

Dagli studi dell'interazione delle particelle con bersagli biologici all'adroterapia con neutroni

Paolo Colautti

Scuola Nazionale "Rivelatori ed Elettronica per Fisica delle Alte Energie,
Astrofisica, Applicazioni Spaziali e Fisica Medica"

INFN Laboratori Nazionali di Legnaro, 20-24 Aprile 2009

L'ULTIMA LEZIONE DI QUESTA SCUOLA

BNCT: boron neutron capture therapy

- Una terapia per uccidere in modo selettivo le cellule tumorali utilizzando i neutroni termici
- Un acceleratore unico al mondo per creare i neutroni termici necessari
- Rivelatori e ricerche all'avanguardia per utilizzare i neutroni in sicurezza

Oggi parleremo di radioterapia con neutroni, di come molti tumori oggi mortali potrebbero essere curati con successo, di come L'INFN, ed in particolare I Laboratori di Legnaro, intendano affrontare la sfida; presenteremo la BNCT ed il progetto per realizzarla qui a Legnaro utilizzando tecnologie all'avanguardia nel campo degli acceleratori di particelle. Ma parleremo anche di quanto sia difficile utilizzare I neutroni in medicina. Introdurremo I concetti di base su cui si sta lavorando per sviluppare rivelatori, conoscenze e modelli fisici che ci aiuteranno ad utilizzare I neutroni in sicurezza.

MELANOMA MALIGNO CUTANEO: METASTASI IN TRANSITO



Carlo R. Rossi, in "stato dell'arte
del progetto SPES-BNCT", LNL-INFN
11/10/2004

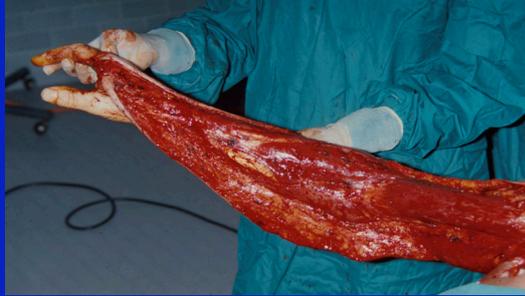


Ci sono dei tumori della pelle che sono particolarmente maligni.
Alcuni di essi sono inguaribili con le attuali tecniche terapeutiche

METASTATIC MELANOMA SURGERY AND LOCOREGIONAL TREATMENT

IN TRANSIT MTS SURGICAL EXCISION

Carlo R. Rossi, in "stato
dell'arte delprogetto SPES-
BNCT", LNL-INFN,
11/10/2004



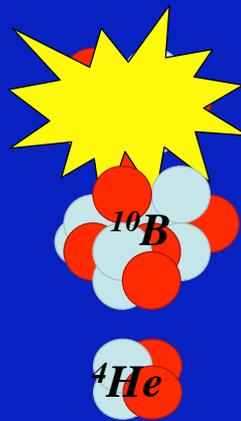
Malgrado si usino tecniche estremamente invasive, spesso non basta togliere I tumori visibili,

poichè invisibili cellule tumorali si diffondono dando origine a nuovi tumori.

Può la fisica nucleare contribuire a curare tale tremenda patologia?
Pare proprio di si, utilizzando I neutroni.

Ma come?

La cattura da parte di un nucleo di ^{10}B



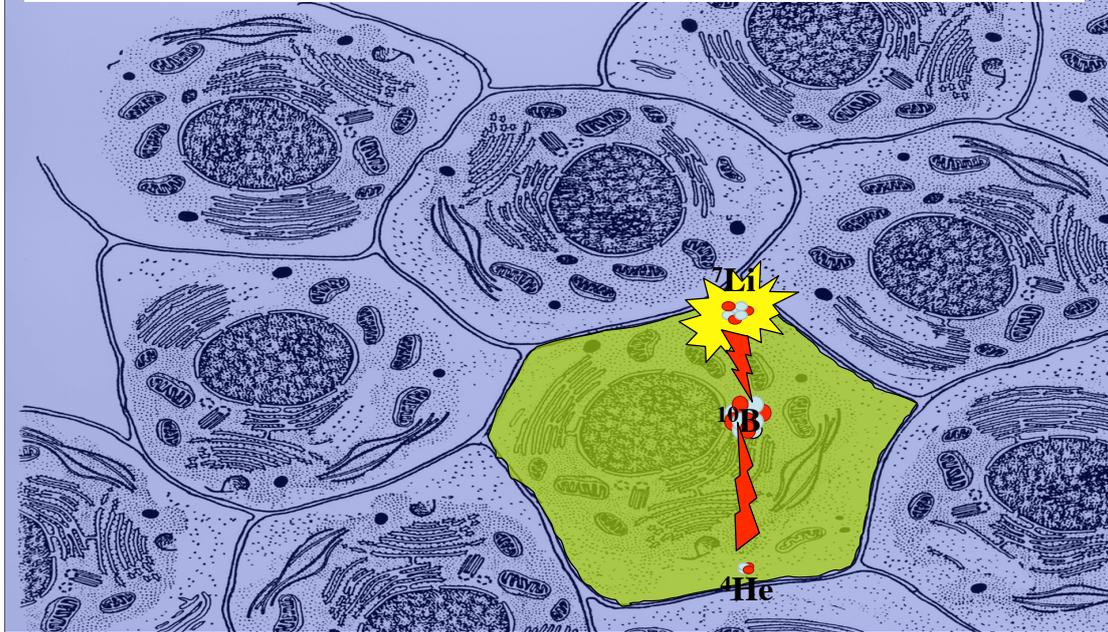
Utilizzando la grande sezione d'urto (3837 barn) di cattura del B-10!!!

Dopo aver catturato un neutrone esso si spezza in un nucleo di elio (1.47MeV) ed un di litio (0.84MeV).

Il nucleo di Litio qualche volta è eccitato (93.7% dei casi) qualche volta no (6.3% dei casi). Quando è eccitato decade subito emettendo un fotone di 0.48 MeV

La BNCT è una terapia cellulare

2.3 MeV vengono assorbiti dalla cellula, 0.5 se li porta via un fotone



La terapia CELLULARE è un mito dei medici. E' la terapia ideale per i tumori diffusi poichè è almeno potenzialmente in grado di uccidere solo le cellule malate e non quelle sane.

Se si riesce a trasportare un nucleo di B-10 dentro una cellula tumorale si può praticare una terapia cellulare, poichè l'alfa ha un range di circa $9\mu\text{m}$ ed il litio di circa $5\mu\text{m}$, una cellula ha un diametro di circa $10\mu\text{m}$, perciò tutta'energia cinetica dei due ioni viene spesa per ionizzare, e quindi distruggere, la cellula.

BNCT nel mondo

Stato dell'arte

- Circa **600 pazienti** trattati dal primo esperimento medico a Brookhaven del 1951; la metà nell'ultimo decennio.
- Gli ultimi risultati riportati nel 2008 su **182 pazienti** indicano che é una terapia di successo per:
 - **Tumori testa-collo ricorrenti**
 - **Glioblastoma ricorrente**
 - **Melanoma maligno della pelle e delle mucose.**

4 i centri reattoristici oggi attivi in BNCT, 4 di prossima apertura

Attuali elementi di debolezza:

Scarsa flessibilità operativa dei reattori oggi utilizzati
Grande incertezza nelle misure e nei protocolli dosimetrici
Caricamento non ancora ottimale di ^{10}B nelle cellule tumorali

E' dagli anni 50 che si cerca di utilizzare tale tecnica per curare i tumori, ma solo recentemente le tecniche sono migliorate fino a produrre significativi successi. Il più famoso è quello che si è avuto a Pavia grazie ai risultati di un lungo e meticoloso esperimento mirato a definire in modo quantitativo le procedure per concentrare il B-10 nelle cellule tumorali del fegato. Ad un paziente in punto di morte per un tumore diffuso al fegato è stato asportato il fegato, che quindi è stato irradiato con neutroni e poi ri-impiantato. Dopo poche settimane il paziente era completamente guarito.

Progetto LNL-INFN

Acceleratore RFQ - sorgente $p(5)+Be$ - microdosimetria - nuovi farmaci borati

- *Sorgente di neutroni non da reattore, ma da acceleratore*
- *Utilizzo di rivelatori microdosimetrici per abbattere le attuali incertezze dosimetriche*
- *Sviluppo di farmaci con attività combinata BNCT+PDT*

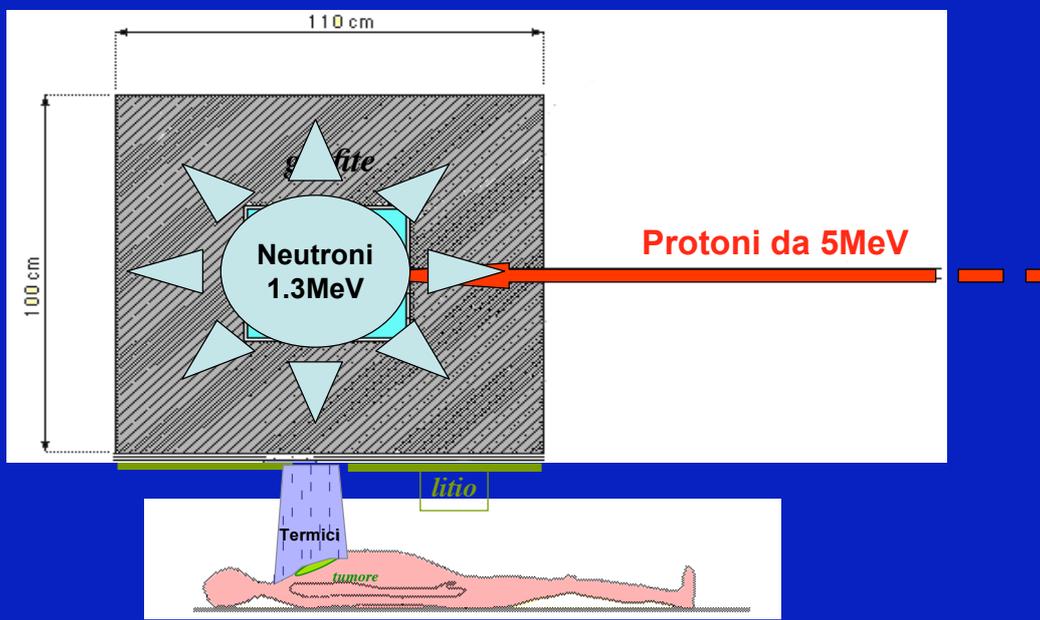
Elementi di forza

- *Progetto all'avanguardia, dà risposte operative realistiche agli attuali punti deboli della BNCT.*

