gas lungo millimetri (a sinistra) e accelerazione dei protoni da pellicole spesse pochi micrometri (a destra). Il fascio laser (in colore bianco) che si propaga da sinistra a destra produce, dopo l'interazione con il target, fasci collimati di particelle energetiche.*

Questi fasci possono avere durate molto brevi (decine di femtosecondi per elettroni e pochi picosecondi per protoni), il che potrebbe contribuire a studi innovativi sugli effetti dell'UHDR sulle cellule, sebbene non sempre soddisfino i requisiti Flash. I fasci LPA possono produrre grandi dosi in un singolo impulso, permettendo studi su una vasta gamma di tassi di dose.

Nel 2002, è stato dimostrato un LPA capace di erogare un fascio VHEE a 200 MeV con campi elettrici da record. Successivamente, sono stati raggiunti progressi significativi, come fasci di elettroni quasi monoenergetici e fasci stabili con parametri regolabili. Questi sviluppi mostrano il potenziale degli LPA per applicazioni sociali e hanno stimolato ulteriori ricerche per applicazioni in RT [60].

Gli LPA hanno attirato interesse anche come alternativa ai ciclotroni medici grazie alla loro compattezza e riduzione dei costi. I protoni vengono accelerati in un campo elettrico molto elevato generato dall'espansione degli elettroni riscaldati dal laser. Con l'aumento della potenza laser, è stato possibile produrre fasci di protoni fino a 100 MeV, con una rapida evoluzione delle tecnologie di accelerazione dei protoni laser [50].

Esistono in più alcuni impianti ibridi che combinano LPA e acceleratori convenzionali

per ottenere fasci di protoni ad alta dose (si veda per un esempio [61]). L'LPA eroga fasci di protoni a alta dose e successivamente i protoni vengono accelerati ulteriormente in un acceleratore convenzionale.

Riassumendo possiamo affermare che le tecnologie laser attuali permettono di ottenere risultati significativi con fasci di elettroni e protoni ad alta energia, utili per studi Flash.

3.5 Flash Therapy in Italia

Studi sulla Flash Therapy si stanno svolgendo anche in Italia. Nel 2021 è nato a Pisa il centro di ricerca CPFR (Centro Pisano Flash Radiotherapy) grazie alla collaborazione tra Fondazione Pisa, Università di Pisa, AOUP (Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana), CNR (Consiglio Nazionale delle Ricerche) e INFN [62].

Nel 2022 è stato inaugurato il nuovo acceleratore lineare denominato Electron Flash che è destinato ad aprire grandi prospettive di cura contro i tumori. Lo strumento eroga fasci di elettroni ad altissimo rateo di dose in grado di innescare l'Effetto Flash. L'acceleratore è il primo in Italia e il terzo in Europa capace di erogare fasci con altissimi ratei di dose in maniera accurata, riproducibile e con un sistema di monitoraggio, ed è l'unico al mondo dotato di cannone a triodo³, caratteristica che permette l'esecuzione di esperimenti mai realizzati prima necessari alla piena comprensione del fenomeno e alla sua ottimizzazione per l'implementazione clinica [64].

³Il triodo è anch'esso un acceleratore di elettroni in miniatura che viene usato come amplificatore di deboli segnali elettrici, infatti può essere pensato come una sorgente di corrente regolata in tensione[63]

Conclusione

Come abbiamo visto l'adroterapia e la Flash therapy sono approcci promettenti che, sebbene necessitino di maggiori studi, mostrano notevoli potenzialità nel miglioramento delle tecniche terapeutiche.

L'adroterapia in futuro guadagnerà sempre maggiore spazio all'interno dei piani terapeutici grazie al particolare profilo di dose-profondità che fornisce una maggiore precisione rispetto alla radioterapia. In questo contesto abbiamo illustrato maggiormente nel dettaglio il progetto FOOT dell'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare e il contributo che questo sta portando nel fornire maggiori dati sulla sezione d'urto e sui processi di frammentazione nucleare la cui piena comprensione è fondamentale per un trattamento efficace.

