

Numero XVIII
Anno 2021



Viaggio nella Scienza

Ithaca



Fisica, Matematica e Medicina (B)

Ithaca: Viaggio nella Scienza

Una pubblicazione del Dipartimento di Matematica e Fisica “Ennio De Giorgi” dell’Università del Salento.

Registrazione presso il Tribunale di Lecce n. 6 del 30 Aprile 2013.
e-ISSN: 2282-8079

Direttore Responsabile
Luigi Spedicato.

Ideatore
Giampaolo Co’.

Comitato di Redazione
Adriano Barra,
Rocco Chirivì,
Paolo Ciafaloni,
Maria Luisa De Giorgi,
Vincenzo Flaminio,
Luigi Martina,
Giuseppe Maruccio,
Marco Mazzeo,
Francesco Paparella,
Carlo Sempi.

Segreteria di Redazione
Daniela Dell’Anna.

© 2013-2023 Dipartimento di Matematica e Fisica “*Ennio de Giorgi*”.

© 2023 per i singoli articoli dei rispettivi autori.

Il materiale di questa pubblicazione può essere riprodotto nei limiti stabiliti dalla licenza
“*Creative Commons Attribuzione – Condividi allo stesso modo 3.0 Italia*” (CC BY-SA 3.0 IT).

Per il testo della licenza: <http://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0/it/deed.it>

Ithaca: Viaggio nella Scienza

è disponibile sul sito:

<http://ithaca.unisalento.it/>

Scriveteci all’indirizzo:

ithaca@unisalento.it

- 3** In questo numero
- 5** Effetti biologici delle radiazioni
Giampaolo Co'
- 13** La scoperta dei raggi X e del fenomeno della radioattività e le loro ricadute sul mondo medico
Alberto Del Guerra
- 27** Tecnologie diagnostiche con raggi X: avvento, sfide attuali e nuove frontiere
Maria Evelina Fantacci, Patrizio Barca
- 41** Immagini dall'antimateria: la tomografia ad emissione di positroni.
Nicola Belcari, Valeria Rosso, Giancarlo Sportelli
- 59** ... dacci oggi la nostra dose quotidiana e liberaci dai mali ··· (Sull'utilizzo di radioisotopi e radiofarmaci in medicina)
Giancarlo Pascali
- 73** Organ-on-chip
Anna Grazia Monteduro, Silvia Rizzato, Giusi Caragnano, Andrea Margari, Noemi Petese, Giuseppe Maruccio

- 85** Una breve storia della radioterapia A brief history of radiotherapy
M. Anguiano, A. M. Lallena
- 123** Le moderne tecniche di radioterapia
Maria Giuseppina Bisogni, Fabio Di Martino
- 139** Nuovi approcci per la adroterapia basati su 100 anni di radioterapia e collaborazione New approaches for Hadron Therapy leveraging 100 years of Radiotherapy and collaboration
Manjit Dosanjh, Monica Necchi, Alberto Degiovanni, Elena Benedetto
- La lezione mancata**
- 177** Un'escursione nell'universo in alta dimensione
Christian Genest, Johanna G. Nešlehová

In questo numero

Presentiamo la seconda parte del XVIII numero di **Ithaca** dedicato all'interazione tra Fisica e Matematica e Medicina. Nella prima parte (Parte A) abbiamo raccolto gli articoli che vertevano soprattutto sugli aspetti legati alla ricerca medico-biologica. In questa seconda parte (Parte B), raggruppiamo articoli dedicati all'uso di tecniche matematiche e fisiche in ambito diagnostico e terapeutico.

I primi due articoli presentano alcune informazioni di base per la comprensione degli articoli successivi e sono rivolti ai lettori che hanno scarsa familiarità con i temi trattati in seguito. L'articolo di Giampaolo Co' illustra brevemente gli effetti prodotti dal passaggio delle radiazioni nella materia, in generale, e le loro conseguenze sulla materia vivente. Questi concetti sono parzialmente ripresi nell'articolo di Alberto Del Guerra che fa una panoramica sull'uso delle radiazioni in Medicina.

Seguono quindi degli articoli su argomenti più specifici. Abbiamo prima raggruppato quegli articoli che parlano di diagnostica. L'articolo di Maria Evelina Fantacci e Patrizio Barca parla dell'uso dei raggi X a questo scopo.

Una tecnica diagnostica decisamente più recente è quella che usa gli antielettroni prodotti da decadimenti β^+ di radioisotopi per costruire una mappa degli organi in cui i radiofarmaci si sono accumulati. La tecnica si chiama Tomografia con Emissione di Positroni, PET dall'acronimo inglese, ed è presentata nell'articolo di Nicola Belcari, Valeria Rosso e Giancarlo Sportelli.

Dato che i radiofarmaci sono l'ingrediente fondamentale per la PET, abbiamo fatto seguire l'articolo di Giancarlo Pascali che tratta dell'uso di radioisotopi in Medicina. In questo articolo,

sono presentati vari aspetti riguardanti produzione e uso in ambito medico dei radioisotopi, non solo per la diagnostica, ma anche a scopi terapeutici.

L'articolo seguente, di Anna Grazia Monteduro, Silvia Rizzato, Giusi Caragnano, Andrea Margari, Noemi Petese e Giuseppe Maruccio, parla dello sviluppo di una tecnica per simulare gli effetti dell'acquisizione di un farmaco.

Seguono articoli che trattano dell'uso delle radiazioni per scopi terapeutici. Una storia breve, come indicato nel titolo, della radioterapia è presentata da Marta Anguiano e Antonio M. Lallena. In questo articolo, usando l'espedito dello sviluppo storico, sono presentate le varie tecnologie che usano radiazioni per scopi terapeutici, soprattutto riguardanti trattamenti di tumori. Si parla di terapie condotte con raggi X, elettroni, protoni e nuclei leggeri usando tecniche di accelerazione di queste particelle, teleterapia, ma anche di tecniche in cui si usano i decadimenti radioattivi di nuclei instabili direttamente a contatto con i tessuti tumorali, brachiterapia.

La situazione aggiornata riguardante l'uso delle radiazioni elettromagnetiche, raggi X e γ , per scopi terapeutici, è l'argomento trattato nell'articolo di Maria Giuseppina Bisogni e Fabio Di Martino.

L'articolo di Manjit Dosanjh, Monica Necchi, Alberto Degiovanni e Elena Benedetto presenta la tecnica radioterapica effettuata con particelle adroniche, protoni, nuclei atomici ionizzati. Si tratta di una metodologia relativamente recente per il trattamento del cancro, e nell'articolo ne vengono discussi i meriti, gli svantaggi in relazione alle più

tradizionali tecniche in cui si usano fotoni ed elettroni.

Conclude questo numero di **Ithaca** un articolo che non è collegato con il tema centrale. Si tratta di una **Lezione Mancata** di Christian Genest e Johanna G. Nešlehová che tratta di come presentare, ed immaginare, figure geometriche che si sviluppano in dimensioni maggiori di 3.

Buona lettura,
il Comitato di Redazione

Effetti biologici delle radiazioni

Giampaolo Co'

Dipartimento di Matematica & Fisica "Ennio De Giorgi" - Università del Salento
Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, Sez. di Lecce, Lecce, Italy

In questo contributo fornisco delle informazioni di base per comprendere gli effetti provocati dall'assorbimento di radiazioni da parte dei sistemi viventi. Parto descrivendo gli effetti della radiazione a livello atomico e molecolare, per poi presentarne le conseguenze sulla vita della cellula, e quindi le ricadute sulla fisiologia degli organi che compongono il corpo umano. Passo in rassegna alcune delle patologie indotte dall'esposizione alla radiazione presentandone sintomi ed evoluzione in funzione della quantità di radiazione assorbita.

Radiazioni

Sin dalla loro scoperta, che si fa risalire a Röntgen e Becquerel, le radiazioni sono state classificate secondo la loro capacità di penetrazione nella materia. Le radiazioni α sono quelle meno penetranti, seguono le β e poi le γ . Oggi conosciamo la composizione di questi tre tipi di radiazioni.

Le radiazioni γ sono onde elettromagnetiche ad altissima energia. In questo caso la classificazione tradizionale dello spettro elettromagnetico definisce raggi X la radiazione con energia dell'ordine del keV. Al di sopra di poche decine di keV si parla di raggi γ . I raggi γ non sono elettricamente carichi anche se sono sensibili all'interazione elettromagnetica. L'interazione con la materia consiste soprattutto nell'assorbimento da parte di un atomo (effetto foto-elettrico) o nella

diffusione elastica con gli elettroni (effetto Compton). Il percorso dei raggi gamma nella materia è rettilineo.

La radiazione β è composta da elettroni o dai loro *partner* di antimateria, i positroni. Nella materia ordinaria il positrone si annichila incontrando un elettrone e in questo processo vengono prodotti, nella grande maggioranza dei casi, due raggi γ . Nel suo percorso nella materia l'elettrone collide elasticamente con altri elettroni appartenenti agli atomi che compongono il materiale. Questi urti elastici provocano perdita di energia cinetica fino a quando l'elettrone si ferma. I processi di diffusione tra due particelle con la stessa massa modificano enormemente i loro percorsi. Per questo motivo il moto di un elettrone nella materia è tutt'altro che rettilineo, ma segue un percorso a zig-zag dove ad ogni cambio di traiettoria corrisponde un urto elastico con un altro elettrone e ad una perdita di energia.

Oggi sappiamo che la radiazione α è composta da nuclei di ^4He , ovvero nuclei atomici formati da 2 protoni e 2 neutroni. Si tratta di particelle cariche circa 8000 volte più massive degli elettroni. Nel procedere all'interno della materia queste particelle interagiscono, soprattutto, con gli elettroni atomici. In questi urti le particelle α perdono progressivamente energia fino ad arrestare il loro movimento. Siccome sono molto più massive degli elettroni la loro traiettoria è solo leggermente modificata da ogni singolo urto, quindi ha una direzione ben definita, con una lieve dispersione ortogonale alla direzione del

moto. In un processo di decadimento radioattivo vengono prodotte particelle α , ma queste considerazioni valgono per qualsiasi radiazione formata da adroni carichi, soprattutto protoni e nuclei atomici.

Un discorso a parte deve essere fatto per i neutroni. Il neutrone isolato non è una particella stabile. Ha una vita media di circa 10 minuti e decade in protone, elettrone ed antineutrino elettronico, processo chiamato decadimento β^- . Per questo motivo, è molto difficile trovare sulla terra sorgenti naturali di neutroni. D'altra parte il flusso di neutroni nelle centrali nucleari è molto intenso, e per questo motivo sono stati studiati gli effetti del passaggio dei neutroni della materia. Non essendo elettricamente carico, il neutrone è sensibile solo all'interazione nucleare, soprattutto quella forte, ed è per il tramite di questa interazione che interagisce con la materia. Il raggio d'azione di questa interazione è estremamente corto, dell'ordine di 10^{-15} m, quindi i neutroni interagiscono solo penetrando l'atomo, le cui dimensioni sono dell'ordine di 10^{-10} m, e avvicinandosi al suo nucleo. Questo processo è molto più raro di quello che coinvolge le particelle cariche, quindi i percorsi dei neutroni nella materia sono relativamente molto più lunghi di quelli di protoni, α e nuclei. Una volta avvenuta la collisione con il nucleo è estremamente probabile che il neutrone venga inglobato nel nucleo stesso, oppure che perda gran parte della propria energia in un processo elastico.

Effetti biochimici

I processi fisici che stanno alla base dell'interazione tra radiazione e materia sono piuttosto variegati. Dipendono dal tipo di radiazione, come abbiamo già visto, e per ogni tipo di radiazione ci sono diversi fenomeni fisici da considerare.

Semplificando, si possono utilizzare due categorie di processi. Processi in cui l'assorbimento di energia indotto dalla radiazione provoca l'espulsione di un elettrone che appartiene all'atomo coinvolto (**ionizzazione**), e processi in cui l'atomo si trova in uno stato eccitato ma non avviene ionizzazione.

Il processo più frequente è quello di ionizzazione che produce da una parte degli elettroni liberi con carica elettrica negativa

e dall'altra un atomo, appunto ionizzato, con carica elettrica positiva.

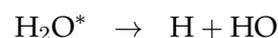
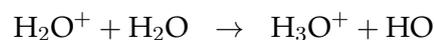
Gli effetti della ionizzazione sulla materia vivente possono essere classificati in due categorie.

- **Azione diretta**

La radiazione colpisce una molecola e ionizza almeno uno degli atomi che la compongono. Questo provoca una ricombinazione della sua struttura. Nelle piccole molecole, quelle formate da una decina di atomi, o meno, questo può provocare una scissione, e quindi la distruzione della molecola stessa. Nelle macromolecole, come le proteine, l'espulsione di almeno un elettrone, provoca un riassetto delle cariche elettriche lungo la catena molecolare. Questo fenomeno può provocare la rottura dei legami più deboli e modificare permanentemente la struttura della molecola.

- **Azione indiretta**

La ionizzazione di piccole molecole genera la produzione di radicali liberi con carica positiva. Questo avviene soprattutto con l'acqua che costituisce circa il 70% della componente dei tessuti biologici. L'assorbimento della radiazione da parte dell'acqua produce H_2O^+ oppure H_2O^* in cui l'ossigeno si trova in uno stato eccitato e decade con tempi dell'ordine di 10^{-15} s [1]. A temperatura ambiente sono preponderanti le reazioni



I tempi in cui avvengono queste reazioni sono dell'ordine di 10^{-12} secondi [1], quindi i prodotti di queste reazioni rimangono localizzati abbastanza vicino alla posizione occupata dalle molecole interagenti. L'agitazione termica produce un processo di diffusione dei prodotti della reazione che in tempi dell'ordine dei 10^{-6} secondi reagiscono con altre molecole. Le principali reazioni

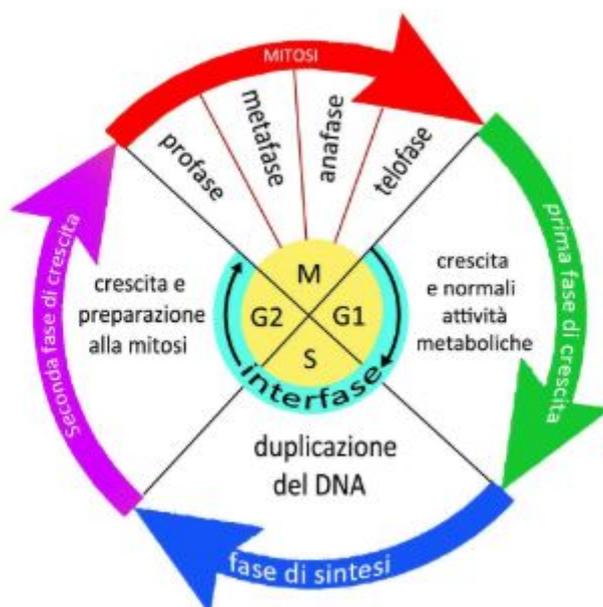
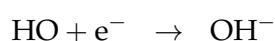
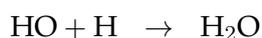


Figura 1: Schema del ciclo cellulare

esotermiche da considerare sono



I radicali liberi H_2O_2 e OH^- sono estremamente reattivi dal punto di vista chimico e quindi attaccano le varie molecole proteiniche ossidandole e modificandole.

Effetti sulla cellula

La vita di una cellula comincia con la sua formazione da una cellula madre e termina quando la cellula si divide per formare proprie cellule figlie oppure quando muore. Il ciclo vitale di una cellula eucariote è schematizzato nella Figura 1.

La fase G_1 è il periodo che segue la formazione della cellula e precede l'inizio della fase di sintesi del DNA. In questa fase la cellula si accresce e svolge il metabolismo normale. Questo periodo ha tempi molto variabili e questi dipendono dal tipo di cellule considerate. Durante la fase S la cellula replica tutto il DNA presente nei cromosomi che sono duplicati. Nella fase G_2 la cellula accresce e si prepara per la divisione che avviene

nella fase M per mitosi o per meiosi, a seconda che si tratti di una cellula somatica o germinale.

L'intervento della radiazione nel ciclo cellulare può indurre vari effetti.

- **Azione antimitotica**

La cellula non si riproduce più e muore per senescenza. La fase in cui la cellula è più vulnerabile è la M . Per questo motivo sono più radiosensibili gli organi formati da cellule con cicli veloci, quelle del sangue, del midollo osseo, degli organi linfatici.

- **Azione mutagena**

La cellula si divide producendo cellule che contengono DNA a codice genetico differente da quello della cellula madre. Anche in questo caso, nella grande maggioranza dei casi, la cellula muore.

- **Azione oncogena**

C'è una produzione abnorme di cellule figlie con codice genetico differente da quello della cellula madre. Queste cellule non svolgono più le funzioni della cellula madre e proliferano in competizione con le altre cellule dell'organismo.

- **Azione stimolante**

A basse dosi la radioattività stimola effetti positivi. Da esperimenti *in vitro* in cui

cellule sono state sottoposte a basse dosi di radiazione si è osservato che le cellule che erano già state irraggiate mostravano maggiore resistenza rispetto alle altre. Uno studio condotto nel Regno Unito sui lavoratori delle centrali nucleari indica una incidenza tumorale inferiore a quella della percentuale media della popolazione.

Dopo la lesione elementare, diretta o indiretta, ci sono molti fattori da considerare per valutare il danno sull'organismo indotto dalla radiazione.

Dosimetria

Per studiare l'impatto delle radiazioni sui sistemi biologici sono state definite varie quantità.

- **Attività**
Numero di nuclei che decadono nell'unità di tempo. L'unità di misura è il **Bequerel (Bq)** che corrisponde ad un decadimento al secondo.
- **Esposizione**
È la ionizzazione prodotta da onde elettromagnetiche sia raggi X che raggi γ per unità di massa. L'unità di misura è il **Röntgen** che corrisponde a 1 C/kg. Questa quantità viene scarsamente utilizzata.
- **Trasferimento Lineare di Energia (LET)**
È la quantità di energia che una radiazione rilascia nel suo percorso all'interno della materia. Ogni tipo di radiazione, fotoni, elettroni e particelle adroniche, rilascia l'energia con meccanismi fisici differenti. L'unità di misura è il Joule per metro, J/m.
- **Dose assorbita**
La dose assorbita D è la dose di energia rilasciata al mezzo per unità di massa. L'unità di misura è il **Grey (Gy)** che corrisponde a 1 J/kg.
- **Dose equivalente**
Si osservano maggiori danni biologici per radiazioni ad alto LET a parità di dose assorbita. Per tener conto di questo fatto si moltiplica la dose assorbita per un fattore di qualità, Q , e questo produce la dose equivalente H . La International Commission

on Radiology Protection (ICRP) ha definito delle tabelle per i valori di Q (Tabella 1). La dose equivalente è definita rispetto alla dose assorbita come $H = Q D$. Siccome Q è un numero puro le unità di misura sono identiche a quelle della dose assorbita, J/kg. D'altra parte si usa un nome differente per indicare l'unità di misura: il **Sievert (Sv)**.

Tipo di radiazione	Q
Fotoni, elettroni, positroni	1
Protoni	5
Neutroni ($E < 10$ keV)	5
Neutroni (10 keV $< E < 100$ keV)	10
Neutroni (100 keV $< E < 2$ MeV)	20
Neutroni ($2 < E < 20$ MeV)	10
Neutroni (20 MeV $< E$)	5
α , ioni pesanti	20

Tabella 1: Fattori di qualità.

- **Dose effettiva**
Anche la dose equivalente non è una quantità sufficiente per definire il danno biologico, che non dipende solo dal tipo di radiazione, ma anche dall'organo che viene colpito. La dose effettiva H_T è definita moltiplicando la dose equivalente H per un fattore di qualità W_T ; $H_T = W_T H$. Una breve lista di valori di W_T riguardante diversi organi del corpo umano è presentata nella Tabella 2.