ARRIVIAMO PER ULTIMI

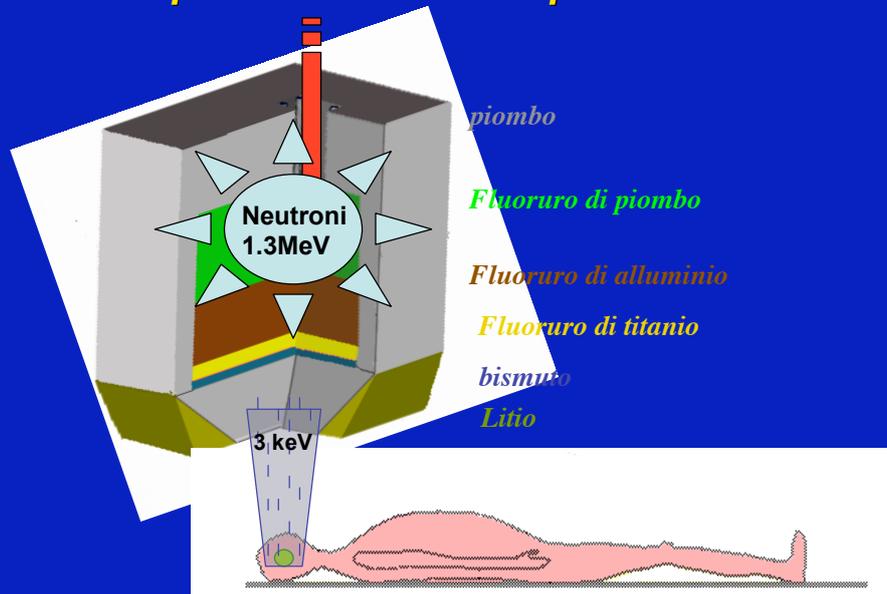
PERCIO' CON LE IDEE UN PO' PIU' CHIARE

Fermare completamente i neutroni veloci per trattare i tumori superficiali



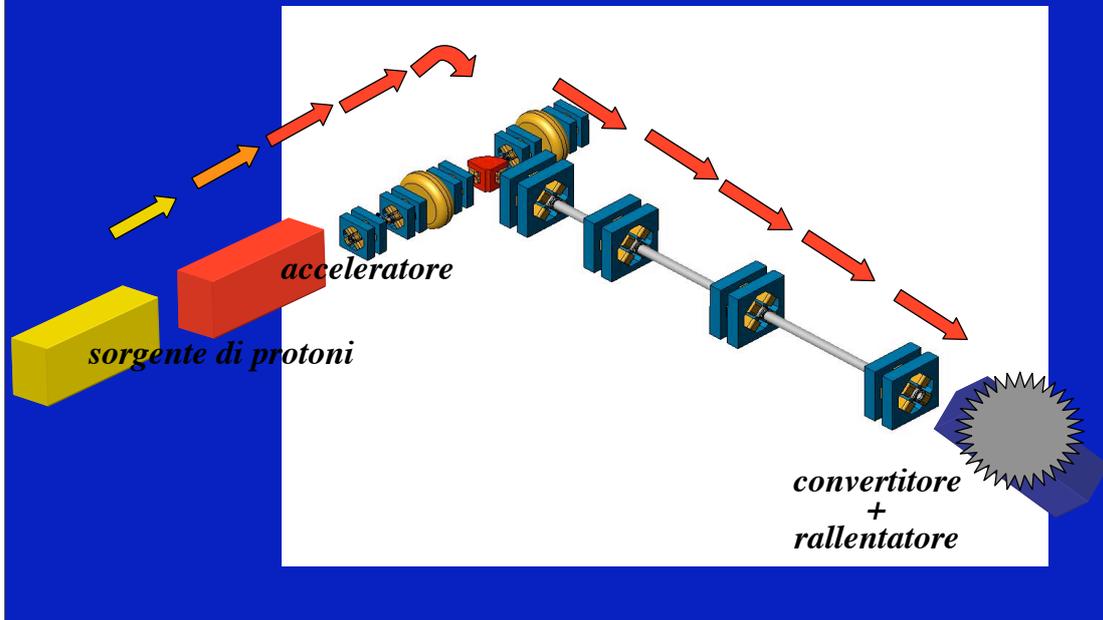
USEREMO UN ACCELERATORE PER NON ESSERE LEGATI ALLA
STATICITA' ED AL RISCHIO DI UN REATTORE NUCLEARE

***Rallentare solo un po' i neutroni veloci
per trattare i tumori profondi***



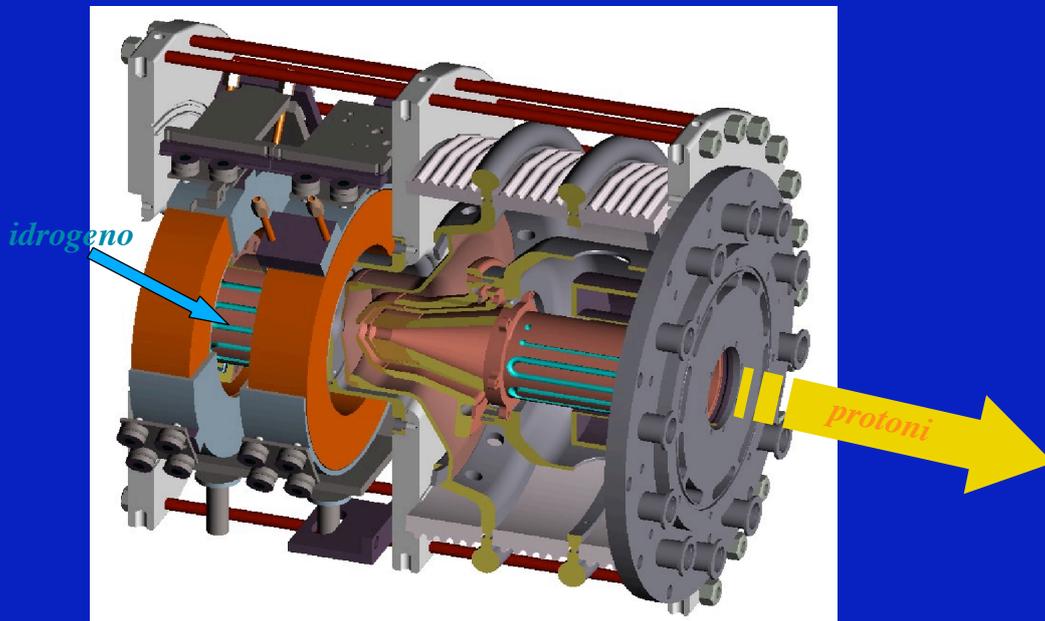
RALLENTEREMO I NEUTRONI PRODOTTI NECESSARIAMENTE
TROPPO VELOCI

Come si ottengono 30 mA di protoni a 5 MeV



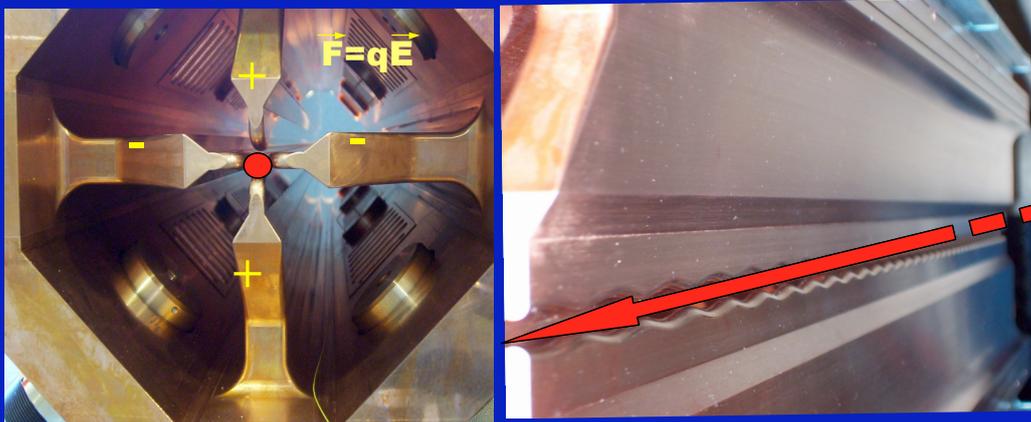
QUESTO LO SCHEMA CHE ABBIAMO IN MENTE

La sorgente di protoni



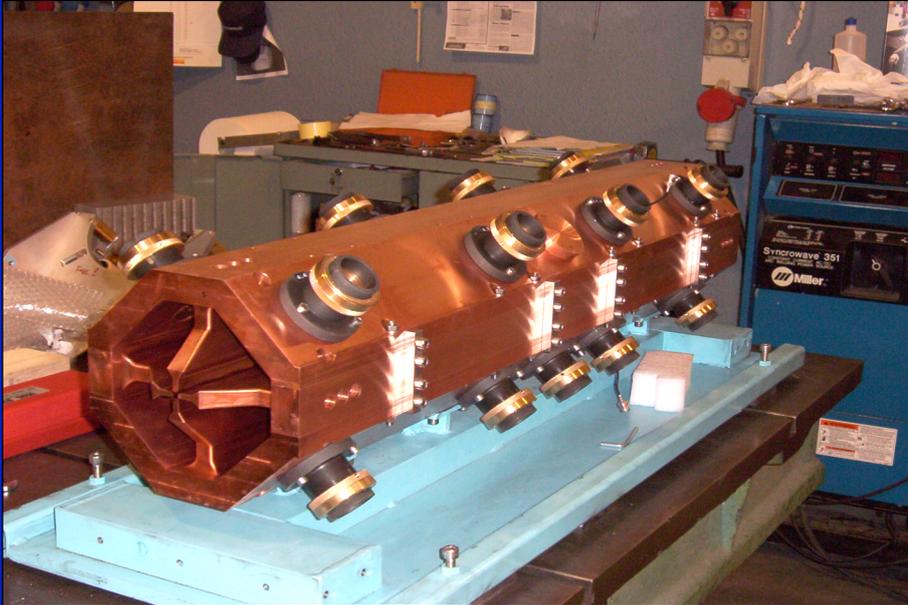
LA SORGENTE DI PROTONI C'E' GIA'
QUESTO IL SUO SCHEMA

L'acceleratore di protoni



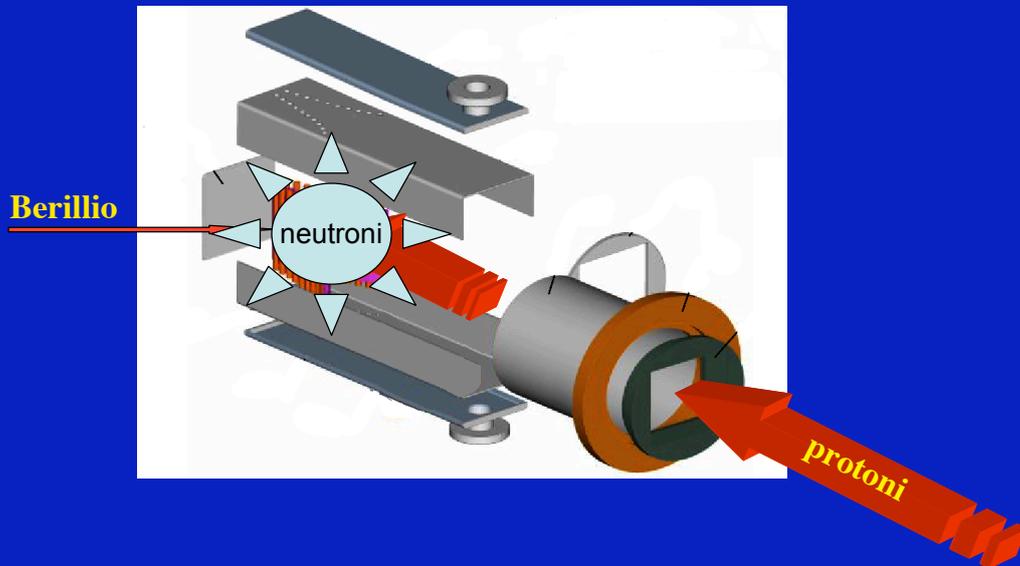
L'ACCELERATORE DI ALTA INTENSITA' RFQ
SARA' IL PRIMO AL MONDO
I 4 ELETTRUDI CONCENTRANO
LE ODULAZIONI (I VENTRI ED I SENI sui 4 elettrodi) ACCELERANO