Infine si è posta l'attenzione al trattamento Flash. Si sono osservati i progressi che questa metodologia ha realizzato nel corso della sua storia e anche i numerosi step già in fase attuativa che ad oggi mancano per la sua piena applicazione in ambito clinico. Abbiamo posto la nostra attenzione ai numerosi studi sulla Flash Therapy e abbiamo visto come questi siano contrastanti il più delle volte e non definitivi. In particolare necessitano studi volti alla piena comprensione dei fenomeni fisici alla base di questo trattamento. Sono state analizzate tre delle principali ipotesi che si pensa possano spiegare questa tecnica ovvero la Transient Oxygen Depletion, la differente capacità delle cellule di detossificazione e l'auto-annichilazione dei radicali attraverso la ricombinazione molecolare. Inoltre sono state illustrate le principali sfide tecnologiche per il monitoraggio e la creazione del fascio e le relative ricerche in ambito tecnologico per fornire gli strumenti adeguati all'applicazione clinica, come dosimetri all'avanguardia adattati ad elevati dose-rate e acceleratori in grado di generare fasci con questa intensità come ad esempio gli acceleratori laser. Per ultimo si è parlato del Centro Pisano per la Flash Raditherapy nato di recente con l'obiettivo di fornire ulteriori dati che si spera possano portare ad una maggiore comprensione di questa tecnica radioterapica.

In conclusione questo documento si è posto l'obiettivo di descrivere due trattamenti oncologici, adroterapia e Flash Therapy sia da un punto di vista della motivazione teorica che per quanto riguarda le tecnologie di monitoraggio e produzione dei fasci terapeutici, che si auspica possano rappresentare un notevole passo in avanti nelle cure contro i tumori.

Bibliografia

1. For Research on Cancer, I. A. *Cancer Today* https://gco.iarc.fr/today/en/dataviz/bars?types=0_1&mode=population&key=total&sort_by=value1&group_populations=0.
2. I.R.C.C.S, I. M. S. S. B. -. *Neoplasia attiva* <https://www.icsmaugeri.it/patologie/neoplasia-attiva>.
3. Cuttone, G. Dal laboratorio alla società: Le molteplici applicazioni della fisica fondamentale. *Asimmetrie* **35**. <https://www.asimmetrie.it/dal-laboratorio-alla-societa> (10.2023).
4. Retico, A. Guardarci dentro: Tecniche fisiche di imaging medico. *Asimmetrie* **35**. <https://www.asimmetrie.it/guardarci-dentro> (10.2023).
5. Giordanengo, S. Curare con le particelle: Verso terapie più efficaci e personalizzate. *Asimmetrie* **35**. <https://www.asimmetrie.it/curare-con-le-particelle> (10.2023).
6. Leroy, C. & Rancoita, P.-G. *Principles of Radiation Interaction in Matter and Detection* (World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., 2009).
7. Hirayama, H. Lecture Note on Photon interactions and Cross Sections. *KEK, High Energy Accelerator Research Organization, Oho, Tsukuba, Ibaraki, Japan* (Novembre 2000).
8. Leo, D. W. R. *Techniques for Nuclear and Particle Physics Experiments* (Springer, 1987).
9. Wilkens, J. J. Evaluation of Radiobiological Effects in Intensity Modulated Proton Therapy: New Strategies for Inverse Treatment Planning. https://archiv.ub.uni-heidelberg.de/volltextserver/4673/1/wilkens_diss.pdf (2004).
10. Serber, R. Nuclear Reactions at High Energies. *Phys. Rev.* **72**. <https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.72.1114> (dic. 1947).
11. Cary Zeitlin, C. L. T. The Role of Nuclear Fragmentation in Particle Therapy and Space Radiation Protection. *frontiers: Charged Particles in Oncology*. <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2016.00065/full> (29 Marzo 2016).
12. Jenny S. L. Ho Weili Ma, D. Y. L. M. & Benchimol, S. p53-Dependent Transcriptional Repression of c-myc Is Required for G1 Cell Cycle Arrest. *PubMed*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1190302/> (9.2005).
13. Cuffari, B. The Evolution of Radiotherapy. *News Medical life sciences*. <https://www.news-medical.net/health/The-Evolution-of-Radiotherapy.aspx> (2021).
14. Langendijk, C. G.-M. D.-D. G.-J. A. & Weber, D. C. Particle therapy in Europe. *Molecular Oncology*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32223048/> (2019).
15. Group, P. T. C.-O. *Particle therapy facilities in clinical operation-February 2024* <https://www.ptcog.site/index.php/facilities-in-operation-public>.
16. Giuseppe Battistoni, M. T. Measuring the Impact of Nuclear Interaction in Particle Therapy and in Radio Protection in Space: the FOOT Experiment. *Frontiers in Physics*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphy.2020.568242> (2021).
17. Et al., C.-A. R. Response of the Mimosa-28 pixel sensor to a wide range of ion species and energies. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168900221007920> (2021).
18. Et al., G. D. The role of radiotherapy in cancer treatment: estimating optimal utilization from a review of evidence-based clinical guidelines. *Cancer*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16080176/> (2006).
19. Baatout, S. *Radiobiology Textbook* (Springer, 2023).
20. Hendry., N. S. E. B. P. J. H. *Review of Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students* (Ervin B. Podgorsak, 2003).
21. D. L. DEWEY, J. W. B. Modification of the Oxygen Effect when Bacteria are given Large Pulses of Radiation. *Nature*. <https://www.nature.com/articles/1831450a0> (1959).
22. Town, C. D. Effect of High Dose Rates on Survival of Mammalian Cells. *Nature*. <https://www.nature.com/articles/215847a0> (1967).
23. Et al., R. J. B. Survival of mammalian cells exposed to X rays at ultra-high dose-rates. *British Journal of Radiology*. <https://academic.oup.com/bjr/article-abstract/42/494/102/7304657?redirectedFrom=fulltext&login=false> (1969).
24. Et al., E. S. Ultra-high dose rate electron beams and the FLASH effect: From preclinical evidence to a new radiotherapy paradigm. *Medical Physics*. <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mp.15442> (2022).