Tessuto/Organo	W_T
gonadi	0.25
mammelle	0.15
midollo osseo	0.12
polmone	0.12
tiroide	0.03
superficie ossea	0.03

Tabella 2: Fattori W_T .

Effetti sull'uomo

L'acquisizione di dati delle radiazioni sull'uomo non deriva, ovviamente, da esperimenti fatti su cavie umane. L'esposizione di esseri umani alle radiazioni è legata ad effetti normalmente fortuiti, in alcune situazioni anche legate alla scarsa

conoscenza della pericolosità dell'esposizione sulla salute umana.

I primi studi sistematici fatti su ampi campioni di popolazione riguardano le vittime dell'unico bombardamento con ordigni nucleari sulla popolazione: Hiroshima e Nagasaki. I due ordigni erano strutturalmente differenti e mentre la bomba esplosa su Hiroshima ha provocato un grande flusso di neutroni, questi erano essenzialmente assenti in quella di Nagasaki.

L'ampio uso di radiazioni per la diagnostica, soprattutto di raggi X , permette di fare studi sistematici sui loro effetti.

C'è poi la casistica legata alla produzione di energia da centrali nucleari, quindi i minatori nelle miniere di uranio esposti soprattutto al radon disperso in aria, i tecnici che lavorano nelle centrali nucleari, e, infine, la popolazione esposta alla radiazione provocata da incidenti presenti in queste centrali.

Ovviamente siamo esposti anche a sorgenti naturali di radiazione: raggi cosmici, radionuclidi come ^{40}K presenti in tutti gli organismi, dal nostro corpo alle banane, o quelli provenienti dalle serie radioattive dell'uranio e del torio, presenti nelle rocce. In aria, il problema principale è la presenza dell'isotopo del radon, ^{222}Rn , della famiglia dell'uranio. È un gas nobile, volatile e inalabile. Per quanto riguarda la catena alimentare l'isotopo radioattivo numericamente più rilevante è il ^{14}C .

Possiamo suddividere i danni provocati sull'uomo in deterministici e stocastici.

Danni deterministici

Le caratteristiche che identificano questa categoria di danni sono i seguenti.

1. I danni compaiono solo dopo il superamento di una soglia di dose di radiazione acquisita.
2. Dopo il superamento di questa soglia i danni appaiono su tutti i soggetti irradiati.
3. Il periodo di latenza prima dell'insorgenza del danno è relativamente breve; si parla di giorni o settimane. Solo molto raramente si sono identificati casi di insorgenza di danni dopo anni dall'esposizione a dosi sopra soglia.

4. La gravità dei fenomeni aumenta con l'aumentare della dose.

Qui sotto elenco i danni deterministici provocati dall'esposizione alla radiazione su alcuni tessuti ed organi.

- **Pelle.** Per dosi superiori a 5 Gy si ha eritema immediato, prodotto da vasodilatazione, come fosse una scottatura. Per dosi maggiori gli effetti si presentano circa una decina di giorni dopo la data dell'esposizione. Si sono osservati squamatura secca e formazione di ulcere che si allargano con il passare del tempo.
- **Mucosa intestinale.** Dopo circa 24 ore da una esposizione di circa 6 Gy non si trovano cellule in fase S , si ha quindi un blocco della riproduzione cellulare. Gli effetti su tutto l'organo sono tardivi: dopo circa un anno le pareti intestinali si ingrossano e si ispessiscono. Si riscontrano fenomeni di edema e fibrosi.
- **Sangue e organi emopoietici.** Il ciclo di queste cellule varia da 24 ore a 120 giorni. L'esposizione alla radiazione blocca il processo di riproduzione di queste cellule. La conseguenza più comune è l'insorgenza di leucemia.
- **Sistema immunitario.** I linfociti sono cellule particolarmente sensibili all'esposizione alla radiazione. La loro morte provoca una inibizione del sistema immunitario.
- **Fegato.** La radiazione provoca un forte rallentamento del processo di rinnovo delle cellule. Per dosi di 35 Gy si è rilevata l'insorgenza di epatite con effetti mortali nell'arco di quattro settimane.
- **Tiroide.** È più resistente del fegato perché le sue cellule si rinnovano più lentamente.
- **Testicoli.** La soglia di esposizione per produrre effetti deterministici è stata identificata attorno a 0.08 Gy. L'esposizione a 0.2 Gy produce sterilità per vari mesi e quella a 2.0 Gy per 1-2 anni. Si ha sterilità permanente per esposizioni dell'ordine di 6 Gy.

- Ovaie. Gli ovociti sono presenti sin dalla nascita e il loro numero decresce con l'età. Si stima siano 1-2 milioni alla nascita, 300 - 400 mila alla pubertà e circa 8000 verso i 40 anni. Sono cellule molto sensibili all'esposizione alla radiazione. Pochi Gy provocano squilibrio ormonale e sterilità temporanea. Esposizioni dell'ordine di 5-7 Gy sterilità temporanea per circa 20 anni, dosi superiori sterilità totale.
- Feto. Durante il processo di implantazione del feto nell'utero è sufficiente una dose di 0.1 Gy per provocarne la morte. Dopo i tre mesi si generano malformazioni con dosi dell'ordine di 0.12 - 0.2 Gy.

Per quanto riguarda i sintomi e gli effetti legati alla dose di radiazione assorbita dall'intero corpo si può catalogare la situazione nella seguente scala.

- + 0.0 - 0.25 Gy. Irraggiamenti sotto questa soglia non provocano danni deterministici.
- + 0.25 - 1 Gy. I sintomi sono piuttosto lievi. In alcune persone si possono presentare fenomeni di nausea e anoressia. Sono danneggiate le cellule più sensibili alla radiazione, quelle del midollo osseo, le cellule ematiche, in particolare i linfociti. Normalmente i danni sono relativamente lievi e gli organismi privi di patologie pregresse riescono a recuperare i danni provocati.
- + 1 - 3 Gy. Queste quantità di radiazione sono quelle che si hanno per ingestione casuale di materiale radioattivo. Gli effetti sono legati soprattutto al tipo di radioisotopo ingerito e al metabolismo della persona infettata. I sintomi di nausea e anoressia diventano più acuti. I danni ematici sono severi e la guarigione è probabile, anche se non sicura.
- + 3 - 6 Gy. L'assorbimento istantaneo di questa grande quantità di energia porta a morte istantanea come per un'ustione. Nel caso, invece, sia stata assorbita nell'arco di qualche giorno, le persone colpite presentano un aggravamento dei sintomi indicati precedentemente. Si presentano anche emorragie, infezioni, diarrea, depilazione,

temporanea sterilità. Si ha un forte deperimento organico ed il rischio di morte, in pochi mesi, è molto alto anche se il soggetto è sottoposto a cure.

- + più di 6 Gy. I primi sintomi appaiono dopo 12 - 24 ore. Il sistema nervoso è danneggiato. In aggiunta ai sintomi precedenti si ha ipotensione e cefalea. I sintomi scompaiono per 7-10 giorni per poi riapparire repentinamente e aggravati. Decessi quasi certi nell'arco di 3-4 settimane. La distruzione delle cellule produce sostanze tossiche. Si ha un crollo del numero delle piastrine con conseguente emorragia. La distruzione del sistema immunitario espone l'organismo all'invasione batterica senza alcuna difesa.

Danni stocastici

Questo tipo di danno è legato ad una esposizione di bassa intensità e per brevi periodi di tempo. Le sue caratteristiche possono essere elencate come segue.

1. I sintomi appaiono senza che ci sia un valore di soglia della dose acquisita.
2. Il carattere dei danni è probabilistico.
3. I danni sono distribuiti casualmente tra la popolazione esposta e sono identificati con una associazione statistica. Ad esempio con il confronto dell'insorgere di alcuni sintomi tra una popolazione esposta alla radiazione ed una popolazione analoga non esposta.
4. La frequenza dell'apparire dei danni aumenta con l'aumentare della dose.
5. I danni si manifestano dopo anni, anche decenni, dopo l'evento di esposizione.
6. Non c'è gradualità della gravità del danno rispetto alla quantità di dose ricevuta.
7. I sintomi sono indistinguibili da quelli provocati da altre cause.

Gli effetti che questo tipo di danni può provocare sono soprattutto legati all'insorgenza del cancro, della cataratta e ad una riduzione della vita media.

L'autore ringrazia Gabriella Flaminio per l'attenta lettura del testo e i preziosi consigli su come migliorarlo. Ringrazia inoltre Adriano Barra, Ferdinando Boero, Carlo Sempi e Vincenzo Flaminio per le costruttive discussioni.



[1] J. E. Turner: *Atoms, radiation, and radiation protection*, Wiley, New York (1995).



Giampaolo Co': è Professore Associato di Fisica Nucleare presso l'Università del Salento. Si occupa di sistemi quantistici a molti corpi e della redazione di **Ithaca**.

La scoperta dei raggi X e del fenomeno della radioattività e le loro ricadute sul mondo medico

Alberto Del Guerra

*Dipartimento di Fisica, Università di Pisa
Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, Sez. di Pisa*

La scoperta dei raggi X da parte di Wilhelm Conrad Röntgen avvenuta l'8 Novembre 1895 è una pietra miliare non solo per la fisica nucleare, ma segna anche l'inizio della nuova disciplina medica della radiologia diagnostica e della radioterapia. In questo articolo, si descrive come Röntgen arrivò alla scoperta dei raggi X e come dopo pochi anni Henri Becquerel ed i coniugi Curie arrivarono a scoprire e a studiare il fenomeno della radioattività, che rappresenta il fondamento della Medicina Nucleare. Segue quindi una breve descrizione delle maggiori tecniche diagnostiche e terapeutiche che derivano da queste scoperte, che sono presentate in dettaglio in altri articoli di questo volume. Infine, si introduce la disciplina della Radioprotezione, che permette un utilizzo ottimale

delle radiazioni ionizzanti in campo medico, limitandone i rischi associati.

La scoperta di Wilhelm Conrad Röntgen: i raggi X

Il XIX secolo è stato da molti considerato il secolo della Fisica per i numerosi esperimenti, scoperte ed invenzioni, che hanno rappresentato una incredibile crescita della comprensione dei fenomeni elettromagnetici (Michael Faraday e James Clerk Maxwell) e della termodinamica (William Thomson, più noto come Lord Kelvin, Josiah Willard Gibbs, James Prescott Joule). Alla fine del secolo, in uno spettro di soli 5 anni, è stata la Fisica Atomica ad avvantaggiarsi di nuove straordinarie scoperte: i raggi X (Wilhelm Conrad Röntgen, 1895) [1], il fenomeno della radioattività (Henri Becquerel, 1896), l'elettrone libero (Joseph John Thomson, 1897) ed il decadimento radioattivo degli elementi polonio e radio (Maria e Pierre

Curie 1898).

Tutte e quattro le scoperte di Fisica Atomica si avvalsero dello studio dei fenomeni di scarica dei gas in tubi a vuoto. Faraday fu il primo ad utilizzare il passaggio della corrente elettrica in una soluzione salina per studiare il fenomeno dell'elettrolisi. Questi esperimenti lo portarono ad iniziare una investigazione sistematica dell'emissione dello spettro di luce durante la scarica elettrica in un tubo a vuoto per avere una maggiore comprensione della fisica degli atomi. I tubi a vuoto di vetro fino ad allora utilizzati furono presto perfezionati da un fisico e soffiatore di vetro (Heinrich Geissler), che utilizzò un nuovo tipo di pompa a vuoto a mercurio, più efficiente delle pompe esistenti che utilizzavano la tecnica messa a punto da Otto Von Guericke nel 1650 per la creazione del vuoto per il famoso esperimento degli emisferi di Magdeburgo. Julius Plücker, un fisico e matematico tedesco, nel 1858 utilizzando due elettrodi sigillati all'interno di un tubo di vetro a vuoto ipotizzò l'emissione dei raggi catodici che davano una colorazione verde alle pareti del tubo. Tale ipotesi fu confermata dal fisico tedesco Philipp Von Lenard nel 1888 il quale studiò le proprietà di penetrazione dei raggi catodici, utilizzando fogli di metallo di diversi spessori (le cosiddette finestre di Lenard).

Nello stesso periodo (1879) anche il fisico inglese William Crookes studiava le proprietà dei raggi catodici nei tubi di Geissler, in dipendenza del livello di vuoto creato all'interno del tubo. I tubi a scarica che utilizzava potevano raggiungere anche valori molto elevati di vuoto per mezzo di pompe estremamente potenti. A seguito dei suoi studi, i tubi di vetro a vuoto a scarica elettrica sono conosciuti come i tubi di Crookes. La rivelazione dei raggi catodici può essere considerata il pilastro fondamentale per le scoperte epocali nella fisica atomica della fine del '800.

Il fisico tedesco Eugen Goldstein nel 1886 scoprì che all'interno dei tubi di Crookes non solo venivano prodotti i raggi catodici, ma venivano emessi altri raggi che si muovevano in senso contrario ai raggi catodici verso l'elettrodo opposto e che furono chiamate raggi anodici. A questo punto la descrizione dei due processi, cioè l'emissione dei raggi catodici per effetto termoionico (gli elettroni liberi individuati da Thomson) e l'emissione dei raggi anodici (gli ioni positivi di

elementi del gas residuo all'interno del tubo) era completa. Mancavano però ancora i raggi X!

La teoria complessiva della produzione dei raggi catodici e dei raggi anodici era tuttavia molto dibattuta all'interno degli ambiti scientifici, soprattutto per la ipotesi sulla natura dei raggi stessi. Tutta questa ricchezza di ricerche sull'emissione nel gas residuo all'interno dei tubi di vetro a vuoto attrasse l'attenzione di W.C. Röntgen. Röntgen, che era professore all'Università di Würzburg, decise di verificare l'interpretazione dei raggi catodici alla quale era giunto Philipp Von Lenard. Replicò gli esperimenti compiuti da Lenard, utilizzando una pompa a vuoto a mercurio per sottrarre l'aria al tubo di vetro, ed inserendo successivamente varie tipologie di gas. La sera dell'8 novembre 1895 durante un esperimento di scarica nel tubo, uno schermo cosparso di platino-cianuro di bario posto a poca distanza dal tubo si illuminò di luce verde. A causa della debolezza della luce emessa e del suo daltonismo Röntgen non era sicuro della presenza di quella luce verde sullo schermo. Per aiutarsi nella visione provò a interporre la sua mano tra il tubo e lo schermo. Vide con sorpresa che sullo schermo si evidenziava allora l'ombra delle ossa, che permaneva anche se interponeva un assorbitore di cartone nero. Solo se interponeva un sottile stato di piombo l'immagine scompariva. Aveva scoperto i raggi X e le loro proprietà di essere assorbiti! Li chiamò raggi X, perché sconosciuti. Invece dello schermo decise di posizionare al suo posto una lastra fotografica che permettesse di fissare l'immagine. Così Röntgen sostituì lo schermo con una lastra e chiese a sua moglie Berta, totalmente all'oscuro di questa scoperta, di appoggiare la mano aperta sulla lastra mentre la scarica all'interno del tubo avveniva in continuazione. Dopo 15 minuti di irraggiamento, i coniugi poterono osservare sulla lastra il dettaglio anatomico delle ossa della mano di Berta contornate da un'ombra scura identificata come la componente tessutale delle stesse dita. Röntgen aveva ottenuta la prima radiografia della storia: un'immagine delle ossa della mano della moglie e del suo anello matrimoniale (Figura 1).

La scoperta fu sconvolgente e Röntgen ne fece la presentazione alla Società di Fisica Medica di Würzburg il 28 Dicembre 1895. L'accoglienza che la presentazione ricevette fu enorme e dopo

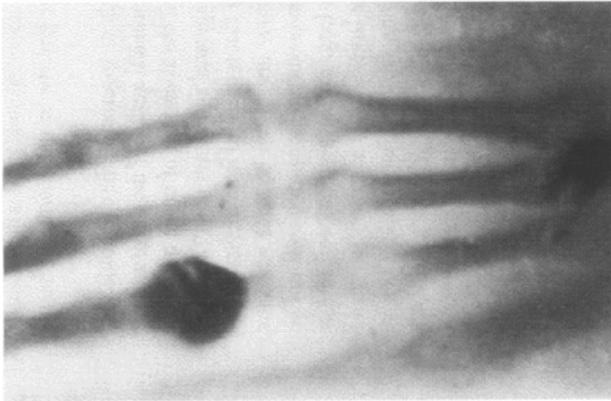


Figura 1: La prima bio-immagine: la radiografia della mano della moglie di W.C. Röntgen eseguita il 22 Dicembre 1895.

un rapido esame dei *referee* il 1 Gennaio 1896 (solo 4 giorni dopo la sottomissione!) uscì la pubblicazione scientifica: "*Über eine neue Art von Strahlen*" - "Su un nuovo tipo di raggi".

Immediatamente ci si rese conto che tale scoperta aveva delle potenzialità mediche enormi: il 13 gennaio 1896 la prima lastra di un ago in una mano di una paziente portò al primo intervento chirurgico di rimozione dell'ago guidato dall'esame radiografico e ben presto si pensò all'utilizzo dei raggi X anche per la terapia dei tumori. Emil Grubbé a Chicago e Leopold Freund a Vienna ne sono considerati i pionieri. Entrambi iniziarono ad utilizzare raggi X in radioterapia nel 1896 a meno di un anno dalla loro scoperta: il primo per aver assemblato una macchina a raggi X ed aver trattato un carcinoma del seno, il secondo per avere eseguito il primo trattamento frazionato radioterapico con raggi X su un tumore maligno della pelle. W. Röntgen rifiutò fin dall'inizio di utilizzare la sua scoperta a fini commerciali, in quanto riteneva che dovesse appartenere all'umanità. Questo fece sì che i sistemi radiografici si diffondessero rapidamente ed a basso costo nella comunità scientifica e medica. (Per una storia della radioterapia si veda l'articolo di M. Anguiano e A. M. Lallena in questo numero di **Ithaca**).

Lo spettro della radiazione elettromagnetica

Nell'esperimento originale di Röntgen i raggi X erano prodotti per interazione degli elettroni su uno schermo metallico. Furono chiamati raggi X proprio perché a quei tempi non si conosceva né il meccanismo di produzione, né le loro proprietà. Ora sappiamo che i raggi X fanno parte dello spettro elettromagnetico delle radiazioni, a cui appartengono anche la luce visibile e le onde radio. Il termine radiazione viene di solito usato per descrivere fenomeni apparentemente molto diversi tra loro, quali l'emissione di luce da una lampada, l'emissione di calore da una fiamma, o di raggi X da una macchina per diagnostica medica. Caratteristica comune a tutti questi fenomeni è il trasporto di energia nello spazio in assenza di un mezzo di propagazione materiale attraverso onde elettromagnetiche, caratterizzate da una velocità costante nel vuoto: $c = 2.99729 \cdot 10^8$ m/s.

Esiste una relazione ben precisa tra la frequenza ν e la lunghezza d'onda λ ($\nu = c/\lambda$). La frequenza di un'onda elettromagnetica, è definita come il numero di oscillazioni nell'unità di tempo in una data posizione dello spazio. La lunghezza d'onda è la distanza che intercorre tra due posizioni consecutive di massima intensità ad un dato istante. L'energia E trasportata dall'onda è direttamente proporzionale alla frequenza $E = h\nu$, con h costante di Planck. La differenza tra i vari tipi di radiazione è data dalla differenza in frequenza ν e quindi in energia E .

Lo spettro elettromagnetico è rappresentato in Figura 2, in funzione crescente della frequenza, espressa in Hertz (Hz), e dell'energia espressa in elettronvolt (eV), ed in funzione decrescente della lunghezza d'onda, espressa in metri (m).