Un pezzo dell'acceleratore



E' IN AVANZATA FASE DI COSTRUZIONE
TOLLERANZE PICCOLISSIME BRASATURE CRITICHE
+/- 20 μ m/metro

Come si producono i neutroni veloci

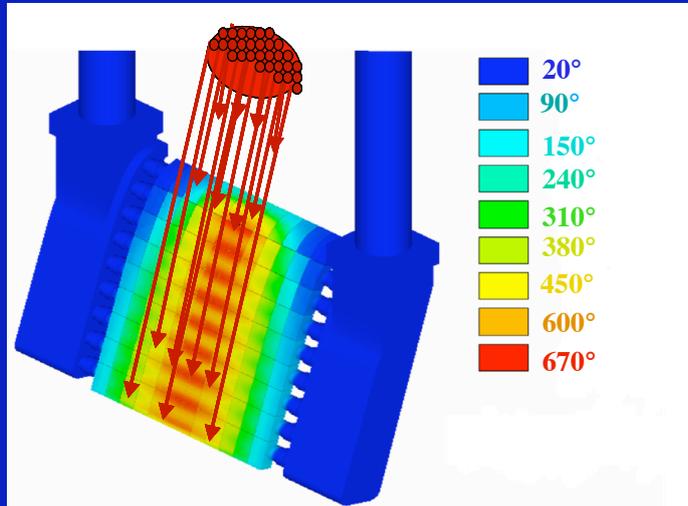


CONVERSIONE P-N

L'EFFICIENZA E' BASSA >>>>> ALTA CORRENTE

L'efficienza di conversione dei protoni in neutroni tramite la reazione $\text{Be}_9(p,n)\text{B}_9$ è bassa. A 5 MeV di energia, viene prodotto 1 neutroni ogni 10.000 protoni.

Solo una piccola parte della potenza del fascio è usata per produrre i neutroni.

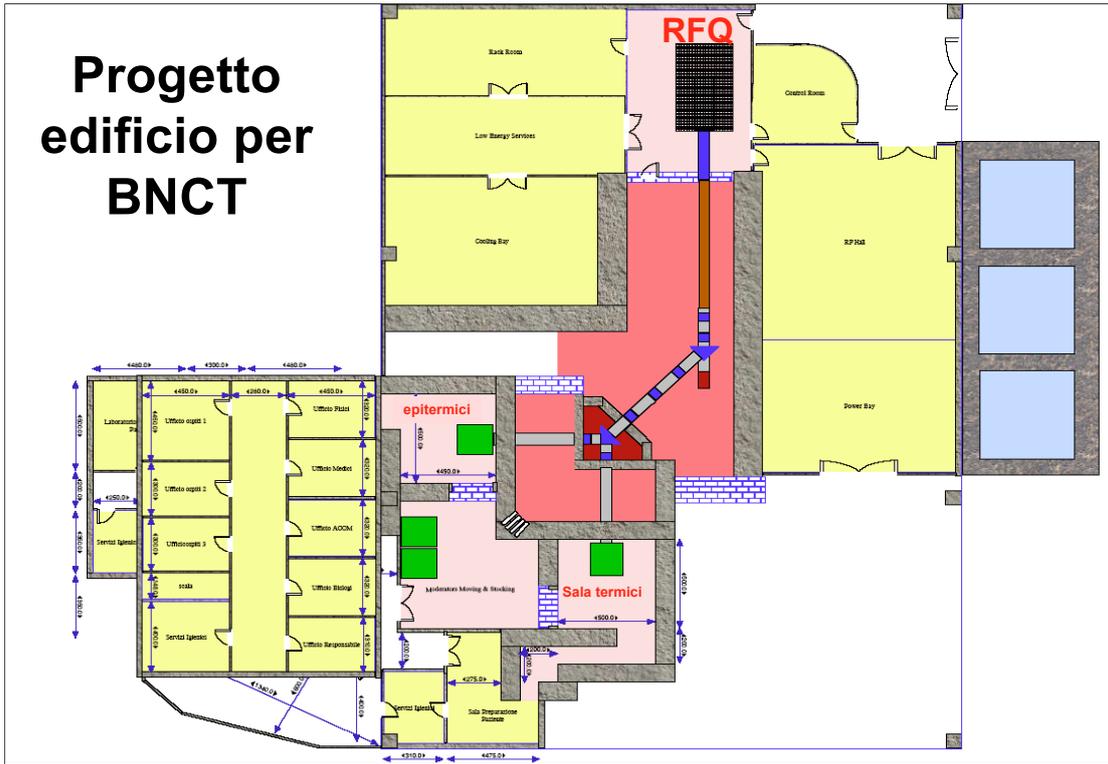


149.995 dei 150 kW vengono “sprecati” nel riscaldare il berillio.

TUTTA LA POTENZA IN CALORE

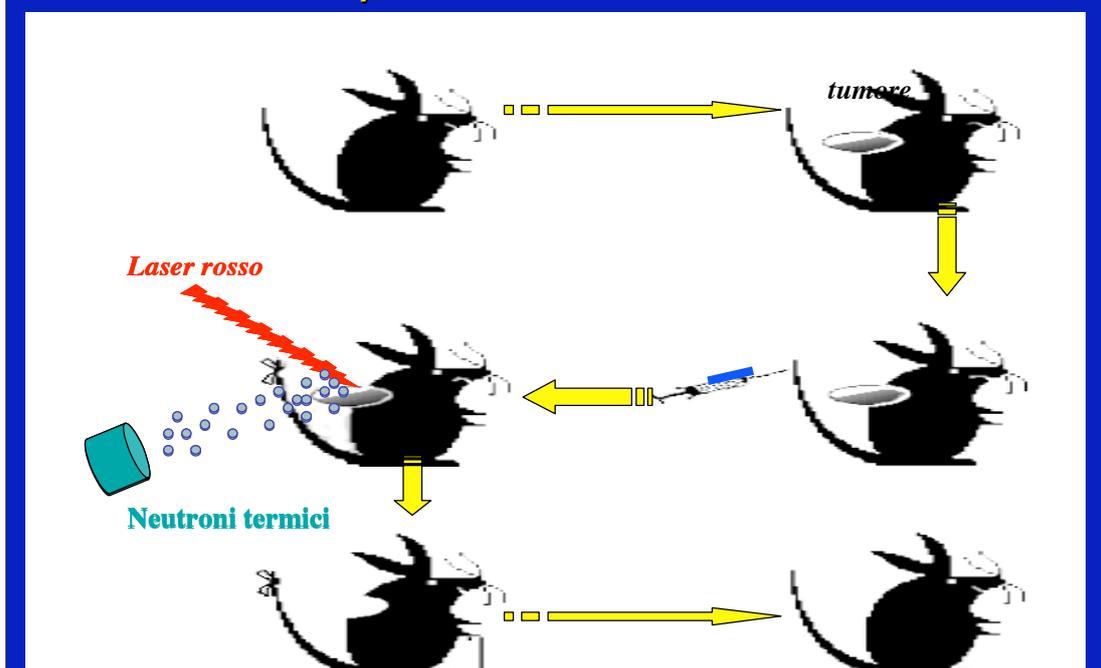
SOFISTICATE COMPETENZE PER IL TARGET sono state trovate
all'Istituto Efremov di S.Pietroburgo

che partecipa AL PROGETTO ITER, sulla FUSIONE,



LA PIANTA DEL FUTURO CENTRO DI SPERIMENTAZIONE BNCT

Se la stessa molecola che trasporta il ^{10}B diventa tossica quando attivata da un fascio laser



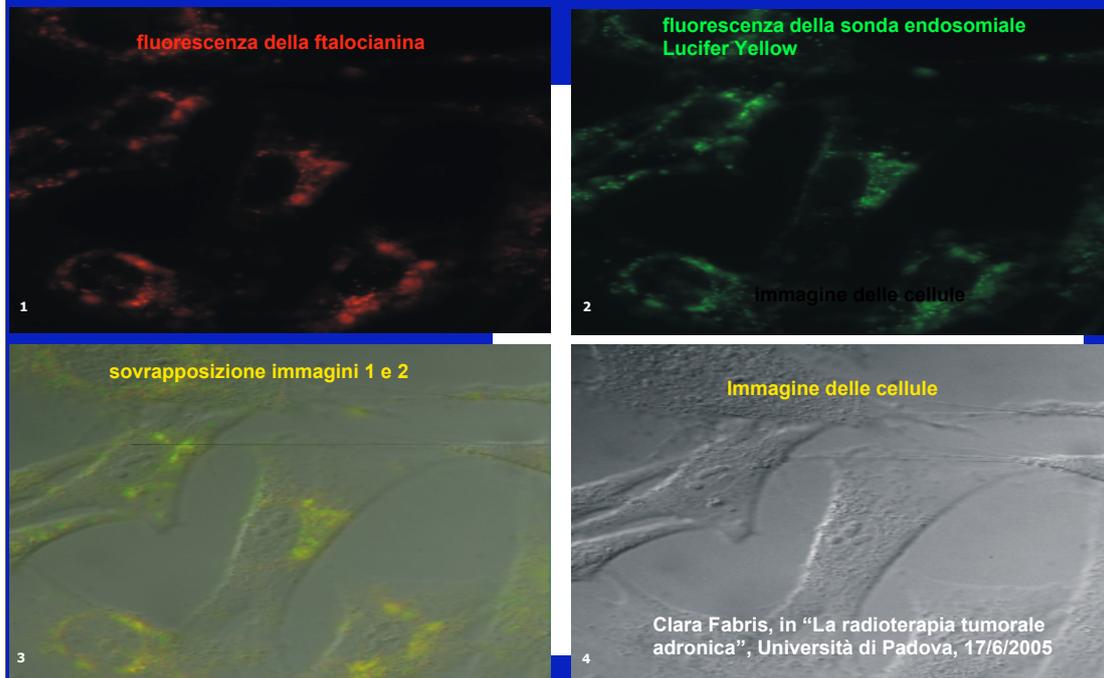
**SVILUPPANDO NUOVI TRASPORTATORI DI B-10
UNA TERAPIA DUALE**

Stiamo anche sviluppando (o meglio i biochimici stanno sviluppando) nuove molecole trasportatrici di B-10, molecole molto particolari che, se illuminate con luce rossa, creano specie chimicamente distruttive per la cellula. Tali molecole sono già usate in clinica per una terapia dei tumori che si chiama

TERAPIA FOTODINAMICA o PDT

Allora si può pensare ad una terapia combinata: BNCT + PDT.