25. Et al., E. S. D. The current status of preclinical proton FLASH radiation and future directions. *Medical Physics*. <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mp.15276> (2021).
26. Et al., V. F. Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice. *Science Translational Medicine*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25031268/> (2014).
27. Et al., J. B. Treatment of a first patient with FLASH-radiotherapy. *Pubmed*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31303340/> (2019).
28. Et al., D. R. S. An integrated physico-chemical approach for explaining the differential impact of FLASH versus conventional dose rate irradiation on cancer and normal tissue responses. *Pubmed*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31010709/> (2019).
29. Et al., X. C. Quantification of Oxygen Depletion During FLASH Irradiation In Vitro and In Vivo. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33845146/> (2021).
30. Et al., D. B. May oxygen depletion explain the FLASH effect? A chemical track structure analysis. *Radiotherapy and Oncology*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34214612/> (2021).
31. Et al., J. J. Does FLASH deplete oxygen? Experimental evaluation for photons, protons, and carbon ions. *Medical Physics*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33948958/> (2021).
32. Guillem Prax, D. S. K. A computational model of radiolytic oxygen depletion during FLASH irradiation and its effect on the oxygen enhancement ratio. *Physics in Medicine and Biology*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31365907/> (2019).
33. Et al., A. H. Radical Recombination and Antioxidants: A Hypothesis on the FLASH Effect Mechanism. *International Journal of Radiation Biology*. <https://doi.org/10.1080/09553002.2022.2110307> (2022).
34. Et al., A. M. Z. Ultra-High Dose-Rate, Pulsed (FLASH) Radiotherapy with Carbon Ions: Generation of Early, Transient, Highly Oxygenated Conditions in the Tumor Environment. *Radiation Research*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7856087/> (2020).
35. Uli Andreas Weber Emanuele Scifoni, M. D. FLASH radiotherapy with carbon ion beams. *Medical Physics*. <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mp.15135> (2021).
36. Et al., F. R. Ultra-high dose rate dosimetry: Challenges and opportunities for FLASH radiation therapy. *Medical Physics*. <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/mp.15649> (2021).
37. Et al., W. Z. Characterization of a high-resolution 2D transmission ion chamber for independent validation of proton pencil beam scanning of conventional and FLASH dose delivery. *Medical Physics*. <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mp.14882> (2021).
38. Et al., W. T. Ultra-High Dose Rate (FLASH) Carbon Ion Irradiation: Dosimetry and First Cell Experiments. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*. [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(21\)03129-1/abstract](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(21)03129-1/abstract) (2022).
39. Simona Giordanengo, H. P. Dose detectors, sensors, and their applications. *Medical Physics*. <https://aapm.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mp.13089> (2018).
40. Et al., F. D. M. FLASH Radiotherapy With Electrons: Issues Related to the Production, Monitoring, and Dosimetric Characterization of the Beam. *Frontiers*. <https://www.frontiersin.org/journals/physics/articles/10.3389/fphy.2020.570697/full> (2020).
41. Et al., J. W. B. Chemical Dosimetry. *Reports of the International Commission on Radiation Units and Measurements*. https://journals.sagepub.com/doi/10.1093/jicru_os18.1.14 (1982).
42. Et al., K. S. Reactions of H₂O₃ in the Pulse-Irradiated Fe(II)-O₂ System. *The Journal of Chemical Physics*. <https://pubs.aip.org/aip/jcp/article-abstract/51/8/3159/534027/Reactions-of-H2O3-in-the-Pulse-Irradiated-Fe-II-O2?redirectedFrom=fulltext> (1969).
43. J. K. Thomas, E. J. H. The Radiolysis of Aqueous Solutions at High Intensities. *Radiation Research Society*. <https://www.jstor.org/stable/3571103> (1962).
44. M. F. Desrosiers J. M. Puhl, S. L. C. An Absorbed-Dose/Dose-Rate Dependence for the Alanine-EPR Dosimetry System and Its Implications in High-Dose Ionizing Radiation Metrology. *Journal of Research of the National Institute of Standards and Technology*. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4654067/> (2008).
45. M.F. Desrosiers, J. P. Absorbed-dose/dose-rate dependence studies for the alanine-EPR dosimetry system. *Radiation Physics and Chemistry*. <https://www.nist.gov/system/files/documents/2017/05/09/mfdpub94.pdf> (2009).
46. Et al., H. K. Response of alanine dosimeters at very high dose rate. *Applied Radiation and Isotopes*. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0969804396002813> (1997).
47. Et al., D. A. On the spectral characterization of radiochromic films irradiated with clinical proton beams. *Physics in Medicine and Biology*. <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6560/ab23cd/meta> (2019).