In accordo con il dualismo onda-particella, postulato dalla meccanica quantistica, le onde elettromagnetiche si propagano in pacchetti, chiamati fotoni: la luce è dotata sia di proprietà ondulatorie che corpuscolari. Affinché un fotone possa ionizzare un atomo, è necessario che la sua energia sia maggiore dell'energia di legame degli elettroni atomici coinvolti nell'interazione. Lo spettro delle radiazioni corrispondentemente si divide in due grandi regioni: radiazioni ionizzanti (in grado di ionizzare un atomo) e radia-

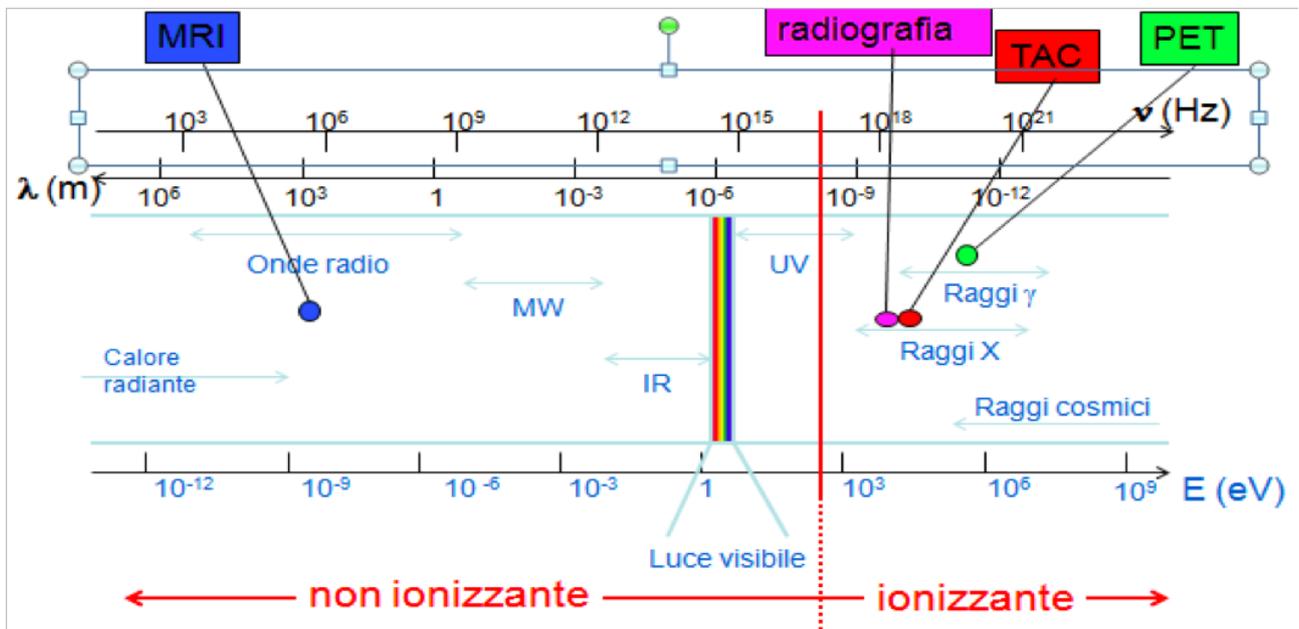


Figura 2: Lo spettro elettromagnetico delle radiazioni. Nella figura sono anche indicate dove si collocano in energia le radiazioni caratteristiche della Risonanza Magnetica (Magnetic Resonance Imaging = MRI in figura), della radiografia, della TAC e della PET. [riprodotta da [2]].

zioni non ionizzanti (non in grado di ionizzare un atomo).

L'energia minima necessaria per ionizzare un atomo dipende dall'atomo con cui interagisce, ma convenzionalmente si definiscono non ionizzanti le radiazioni la cui energia è minore di alcuni elettronvolt, mentre sono considerate radiazioni ionizzanti quelle la cui energia è superiore ad alcuni elettronvolt. Per quanto riguarda le radiazioni in campo medico, delle prime fanno parte le radiazioni della Risonanza Magnetica, delle seconde la radiazione della Radiologica convenzionale, la Tomografia Assiale Computerizzata (TAC, ora chiamata TC) la Tomografia a singolo fotone (SPECT) (si veda l'articolo di M. E. Fantacci e P. Barca in questo numero di **Ithaca**) e la Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) (si veda l'articolo di N. Belcari, V. Rosso e G. Sportelli in questo numero di **Ithaca**). Un caso speciale è rappresentato dai raggi ultravioletti (UV) che sono indicati in ordine di energia crescente come UVA, UVB e UVC, dove gli UVB sono i raggi più nocivi per la salute dell'uomo in grado di causare il melanoma, tumore della pelle, di cui si stima una crescita della sua incidenza nel mondo occidentale di alcuni percento all'anno. I raggi UVC sono invece in massima parte assorbiti dall'atmosfera.

Lo sviluppo della Radiologia e della Radioterapia

Dalle lastre fotografiche alla TC

La scoperta dei raggi X fu una pietra miliare per la diagnosi medica e più propriamente segno la nascita della cosiddetta Diagnostica per Immagini: *Seeing is Believing*. La disciplina della Radiologia era nata nel 1895 e crebbe rapidamente nel secolo XX. Dopo le iniziali lastre fotografiche, all'inizio del '900 furono introdotti gli schermi al fosforo (Radioscopia), e attorno agli anni '70 gli intensificatori di immagine. Negli anni '80 si sviluppò la radiografia digitale con l'avvento degli schermi digitali e con l'invenzione della TC, che è divenuta ormai un insostituibile mezzo diagnostico per molte patologie ed in particolare per la diagnostica, la stadiazione ed il *follow-up* delle forme tumorali.

L'apparato che viene utilizzato nelle radiografie si basa su una sorgente di raggi X, il cosiddetto tubo radiogeno, contrapposto a un rivelatore di radiazione. L'immagine radiografica si forma a causa delle diverse attenuazioni che i raggi X subiscono nell'attraversare il corpo del paziente in esame. L'esame radiografico fornisce le informazioni morfologiche, ovvero sulla forma e la struttura interna del corpo umano.

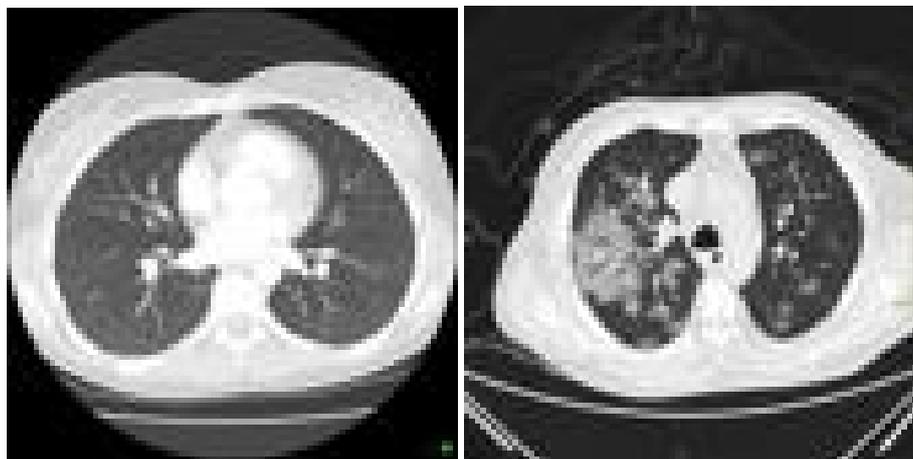


Figura 3: a) TC di un paziente con i polmoni sani [Gaillard, F. Normal chest CT - lung window. Case study, Radiopaedia.org. (accesso al sito: 02 Ottobre 2021) <https://radiopaedia.org/cases/8095/>]; b) TC di un paziente con una emorragia diffusa [Teixeira, A. Diffuse pulmonary hemorrhage. Case study, Radiopaedia.org (accesso al sito: 02 Ottobre 2021) <https://radiopaedia.org/cases/>].

Conoscendo le proprietà di attenuazione dei tessuti, si può ottimizzare l'energia dei raggi X per ottenere le informazioni a cui siamo interessati: per esempio, energie più basse per avere un'immagine dei tessuti molli (muscolo, ghiandole, tessuto adiposo) e più alte per i tessuti ossei. La ricerca dell'energia ottimale ha portato anche all'utilizzo sperimentale di sorgenti di luce di sincrotrone, in grado di fornire raggi X di una sola energia e a sorgenti a tubo radiogeno quasi-monocromatiche.

Anche nel caso del rivelatore di raggi X si sono avuti notevoli progressi: si è passati dalla lastra fotografica, a rivelatori in grado di fornire immagini digitali. Infatti, oggi si parla di Radiologia Digitale. La possibilità di avere l'immagine in forma digitale permette l'utilizzo di algoritmi per la localizzazione automatica di dettagli di interesse clinico: questi sistemi, chiamati originariamente CAD (Computer Aided Detection) ed ora AI (Artificial Intelligence), affiancano i radiologi, ad esempio, nella lettura delle mammografie per la ricerca delle lesioni e delle micro-calcificazioni.

Il limite della radiografia risiede nel fatto che l'immagine che si ottiene è una proiezione bidimensionale della reale struttura tridimensionale. Quindi l'attenuazione è la somma delle attenuazioni di tutti i tessuti attraversati, e la rappresentazione morfologica è mediata da queste sovrapposizioni. Per visualizzare la reale struttura tridimensionale bisogna ricorrere alla

tecnica diagnostica della Tomografia Assiale Computerizzata (TAC), più recentemente chiamata TC. In questa tecnica il tubo radiogeno e il rivelatore ruotano attorno al corpo del paziente, acquisendo successive proiezioni bidimensionali, che verranno poi elaborate da un computer attraverso opportuni algoritmi di ricostruzione. Le immagini tridimensionali così ottenute permettono un'analisi 3-D delle strutture sotto esame. La Figura 3 presenta una applicazione molto attuale della TC per la diagnostica del COVID-19. In Fig. 3a) è visibile la TC di un paziente sano, mentre la Fig. 3b) rappresenta la TC di un paziente con una emorragia polmonare. Sono ben evidenti le zone di infiammazione che sono tipiche della polmonite interstiziale in un paziente COVID-19.

Dai Tubi a raggi X agli acceleratori di particelle

Il principio fisico alla base della radioterapia è l'interazione delle radiazioni con il tessuto attraversato (si veda l'articolo di G. Co' in questo numero di **Ithaca**). Lo scopo della radioterapia è di distruggere le cellule tumorali, risparmiando le cellule sane. I raggi X furono il primo tipo di radiazione che venne utilizzato per la radioterapia sin dal 1896. In maniera estremamente semplificata, i raggi X vengono concentrati nelle zone malate dove interagiscono con il tessuto, mediante effetto fotoelettrico, Compton e produzione di coppie. Nell'effetto fotoelettrico il fotone

è catturato nel nucleo e l'energia assorbita viene rilasciata con la ionizzazione dell'atomo che emette un elettrone (preferibilmente dei livelli più vicini al nucleo). Nell'effetto Compton in la ionizzazione dell'atomo avviene per diffusione elastica tra fotone ed elettrone. La produzione di coppie di un elettrone e della antiparticella dell'elettrone (il positrone) avviene per interazione dei fotoni con l'intenso campo elettromagnetico del nucleo.

La grandezza fondamentale in radioterapia è la dose e la disciplina che se ne occupa si chiama Dosimetria. La **dose** è definita come l'energia depositata dalla radiazione nel mezzo (DE) per unità di massa (Dm). Si indica con D e si misura in Gray (Gy) [7], con l'energia misurata in Joule e la massa in kg: $D = DE/Dm$. Nell'interazione con il tessuto umano si deve tener conto anche della risposta biologica del tessuto rappresentata dalla Relative Biological Effectiveness (RBE), che è un numero puro variabile tra 1 (per raggi X) e 20 (per particelle pesanti) a secondo del tipo di radiazione. Il prodotto della dose per il coefficiente RBE dà la dose equivalente De ($De = D \cdot RBE$), che si misura in Sievert (Sv) (si veda l'articolo di G. Co' in questo numero di **Ithaca**).

Nella radioterapia siamo passati dai tubi a vuoto di alta energia (fino a 300 keV), agli acceleratori di elettroni dove i fotoni di 10-20 MeV sono prodotti per *bremstrahlung* dagli elettroni accelerati su bersagli di tungsteno. Le tecniche di radioterapia con raggi X si sono evolute negli anni con lo scopo ben preciso di aumentare il danno alle cellule tumorali ed il mantenimento delle cellule sane: la Radioterapia IMRT (*Intensity Modulated Radiation Therapy*), la Radioterapia Conformazionale e molto recentemente la Radioterapia FLASH, (si veda l'articolo di M. G. Bisogni e F. Di Martino in questo numero di **Ithaca**).

Recentemente sono stati utilizzati gli acceleratori (ciclotroni e sincrotroni) di particelle cariche pesanti (protoni e ioni). La tecnica che usa particelle pesanti come proiettili per la distruzione delle cellule tumorali viene indicata con il nome di Adroterapia (si veda l'articolo di M. Dosanjh, M. Necchi, A. Degiovanni, E. Benedetto in questo numero di **Ithaca**). In questo caso la perdita di energia nell'attraversare il tessuto è dovuta

alla collisione degli adroni con gli atomi ed alla loro conseguente ionizzazione. Gli elettroni liberi interagiscono quindi con le cellule operando la rottura del DNA secondo lo stesso processo mediato dall'elettrolisi dell'acqua.

In Italia, esistono due centri che praticano l'adroterapia per usi clinici: l'ospedale di Trento (protoni), CATANA (Centro di Adroterapia ed Applicazioni Nucleari Avanzate) presso Laboratori Nazionali del Sud dell'INFN (Istituto Nazionale di Fisica Nucleare) (protoni), che è specializzato per il trattamento dei tumori dell'occhio ed il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO) di Pavia (protoni e ioni di Carbonio). Proposta originariamente da Enrico Fermi, esiste anche la tecnica di irraggiamento dei tumori con i neutroni, ma i risultati ottenuti non sono stati per ora ritenuti sufficienti per introdurla come una tecnica radioterapica in campo ospedaliero.

La scoperta del fenomeno della Radioattività

Le scoperte di Henri Becquerel e di Pierre e Maria Curie

Nel 1896 Henri Becquerel si occupava dei fenomeni di luminescenza e fosforescenza di alcuni materiali e, venuto a conoscenza dei raggi X scoperti da Röntgen, decise di investigare se ci fosse una qualche connessione. Durante i suoi esperimenti con sali di uranio una minima quantità di sali si trovò molto vicino a lastre fotografiche. Nonostante queste lastre fossero schermate dalla luce vennero impressionate. Becquerel ipotizzò che raggi emessi dai sali di uranio fossero in grado di penetrare il contenitore delle lastre e quindi avere un effetto simile a quello dei raggi X: aveva scoperto il fenomeno della radioattività.

Pierre e Maria Curie proseguirono gli studi di Becquerel, scoprendo che anche altri elementi, come il torio, il polonio, il radio, avevano le stesse proprietà. Chiamarono tale fenomeno **radioattività** e le sostanze che lo manifestavano sostanze radioattive (da radium=raggio). Per la prima volta individuarono e separarono tre tipi di particelle che potevano venire emesse in un processo radioattivo: le particelle di carica positiva, di carica negativa e di carica nulla. Nel-

l'ordine le nominarono come le prime 3 lettere dell'alfabeto greco: alfa (α), beta (β) e gamma (γ). La scoperta della radioattività naturale e della radiazione α , β e γ da parte di Henri Becquerel, Pierre e Maria Curie sancisce il passaggio dalla Fisica Atomica alla Fisica Nucleare.

Il decadimento Radioattivo

La materia è composta da atomi (dal greco *átomos*, cioè indivisibile), di dimensioni pari a circa 10^{-10} m (= 1 Ångstrom). Le attuali conoscenze hanno permesso di abbandonare l'ipotesi di indivisibilità dell'atomo, avanzata dalla teoria atomistica dei filosofi greci Leucippo e Democrito: sappiamo ora che l'atomo è costituito da un nucleo, dotato di carica elettrica positiva, e da un guscio (*shell*) di elettroni, dotati di carica negativa. Nella materia ordinaria, in assenza di perturbazioni, le cariche elettriche del nucleo e degli elettroni sono tali da compensarsi a vicenda: l'atomo risulta quindi elettricamente neutro. Le differenze osservabili macroscopicamente tra le varie sostanze, sono dovute alle differenti proprietà delle specie atomiche che le costituiscono, come la carica elettrica del nucleo, la massa e il raggio atomico.

La massa dell'atomo è quasi totalmente concentrata nel nucleo. Le dimensioni caratteristiche del nucleo atomico sono dell'ordine di 10^{-15} m (= 1 Fermi = 1 femtometro \equiv 1fm); poiché l'atomo ha dimensioni tipiche di 10^{-10} m, si deduce che la maggior parte del volume occupato dall'atomo è costituito dal vuoto. Il nucleo è a sua volta costituito da protoni, dotati di carica elettrica positiva, e da neutroni, elettricamente neutri. Il numero di protoni nel nucleo di una determinata specie atomica si indica con la lettera Z , e prende il nome di numero atomico; il numero di neutroni viene invece indicato con la lettera N . Si definisce numero di massa, e si indica con la lettera A , la somma del numero di neutroni e protoni contenuti nel nucleo:

$$A = Z + N \quad \text{Numero di massa.}$$

Gli atomi con uguale numero atomico, ma con un diverso numero di neutroni, vengono chiamati **isotopi**. Isotopi diversi dello stesso elemento hanno uguali proprietà chimiche, poiché han-

no un uguale numero di elettroni, ma le loro proprietà fisiche sono generalmente diverse.

Convenzionalmente, per una generica specie atomica X caratterizzata da numero atomico Z , l'isotopo con numero di massa A viene rappresentato con il simbolo A_ZX . Spesso il pedice Z viene omissivo, in quanto il numero atomico è univocamente determinato dal simbolo chimico dell'elemento. Ad esempio, i principali isotopi dell'idrogeno sono ${}^1\text{H}$ (idrogeno), ${}^2\text{H}$ (deuterio) e ${}^3\text{H}$ (trizio). Elementi con uguale A e con diverso Z vengono invece chiamati **isobari**.

La massa di un atomo è approssimativamente uguale alla somma delle masse delle particelle che lo costituiscono:

$$M_{\text{atomo}}(A, Z) \simeq Zm_p + Nm_n + Zm_e^- ,$$

dove m_p è la massa del protone, m_n la massa del neutrone ed m_e^- la massa dell'elettrone. Nell'equazione precedente, l'approssimazione deriva, principalmente, dall'aver trascurato il contributo dell'energia di legame di protoni e neutroni nel nucleo. A questo proposito si ricordi l'equazione di Einstein, $E = mc^2$, che esprime la relazione tra massa ed energia. Essendo la massa dell'elettrone circa 1/2000 la massa di nucleone (protone o neutrone), la massa dell'atomo è quasi completamente concentrata nel nucleo. La massa atomica viene misurata con una speciale unità, l'unità di massa atomica (**amu** dall'acronimo inglese *Atomic Mass Unit*), o Dalton (**Da**). Per convenzione, 1 amu è uguale alla dodicesima parte della massa atomica del carbonio-12: 1 amu = 1 Da = (1/12) $M_C(12,6)$.

Gli elementi che si trovano in natura possono essere stabili o instabili. Un atomo è stabile se il suo nucleo non subisce trasformazioni spontanee. Ciò significa che, in un atomo stabile, il numero di protoni e neutroni contenuti nel nucleo rimane immutato nel tempo, a condizione che esso non venga bombardato con radiazioni tali da poter indurre delle trasformazioni nucleari.