Trasportare il ^{10}B dentro le cellule tumorali



SI RIESCE A PORTARE LE NUOVE MOLECOLE DENTRO LA CELLULA

FLUORESCONO>>>>>> SI POSSONO TRACCIARE

Tali molecole hanno la proprietà di entrare dentro le cellule e trasportarne così il B-10. Piccole differenze di composizione e strutturali di tali molecole ne cambiano la capacità di entrare in modo selettivo. Studi sono in corso per massimizzare la quantità di B-10 trasportato dentro le cellule tumorali.

Si producono anche neutroni veloci

- Sono particolarmente nocivi
- Penetrano a fondo nel corpo
- Distruggono sia le cellule tumorali sia le cellule sane
- Sono difficili da rilevare

MA ci sono ANCHE NEUTRONI VELOCI
SI PUO' USARE LA BNCT IN SICUREZZA?
NON E' BANALE

Ma I neutroni sono una radiazione particolarmente distruttiva:distruggono sia le cellule tumorali che quelle sane.

Come fare per usare la radiazione neutronica in sicurezza?

Si può, pensiamo di poterlo fare, ma per spiegarvi come dobbiamo fare ora un salto indietro nel tempo per capire come essi abbiano scoperchiato il vaso dei Pandora degli "effetti biologici delle radiazioni" che ancor oggi sono in parte imprevedibili poichè le loro cause non sono ancora chiare.

Il Cavendish Laboratory a Cambridge

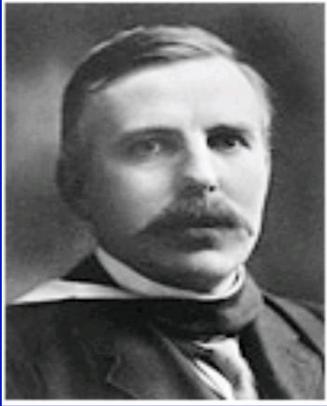


Siamo a Cambridge nel 1932.

Il Cavendish Laboratory è già il tempio mondiale della fisica sperimentale

Li' si faranno 29 premi nobel, di cui 20 solo per la fisica.

Al Cavendish Laboratory, Rutherford usava dire



"Ai teorici piace giocare con i simboli, ma noi, qui al Cavendish, riveliamo i fatti reali della natura!"

Il suo direttore più famoso, Rutherford, usava dire...

Questa frase è ancora attuale e simboleggia bene il problema dell'effetto biologico delle radiazioni:

Pensate che ci sono diverse centinaia di modelli che cercano di collegare gli effetti delle radiazioni a degli osservabili fisici: nessuno è del tutto soddisfacente.

Ma perchè tanti modelli, perchè tanta insoddisfazione? Qual'è il problema?

Torniamo al 1932!

PERCHE'

TANTI MODELLI, DOV'E' IL PROBLEMA?

**Nel 1932 al Cavendish Chadwick scopre il
neutrone**

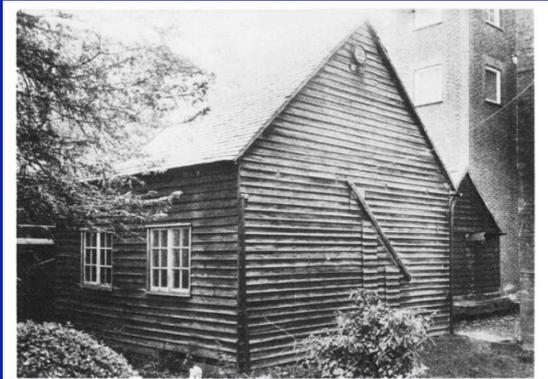


**"Damned
It's a neutron!"**

All'inizio degli anni '30 c'è nell'Europa dei fisici una grande agitazione per la scoperta fatta all'istituto di fisica e tecnica di Berlino da parte di Bothe e Becker di una strana molto penetrante radiazione che si genera quando le particelle alfa del Plutonio colpiscono elementi leggeri quali il berillio , il boro. Il litio. In Francia, a Parigi, all' Istitute de Radium, Irene Curie e suo marito Joliot deducono dai loro esperimenti che tali misteriose radiazioni siano gamma di alta energia. I teorici stanno discutendo molto su possibili elettroni nucleari e su strani coppie elettroniche che diventando neutre avrebbero stabilizzato il nucleo. Anche Dirac ipotizza che ci siano particelle neutre di spin $1/2$ e di massa circa elettronica...

Al Cambridge c'era Chadwick aveva il vantaggio che anche Wilson era lì. Costruì l'apparato sperimentale giusto: un rivelatore basato su una camera a nebbia. Misura, analizza i dati e conclude che essi si spiegano solo ammettendo che ci sia una nuova particella nel nucleo!!

1935 prima sorgente neutronica per radioterapia



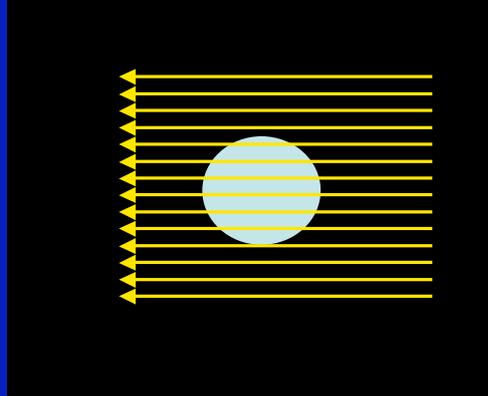
Nel 1932 L.H. Gray lavora nello stesso laboratorio (dal 1927) cercando di sviluppare rivelatori per misurare i raggi cosmici ed i raggi gamma. E' particolarmente interessato all'uso pacifico delle scoperte scientifiche. In particolare agli effetti delle radiazioni a scopi medici..

Dato la grande capacità penetrante dei neutroni, essi sembrano ideali per trattare i tumori profondi, ancora intrattabili con i raggi-X da 250 kV, i soli che si stanno usando in medicina. Tuttavia, prima di usarli sugli uomini, bisogna provarli su cellule e su piccoli animali.

Perciò nel 1933, poco dopo la scoperta di Chadwick, L.H. Gray lascia il Cavendish laboratory per andare al Mount Vernon Hospital a Northwood, un sobborgo di Londra, dove incontra John Read e con lui inizia subito a costruire la prima sorgente neutronica basata su un acceleratore: un Cockroft-Walton da 400 kV e una reazione D-D.

Il principio di Bragg-Gray

Una cavità piena di gas la cui composizione chimica è uguale a quella del mezzo irradiato non turba il flusso delle particelle



$$I_{gas} \propto E_{mezzo}$$

Per studiare gli effetti biologici dei neutroni, bisognava cominciare con il confrontarli con quelli dei fotoni. Sembrava naturale confrontarli a parità di energia assorbita. Come misurarla?

Proprio qui Gray sa di avere un asso nella manica. Infatti aveva appena sviluppato con William Lawrence Bragg il principio che va sotto il nome di Bragg-Gray o teoria della cavità.

Insieme con Bragg avevano capito che se si fa una cavità dentro un pezzo di materia solida e la si riempie di gas con la stessa composizione chimica del solido:

La ionizzazione nel gas è proporzionale all'energia assorbita dal mezzo. Naturalmente per unità di massa ed il fattore di proporzionalità è W .

Dose = E/m

- Grazie al principio di Bragg-Gray si può misurare la dose assorbita di qualsiasi radiazione, posto che essa ionizzi direttamente o indirettamente il gas della cavità.
- In onore a Gray, oggi chiamiamo con il suo nome l'unità di dose assorbita.

In base a tale principio si possono fare dei rivelatori a gas che misurano l'energia assorbita nella parete. Viene quindi naturale definire l'unità operativa

DOSE ASSORBITA NELLA PARETE

Se la parete ha la stessa composizione del tessuto umano, quello che si misura equivale alla dose assorbita dal tessuto umano quando viene attraversato da una radiazione.

Se la composizione è diversa bisogna fare il rapporto degli stopping power massici

Effetti biologici dei neutroni

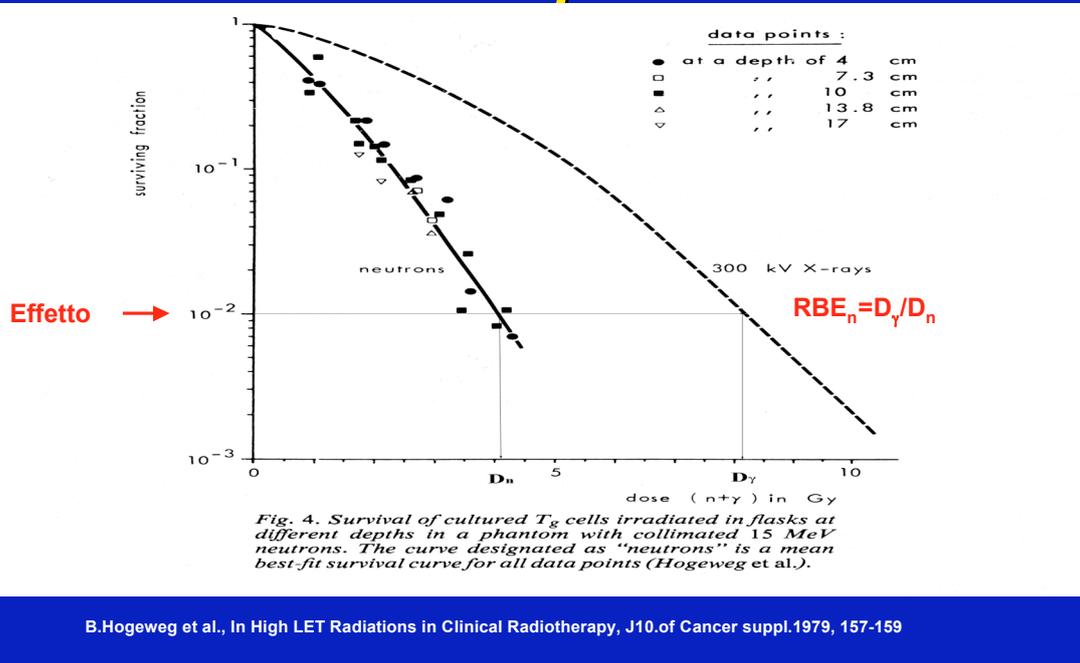
- Sorprendentemente diversi da quelli causati dai raggi gamma o dai fotoni
- Fu subito evidente che, a parità di dose assorbita, gli effetti dei neutroni erano maggiori
- Gli effetti biologici delle radiazioni non scalano con la dose

PANOPLIA DI STUDI SUGLI ADRONI

I neutroni risultano subito essere ben più efficaci dei fotoni nel produrre danni biologici. Tali risultati daranno origine ad una panoplia di studi sugli effetti biologici degli adroni, che risulteranno avere tutti effetti biologici diversi dai fotoni e per di più variabili con il tipo di adrone e con la loro velocità. Insomma ci si dovrà presto arrendere all'evidenza che

GLI EFFETTI DELLE RADIAZIONI NON SCALANO CON L'ENERGIA ASSORBITA, CIO' E CON LA DOSE

Curve di sopravvivenza



Ma torniamo ai neutroni ed ai loro effetti biologici. In attesa di rispondere alla domanda: ma perchè mai gli effetti biologici non scalano con la densità di energia assorbita?