48. Arash Darafsheh Tianyu Zhao, R. K. Spectroscopic analysis of irradiated radiochromic EBT-XD films in proton and photon beams. *Physics in Medicine and Biology*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32619997/> (2020).
49. Et al., M. M. The challenge of ionisation chamber dosimetry in ultra-short pulsed high dose-rate Very High Energy Electron beams. *Scientific Reports*. <https://www.nature.com/articles/s41598-020-65819-y> (2020).
50. Et al., J. F. Ultra-high dose rate radiation production and delivery systems intended for FLASH. *Medical Physics*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35403262/> (2021).
51. Et al., P. L. Simulation and experimental validation of a prototype electron beam linear accelerator for pre-clinical studies. *Medical Physics*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31000086/> (2019).
52. Vretenar, M. Differences between electron and ion linacs. *CERN journal*. <https://cds.cern.ch/record/1005048/files/p179.pdf> (2006).
53. Et al., G. F. Transforming an IORT Linac Into a FLASH Research Machine: Procedure and Dosimetric Characterization. *Frontiers*. <https://www.frontiersin.org/journals/physics/articles/10.3389/fphy.2020.00374/full> (2020).
54. Et al., U. A. High frequency linacs for hadrontherapy. *Reviews of Accelerator Science and Technology*. https://www.researchgate.net/publication/304938309_High_frequency_linacs_for_hadrontherapy (2009).
55. Goddard, B. Introduction to Beam Transfer. *CERN journal*. <https://cds.cern.ch/record/2674117/files/661.pdf> (2017).
56. Et al., P. M.-G. X-rays can trigger the FLASH effect: Ultra-high dose-rate synchrotron light source prevents normal brain injury after whole brain irradiation in mice. *Radiotherapy and Oncology*. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30177374/> (2018).
57. Et al., K. H. The synchrotron and its related technology for ion beam therapy Author links open overlay panel. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168583X07009251> (2007).
58. Et al., D. T. Lattice design of a rapid cycling medical synchrotron for carbon/proton therapy. <https://www-linac.kek.jp/mirror/IPAC2011/papers/weps028.pdf> (2011).
59. Et al., E. F. The first magnetic field control (b-train) to optimize the duty cycle of a synchrotron in clinical operation. <https://accelconf.web.cern.ch/ipac2012/papers/thppd002.pdf> (2012).
60. Victor Malka, P. M. Principles of laser-plasma accelerators. *Comptes Rendus Physique*. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1631070509000437> (2009).
61. Et al., A. A. LhARA: The Laser-hybrid Accelerator for Radiobiological Applications. *Frontiers*. <https://www.frontiersin.org/journals/physics/articles/10.3389/fphy.2020.567738/full> (2020).
62. CISUP. *Centro Pisano Flash RadioTherapy* <https://cisup.unipi.it/electron-flash-therapy/>.
63. INFN. *Accelerator Details: RF Power Sources for the Linac* https://bamboo.pv.infn.it/maccacc/cd/Argomenti%20vari/Accelerator%20Details_%20Linac%20RF%20power%20sources.pdf.
64. News, I. S. *Tumori, nuovo acceleratore lineare dotato di cannone a triodo rivoluziona la cura. A Pisa il primo in Italia e unico al mondo* <https://www.insalutenews.it/in-salute/tumori-nuovo-acceleratore-lineare-dotato-di-cannone-a-triodo-rivoluziona-la-cura-a-pisa-il-primo-in-italia-e-unico-al-mondo/>.