Esistono in natura anche atomi instabili, in cui il nucleo subisce spontaneamente delle trasformazioni. Tali trasformazioni nucleari spontanee vengono chiamate decadimenti. I decadimenti nucleari sono sempre accompagnati dall'emissione di qualche forma di radiazione; per questo motivo gli elementi instabili vengono anche detti

radioattivi e questo fenomeno è stato chiamato radioattività da Marie Curie. In seguito ad una o più trasformazioni, un nucleo radioattivo decade sempre in un nucleo stabile, che può appartenere ad una specie chimica uguale o differente da quella iniziale.

Il decadimento nucleare è un fenomeno probabilistico. Non è possibile determinare l'istante in cui un dato nucleo instabile subirà una trasformazione, ma è possibile descrivere quantitativamente l'evoluzione temporale di un insieme molto grande di nuclei mediante la seguente legge del decadimento radioattivo (Figura 4):

$$N(t) = N_0 e^{-\lambda t},$$

dove N_0 rappresenta il numero di nuclei radioattivi contenuti nel materiale (campione) considerato ad un dato istante iniziale $t_0 = 0$; $N(t)$ rappresenta il numero di nuclei radioattivi contenuti nel campione dopo un tempo t dall'istante iniziale, ovvero, il numero di nuclei che al tempo t non ha ancora subito alcuna trasformazione; λ è la costante di decadimento, che rappresenta il numero medio di decadimenti nucleari che avvengono nell'unità di tempo.

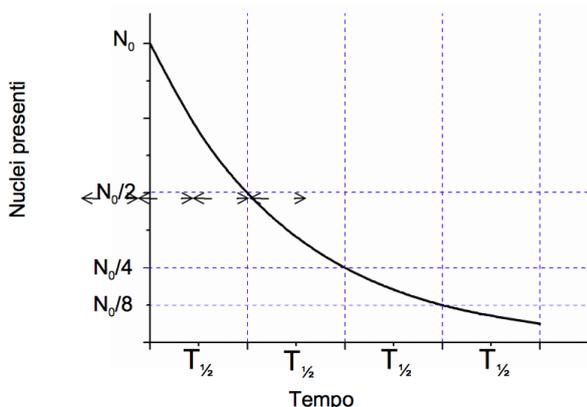


Figura 4: Legge del decadimento radioattivo. $T_{1/2}$ indica il tempo di dimezzamento, cioè il tempo necessario affinché metà dei nuclei radioattivi siano decaduti (riprodotta da ref. [2]).

La costante λ è una caratteristica di ogni isotopo radioattivo (radioisotopo), e non dipende dalla quantità di materia contenuta nel campione radioattivo in esame. Ha le dimensioni dell'inverso di un tempo, e si misura quindi in s^{-1} . L'equazione precedente esprime in formule il seguente concetto: il numero di nuclei non trasformati, contenuti in un dato campione di mate-

riale radioattivo, diminuisce esponenzialmente nel tempo. Utilizzando la definizione tradizionale di media statistica si mostra che la vita media è $\tau = 1/\lambda$.

La vita media indica il tempo medio che intercorre tra la produzione (sia essa naturale o artificiale) e il decadimento di un dato nucleo radioattivo. Questo tempo varia sensibilmente da isotopo a isotopo, e può assumere valori compresi tra frazioni di secondo e miliardi di anni.

Un'altra quantità utilizzata frequentemente, strettamente correlata alla vita media, è il **tempo di dimezzamento**, o **emivita**, indicato con $t_{1/2}$, che indica il tempo necessario ad avere un dimezzamento del numero di nuclei radioattivi contenuti nel campione:

$$t_{1/2} = \tau \log_e 2$$

Si definisce attività del campione il numero medio di decadimenti nucleari che avvengono in esso nell'unità di tempo. In accordo con la definizione, l'attività coincide con il tasso di variazione (cioè la derivata) di $N(t)$, cambiata di segno:

$$A(t) = -\frac{dN(t)}{dt} = \lambda N_0 e^{-\lambda t} = \lambda N(t)$$

L'unità di misura dell'attività è il Becquerel (Bq). Un'attività di 1 Bq corrisponde ad una trasformazione nucleare (disintegrazione) al secondo. Un'altra unità di misura dell'attività, di interesse storico ma ancora molto utilizzata, è il Curie (Ci), definito come l'attività di 1 g di radio-226. La conversione tra Bq e Ci è ottenuta mediante la seguente equivalenza: $1 \text{ Ci} = 3.7 \cdot 10^{10} \text{ Bq}$.

Esistono vari tipi di decadimento nucleare. Il decadimento α consiste nell'espulsione spontanea di particelle α da parte di nuclei pesanti, caratterizzati da un eccesso di protoni. Una particella α è una particella pesante carica positivamente, formata da due protoni e due neutroni: è un nucleo di ^4He . Alcuni esempi di radionuclidi α -emittenti sono ^{226}Ra , ^{222}Rn e ^{210}Po .

I decadimenti β^- e β^+ consistono rispettivamente nell'emissione di un elettrone (e^-) e di un positrone (l'antiparticella dell'elettrone positivo, indicato con e^+) da parte di un nucleo. Alcuni elementi che subiscono il decadimento β sono

$^{90}\text{Sr} (\beta^-)$ e $^{18}\text{F} (\beta^+)$.

Il decadimento γ consiste nell'emissione di un fotone da parte del nucleo che si trova in uno stato eccitato. I fotoni emessi nel decadimento γ sono fisicamente indistinguibili dai fotoni (o più comunemente raggi) X, sebbene questi ultimi vengano prodotti da processi di diseccitazione degli elettroni atomici anziché da diseccitazioni nucleari. I fotoni X hanno energie generalmente più basse rispetto ai fotoni γ ; tuttavia la distinzione tra fotoni di tipo X o γ si basa solo sul meccanismo con cui essi sono stati generati (atomico o nucleare), e non sull'energia da essi trasportata.

La Medicina Nucleare: la scintigrafia e la SPECT

La scintigrafia è stata la prima tecnica che ha permesso la misura in vivo della concentrazione locale di radiofarmaci negli organi/tessuti da esaminare ed ha dato vita alla disciplina della Medicina Nucleare [3]. In breve, i radiofarmaci vengono marcati con radioisotopi emettenti raggi γ . Il radiotracciante viene iniettato nel paziente e si diffonde fisiologicamente all'interno dell'organismo: la distribuzione dell'attività del radioisotopo è proporzionale alla concentrazione del farmaco. Dalla distribuzione e concentrazione del farmaco si ricavano informazioni fisiologiche e patologiche di tipo quantitativo. (si veda l'articolo di G. Pascali in questo numero di **ithaca**).

Per rivelare i raggi γ viene convenzionalmente utilizzato uno scintillatore piano, come ad esempio lo ioduro di sodio ($\text{NaI}(\text{TI})$) che viene posizionato sopra la zona del corpo umano che si vuole esaminare, ad esempio per effettuare una scintigrafia cardiaca o renale. Tra il paziente ed il rivelatore si interpone un collimatore a molti fori paralleli, tipicamente di piombo, per assicurare una risoluzione spaziale nell'immagine dell'ordine del cm. L'insieme dello scintillatore e del collimatore viene convenzionalmente chiamato gamma-camera. Le dimensioni della gamma-camera possono non essere sufficienti a coprire interamente la zona di interesse per alcuni esami, ad esempio nel caso della scintigrafia ossea per la ricerca di metastasi. Viene allora operata una scansione assiale. In un certo senso la scintigrafia è analoga alla radiologia planare, in

quanto produce una immagine bidimensionale di una distribuzione 3-D.

Per poter recuperare la tridimensionalità è stata inventata la *Single Photon Emission Computed Tomography* (SPECT), che non è altro che una rotazione del rivelatore attorno al paziente in maniera analoga a quanto viene fatto con la TC. Mentre nella TC la sorgente dei raggi è esterna al corpo umano e ruota assieme al rivelatore, nella SPECT la sorgente di raggi γ è interna al corpo umano ed è solo la gamma-camera, ossia l'insieme scintillatore-collimatore, che ruota attorno al paziente. Opportuni algoritmi di ricostruzione permettono poi di ottenere l'immagine 3-D.

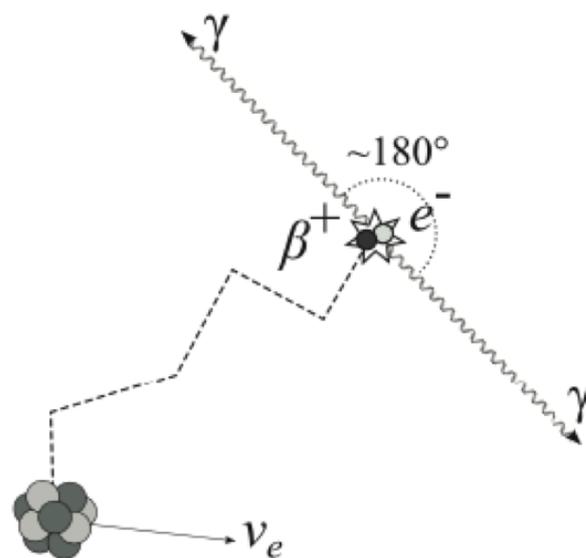


Figura 5: Schematizzazione del processo fisico alla base della PET (adattata dalla ref. [3]).

La PET

Nel 1932 Carl David Anderson, utilizzando una camera a nebbia, scopre l'anti-elettrone (il positrone) previsto dall'equazione di Dirac. Si dimostra così l'esistenza dell'antimateria. Nel 1933 E. Fermi formula la teoria del decadimento β e chiama neutrino la nuova particella neutra ipotizzata da Pauli. Il fenomeno elementare è il decadimento del neutrone in protone, elettrone e neutrino. Queste due scoperte sono alla base della Tomografia ad Emissione di Positroni, chiamata PET, che è l'acronimo della definizione anglosassone (*Positron Emission Tomography*). La tomografia a emissione di positroni è nata 70 anni fa, quando Wil-

liam Sweet presentò la prima idea preliminare della PET in occasione dell'inaugurazione del Research Building del Massachusetts General Hospital il 16 maggio 1951.

La PET [4] è una tecnica di *imaging* in cui un radiotracciante che contiene un radioisotopo, che decade mediante decadimento β^+ (emissione di un positrone), viene iniettato nel paziente e si diffonde fisiologicamente all'interno dell'organismo: analogamente alla scintigrafia e alla tecnica SPECT, la distribuzione dell'attività del radioisotopo è proporzionale alla concentrazione del farmaco. Dalla distribuzione e concentrazione del farmaco si ricavano informazioni fisiologiche e patologiche di tipo quantitativo. Il positrone emesso si annichila con un elettrone nel tessuto, producendo così due fotoni 511 keV a 180° . Questi due fotoni vengono rilevati in coincidenza temporale utilizzando coppie opposte di rivelatori (Figura 5). L'immagine 3D della distribuzione dell'attività è ottenuta mediante algoritmi di ricostruzione analitica e/o statistica.

Per avere i radioisotopi adeguati da utilizzare nelle applicazioni mediche era necessario inventare un acceleratore adatto per produrre i cosiddetti radioisotopi fisiologici come ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O e ^{18}F che sono gli emettitori β^+ più utilizzati nella PET. L'acceleratore comune utilizzato è il ciclotrone, inventato da Ernest Orlando Lawrence nel 1939. Il passo successivo è stato compiuto da Gyorgy Hevesy che dimostrò il principio di un radiotracciante, ovvero che

"il cambiamento di un atomo in una molecola con il suo radioisotopo non cambierà in modo significativo il suo comportamento chimico e biologico".

Sulla base di questo principio il movimento, la distribuzione e la concentrazione di una molecola possono essere misurati caricando la molecola con un radioisotopo e rilevando il prodotto del suo decadimento β^+ . La disponibilità di un rivelatore di fotoni appropriato è un altro passo fondamentale per la tecnica PET e questa lacuna è stata colmata dall'invenzione dello scintillatore inorganico NaI:Tl fatta da Robert Hofstadter. Per produrre le immagini 3D la PET si avvale dei principi di ricostruzione descritti teoricamente da Radon, la cosiddetta trasformata di Radon [5]. Questo metodo di ricostruzione dell'imma-

gine è lo stesso utilizzato da Godfrey N. Hounsfield e Allan M. Cormack, per lo sviluppo della tomografia assistita da computer (TC).

La Disciplina della Radioprotezione

Dosimetria delle radiazioni

Le radiazioni ionizzanti si suddividono in radiazioni direttamente ionizzanti, quando l'interazione provoca un processo continuo di ionizzazione (elettroni, protoni, particelle alfa, ...) e radiazioni indirettamente ionizzanti quando il processo continuo di ionizzazione è preceduto da un'interazione primaria che dà luogo ad una particella direttamente ionizzante. Esempio di radiazioni indirettamente ionizzanti sono i raggi X, i raggi γ , neutroni ...

Le radiazioni direttamente ionizzanti interagiscono con gli elettroni della materia che attraversano fino a perdere tutta la loro energia: il percorso attraversato prima di fermarsi si chiama range. Ad esempio:

- un elettrone con una energia di 2 MeV, tipica di un decadimento radioattivo β , perde tutta la sua energia in 1 cm di acqua,
- una particella α della stessa energia, tipica di un decadimento radioattivo α , perde tutta la sua energia in alcune decine di millesimi di millimetro di acqua (alcune decine di micron): lo spessore di un foglio di carta.

Se invece si considera un raggio X o un raggio γ , come quello prodotto in un decadimento radioattivo γ , il raggio X o γ perde la sua energia mediante interazioni isolate con la materia dove in un'unica interazione viene depositata la maggior parte della sua energia. Quindi non si può parlare di range, ma piuttosto si parla di assorbimento (o attenuazione) dell'intensità del fascio. Anche in questo caso la legge rappresentativa dell'attenuazione in funzione dello spessore del materiale attraversato è di tipo esponenziale decrescente (Figura 6) e si introduce il termine spessore di dimezzamento o spessore equivalente ($H_{1/2}$), che indica lo spessore attraversato il quale l'intensità del fascio si è ridotta alla metà.

La quantità fisica responsabile di cambiamenti fisici e/o chimici in un materiale su cui interagi-

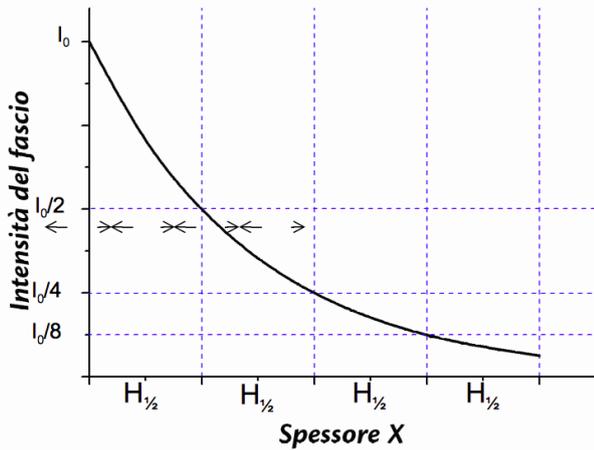


Figura 6: Legge dell'attenuazione dei raggi X in funzione dello spessore di materiale attraversato. $H_{1/2}$ indica lo spessore di dimezzamento, cioè lo spessore necessario affinché l'intensità del fascio di raggi X sia dimezzata. (riprodotta da ref. [2]).

sce la radiazione è la dose (D) e si misura in Gray. Se si tiene conto della natura della radiazione e quindi delle specifiche interazioni che avvengono nell'attraversamento della materia biologica si introduce il concetto di dose equivalente misurata in Sievert (Sv). Nel caso di raggi X e γ la dose e la dose equivalente sono numericamente uguali; nel caso di particelle cariche e neutroni, la dose equivalente può essere numericamente maggiore della dose anche di un fattore 20. Per la dosimetria su esseri viventi è quindi essenziale specificare non solo la perdita di energia, ma anche il tipo di radiazione. Inoltre, per quanto riguarda l'uomo è anche necessario indicare l'organo con cui la radiazione interagisce, perché ciascun organo ha una sensibilità diversa alle radiazioni (si veda l'articolo di G. Co' in questo volume di **Ithaca**).

La Radioprotezione

Subito dopo la scoperta dei raggi X da parte di Röntgen, si intuì come le radiazioni potessero essere utili per trattare forme tumorali solide, ma non fu immediatamente evidente che potessero essere pericolose per l'induzione di effetti nocivi sull'organismo. Infatti, nei primi anni del Novecento, la sostanza radioattiva più diffusa, il Radio, veniva promosso su larga scala come cura di tutti i disturbi, dal cancro alla calvizie. Addirittura, il Radio veniva aggiunto in apprezzabili quantità in centinaia di prodotti commerciali per



Figura 7: Manifesto dei primi del Novecento che promuoveva il Radio come cura di innumerevoli malattie.



Figura 8: Eben Beyers, campione dell'US Open di golf, che faceva da Testimonial del Radithor (riprodotta da [2]).

la salute e la bellezza (Figura 7). È rimasto famoso il caso di Eben Beyers, campione dell'US Open di golf, che beveva tre bottigliette di Radithor (una bevanda con l'aggiunta di Radio) al giorno per tre anni e che morì nel 1932 a causa della radionecrosi della mandibola e del cranio dovuta a danno da radiazioni (Figura 8). Anche in seguito a questo evento ed ai numerosi casi di danno da radiazione su radiologi e pazienti, il Radio fu messo al bando come prodotto commerciale.

Si capì presto che le radiazioni potevano causare disturbi all'essere umano che andavano dalla dermatite cutanea fino al cancro; ad esempio, in un periodo di un anno (1/1896-12/1896), sono stati documentati 23 casi di dermatite da radiazioni e in tre anni (1911-1914) sono stati segnalati 252 casi di cancro indotto da radiazioni (54 decessi). Molte preoccupazioni furono sollevate dai radiologi; molti di loro avevano subito gli effetti dannosi delle radiazioni. Al Congresso Internazionale di Radiologia del 1928, fu istituita la Commissione Internazionale per la Protezione Radiologica (ICRP). Questa commissione ha emesso le prime raccomandazioni per l'uso sicuro delle radiazioni in medicina. Nasce così la nuova disciplina della **Radioprotezione**.

Gli effetti biologici delle radiazioni non sono dovuti all'aumento di temperatura causato dal rilascio locale di energia, come uno potrebbe credere alla luce di eritemi ed eventuali bruciate da radioterapia. Infatti, una seduta tipica di radioterapia provoca nella zona irraggiata un aumento di temperatura di circa un millesimo di grado! Gli effetti sono dovuti all'interazione della radiazione con il DNA cellulare e la sua rottura. Il processo primario di interazione della radiazione avviene nell'acqua del tessuto umano con la ionizzazione della molecola d'acqua in idrossido (OH^-) e ione di Idrogeno (H^+). L'idrossido OH^- è il classico radicale libero che si lega all'elica del DNA e ne provoca la rottura. Le alterazioni cellulari possono essere tali che la cellula muore (effetto cercato nella radioterapia) o tali che la cellula è in grado di riparare il danno. In alcuni casi, soprattutto quando si ha una doppia rottura dell'elica del DNA, può accadere che la cellula ripari il danno, ma lo ripari male provocando una modificazione cellulare (mutazione), che non è altro che una prima cellula tumorale. Il passaggio da una singola cellula ad un eventuale tumore è un processo molto complesso e dipendente da molti fattori biologici e genetici. Bisogna infatti considerare che mutazioni spontanee (non indotte cioè da radiazioni esterne) sono frequenti negli esseri viventi, che però hanno il sistema immunitario in grado di controllarle e distruggerle.