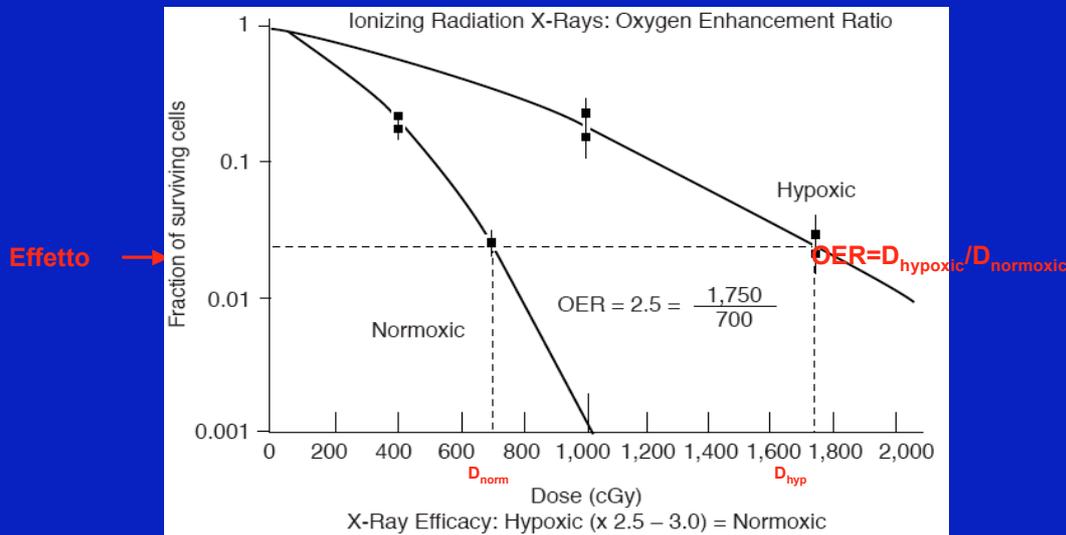
Si cominciano a fare curve di sopravvivenza per quantificare tale differenza.

Per l'occasione viene definita una nuova grandezza l'RBE. Che in realtà è solo un fattore correttivo (adimensionale) della dose. Ma tale fattore correttivo non è univoco: aumenta con il diminuire della dose poichè le curve di sopravvivenza dei fotoni non sono esponenziali puri (lineari in un plot semilogaritmico).

Ma quel che impressiona di più è la grandezza di tale fattore correttivo, che può superare il valore di 10.

E' come se si dicesse che il benessere di una nazione dipende dal numero dei suoi abitanti. Poi si osservasse che gli svedesi stanno molto meglio degli indiani, che sono 10 volte più numerosi, e si usasse un fattore correttivo per "pesare" opportunamente le due popolazioni. Sarebbe insensato. Sappiamo che il benessere di una popolazione è assai poco proporzionale alla sua grandezza (caso mai il contrario).

Gli effetti biologici cambiano con il cambiare della quantità di ossigeno



P.Kumar, The Oncologist 2000: suppl 2, 13-18

Nel tentativo di quantificare gli effetti appare un'ulteriore complicazione. Le curve di sopravvivenza dei fotoni variano con l'ossigenazione delle cellule irradiate. Si è costretti a definire un nuovo parametro correttivo della dose: l'OER.

Esso è definito similmente all'RBE, dove per riferimento si prende l'irradiazione in condizioni ipossiche.

Il fattore correttivo può essere alto: circa 3.

OER dei neutroni

$$OER = D_{anossia} / D_{O_2 saturo}$$

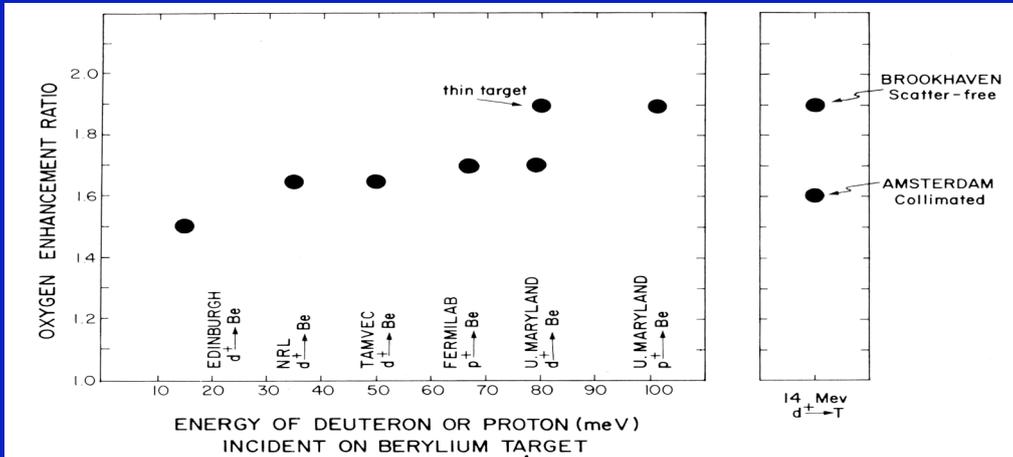


Fig. 2. Values of the oxygen enhancement ratio (OER) vs neutron beams produced by the $p^+ \rightarrow Be$, or $d^+ \rightarrow T$ reactions. Experiments at the University of Maryland at 80 MeV were repeated with a thick beryllium target and with a thin Be and Al target; the latter resulted in a neutron spectrum with a higher mean energy.

Eric J. Hall et al., In High LET Radiations in Clinical Radiotherapy, J10.of Cancer suppl.1979, 171-174

Lo OER dei neutroni è significativamente più piccolo, ma dipende dall'energia dei neutroni.

Lo OER tende a 1 al diminuire dell'energia.

In altre parole i neutroni di bassa energia distruggono le cellule anossiche quasi come quelle ossigenate.

I neutroni hanno un RBE che varia con l'energia

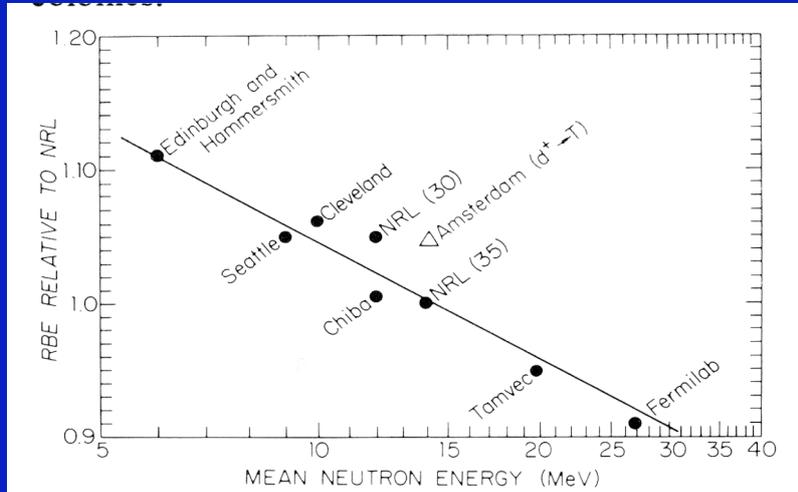


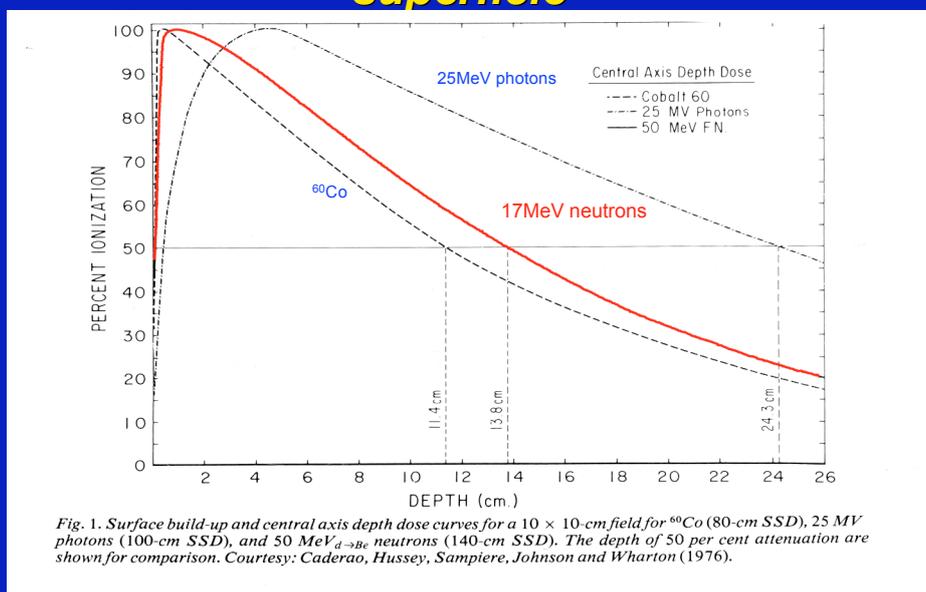
Fig. 1. The relative potency, or RBE relative to the Naval Research Laboratory, as a function of mean neutron energy, for various facilities in clinical use.

Eric J. Hall et al., In High LET Radiations in Clinical Radiotherapy, J10. of Cancer suppl. 1979, 171-174

Anche l'RBE dei neutroni dipende dalla loro energia.

In questo caso il fattore correttivo aumenta al diminuire dell'energia dei neutroni.

La massima dose assorbita è vicino alla superficie



L.J.Peters et al., In High LET Radiations in Clinical Radiotherapy, J10 of Cancer suppl.1979, 3-10

Negli anni 70-80 del secolo scorso, grazie ai dati che indicavano una grande efficacia distruttiva sulle cellule tumorali anossiche, si costruirono acceleratori per curare tumori con neutroni veloci.

Ma i neutroni non risultarono essere così penetranti come si pensava. Misure precise di dose assorbita in funzione della profondità in un fantoccio simulante il tessuto umano dettero risultati deludenti.

I danni da radiazione sulla pelle si dimostrarono essere spesso troppo grandi.

Tale fatto raffreddò gli entusiasmi iniziali per l'uso di neutroni veloci in radioterapia.

Ancora oggi tuttavia essi vengono utilizzati per distruggere tumori particolarmente resistenti alle terapie convenzionali.

Per esempio ci sono 2 centri dove si usano neutroni veloci: uno a Washinton ed un altro a Dedroit.

Adroni carichi come i protoni e gli ioni carbonio

- Per avere i vantaggi dei neutroni (alto RBE e basso OER) senza lo svantaggio del loro profilo di dose, si è pensato di usare ioni di alta energia.
- Oggi c'è un grande interesse medico per i protoni e per gli ioni carbonio
- Tuttavia essi sono inutili per distruggere cellule tumorali sparse in un tessuto sano.

Al calo di interesse per i neutroni veloci è corrisposto la crescita di interesse per gli adroni carichi, che hanno dei profili di dose in profondità più interessanti di quelli dei neutroni.

***Tornando alla BNCT :
2 sono i fattori determinanti per il suo successo***

1. Il fattore che promuove tale terapia è la quantità di ^{10}B nelle cellule tumorali. Essa deve essere superiore a quella nelle cellule sane; il loro rapporto il più alto possibile.
2. Il fattore limitante della terapia è il danno sui tessuti sani. Perciò esso deve essere previsto con accuratezza.