Nonostante vi siano varie teorie anche discordanti, la radioprotezione assume la versione più

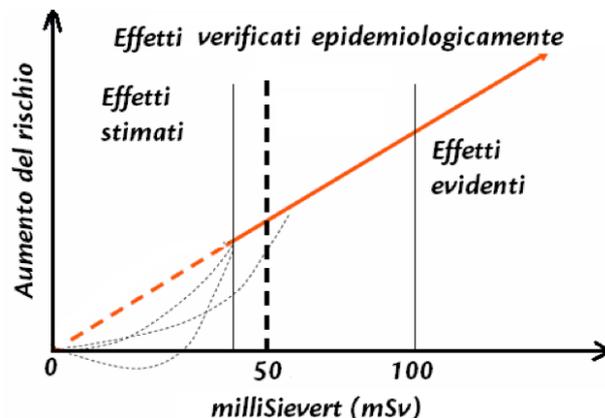


Figura 9: Andamento del Rischio di effetti gravi sulla salute dell'uomo in funzione della dose di radiazione. (Le curve tratteggiate sono andamenti di teorie non lineari) (riprodotta da ref. [2]).

conservativa e più sicura per la popolazione: che cioè il rischio di induzione di un effetto nocivo grave sia proporzionale alla dose efficace ricevuta. Non esiste quindi rischio nullo per la radioprotezione; non esiste una dose limite al di sotto della quale la radiazione può essere considerata sicura (Figura 9). La relazione tra rischio e dose efficace, cioè la pendenza della retta, è basata sui dati dei sopravvissuti di Hiroshima e Nagasaki, su studi epidemiologici collegati all'utilizzo medico delle radiazioni (soprattutto per programmi di *screening*), su modellistica su animali e sulle conseguenze di incidenti nucleari quali Chernobyl e Fukushima.

Conclusioni

Le applicazioni delle radiazioni alla diagnostica per immagini [7] e alla radioterapia sono molteplici e forniscono sia informazioni morfologiche che fisiologiche/funzionali e trattamenti tumorali. La loro diffusione è dovuta non solo alle grandi scoperte degli scienziati, ma anche allo sviluppo delle tecnologie più avanzate e dei rivelatori di radiazioni, anche provenienti da altre applicazioni [8]. Le tre discipline corrispondenti (Radiologia, Medicina Nucleare e Radioterapia) tendono sempre di più a collegarsi anche dal punto di vista tecnologico usufruendo di più tecniche sequenzialmente o contemporaneamente: esempi caratteristici sono la PET/CT, la SPECT/CT che sono ormai presenti nelle strutture ospedaliere come strumentazione integrata. Con l'avvento

della Risonanza Magnetica (RM) che si avvale di radiazioni non ionizzanti nel mondo della diagnostica, non solo si sono aperti degli scenari nuovi per lo studio della morfologia e della funzionalità degli organi, ma si stanno sviluppando i sistemi integrati RM/PET che hanno la possibilità di fornire contemporaneamente informazioni morfologiche sui tessuti molli (RM) e funzionali (PET) degli organi. È lecito immaginare che in un prossimo futuro le integrazioni fra le varie discipline saranno ancora maggiori, come ad esempio la radioterapia guidata in tempo reale dalla RM o la terapia metabolica guidata in tempo reale dalla PET. È interessante ricordare che questo processo di una diagnostica e terapia sempre più perfezionata e ottimizzata su ciascun paziente fa parte del grande scenario della medicina personalizzata, che sarà il *target* principale di questo secolo.

Tutto ciò non sarebbe potuto accadere senza le scoperte di Fisica atomica/nucleare e di Chimica nucleare della fine dell'Ottocento e inizi del Novecento e lo sviluppo delle tecnologie matematiche, informatiche e ingegneristiche con la costruzione di nuova strumentazione. A supporto di questi eccezionali sviluppi in Tabella 1 è presentata una lista non esaustiva di scienziati che hanno conseguito il premio Nobel la cui motivazione è strettamente legata con le tematiche di diagnostica per immagini e radioterapia.



- [1] F. Nüsslin: *Wilhelm Conrad Röntgen: The scientist and his discovery*, *Physica Medica- EJMP*, 79 (2020) 65.
- [2] A. Del Guerra, *Le radiazioni e la salute dell'uomo*, in: "Scienze per la pace. Per un mondo libero dalle armi nucleari". A cura di Enza Pellecchia, vol.43 (2016), 357.
- [3] *Fondamenti di Medicina Nucleare* A cura di Duccio Volterrani, Paola Anna Erba, Giuliano Mariani. Springer-Verlag Italia, Milano (2010).
- [4] A. Del Guerra, N. Belcari, M Bisogni: *Positron Emission Tomography: Its 65 years*, *Rivista del Nuovo Cimento*, 39 (2016) 155.
- [5] J. Radon: *Über die Bestimmung von Funktionen durch ihre Integralwerte längs gewisser Mannigfaltigkeiten*, *Reports on the Proceedings of the Royal Saxonian Academy of Sciences at Leipzig, Mathematical and Physical Section Leipzig: Teubner*, 69 (1917) 262.
- [6] A. Del Guerra, D. Panetta, *Radiation measurement*, in: *Nuclear-and Radiochemistry-Volume 2: Modern Applications*, Chapter 1, Edited by Frank Roesch. De Gruyter, Berlino (2016).

- [7] *Medical Imaging-Technology and Applications*, Chapter 1, Edited by T Farncombe and K. Iniewski. CRC press, Boca Raton FL USA (2017).
- [8] A. Del Guerra: *Ionizing Radiation Detectors for Medical Imaging*, World Scientific, Singapore (2004).

Alberto Del Guerra: nasce a Pisa il 12 settembre 1944. Nel 1968 si laurea in Fisica all'Università di Pisa con Gherardo Stoppini ed entra nel gruppo PEP (Pion Electro-Production) all'eletrosincrotrone di Frascati. Nel 1970 si trasferisce in Inghilterra per continuare le ricerche sull'elettroproduzione nel laboratorio di Daresbury. Nel 1972 diventa professore incaricato presso il corso di laurea in Scienze dell'Informazione. Nel 1976 comincia a occuparsi di fisica medica. Dirige il corso di Cultura in Fisica Sanitaria e, in seguito, fonda a Pisa la Scuola di Specializzazione in Fisica Sanitaria, la prima in Italia. Nel biennio 1981-82 è al Lawrence Berkeley Laboratory come Fulbright Scholar. Nel 1987 diventa professore ordinario e viene chiamato all'Università Federico II di Napoli. Nel 1991, Viene chiamato all'Università di Ferrara e nel 1998 rientra all'Università di Pisa. È stato presidente dell'EFOMP (European Federation of Organization of Medical Physics) e membro dell'ADCOM (Administrative Committee) della IEEE NPSS. In pensione dal 2014, è ancora coinvolto in attività di ricerca. È autore di più di 400 pubblicazioni e di numerosi capitoli di libri di Fisica Medica. È membro onorario della società di Fisica medica tedesca (DGMP), europea (EFOMP) e italiana (AIFM). È Honorary Editor della rivista scientifica *Physica Medica-EJMP*.

	FISICA	
1091	Wilhelm Conrad Röntgen	In riconoscimento dello straordinario servizio reso per la scoperta delle importanti radiazioni che in seguito presero il suo nome (raggi X)
1903	Henri Becquerel	in riconoscimento degli straordinari servizi che ha reso con la sua scoperta della radioattività spontanea
1903	Pierre Curie e Maria Skłodowska-Curie	in riconoscimento dei servizi straordinari che essi hanno reso nella loro ricerca congiunta sui fenomeni radioattivi scoperti dal professor Henri Becquerel
1904	Philipp Von Lenard	per le sue ricerche sui raggi catodici
1936	Carl David Anderson	per la sua scoperta del positrone
1939	Ernest Orlando Lawrence	per l'invenzione e lo sviluppo del ciclotrone e per i risultati ottenuti con esso, in particolare per quanto riguarda gli elementi radioattivi artificiali
	CHIMICA	
1911	Maria Skłodowska-Curie	in riconoscimento dei suoi servizi all'avanzamento della chimica tramite la scoperta del radio e del polonio, dall'isolamento del radio e dallo studio della natura e dei componenti di questo notevole elemento
1935	Frédéric Joliot e Irene Joliot-Curie	In riconoscimento della loro sintesi di nuovi elementi radioattivi
1943	Georg Karl von Hevesy	per il suo lavoro sull'utilizzo degli isotopi come traccianti nello studio dei processi chimici
	MEDICINA	
1979	Allan McLeod Cormack e Godfrey N. Hounsfield	per lo sviluppo della tomografia assiale computerizzata
2003	Paul C. Lauterbur e Peter Mansfield	per le loro scoperte sulla risonanza magnetica

Tabella 1: Lista di premi Nobel connessi all'utilizzo delle radiazioni nella Diagnostica per Immagini e nella Radioterapia e la loro motivazione ufficiale.

Tecnologie diagnostiche con raggi X: avvento, sfide attuali e nuove frontiere

Maria Evelina Fantacci

*Dipartimento di Fisica "E. Fermi", Università di Pisa, Pisa, Italia
Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, Sez. di Pisa, Pisa, Italia*

Patrizio Barca

IRCCS AOU S. Orsola, Bologna, Bologna, Italia

L'uso dei raggi X per acquisire immagini della struttura interna del corpo umano si è diffuso rapidamente in tutto il mondo subito dopo la prima radiografia a raggi X che fu acquisita da Wilhelm Conrad Röntgen nel 1895. Da allora nel campo delle tecnologie diagnostiche che utilizzano raggi X sono stati fatti enormi progressi sia per quanto riguarda la strumentazione di base (generatori e rivelatori di raggi X) per i sistemi di imaging bidimensionale, sia per quanto riguarda l'architettura dei sistemi di acquisizione, fino ad arrivare alla realizzazione di immagini tomografiche tridimensionali, con un utilizzo sempre crescente anche dei sempre più sofisticati strumenti informatici e mezzi di calcolo, arrivando a coprire le più svariate esigenze cliniche.

Radiografia

Il principio fisico alla base dell'*imaging* radiografico, in tutte le sue declinazioni, è rimasto sempre lo stesso, e consiste nello sfruttare il contrasto generato dalla diversa capacità di assorbimento dei raggi X di energia opportuna da parte dei vari tessuti, che possono così essere distinti ed evidenziati. Per effettuare una radiografia servono quindi un generatore di raggi X, in grado di produrre un fascio omogeneo di energia tale da ottimizzare questa differenza fra i tessuti di interesse per ogni applicazione particolare, ed un rivelatore, in grado di rivelare con la massima efficienza i raggi X in uscita dal paziente, registrando anche le coordinate spaziali di ciascuna interazione. I tessuti da analizzare devono essere semitrasparenti ai raggi X utilizzati, in modo che alcuni vengano trasmessi ed altri assorbiti selettivamente dai vari tessuti attraversati. Ecco così che, ad esempio, per effettuare una mammografia è richiesto un fascio di raggi X di energia diversa rispetto a quella dei raggi X utili per effettuare una radiografia del torace. Si tratta quindi

di una modalità di *imaging* in trasmissione, in cui sono noti i punti di partenza e di arrivo dei raggi X trasmessi dal paziente.

Per la produzione dei raggi X si utilizzano i generatori che funzionano secondo il principio del tubo di Coolidge [1]. I raggi X vengono prodotti nell'anodo come radiazione di frenamento (*bremstrahlung*) dagli elettroni liberi generati al catodo per effetto termoionico e accelerati mediante una differenza di potenziale. Lo spettro che ne risulta è policromatico, con energia massima corrispondente all'energia degli elettroni accelerati. Poiché le componenti a bassa energia sarebbero totalmente assorbite all'interno del corpo del paziente, andando così ad incrementare la dose senza contribuire all'informazione, esse vengono eliminate dal fascio tramite l'assorbimento da parte di filtri posti in prossimità dell'anodo. A seconda del materiale di cui è composto l'anodo e dell'energia degli elettroni si può avere la produzione dei cosiddetti raggi X caratteristici che nello spettro danno luogo a picchi monocromatici.

Le interazioni principali che avvengono nel *range* energetico tipico della radiografia (da circa 20 a circa 100 keV, a seconda dell'applicazione) sono l'effetto fotoelettrico e lo scattering Compton [2]. Mentre l'effetto fotoelettrico dà luogo al completo assorbimento dei raggi X, lo scattering Compton ne determina una diminuzione dell'energia e una variazione della direzione, che ha conseguenze negative sulla formazione dell'immagine, per evitare le quali vengono di solito impiegate le griglie *antiscattering*, in grado di assorbire i raggi X che hanno subito una deviazione rispetto alla direzione iniziale, o possono essere utilizzati altri metodi in apparati particolari, come ad esempio l'illuminazione e la rivelazione selettiva solo di una piccola superficie alla volta, come avviene nei sistemi a scansione [3].

I primi dispositivi utilizzati in clinica per la rivelazione dei raggi X trasmessi dal corpo del paziente dai primordi della radiografia fino agli ultimi anni del secolo scorso sono state le pellicole radiografiche (dette anche lastre), costituite da un'emulsione contenente granuli di bromuro d'argento in grado di reagire chimicamente all'assorbimento dei raggi X e memorizzare una sorta di immagine latente successivamente messa in evidenza sotto forma di li-

velli di grigio mediante un processo di sviluppo, come per le pellicole fotografiche. Per ovviare alla scarsa efficienza di rivelazione di tali pellicole nel *range* energetico tipico della radiografia, esse venivano accoppiate a schermi di rinforzo, costituiti da materiali scintillatori in grado di interagire con maggiore efficienza con i raggi X e convertire la loro energia facendo emergere fotoni nel range della luce visibile ai quali le pellicole radiografiche sono molto più sensibili, migliorando quindi l'efficienza di rivelazione dei raggi X del sistema complessivo ma peggiorandone le prestazioni in termini di risoluzione spaziale. Inoltre la loro risposta, descritta dalla cosiddetta curva densitometrica, risulta lineare solo in un limitato intervallo di esposizioni, limitandone notevolmente le prestazioni di *imaging* nelle regioni di non linearità e costringendo talvolta a ripetere l'esame. Il passo successivo nell'evoluzione dei sistemi di rivelazione in radiografia è stata la realizzazione dei sistemi CR (*Computed Radiography*), che per la rivelazione dei raggi X utilizzano fosfori fotostimolabili e consentono l'acquisizione di immagini digitali con una risposta lineare. Attualmente i sistemi commerciali più utilizzati per radiografia digitale, chiamati *flat panel*, sono costituiti da rivelatori a stato solido e TFT (*Thin Film Transistor*). I materiali più utilizzati per la rivelazione sono semiconduttori, in particolare il Silicio amorfo accoppiato con scintillatore di Ioduro di Cesio a crescita colonnare per i sistemi a conversione indiretta e il Selenio amorfo per quelli a conversione diretta [4].

Angiografia

Mentre l'*imaging* radiografico precedentemente descritto consente l'acquisizione di una singola immagine bidimensionale del corpo umano, riferita ad un preciso istante di tempo, per alcune applicazioni sarebbe utile poter visualizzare una serie di immagini acquisite in sequenza temporale ravvicinata, come in un *film*. Tipicamente questo accade quando si vogliono studiare i vasi sanguigni, ad esempio nei casi in cui serva un supporto a procedure interventistiche. Si parla in tal caso di *imaging* angiografico, che si distingue dall'*imaging* radiografico convenzionale proprio perchè è in grado di acquisire in tem-

po reale dei veri e propri filmini a raggi X del corpo umano [5, 6]. Attualmente le tecnologie di imaging angiografico vengono eseguite tramite speciali apparecchi, noti come angiografi digitali, che si presentano come degli archi a C (Figura 1) le cui componenti principali sono il tubo a raggi X, i collimatori motorizzati (che consentono di sagomare il fascio di raggi X alla sezione anatomica di interesse) e il complesso di rivelazione dei fotoni (rivelatore e griglia anti-diffusione) [5].



Figura 1: Esempio di un moderno sistema angiografico digitale (tratta da [7]).

L'arco a C ha la possibilità di ruotare attorno ad un asse ortogonale alla direzione tubo-rivelatore e ciò permette maggiore flessibilità nell'*imaging*, consentendo acquisizioni laterali e oblique. In un tipico esame angiografico il paziente è sdraiato sul lettino, mentre l'arco a C può ruotare attorno al paziente a seconda delle esigenze.

Le principali applicazioni dell'*imaging* angiografico riguardano l'uso degli angiografi per guidare, attraverso le immagini, una procedura interventistica mini-invasiva effettuata tipicamente tramite l'uso di sonde e cateteri che vengono inseriti nei vasi del paziente. Trattamenti quali chemioterapie intra-arteriose, endoprotesi aortiche e rivascolarizzazioni arteriose periferiche, radioembolizzazioni epatiche costituiscono oggi parte integrante della pratica clinica per i trattamenti in ambito vascolare e oncologico [8].

Da un punto di vista tecnico, esistono diverse modalità di funzionamento degli angiografi digitali; in particolare è possibile distinguere

modalità grafia e modalità scopia. La modalità grafia è di fatto analoga alla modalità radiografica convenzionale, in cui vengono acquisite una o più immagini di elevata qualità, generalmente associate a una particolare condizione, che possono essere d'aiuto durante la procedura interventistica. La modalità scopia consente invece di acquisire una serie di immagini radiografiche in sequenza, con elevata frequenza temporale, tale da costituire un vero e proprio filmato a raggi X. Gli attuali angiografi possono lavorare con frequenze di acquisizione delle immagini che possono arrivare ai 30 *frame* per secondo, rendendo all'occhio umano impossibile distinguere le singole immagini. Si ha quindi un *imaging* radiografico in tempo reale della zona d'interesse, che guiderà il medico interventista durante la procedura.

La possibilità di acquisire tante immagini con elevata frequenza temporale è dovuta principalmente alle proprietà del rivelatore di radiazione. I rivelatori moderni sono rivelatori matriciali a stato solido (generalmente semiconduttori) dalle elevate prestazioni temporali, chiamati *flat panel* dinamici [7]. Ogni singolo elemento di rivelazione che compone la matrice è a sua volta composto da una regione attiva di rivelazione e dall'elettronica necessaria per la lettura del segnale [Figura 2].

La velocità di lettura del segnale da parte dell'elettronica associata ai singoli elementi della matrice è essenziale per garantire un'elevata risoluzione temporale nell'acquisizione delle immagini. I *flat panel* dinamici sono caratterizzati anche da elevata risoluzione spaziale ed un'ottima efficienza di rivelazione [9].