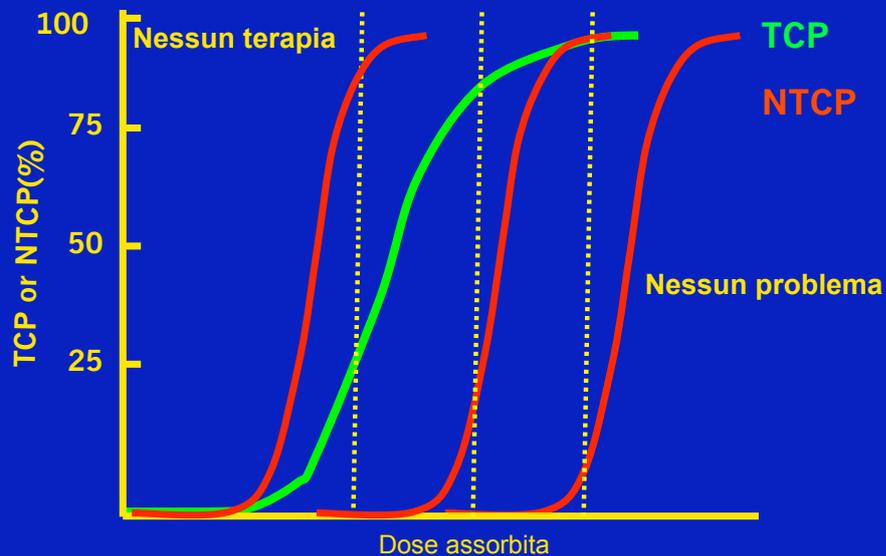
Torniamo al nostro progetto basato sulla cattura neutronica del B-10.

Il problema che ci pone il primo fattore è chiaro e semplice. La sua ottimizzazione è obiettivo di una ricerca biochimica mirata.

Il problema posto dal secondo fattore è invece assai complesso.

Probabilità di controllo tumorale e di complicazioni

A che dose fermarsi?



Una volta massimizzata la quantità di B-10 nella cellula tumorale si può trovare sperimentalmente la probabilità di controllo tumorale TCP (tumour control probability) alle diverse dosi. Una curva TCP : come risponde il tumore ad una data dose di radiazione

Quello che limita la terapia sono i danni al tessuto normale NTCP (no tumour complication probability) A seconda di come la curva NTCP si posiziona rispetto alla curva TCP, si può o non si può fare la terapia.

Bisogna perciò conoscere la NTCP (e la TCP) con buona accuratezza 5%!!!

Ma COME fare con i fasci adronici ed in particolare con i neutroni per cui la dose deve essere "corretta" da grandi fattori per dar ragione dell'effetto biologico?

Come si fa in particolare la BNCT che genera nel tessuto campi di radiazioni diverse che hanno efficacie biologiche diverse?

I neutroni termici hanno uno effetto biologico minimo sulle cellule viventi

Vengono catturati dall'idrogeno e dall'azoto del tessuto con emissione rispettivamente di un fotone di 2.2 MeV e di un protone di 0.6 MeV

Ma con una probabilità 2000 volte maggiore vengono catturati dal ^{10}B con emissione di una particella alfa di 1.47 MeV, uno ione litio di 0.84 MeV ed un fotone di 0.48 MeV.

Nota: la Σ di cattura di un neutrone termico è 1.81 barn per l'azoto, 0.33 per l'idrogeno

I protoni da 0.6 MeV hanno circa 10 μm di range

La Σ elastica per neutroni di 1 MeV è circa 4 barn su idrogeno. Cala un po' all'aumentare dell'energia.

I neutroni veloci invece hanno effetti biologici rilevanti

Anche nel tessuto sano siamo in presenza di un campo di radiazioni misto; ogni componente con la sua efficacia biologica, diversa da quella delle altre componenti:

- 1.Raggi gamma
- 2.Neutroni di alta energia
- 3.Particelle alfa
- 4.Ioni litio

I pesi relativi delle varie componenti possono cambiare da piano di trattamento a piano di trattamento

Come stimare con accuratezza l'efficacia biologica di un campo misto di radiazione?

- Le misure biologiche sono lunghe, costose ed hanno una grande varianza
- Ci sono misure fisiche significative per valutare l'efficacia biologica di un campo di radiazione?

Il problema si può riassumere nel definire LA o LE grandezze fisiche misurabili che siano correlate con le lesioni primarie delle radiazioni (cioè non quelle finali, osservabili dal medico, ma quelle significative per le lesioni finali).

Ma perchè è così difficile?

Nel 1970 fu introdotto il LET per stimare l'RBE

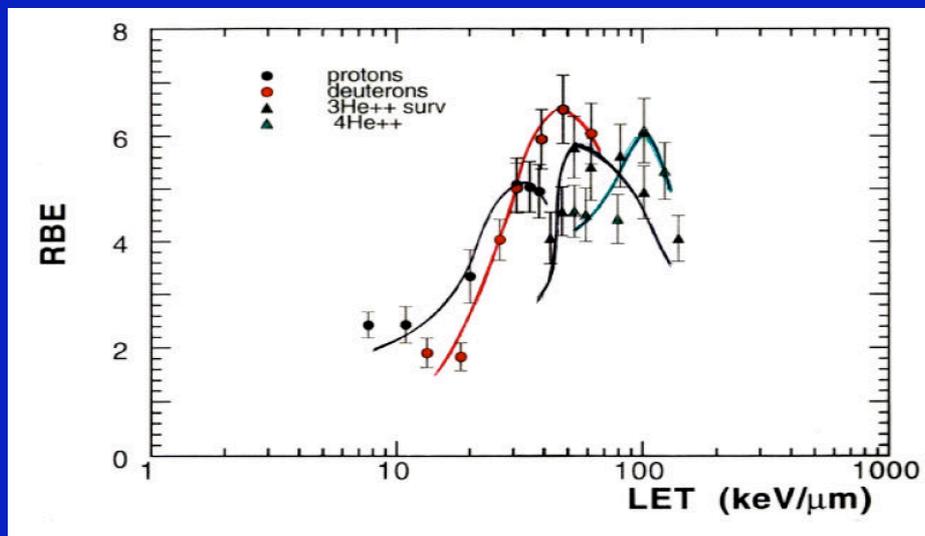
Il LET di un adrone carico è definito come la densità lineare media di energia assorbita nel bersaglio, ma in pratica si usa la dE/dx che la densità media di energia rilasciata

Si è osservato che in prima approssimazione l'RBE è una funzione (non monotona, ha un massimo a circa $100\text{keV}/\mu\text{m}$) del LET

Il LET medio è facilmente calcolabile (se si conosce lo spettro energetico del campo di radiazione), ma difficilmente misurabile

Nel passato grande speranza aveva dato il LET

Diverso RBE a parità di LET

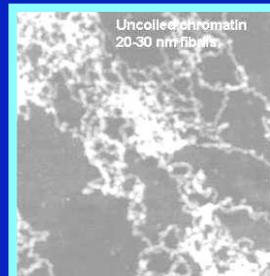
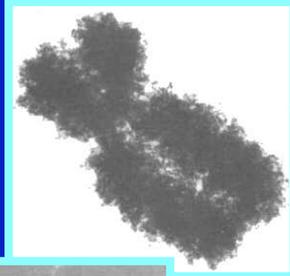
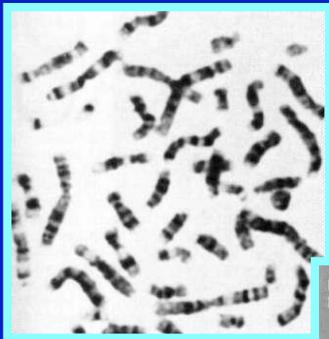


M. Belli, et al. Int.J.Rad.Bol.2000, 76, 831-839

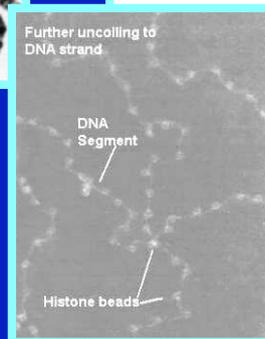
Ancor oggi viene usato per stimare l'RBE, ma solo in prima approssimazione, perché si sa che adroni con lo stesso LET possono avere diverso RBE.

Un esempio di come ioni diversi abbiano, a parità di LET diverso RBE.

Il danno biologico primario si ha sul DNA



Il bersaglio critico, quello che se colpito porta a morte la cellula, ha le dimensioni del DNA o di una sua super-struttura.



Bernd Grosswendt, MARS workshop, Bologna 3-4/12/2008

E' possibile trovare grandezze fisiche più significative della dose e del LET che misurino quei fatti fisici che sono la causa del danno primario delle radiazioni?

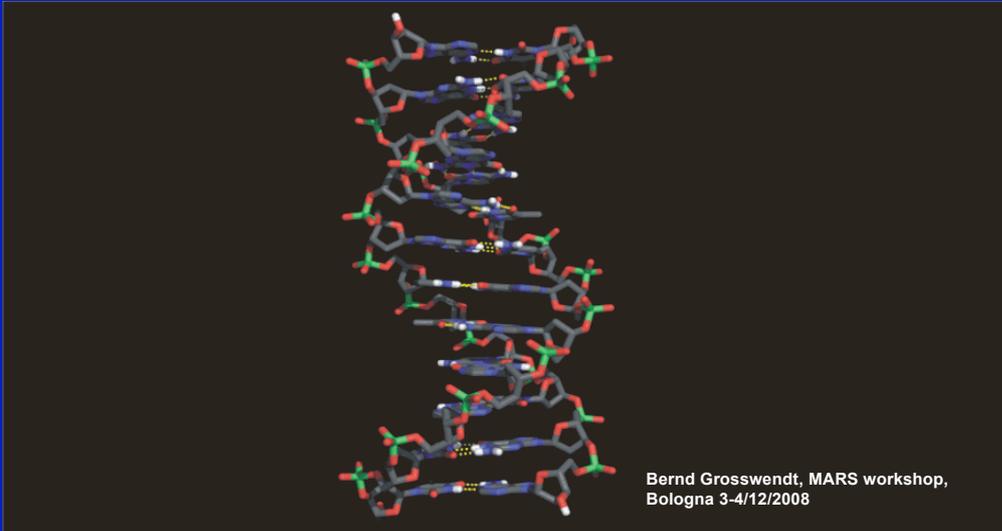
I radiobiologi hanno osservato che il danno primario avviene sul DNA. Quello significativo avviene su una breve sequenza di DNA, che può essere lunga circa 10nm.

In siti nanometrici ha poco senso parlare di energia media assorbita o rilasciata. Le fluttuazioni dominano l'interazione.

I radiobiologi hanno altresì osservato che gli eventi di ionizzazione sono di gran lunga i più efficaci nel danneggiare il DNA, avendo gli eventi di eccitazione un ruolo minore. In siti nanometrici ha poco senso parlare di ionizzazione media, poichè la maggior parte di essi non sarà interessata da nessuna ionizzazione, mentre quelli ionizzati lo saranno in maniera estremamente variabile.

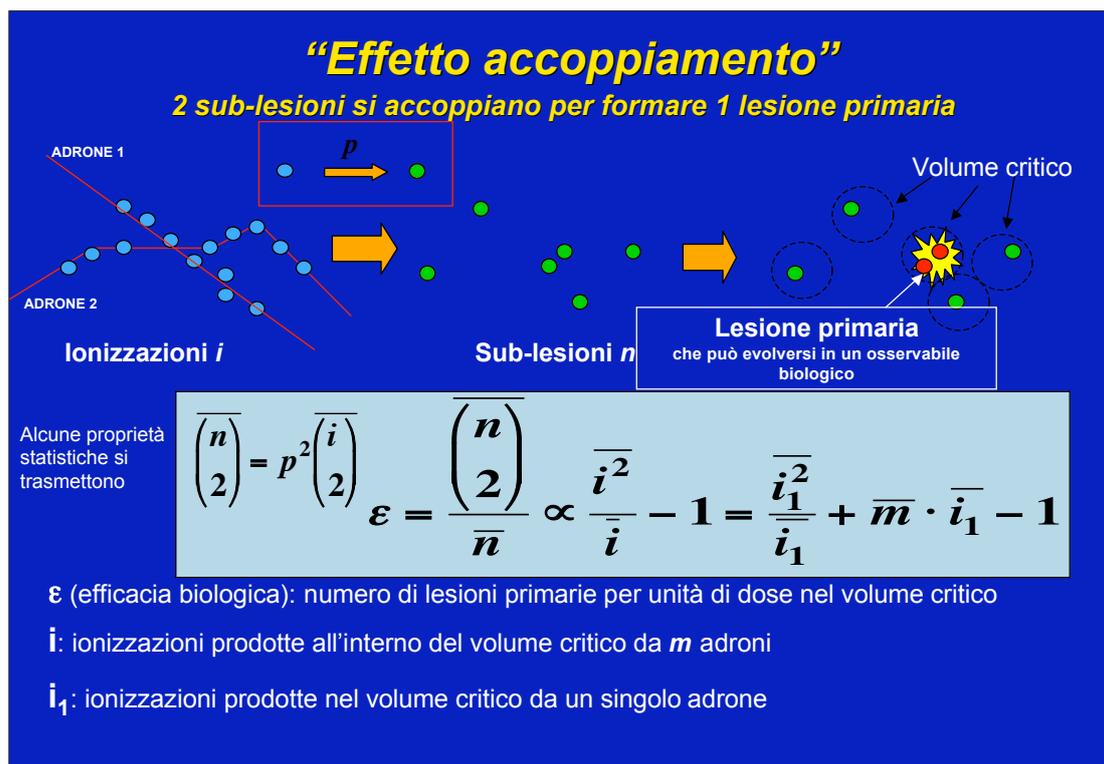
Torniamo quindi alla fisica dell'interazione per descrivere con un linguaggio fisico le osservazioni dei radiobiologi

Il danno cellulare inizia con un danno ad un segmento di DNA



Data la piccolezza del bersaglio il danno dipende fortemente dalla struttura di traccia di cui la dose assorbita non tiene conto alcuno

Un protone di bassa energia



Se tutte le ionizzazioni hanno la stessa probabilità p di dare origine ad una sub-lesione n , allora la probabilità $g(n)$ che si abbiano n sub-lesioni è uguale al prodotto della probabilità $P(n/i)$ che i ionizzazioni diano n sub-lesioni per la probabilità $f(i)$ di avere i ionizzazioni. Ossia:

$$g(n) = P(n/i) \cdot f(i)$$

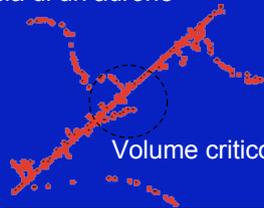
Usando l'equazione binomiale si dimostra che vale la seguente relazione $n^2 - n \bar{n} = p^2(\overline{i^2} - \bar{i}^2)$ cioè che la differenza secondo momento meno primo momento si trasmette, anche se noi ignoriamo sia la distribuzione di i sia quella di n . La suddetta relazione ci aiuta a rispondere alla domanda: quante saranno le lesioni primarie prodotte? In altre parole il numero di **combinazioni a due** di tutte le sub-lesioni è uguale alle combinazioni a due a due delle ionizzazioni per il quadrato della probabilità che una singola ionizzazione dia origine ad una sub-lesione.

Per ricavare l'equazione dell'efficienza biologica su scritta bisogna assumere che m sia una variabile stocastica distribuita in modo poissoniano e che essa sia indipendente dalla variabile stocastica i_1 . Per dosi "basse" la probabilità che 1 o più adroni "passino" (cioè lui direttamente od uno dei loro raggi delta) attraverso un volume critico è molto minore di 1. In tal caso l'efficienza biologica dipende solo dal rapporto del secondo e primo momento di i_1 .

Analogia delle coppie. Per formarsi una coppia in discoteca occorre che 2 individui si trovino in un "volume sensibile" di circa 1 metro di diametro, tutti e due siano in caccia (cioè eccitati), si piacciono, etc... Sia p la probabilità, uguale per tutti, che un individuo sia eccitato. Per formare una "coppia virtuale" (= lesione primaria) occorre che almeno due individui si trovino nel volume sensibile. Il numero di coppie virtuali è chiaramente proporzionale al

L'ipotesi d'invarianza

Traccia di un adrone



i_1 : ionizzazioni prodotte da un singolo adrone in V

i_p : ionizzazioni primarie (statistica di Poisson) in V

j : ionizzazioni prodotte da un singolo raggio δ in V

d : corda media di V

La distribuzione di i_1 è il risultato della i_p -esima convoluzione della distribuzione di j

$$\frac{\overline{i_1^2}}{\overline{i_1}} = \frac{\overline{j^2}}{\overline{j}} + \overline{i_p} \cdot \overline{j}$$

Ipotesi d'invarianza:

$$\frac{\overline{j^2}}{\overline{j}}, \overline{j}$$

sono invarianti con l'energia e il tipo di particella primaria



$$\epsilon \propto \frac{\overline{i_1^2}}{\overline{i_1}} - 1 = A + \overline{i_p} \cdot B = A + \frac{d}{\lambda_p} \cdot B$$

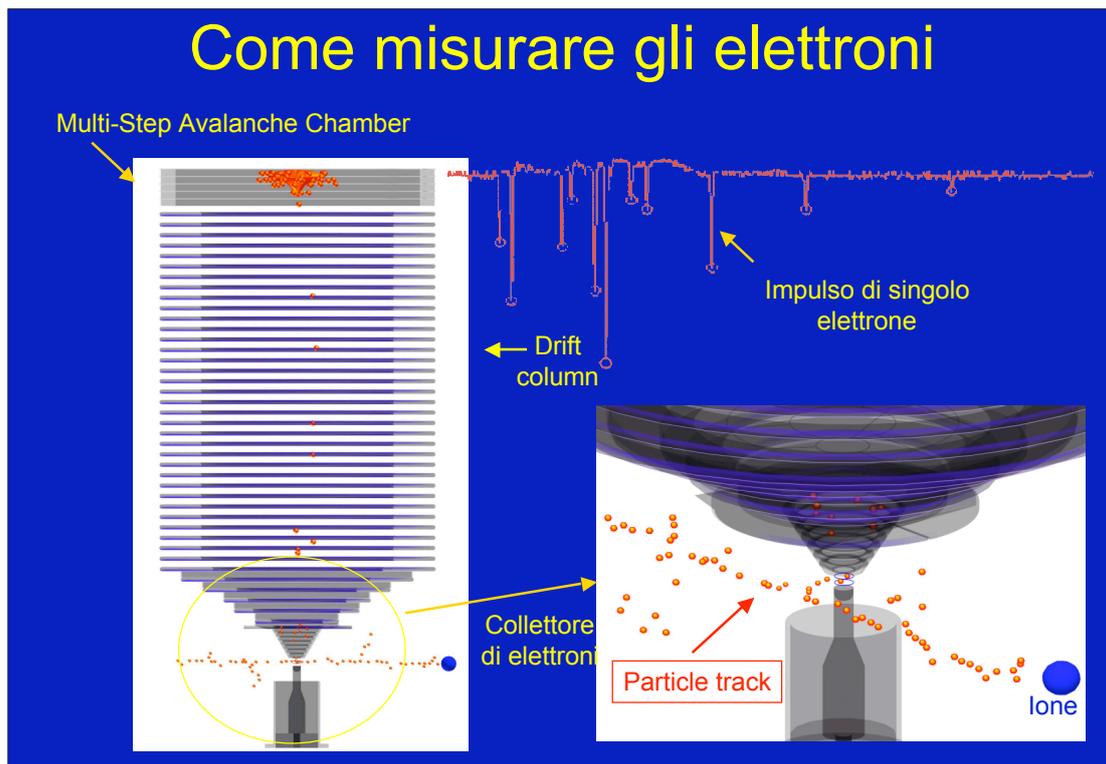
ADRONE CHE ATTRAVERSA IL VOLUME CRITICO V

Utilizzando gli stessi teoremi statistici usati nella slide precedente per passare dalle ionizzazioni di singolo adrone alle ionizzazioni di m adroni, dove ora per singolo adrone si intende il raggio delta j e per ionizzazione di m adroni si intende quella di singolo adrone i_1 . La molteplicità m degli adroni qui diventa quella dei raggi delta che però si conosce perchè è uguale al numero medio delle ionizzazioni primarie nel volume critico (trascuriamo la probabilità che un raggio delta generato fuori da V entri in V).

VOLUME CRITICO LONTANO DALLA TRACCIA

Più V si allontana dalla traccia più la probabilità che 1 o più raggi delta attraversino V diventa piccola e l'efficienza biologica diventa proporzionale al rapporto del secondo e primo momento di i_1 . Se quest'ultimo non dipende dalla distanza della traccia, l'efficienza biologica dei raggi delta è invariante.

Come misurare gli elettroni



the experiments was initially funded by the Radiation Protection Programme of the European Union

Il nanodosimetry electron counter conterà gli elettroni liberi (ionizzazioni) creati in un sito di gas propano di diametro $2.5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ (25 nm a densità 1).

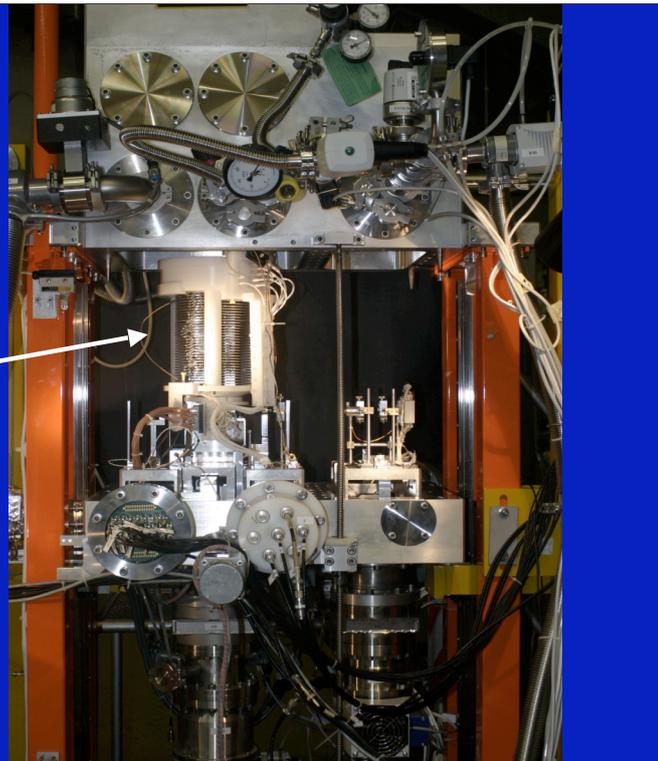
Gli elettroni creati nel volume sensibile vengono trasferiti nella colonna di drift. Dopo qualche microsecondo essi cominciano ad arrivare alla MSAC. Dopo circa 10 microsecondi dal primo, arriva l'ultimo elettrone.