I sistemi angiografici sono inoltre dotati di un controllo automatico dell'esposizione, grazie al quale i parametri espositivi (quali corrente, tensione, filtrazione) vengono modificati automaticamente sulla base dello spessore della regione anatomica e delle caratteristiche dei tessuti attraversati dalla radiazione [5]. Questo permette di mantenere un livello di qualità dell'immagine predefinito anche nel caso in cui vengano studiate regioni piuttosto diverse tra loro durante la procedura (ad esempio, arti inferiori e addome). Generalmente i parametri di esposizione vengono scelti sulla base di una taratura del sistema che è impostata per mantenere costante uno

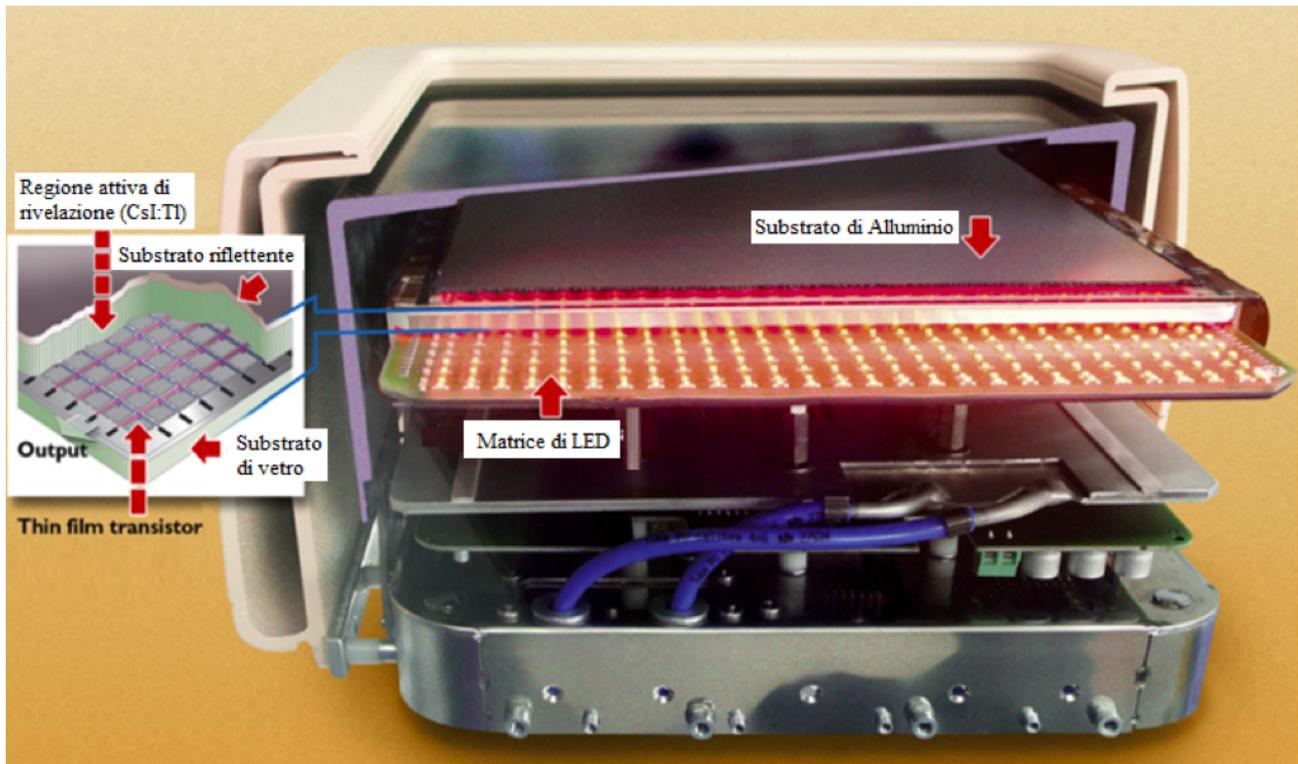


Figura 2: Sezione di un flat panel adoperato nei sistemi angiografici (immagine tratta da [7])

specifico parametro di qualità dell'immagine, tipicamente il rapporto segnale-rumore. Durante la procedura è possibile inoltre agire sui sistemi di collimazione per sagomare il fascio alla regione anatomica di interesse, evitando di irradiare regioni non necessarie.

I moderni sistemi consentono, inoltre, di eseguire magnificazioni delle immagini ad elevata risoluzione nei casi in cui vi fosse necessità di studiare dei dettagli che sarebbero altrimenti meno visibili. Oltre alla magnificazione geometrica, che sfrutta la divergenza del fascio di fotoni e la variazione della distanza sorgente-paziente (più il paziente è vicino alla sorgente e lontano dal rivelatore maggiore sarà l'ingrandimento), è possibile anche impostare la magnificazione elettronica. I flat panel, infatti, lavorano generalmente accoppiando più elementi di rivelazione tra loro in modalità convenzionale, e questi elementi corrispondono ad un pixel (*picture element*) nell'immagine finale; nella modalità di magnificazione gli elementi vengono disaccoppiati e ogni singolo elemento corrisponde ad un singolo pixel nell'immagine. Ciò rende possibile l'utilizzo di una sola parte del rivelatore, il cui segnale verrà utilizzato per formare l'immagine finale creando un ingrandimento senza perdita

eccessiva di risoluzione spaziale [9].

Tecniche avanzate (DSA)

L'acquisizione di immagini digitali angiografiche può essere combinata con l'utilizzo di mezzi di contrasto, che sono sostanze che incrementano l'assorbimento dei raggi X, creando appunto un contrasto maggiore nell'immagine [6, 9, 10]. Tra le varie tecniche che sfruttano i mezzi di contrasto si distingue la digital subtraction angiography (DSA), che si basa sulla sottrazione in tempo reale di immagini pre- e post-contrasto per enfatizzare i vasi di interesse durante la procedura. Come mostrato in Figura 3, un'immagine pre-contrasto (la cosiddetta mask image) viene sottratta da un'immagine post-contrasto della stessa regione anatomica. Il risultato è un'immagine dei soli vasi in cui passa il mezzo di contrasto. La procedura, eseguita in tempo reale, dà luogo a delle sequenze di immagini che mostrano il flusso del mezzo di contrasto nel tempo, rendendo possibile lo studio del flusso sanguigno nei vasi della regione anatomica di interesse.

Al fine di ottimizzare la procedura, l'iniezione del mezzo di contrasto, per via endovenosa, è generalmente controllata da appositi inietto-

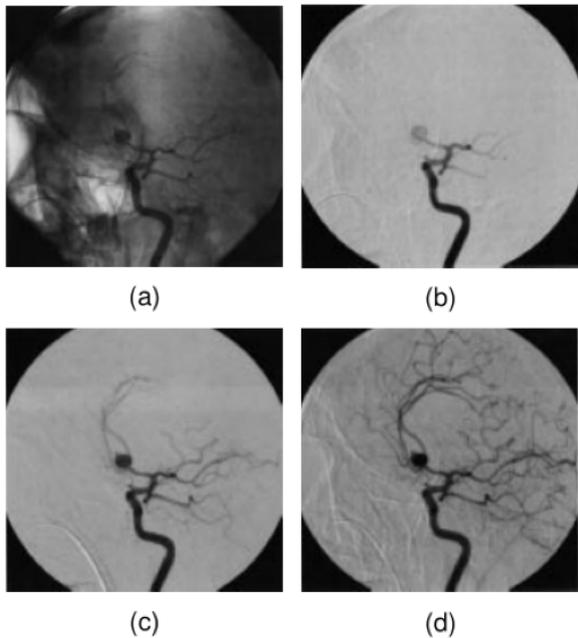


Figura 3: Esempio di tecnica DSA: a) immagine originale, b)-d) immagini DSA ottenute a diversi istanti di tempo dopo l'iniezione del mezzo di contrasto (immagine tratta da [6]).

ri che ne regolano il flusso. È bene ricordare che la sottrazione delle immagini deve tenere conto del fatto che i tessuti presentano proprietà di attenuazione esponenziale dei raggi X¹. Per migliorare il contrasto nell'immagine finale è quindi opportuno eseguire una sottrazione logaritmica.

Quindi, se la sottrazione logaritmica non viene eseguita, il livello di grigio dei tessuti nell'immagine angiografica sottratta (cioè i vasi con il mezzo di contrasto) varierà in base all'attenuazione del tessuto nelle immagini non sottratte (pre- e post-contrasto). Inoltre, poiché il fascio di raggi X non è monoenergetico, la sottrazione logaritmica non rimuove totalmente la dipendenza dall'attenuazione dei tessuti. Un altro limite della metodica riguarda lo studio di vasi in regioni anatomiche il cui movimento è significativo: in questo caso l'immagine pre-contrasto è acquisita ad un istante di tempo fissato, mentre durante l'imaging in tempo reale i vasi risentono del movimento. Questo causa una sottrazione

¹Il termine *attenuazione* si riferisce a una serie di fenomeni fisici che possono avvenire durante l'interazione radiazione-materia e che sono responsabili della rimozione dei fotoni dalla direzione principale del fascio di raggi X (ad esempio, assorbimento di fotoni o diffusione)

errata provocando artefatti nell'immagine finale.

Mammografia

La mammografia è una particolare procedura radiografica eseguita sulla mammella, che contiene solo tessuti molli, in cui il seno della paziente è tenuto fermo tra una lastra plastica, chiamata compressore, e un supporto. Un rivelatore di raggi X posizionato sotto il supporto fornisce un'immagine planare acquisendo una proiezione e convertendo l'energia rilasciata dai fotoni che sono passati attraverso il seno in livelli di grigio (Figura 4).

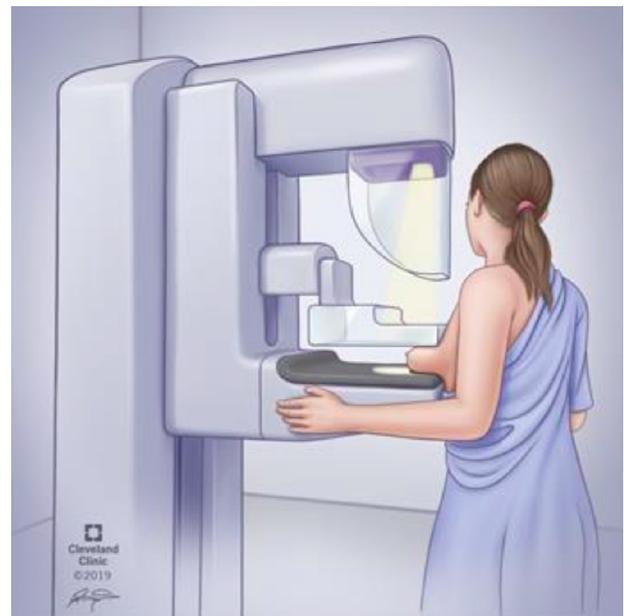


Figura 4: Esempio di set-up nella mammografia convenzionale. (Immagine tratta da [11]).

Viene utilizzata sia per lo screening mammografico, che tenta di identificare il cancro al seno nella popolazione asintomatica (cioè in una fase precoce), sia come procedura clinica, in cui viene eseguita per valutare lesioni palpabili già individuate o lesioni sospette indicate da precedenti immagini di screening [12]. Le scarse differenze morfologiche tra il tessuto fibrogliandolare sano e le masse tumorali e la possibile presenza delle piccole microcalcificazioni richiedono l'impiego di sistemi a raggi X progettati specificamente per ottimizzare la rilevazione del cancro al seno [13, 14]. Come mostrato nella Figura 5, i tessuti fibrogliandolare e tumorale presentano infatti proprietà di attenuazione del fascio di raggi X abbastanza simili.

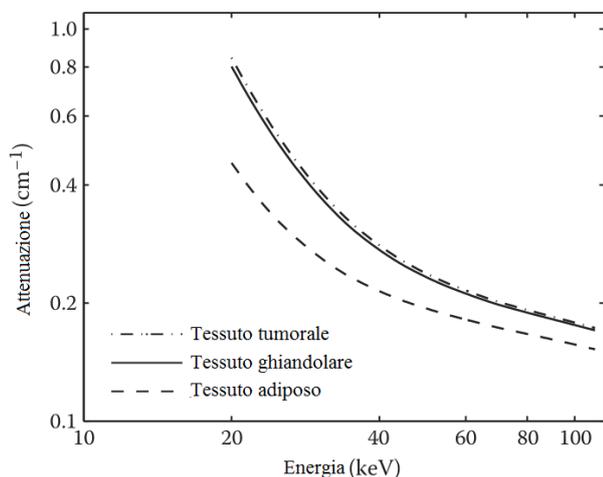


Figura 5: Esempio di attenuazione per i diversi tessuti mammari in funzione dell'energia dei fotoni. (Immagine adattata da [15]).

Pertanto, è necessario massimizzare il contrasto tra tessuto fibrogliandolare e tessuto tumorale. Il contrasto espresso nell'immagine tra i due tessuti è proporzionale proprio alla differenza tra l'attenuazione dei raggi X dovuta al tessuto fibrogliandolare e quella dovuta al tessuto tumorale; questa differenza è massimizzata per i fotoni a bassa energia, come illustrato nella Figura 5. Per questo motivo, le energie dei fotoni utilizzate in mammografia sono piuttosto basse: i voltaggi applicati al tubo radiogeno variano tipicamente nel range 24-34 kV. Al fine di ottenere uno spettro di fotoni ottimizzato per l'imaging mammografico, sia il materiale dell'anodo che del filtro sono fondamentali. Tipici materiali anodici sono il Tungsteno (W), il Molibdeno (Mo) e il Rodio (Rh), mentre materiali come Mo, Rh, Alluminio (Al) e Argento (Ag) sono frequentemente utilizzati per filtrare il fascio di raggi X prodotto [5].

Anche l'identificazione di piccole calcificazioni è importante, le microcalcificazioni infatti potrebbero essere marcatori precoci di cancro al seno; ciò implica che il sistema deve fornire un'elevata risoluzione spaziale. Apparecchiature a raggi X dedicate, tubi a raggi X specializzati, dispositivi per la compressione del seno, griglie anti-diffusione e rivelatori di raggi X sono quindi essenziali per raggiungere i requisiti necessari per l'imaging mammografico.

Il processo di acquisizione dell'immagine mammografica viene solitamente eseguito sotto

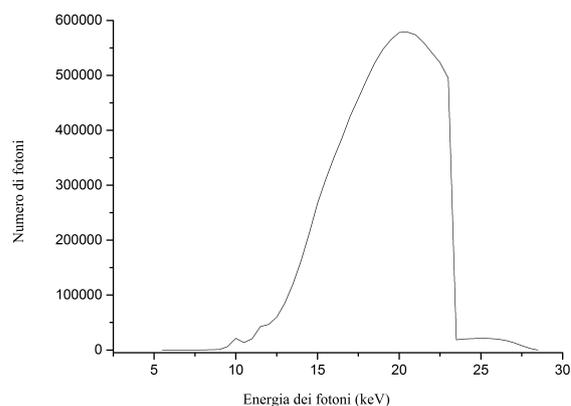


Figura 6: Esempio di spettro di raggi X adoperato in mammografia. Lo spettro si riferisce ad una combinazione anodo-filtro W/Rh (50 micron) con una tensione di 28 kV e tale da produrre 1 mGy di kerma in aria a 1 m dalla sorgente.

il controllo automatico dell'esposizione (AEC). L'AEC di solito impiega un rivelatore di radiazioni situato sotto il supporto del seno (ad esempio una singola camera di ionizzazione o una serie di diodi a semiconduttore) [5]. I raggi X trasmessi attraverso la mammella e la griglia anti-diffusione (se presente) raggiungono il rivelatore generando un segnale. Tale segnale è integrato nel tempo e quando raggiunge un valore preimpostato l'esposizione viene interrotta. Il valore preimpostato corrisponde generalmente a un determinato valore del rapporto segnale-rumore (SNR) di riferimento (ovvero il valore di SNR ottenuto su un'immagine acquisita in specifiche condizioni di calibrazione).

La mammografia, oltre ad essere un esame difficile (effettuato su tessuti molli) e a dover rispondere ad esigenze diagnostiche molto stringenti, è l'esame di elezione per la diagnosi precoce del cancro al seno, per cui viene largamente impiegata nei programmi di screening che, essendo rivolti a una popolazione asintomatica, richiedono una particolare attenzione anche da un punto di vista dosimetrico. La ricerca in questo campo è quindi particolarmente attiva, al fine di ottenere immagini sempre più precise e ben definite in contrasto anche a basse dosi. Gli ambiti di ricerca più promettenti per il futuro della mammografia (con potenziale applicazione anche in TC) consistono, per quanto riguarda anche alcuni sistemi già commerciali, nell'utilizzo di mezzi

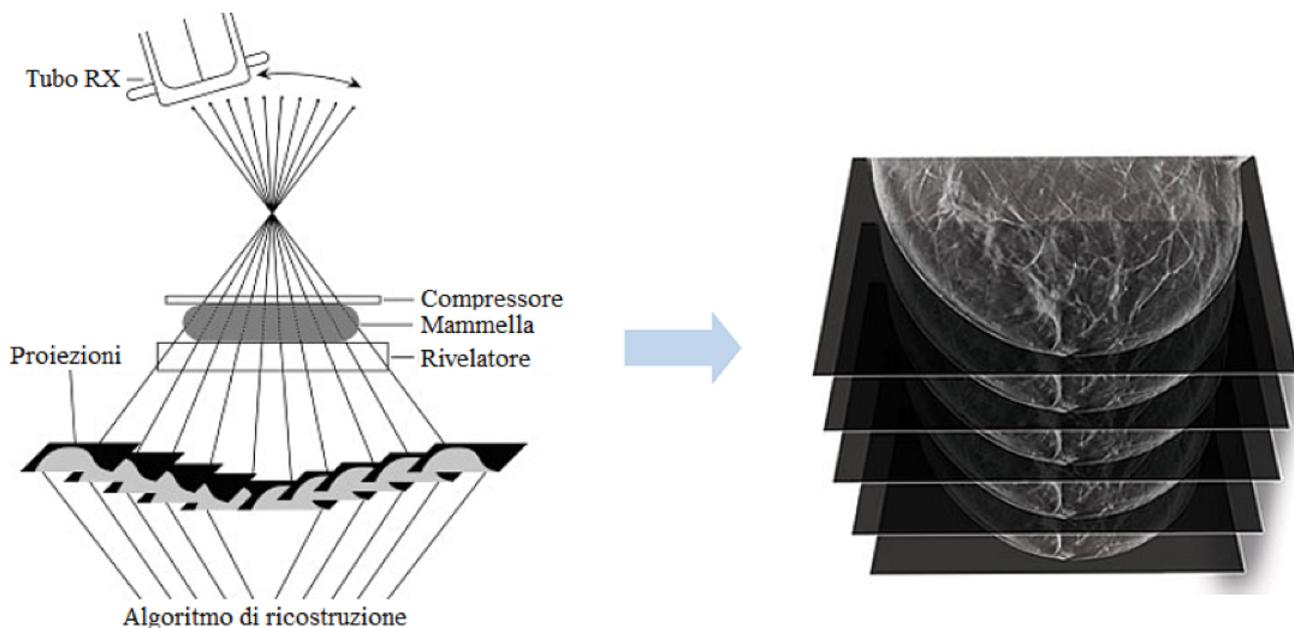


Figura 7: Esempio schematico di una procedura di tomosintesi. Immagine adattata da [27].

di contrasto (CESM, *Contrast Enhanced Spectral Mammography*) [16] con successiva elaborazione delle immagini [17] e di rivelatori SPC (*Single Photon Counting*), in grado di consentire il conteggio del singolo fotone [18], e notevoli sforzi si stanno ancora facendo a proposito delle tecniche di rivelazione a contrasto di fase [19], dell'utilizzo della radiazione di sincrotrone [20], anche per *breast CT* [21] e della produzione di raggi X monocromatici [22].

Tomosintesi

Il principale limite della mammografia digitale è la sua natura bidimensionale (2D), con la conseguente sovrapposizione dei tessuti, che può portare alla perdita di visibilità delle lesioni e al rilevamento errato delle stesse (ad esempio, lesioni che sono separate solo verticalmente possono apparire come la proiezione di una singola lesione nel piano dell'immagine). Quindi, al fine di ridurre queste limitazioni e migliorare l'accuratezza mammografica, è stata recentemente introdotta nella routine clinica la tomosintesi digitale (*Digital Breast Tomosynthesis, DBT*) [23, 24, 25].

La tomosintesi, metodica proposta in passato anche per l'*imaging* del torace [26], produce immagini pseudo-tridimensionali (3D) acquisendo un numero limitato di proiezioni, in questo

caso del seno, a partire da un *range* angolare abbastanza ristretto, tipicamente di qualche decina di gradi [23]. Le componenti principali di un sistema DBT sono le stesse di un sistema mammografico convenzionale: il tubo a raggi X produce spettri di raggi X a bassa energia (26-48 kV) e i flat panel detectors consentono di acquisire una serie di proiezioni; l'AEC è comunemente impiegata nella pratica clinica. In una tipica procedura DBT, il seno viene compresso e tenuto fermo tra il compressore e il supporto sotto il quale è posizionato il rivelatore; il tubo radiogeno ruota su un piano attorno al seno compresso, su un intervallo angolare limitato, e viene acquisita una proiezione ogni pochi gradi (Figura 7) [25].

A seconda del tipo di sistema DBT, alle proiezioni acquisite viene applicato un algoritmo di retroproiezione filtrata (FBP) o di ricostruzione iterativa (IR) e vengono ricostruite un insieme di immagini che rappresentano sezioni trasversali del seno (Figura 7).

Nelle procedure DBT, il numero totale di immagini ricostruite dipende dallo spessore del seno compresso. L'insieme di immagini viene solitamente visualizzato su una *workstation* come un insieme di *slice* 2D. Il fatto che le proiezioni vengano acquisite su un *range* angolare limitato fa sì che non si riesca a ricavare informazioni quan-

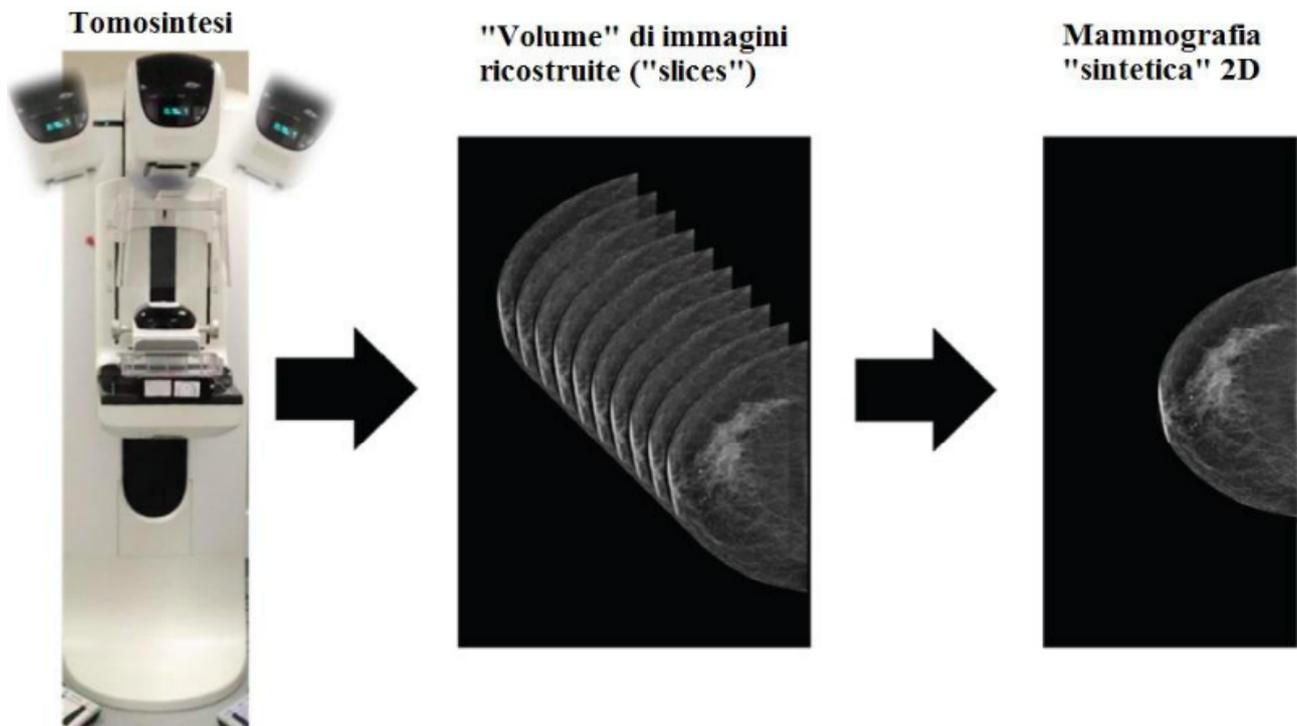


Figura 8: Schema di acquisizione dei dati e successiva ricostruzione delle mammografie sintetiche nelle moderne tomosintesi.

titative riguardo le proprietà di attenuazione dei tessuti e la loro densità, come invece avviene nella tomografia computerizzata. Tuttavia, l'uso della DBT consente di ottenere un insieme di informazioni che possono risultare fondamentali ai fini diagnostici e di *screening* che con la mammografia convenzionale non sarebbe possibile ottenere. Per questo motivo, l'uso della DBT nell'ambito dello *screening* è stato recentemente suggerito dalla commissione europea [28].

I recenti sviluppi nell'ambito della tomosintesi riguardano la ricostruzione di un'immagine bidimensionale che simula l'immagine mammografica convenzionale. Questo tipo di immagine è chiamata mammografia sintetica, perché ricostruita a partire dalle proiezioni o dalle immagini di tomosintesi [29]. L'utilità della mammografia sintetica sta nel fatto che in questo modo si evita una doppia esposizione (acquisizione proiezioni di tomosintesi + mammografia convenzionale) del seno della paziente, qualora fosse ritenuto necessario valutare sia le immagini di tomosintesi che la mammografia convenzionale. In questo modo, si ha una visione d'insieme del volume di riferimento ed è possibile confrontare la mammografia sintetica con precedenti

mammografie convenzionali nel caso di dubbi o analisi approfondite.

Non dimentichiamo, inoltre, che sono stati realizzati con successo diversi sistemi CAD (*Computer Assisted Detection*) basati su algoritmi di intelligenza artificiale per la rivelazione automatica delle strutture patologiche [30] e sistemi di classificazione automatica [31] della densità mammaria (considerata un fattore di rischio del tumore al seno).

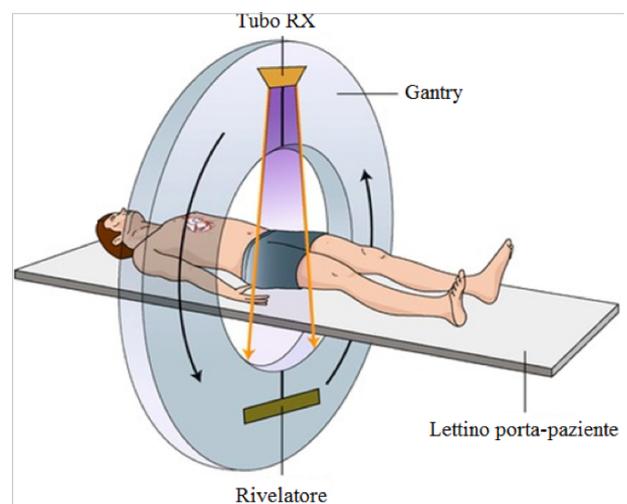


Figura 9: Schema di acquisizione TC. Immagine tratta da [34]

Tomografia computerizzata

La tomografia computerizzata (TC) è una tecnica di imaging radiologico in trasmissione sviluppata per superare i limiti della radiografia. Come accennato in precedenza, nelle tecniche radiografiche l'immagine è ottenuta come un'ombra della regione anatomica in esame e tutti i tessuti paralleli al piano del rivelatore risultano sovrapposti. Questo non consente di ottenere informazioni morfologiche tridimensionali. Nelle tecniche radiografiche, ad esempio, non si ha la possibilità di distinguere due oggetti allineati lungo la linea di irraggiamento, proprio perché l'immagine è ottenuta come proiezione lungo la linea di incidenza del fascio di raggi X. La TC supera questi limiti in quanto è basata sulla generazione di immagini di sezioni trasversali (slices) del corpo del paziente [32, 33]. Il principio fondamentale della ricostruzione tomografica è l'acquisizione di tante proiezioni radiografiche della stessa regione anatomica acquisite ad angolazioni diverse, mediante la rotazione del sistema tubo radiogeno-rivelatore attorno al paziente (Figura 9).

Ciò rende possibile la ricostruzione delle slices e permette quindi di ottenere informazioni tridimensionali [35]. Tecnicamente, la ricostruzione tomografica a raggi X consente di ottenere informazioni quantitative sulle proprietà di attenuazione dei tessuti e sulla loro densità [33]. In questo modo, ad esempio, il tessuto osseo che presenta (nelle stesse condizioni di acquisizione) una attenuazione notevolmente superiore rispetto ai tessuti molli, apparirà iperintenso (bianco) nelle immagini TC. La ricostruzione delle slices avviene mediante l'uso di precisi algoritmi, implementati in un calcolatore, che combinano le proiezioni radiografiche acquisite in una rappresentazione chiamata sinogramma (una mappa bidimensionale su cui vengono organizzate le proiezioni radiografiche in funzione dell'angolo di proiezione), che rappresenta il punto di partenza della ricostruzione delle immagini in TC [36]. Al sinogramma viene infatti applicata una serie di trasformazioni matematiche che consentono, con opportune approssimazioni, di ottenere una serie di immagini trasversali della regione anatomica studiata, le slices [36].

Gli elementi principali da cui è costituita una

TC sono mostrati in figura (Figura 10).

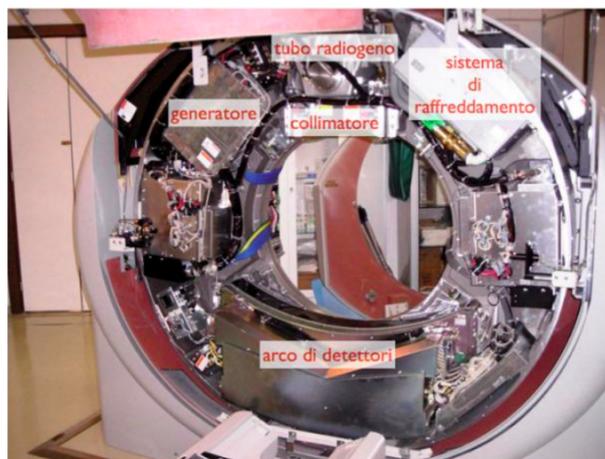


Figura 10: *Principali elementi di un moderno scanner TC. Immagine tratta da [37].*

Come si può osservare, i tomografi sono dotati di un sistema di alimentazione ad alta tensione, tale da consentire il funzionamento ottimale del tubo radiogeno, che è la sorgente di raggi X. Il fascio dei raggi X può essere collimato a seconda delle esigenze grazie ai collimatori posizionati in uscita dal tubo radiogeno, davanti al paziente. La rivelazione dei raggi X avviene tramite opportuni rivelatori di radiazione, che trasformano l'informazione contenuta nel fascio di fotoni in un segnale elettrico elaborato dal Data Acquisition System (DAS). I dati acquisiti vengono trasmessi ad un calcolatore in grado di elaborarli e generare un'immagine attraverso degli specifici algoritmi di ricostruzione. L'alimentatore, il tubo radiogeno, il sistema di raffreddamento (necessario ad evitare il surriscaldamento del tubo), i collimatori, i rivelatori ed il DAS sono integrati in un'unica struttura ad anello, il gantry, attraverso la quale si muove il lettino porta-paziente. L'esecuzione dell'esame TC avviene mediante rotazione del complesso tubo-rivelatore attorno al paziente posizionato sul lettino, che può rimanere fermo durante l'acquisizione delle proiezioni (acquisizione sequenziale) o muoversi a velocità costante (acquisizione elicoidale).

I moderni tomografi sono scanner cosiddetti multi-strato, capaci cioè di effettuare acquisizioni volumetriche e ricostruire un insieme di slices (sino a 640 [38]) con singola rotazione del complesso tubo radiogeno-rivelatore. Generalmente, le moderne apparecchiature multi-strato lavorano in modalità elicoidale, consentendo l'esecu-

zione di un esame TC in tempi piuttosto brevi: l'acquisizione delle proiezioni necessarie alla generazione delle immagini può durare da qualche secondo a qualche decina di secondi a seconda del distretto anatomico esaminato [33].

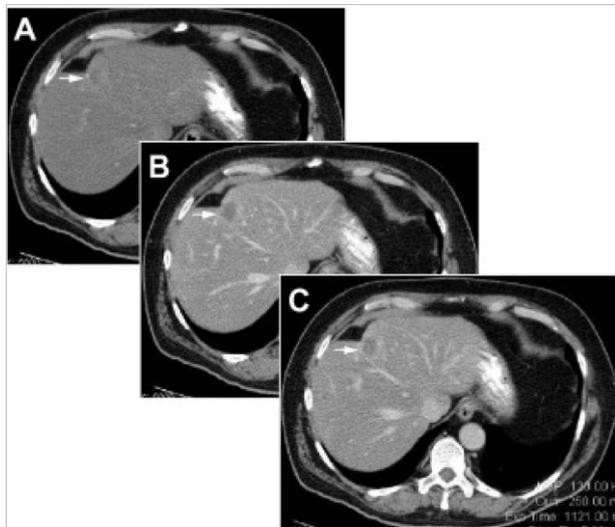


Figura 11: Esempio di TC del fegato con mezzo di contrasto. A) fase iniziale, in cui il mezzo di contrasto arriva al fegato sotto forma di bolus; B, C) fasi successive, in cui il mezzo di contrasto segue il flusso sanguigno e irroria il fegato. Immagine tratta da [40].

Tecniche avanzate in tomografia

Come detto in precedenza, l'imaging TC consente di ottenere immagini in cui il contrasto tra i diversi tessuti è legato alle proprietà di attenuazione e alla densità dei tessuti. In alcuni casi questa differenza risulta comunque bassa ai fini diagnostici: ad esempio, nel caso in cui si vogliono informazioni su vasi e linfonodi, oppure si vogliono studiare in modo dettagliato le funzionalità di alcuni organi come reni, fegato, encefalo e polmoni, è possibile che il contrasto nelle immagini standard non sia sufficiente. In questi casi, per aumentare il contrasto tra il tessuto che si vuole studiare e i tessuti circostanti, è possibile eseguire un esame con mezzo di contrasto [39]. Il mezzo di contrasto è tipicamente una soluzione a base di iodio che viene somministrata per via orale, tramite iniezione o tramite clistere. L'acquisizione delle immagini può essere eseguita in diverse fasi in modo da cogliere l'evoluzione temporale della distribuzione del contrasto nel tessuto d'interesse; la soluzione io-

data appare iperintensa (bianca) nelle immagini TC (Figura 11).

Negli ultimi decenni, oltre alle tecniche TC che fanno uso di mezzi di contrasto, si è avuto un notevole sviluppo anche per quanto riguarda l'imaging cardiaco. La problematica principale dell'imaging cardiaco è il movimento del cuore, che può portare ad una ricostruzione poco precisa delle immagini TC (se l'organo si muove tra l'acquisizione di una proiezione e l'altra la codifica spaziale dell'assorbimento dei raggi X da parte dei tessuti è generalmente alterata e la ricostruzione delle immagini finali risente di questa alterazione). Per limitare tale problema sono state sviluppate le tecniche di gating, in cui l'acquisizione delle proiezioni o la ricostruzione delle immagini finali è sincronizzata con il ciclo cardiaco, misurato a partire dall'elettrocardiogramma (ECG) [35]. Grazie alla sincronizzazione con l'ECG, è possibile fare in modo che la ricostruzione delle immagini si riferisca ad una parte piuttosto circoscritta del ciclo cardiaco, riducendo notevolmente gli artefatti da movimento che sarebbero altrimenti presenti nelle immagini.

I recenti sviluppi *hardware* e *software* dell'imaging TC riguardano la possibilità di ottenere immagini dalle prestazioni più elevate da un punto di vista del contrasto e informazioni più dettagliate sulla differenza di densità dei tessuti, consentendo una migliore distinzione di tessuti diversi. Ciò è reso possibile grazie allo sviluppo delle TC *dual energy* e di rivelatori di radiazione dalle caratteristiche particolari, in grado di fornire una vasta gamma di ricostruzioni in funzione dell'energia dei fotoni del fascio di raggi X (si parla di *spectral imaging*). Le TC *dual energy* sono così chiamate perché sfruttano le proprietà energetiche del fascio di raggi X al fine di migliorare la caratterizzazione dei tessuti, incrementando il contrasto dell'immagine. L'idea di base è quella di acquisire due insiemi di dati dello stesso distretto anatomico da cui ricostruire poi le immagini: un'acquisizione viene effettuata con un fascio di raggi X a bassa energia, generalmente a 80 kV (ricordiamo che il parametro che regola l'energia di un fascio di raggi X prodotto da un tubo radiogeno è il voltaggio del tubo), e l'altra acquisizione ad alta energia, generalmente a 140 kV. I dati acquisiti

possono essere combinati attraverso algoritmi specifici che permettono una discriminazione più precisa dei tessuti. In particolare è possibile valutare la quantità di calcio nei vasi sanguigni o ottenere informazioni maggiormente dettagliate sulla composizione dei tessuti. Da un punto di vista tecnico, è possibile discriminare la densità dei tessuti sino ad arrivare alla ricostruzione di immagini virtualmente monocromatiche, ossia con caratteristiche simili ad un'immagine che sarebbe stata ottenuta da un fascio di raggi X caratterizzato da un'energia specifica. Con la possibilità di ricostruire un'ampia gamma di immagini virtualmente monocromatiche su un determinato spettro energetico, si ottiene una rappresentazione della attenuazione dei tessuti (e quindi del contrasto dell'immagine) in funzione dell'energia, consentendo di ottenere informazioni precise sulla composizione dei tessuti (*spectral imaging*). L'implementazione delle TC *dual energy* e dello *spectral imaging* può avvenire attraverso l'uso di TC equipaggiate con due tubi radiogeni e due rivelatori, generalmente posizionati ortogonalmente tra loro all'interno del *gantry*, consentendo un'acquisizione indipendente dei due *set* di proiezioni a bassa e alta energia. Alternativamente, è possibile operare in regime di singolo tubo, il cui voltaggio cambia molto rapidamente e le proiezioni a diversa energia vengono acquisite in modo quasi simultaneo (*ultrafast kV switching*). Infine, alcune TC sono equipaggiate con un singolo tubo e speciali rivelatori che consentono una discriminazione energetica del fascio di raggi X (*dual layer detectors*, *photon counting detector* ecc.) [35].

Le elevate prestazioni che è possibile ottenere mediante i tomografi di ultima generazione (con acquisizioni elicoidali multi strato) soprattutto in termini di risoluzione temporale e risoluzione spaziale lungo l'asse *z* hanno permesso di effettuare scansioni di ampi volumi in tempi sufficientemente brevi da evitare artefatti (da movimento ecc.) e superare la visualizzazione convenzionale, fetta per fetta, in cui il radiologo deve ricostruire mentalmente la struttura tridimensionale, realizzando ricostruzioni tridimensionali di qualità molto elevata con visualizzazione isotropica. È stato così possibile non solo

applicare algoritmi di segmentazione per la ricostruzione selettiva di organi e strutture patologiche su cui effettuare valutazioni quantitative (calcolo di volumi, superfici, ecc), ma anche generare visioni endoscopiche virtuali a partire dai *set* di dati volumetrici acquisiti e ricostruiti in TC. Mediante tale metodica, chiamata endoscopia virtuale [41], è possibile ottenere, mediante complesse elaborazioni numeriche (algoritmi di *surface rendering*, *perspective volume rendering*, *ray casting*, *fly through*) applicate a *set* di dati tridimensionali, visualizzazioni virtuali di organi cavi simili o equivalenti, da un punto di vista diagnostico, a quelle prodotte attraverso le procedure endoscopiche standard. Può essere così evitato il rischio di complicazioni legate all'invasività di tali procedure standard, ad esempio in angioscopia, broncoscopia e colonscopia.

Considerando le applicazioni della TC in pediatria, e viste anche le recenti prospettive di utilizzo della TC in programmi di screening [42], anche per questa metodologia diagnostica è stato affrontato il problema dosimetrico. La disponibilità di mezzi di calcolo sempre più potenti e di algoritmi sempre più veloci ha consentito recentemente di sostituire, completamente o parzialmente, gli algoritmi di ricostruzione basati sulla retroproiezione con algoritmi di tipo iterativo che, grazie a una migliore modellizzazione dell'intera procedura, consentono di ricostruire immagini più nitide e quindi di ottenere immagini di qualità diagnostica a dose più bassa [43]. Inoltre è stata recentemente proposta la possibilità di utilizzare con immagini ottenute a dose bassa e ultrabassa sistemi CAD e, già sviluppati per il supporto al radiologo [44], ad esempio nel caso delle TC del torace per la diagnosi precoce del tumore polmonare [45].