Efficienza=circa il 25%

La distanza tra la traccia ed il rivelatore (parametro d'impatto) è variabile con precisione.

***L'apparato
sperimentale***

Rivelatore di cluster di
ionizzazione



**A DESTRA i sistemi di rivelazione per
selezionare il fascio**

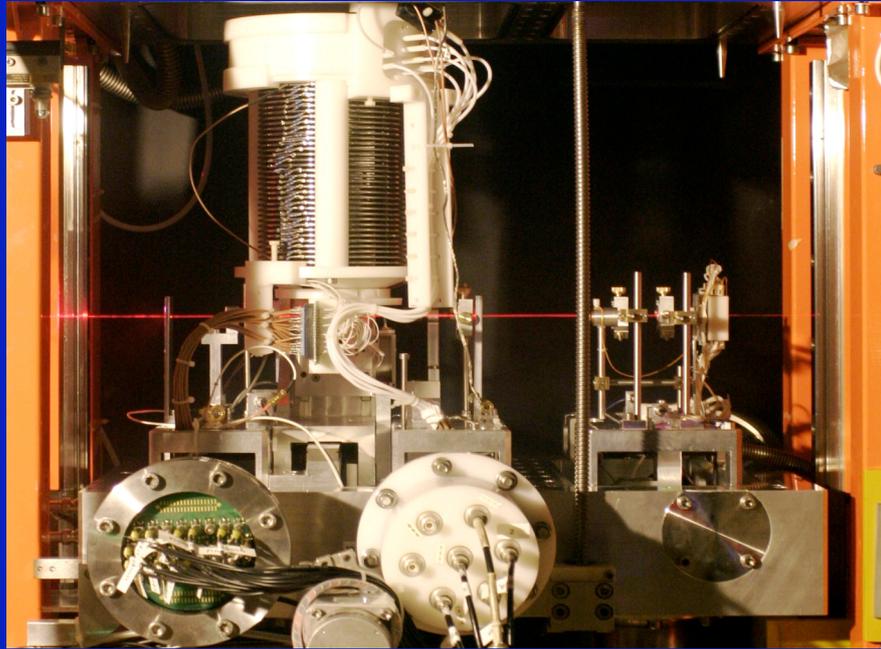
**AL CENTRO I rivelatore dei singoli elettroni
di ionizzazione generati dal passaggio di un
adrone**

Il rivelatore



IL VOLUME DI RACCOLTA DEGLI ELETTRONI ha dimensioni di circa 4mm, a 3 mbar di propano equivale a 25nm d'acqua

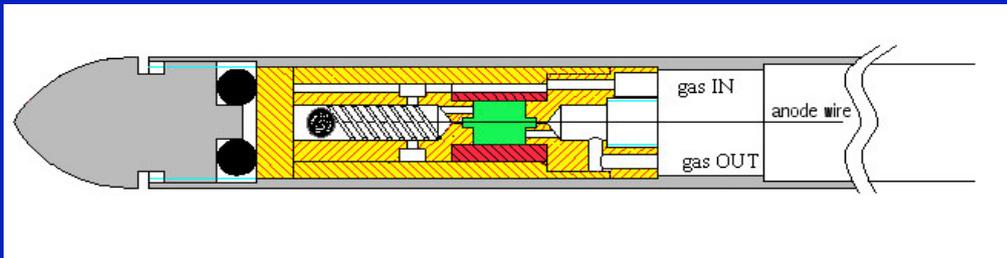
***La
traccia
adronica***



LA TRACCIA, qui simulata da una fasciolaser d'allineamento

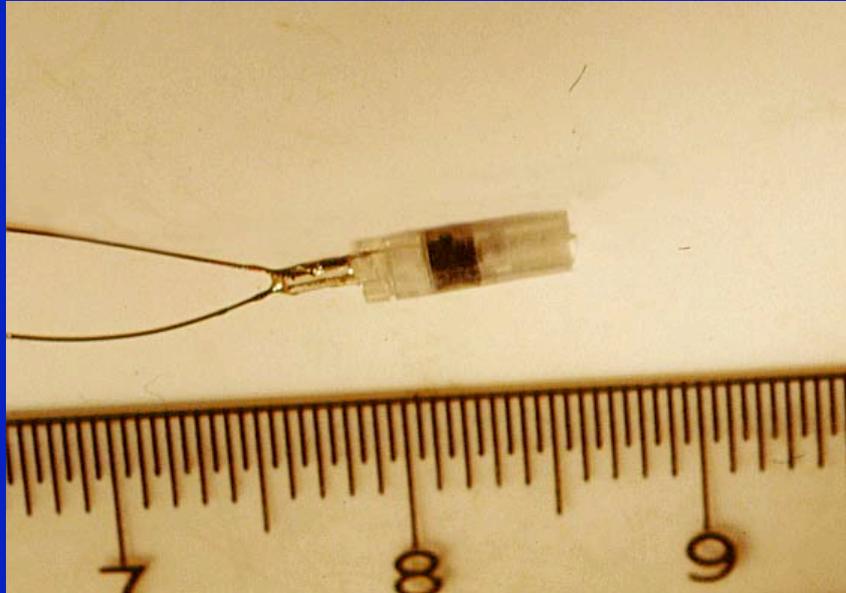
Il microdosimetro

- E' un contatore proporzionale a gas tessuto-equivalente. Misura gli eventi di ionizzazione che hanno luogo in una cavità di 1 micron



E' piccolo, portatile, misura in una cavita' di 1 μm . SI STANNO STUDIANDO MICRODOSMETRI CHE POSSANO MISURARE EVENTI DI IONIZZAZIONI IN CAVITA' NANOMETRICHE

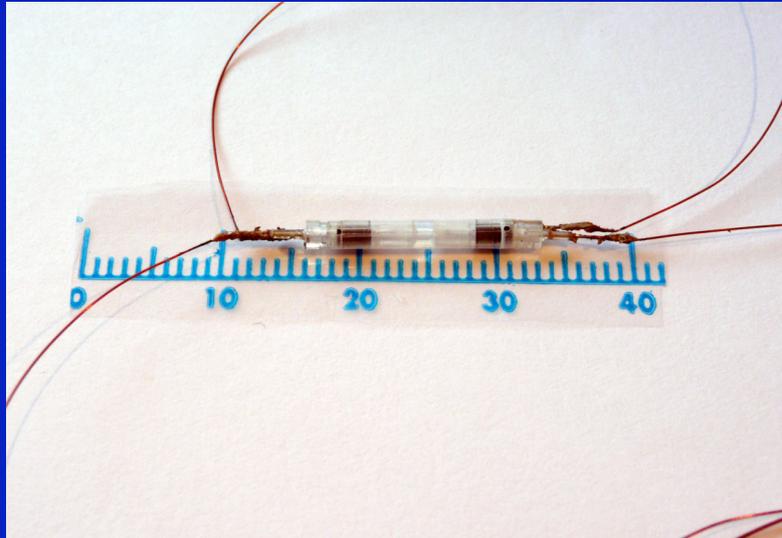
***Un microdosimetro millimetrico per
adroterapia***



MISURA NEGLI INTENSI FLUSSI ADRONICI
ANCHE IN FANTOCCI O ADDIRITTURA IN VIVO

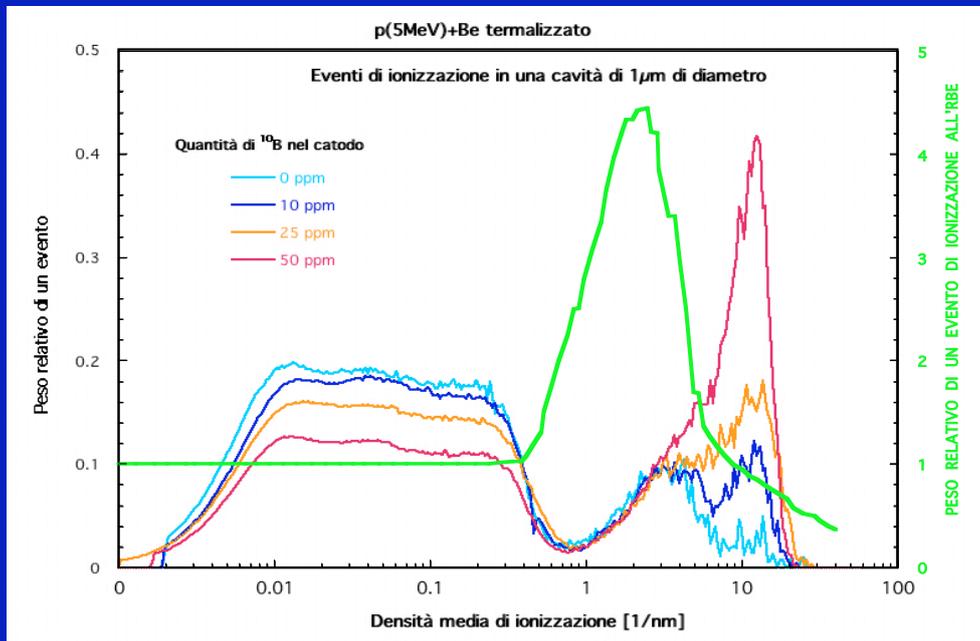
Microdosimetro per BNCT

- Per la dosimetria BNCT bisogna conoscere gli eventi di ionizzazione sia nelle cellule drogate con ^{10}B sia in quelle senza ^{10}B



PERCIO' DUE CONTATORI PROPORZIONALE UNO CON B-10 ED UNO SENZA

Spettri di ionizzazione creati da un campo di radiazione BNCT



Spettri di ionizzazione misurati da un microdosimetro con cavità di 1 μm.

Asse OX: densità media di ionizzazione per evento

Asse OY: peso relativo di un evento alla dose totale

Asse OY2: peso relativo di un evento all'RBE

I gamma danno eventi poco distruttivi

Gli adroni (anche i protoni!) danno eventi che possono rompere la doppia elica del DNA.

Più B-10 più efficace distruttiva

1 μm è una cavità grande rispetto alle dimensioni del DNA: serve una qualche funzione di peso (ricavata da dati radiobiologici) per valutare l'RBE

Conclusioni

- Grazie ai fisici delle macchine acceleratrici di particelle, ai fisici ed ingegneri nucleari, ai biologi, ai chimici ed ai medici si potrà un domani curare tumori oggi inguaribili
- La lezione presentata è frutto del lavoro di decine di persone che stanno tuttora lavorando con passione per tale scopo