Nuovi approcci software all'imaging RX

Le tecniche di *imaging* a raggi X, come visto, rappresentano un supporto fondamentale alla diagnosi di un ampio spettro di patologie: dalle semplici fratture ossee, identificate facilmente con una radiografia, a disfunzioni più serie per le quali si indaga in maniera più approfondita mediante l'uso della TC, passando per le dia-

gnosi precoci di neoplasie della mammella mediante mammografia. In questo scenario, appare evidente che i medici si trovano ad analizzare un'enorme quantità di immagini che possono contenere, molto probabilmente, ben più informazioni di quanto si riesca a percepire da una semplice analisi visiva. E proprio questa l'idea che sta alla base dell'utilizzo dell'Intelligenza Artificiale (IA) per l'analisi anche quantitativa delle immagini.

L'IA ha recentemente compiuto progressi sostanziali [46] nell'interpretazione delle informazioni sensoriali, consentendo agli strumenti di calcolo di rappresentare e interpretare meglio dati complessi, anche legati da relazioni non lineari. Questo ha portato a grandi progressi in applicazioni che vanno dalle ricerche sul *web* ai veicoli a guida automatica, dagli strumenti per l'elaborazione del linguaggio naturale alla *computer vision*, tutte attività che fino a pochi anni fa potevano essere effettuate solo da esseri umani. In ambito medico, l'IA sta diventando un componente importante di molte applicazioni, tra cui lo sviluppo di farmaci, il monitoraggio remoto dei pazienti, la gestione del rischio, l'analisi dei dati di sequenziamento di DNA e RNA, la robotica per la realizzazione di componenti indossabili e di assistenti virtuali, la gestione ospedaliera, la diagnostica per immagini in ambito radiologico.

Storicamente, nella pratica radiologica, i radiologi hanno sempre valutato visivamente le immagini mediche per l'individuazione, la caratterizzazione e il monitoraggio dei segni radiologici legati alla presenza di patologie. Attualmente, grazie sia ai progressi fatti in ambito computazionale sia alla disponibilità di banche dati sempre più popolate (*big data*), possono essere sviluppati sistemi automatici basati sulla IA per riconoscere tali segni e fornirne valutazioni anche quantitative in diversi ambiti della radiologia. Si arriva così alla radiomica [47] e ai sistemi per CAD (*Computer Assisted Detection*), *pattern recognition* e classificazione basati su reti neurali artificiali, *machine learning* e *deep learning*.

La radiomica mira ad associare una serie di informazioni quantitative estratte dalle immagini ad una particolare condizione clinica; tali informazioni vengono ricavate sulla base di un certo numero di parametri matematici, le cosiddette *features*, che di fatto rappresentano una

sintesi numerica di una o più proprietà delle immagini che non sarebbe possibile ottenere da una semplice analisi visiva (ad esempio, banalmente, il volume o la superficie di una lesione) [48]. L'associazione *features* - condizione clinica è la base di partenza per cercare di sviluppare un modello che può dare informazioni riguardo l'aggressività di una patologia o la sua evoluzione, la risposta ad un particolare trattamento, ecc. [49]. Questi modelli, sviluppati su basi statistiche, mirano ad offrire un ulteriore supporto al medico al fine di interpretare al meglio la condizione clinica e intraprendere eventualmente un preciso percorso terapeutico, il più possibile personalizzato (si parla infatti di medicina di precisione).

In questo contesto, l'enorme quantità di dati diagnostici a disposizione rappresenta una risorsa preziosissima per l'analisi di radiomica: maggiore è il campione di dati su cui effettuare l'analisi e più generalizzabili potranno essere i modelli ricavati. I nuovi sviluppi in questo campo riguardano l'utilizzo di tecniche di intelligenza artificiale come il *machine learning* o il *deep learning*.

Infatti gli algoritmi di intelligenza artificiale (AI), in particolare in tempi recenti quelli basati sull'apprendimento profondo (*deep learning*), basato su una struttura di rete neurale liberamente ispirata dal cervello umano e sull'apprendimento automatico delle caratteristiche discriminanti dai dati, con la capacità di approssimare relazioni non lineari molto complesse, hanno raggiunto notevoli risultati nell'analisi delle immagini mediche. Gli ambiti di applicazione in radiologia in cui tali metodiche sono attualmente più consolidate sono [50] l'imaging toracico (sia radiografia che TC), l'imaging senologico (sia mammografia digitale che tomosintesi), l'imaging cardiaco (TC), l'imaging dell'addome (TC per fegato, reni, pancreas, TC e colonscopia virtuale per il colon), l'imaging del sistema muscoloscheletrico (radiografia e TC). Le analisi effettuate consistono soprattutto nella segmentazione e nella valutazione quantitativa di organi e strutture patologiche e nella classificazione delle immagini patologiche, soprattutto in ambito oncologico, ma non solo: ad esempio, recentemente tali metodi sono stati applicati con successo anche all'analisi automatica di radiografie e TC del

torace per la rivelazione e la quantificazione dei volumi polmonari compromessi dalla polmonite da COVID-19 [51].



- [1] <https://scienzapertutti.infn.it/chiedi-allesperto/tutte-le-risposte/922-0160-come-funziona-il-tubo-a-raggi-x-rotante-e-il-tubo-coolidge> accesso 2 ottobre 2021
- [2] G. Knoll: *Radiation detection and measurement, 4th Edition*, John Wiley and Sons, New York, NY, USA (2010).
- [3] M. Aslung et al.: *Scatter rejection in multislit digital mammography*, *Med. Phys.*, 33 (2006) 933.
- [4] <https://www.rgmedicali.it/2019/03/19/radiologia-radiologia-analogica-e-digitate-quali-differenze/> accesso 4 ottobre 2021
- [5] J. T. Bushberg et al.: *The Essential Physics of Medical Imaging Third Edition*, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, USA (2012).
- [6] W.R. Hendee, E.R. Ritenour: *Medical Imaging Physics, Fourth Edition*, Wiley, New York, NY, USA (2002).
- [7] A.R. Cowen, A.G. Davies, M. U. Sivananthan: *The design and imaging characteristics of dynamic, solid-state, flat-panel x-ray image detectors for digital fluoroscopy and fluorography*, *Clinical Radiology*, 63 (2008) 1073.
- [8] D. Caramella, F. Paolicchi, L. Faggioni: *La dose al paziente in diagnostica per immagini*, Springer-Verlag, Milano (2012).
- [9] E. Lee Nickoloff: *AAPM/RSNA Physics Tutorial for Residents: Physics of Flat-Panel Fluoroscopy Systems*, *RadioGraphics*, 31 (2011) 591.
- [10] K. Okamoto et al.: *The Principle of Digital Subtraction Angiography and Radiological Protection*, *Interventional Neuroradiology*, 6 (Suppl1) (2000) 25.
- [11] <https://my.clevelandclinic.org/health/diagnostics/4877-mammogram> accesso 4 ottobre 2021
- [12] J.A. Hanley, A. Hannigan, K.M. O'Brien: *Mortality reductions due to mammography screening: Contemporary population-based data*, *PLoS One*, 12 (2017) e0188947.
- [13] International Atomic Energy Agency: *Quality Assurance Programme for Digital Mammography*, IAEA Human Health Series, 17 (2011).
- [14] European Reference Organisation for Quality Assured Breast Screening and Diagnostic Services. *European guidelines for quality assurance in breast cancer screening and diagnosis*. EUREF 2006
- [15] M.K. Markey: *Physics of Mammographic Imaging*, CRC Press, Boca Raton, FA, USA (2012).
- [16] <https://www.toscanamedica.org/2016-07-20-10-47-07/invia-articolo/177-mammografia-con-mezzo-di-contrasto-la-nuova-era-della-diagnostica-senologica>, accesso 4 ottobre 2021
- [17] A. Farizzi et al.: *Fully Automated Support System for Diagnosis of Breast Cancer in Contrast-Enhanced Spectral Mammography Images*, *J. Clin. Med.*, 8 (2019) 891.
- [18] S.R. Amendolia et al.: *Characterization of a mammographic system based on single photon counting pixel arrays coupled to GaAs X-ray detectors.*, *Med. Phys.*, 36 (2009) 1330.
- [19] M. Endrizzi: *X-ray phase-contrast imaging*, *Nuclear Inst. and Methods in Physics Research, A*, 878 (2018) 88.
- [20] E. Castelli et al.: *Mammography with Synchrotron Radiation: First Clinical Experience with Phase-Detection Technique*, *Radiology*, 2011 (259) 684.
- [21] P. Oliva et al.: *Experimental optimization of the energy for breast-CT with synchrotron radiation*, *Sci. Rep.*, 10 (2020) 17430.
- [22] M. D. C. Fishman et al.: *Monochromatic X-rays: The future of breast imaging*, *European Journal of Radiology*, 144 (2021) 109961.
- [23] I. Sechopoulos: *A review of breast tomosynthesis. Part I. The image acquisition process*, *Med. Phys.*, 40 (2013) 014302.
- [24] I. Sechopoulos: *A review of breast tomosynthesis. Part II. Image reconstruction, processing and analysis, and advanced applications*, *Med. Phys.*, 40 (2013) 014302.
- [25] S. Vedantham et al.: *Digital Breast Tomosynthesis: State of the Art*, *Radiology*, 277 (2015) 663.
- [26] L. Bertolaccini et al.: *Digital tomosynthesis in lung cancer: state of the art*, *Ann. Transl. Med.*, 3 (2015) 139.
- [27] M. A. Helvie: *Digital Mammography Imaging: Breast Tomosynthesis and Advanced Applications*, *Radiologic Clinics*, 48 (2010) 917.
- [28] <https://healthcare-quality.jrc.ec.europa.eu/european-breast-cancer-guidelines/screening-tests/DBT-or-DM> a; accesso 4 ottobre 2021
- [29] S.P. Zuckerman et al.: *Imaging With Synthesized 2D Mammography Differences, Advantages, and Pitfalls Compared With Digital Mammography*, *AJR*, 209 (2017) 222.
- [30] S.M. Astley et al.: *Computer aided detection in mammography*, *Clinical Radiology*, 59 (2004) 390.
- [31] C. Scapicchio et al.: *Explainability of a CNN for breast density assessment*, *Il nuovo cemento C*, 44 (2021) 1.
- [32] T. M. Buzug: *Computed Tomography, from Photon Statistics to Modern Cone-Beam CT*, Springer, Berlino (2008).
- [33] J. Hsieh: *Computed Tomography, Principles, Design, Artifacts and Recent Advances*, SPIE, Bellingham, WA, USA (2009).
- [34] R. Pelberg: *Basic Principles in Computed Tomography (CT). Cardiac CT Angiography Manual*, Springer, Berlino (2015).
- [35] E. Samei, N. J. Pelc: *Computed Tomography. Approaches, Applications, and Operations*, Springer, Berlino (2020).

- [36] W. A. Kalender: *Computed Tomography, 3rd edition.*, Wiley, New York (2011).
- [37] L. Faggioni, F. Paolicchi, E. Neri: *Elementi di Tomografia Computerizzata*, Springer, Milano (2010).
- [38] <https://global.medical.canon/products/computed-tomography/aquilion-one-family>, accesso 14 ottobre 2021
- [39] AAVV - *Computed Tomography_Clinical Applications*, Luca Saba Ed., IntechOpen Book Series, Londra (2012).
- [40] M. Iavarone et al.: *Contrast enhanced CT-scan to diagnose intrahepatic cholangiocarcinoma in patients with cirrhosis*, *Journal of Hepatology*, 58 (2013) 1188.
- [41] A. Oto: *Virtual Endoscopy*, *European Journal of Radiology*, 42 (2002) 231.
- [42] D. E. Jonas et al.: *Screening for Lung Cancer With Low-Dose Computed Tomography*, *JAMA*, 325 (2021) 971.
- [43] P. Barca et al.: *Computed tomography imaging with the Adaptive Statistical Iterative Reconstruction (ASIR) algorithm: dependence of image quality on the blending level of reconstruction*, *Australian Physical & Engineering Science in Medicine*, 41 (2018) 463.
- [44] E. Lopez Torres et al.: *Large scale validation of the M5L lung CAD on heterogeneous CT datasets*, *Med. Phys.*, 42 (2015) 1477.
- [45] P. Barca et al., *Evaluation of the Adaptive Statistical Iterative Reconstruction Algorithm in Chest CT (Computed Tomography) - A Preliminary Study toward Its Employment in Low Dose Applications, Also in Conjunction with CAD (Computer Aided Detection)* Proceedings of the 11th International Joint Conference on Biomedical Engineering Systems and Technologies - Volume 5: (2018) AI4Health, 688
- [46] A. Hosny et al.: *Artificial intelligence in radiology*, *Nat. Rev. Cancer*, 18 (2018) 500.
- [47] R. J. Gillies, P. E. Kinahan, H. Hricak: *Radiomics: Images Are More than Pictures, They Are Data*, *Radiology*, 278 (2016) 563.
- [48] S. Rizzo, F. Botta et al.: *Radiomics: the facts and the challenges of image analysis*, *European Radiology Experimental*, 2 (2018) 36.
- [49] J. Constanzo et al.: *Radiomics in precision medicine for lung cancer*, *Transl Lung Cancer Res.*, 6 (2017) 635.
- [50] G. Litjens et al.: *A survey on deep learning in medical image analysis*, *Medical Image Analysis*, 42 (2017) 60.
- [51] B. van Ginneken: *The Potential of Artificial Intelligence to Analyze Chest Radiographs for Signs of COVID-19, Pneumonia*, *Radiology*, 299 (2021) 214.



Maria Elena Fantacci: è laureata in Fisica e specializzata in Fisica Medica. Ha maturato una vasta esperienza di ricerca nel campo della fisica applicata alla medicina presso l'INFN (Istituto Nazionale di Fisica Nucleare), il CERN (Conseil

Européen pour la Recherche Nucléaire) e il Dipartimento di Fisica dell'Università di Pisa, dove lavora attualmente con il ruolo di Professore Associato di Fisica Applicata (a beni culturali, ambientali, biologia e medicina).

Patrizio Barca: è laureato in Fisica e ha conseguito la specializzazione in Fisica Medica presso l'Università di Pisa. Attualmente lavora come Fisico Sanitario all'ospedale Sant'Orsola di Bologna, dove si occupa prevalentemente di radiodiagnostica e radioterapia. I suoi maggiori interessi di ricerca vertono su tomografia computerizzata e tecniche mammografiche a raggi X.

Immagini dall'antimateria: la tomografia ad emissione di positroni.

We should not expect to find any of them in nature, but if they could be produced experimentally they would be quite stable and amenable to observation.

Paul Adrien Maurice Dirac, 1931

Nicola Belcari

Dipartimento di Fisica "Enrico Fermi" - Università di Pisa e INFN - Sezione di Pisa

Valeria Rosso

Dipartimento di Fisica "Enrico Fermi" - Università di Pisa e INFN - Sezione di Pisa

Giancarlo Sportelli

Dipartimento di Fisica "Enrico Fermi" - Università di Pisa e INFN - Sezione di Pisa

L'antimateria è una parte dell'universo suggestiva e sfuggente. Oggi abbiamo imparato a usarne piccole quantità per osservare e studiare le funzioni biologiche in vivo nell'uomo e negli animali.

La trama del film *Tenet* [1] ruota attorno a una fantomatica macchina a due porte. Chi entra da una porta esce dall'altra cambiato. La sua percezione del tempo è invertita come in un film, appunto, riprodotto in senso inverso. Nel film lui stesso è detto inverso. Agli altri osservatori, sembra muoversi e parlare al contrario. La coerenza logica del film vuole che le sue azioni viste al reverse si verifichino prima di entrare nella macchina che lo invertirà, e quindi anche prima

di uscirne invertito. Viste dallo spettatore, la versione diretta e quella inversa del protagonista convergono nella macchina per poi sparire. La materia inversa interagisce in perfetta armonia con quella diretta (almeno per quanto concerne la fisica), ed entrambe concorrono a definire la realtà, che però può essere letta in due modi fondamentalmente opposti. Questa materia inversa è associata al concetto di quella che in fisica è chiamata **antimateria**.

Gli autori fanno esplicito riferimento alla nota e suggestiva interpretazione denominata teoria assorbitore-emettitore o teoria della simmetria temporale e a come essa viene usata per spiegare il fenomeno dell'annichilazione positrone-elettrone. Tale interpretazione, detta anche di

Feynmann e Stückelberg, si basa sul fatto che sostituendo il tempo t con $-t$ nelle equazioni che descrivono il comportamento di particelle di materia si ottengono equazioni che descrivono il comportamento delle rispettive particelle di antimateria.

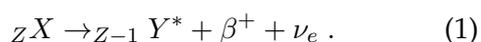
Al di là del fatto che questa visione molto pittoresca apra le porte al filone fantascientifico dei viaggi nel tempo, la realtà è che in natura esistono delle particelle con la stessa massa, la stesso spin, la stessa vita media delle particelle di materia, e con altre proprietà identiche in valore assoluto, ma con segno opposto, ad esempio la carica e momento magnetico. La collisione di una particella di materia con la sua anti-particella provoca l'annichilazione delle due particelle e tutta la loro energia è trasformata in energia per la produzione di nuove particelle.

Il positrone è quella particella, l'anti-particella dell'elettrone, a cui si riferiva Dirac nel 1931. Per quanto controintuitiva, l'annichilazione positrone-elettrone è un fenomeno oggi ben conosciuto. La sua interpretazione è stata oggetto di una simpatica telefonata tra Wheeler e Feynman raccontata alla cerimonia di assegnazione del Nobel per la fisica a Feynman nel 1965 [2]. L'annichilazione elettrone-positrone è oggi anche ampiamente sfruttata. Lo strumento che ne fa uso in medicina e in biologia per applicazioni che vanno dalla ricerca farmaceutica, alla diagnostica e alla ricerca clinica è detto **Tomografia a Emissione di Positroni**, o più brevemente PET.

Il positrone come messaggero di processi biochimici

L'emissione del positrone

I positroni sono emessi da radioisotopi il cui nucleo ha un eccesso di protoni rispetto ai neutroni e che raggiungono una configurazione stabile tramite il processo di decadimento β^+ :



Il nucleo figlio ${}_{Z-1} Y^*$ può trovarsi in uno stato eccitato che decade successivamente allo stato fondamentale ${}_{Z-1} Y$ emettendo un fotone γ . Il decadimento (1) è un decadimento a tre corpi in cui l'energia cinetica del nucleo di rinculo può es-

sere trascurata. L'energia rilasciata nel processo è quindi condivisa solo fra il positrone e il neutrino elettronico. A seconda della sua energia cinetica, il positrone percorrerà una distanza non trascurabile dal punto di emissione. La massima energia cinetica permessa è specifica dell'isotopo e varia da alcune centinaia di keV fino a pochi MeV.

Le sorgenti di positroni sono prodotte artificialmente bombardando degli isotopi stabili con particelle cariche positivamente. Ad esempio, l'isotopo ${}^{18}\text{F}$, il più comunemente usato in PET, viene prodotto sotto forma di H^{18}F attraverso la reazione ${}^{18}\text{O}(\text{p},\text{n}){}^{18}\text{F}$ ottenuta bombardando con protoni un bersaglio di acqua arricchita ($\text{H}_2{}^{18}\text{O}$). L'acceleratore comunemente usato a tale scopo è un ciclotrone con energie tipiche di 10-20 MeV, quanto basta per superare la repulsione coulombiana dei nuclei bersaglio. Il nucleo prodotto ha numero atomico Z diverso dal nucleo bersaglio, quindi le due specie sono chimicamente separabili.

I positroni sono emessi con uno spettro di energia cinetica iniziale, che viene persa prevalentemente mediante multiple interazioni coulombiane nel tessuto biologico, descrivibili mediante un modello denominato *continuous slowing down approximation* (c.s.d.a). Quando il positrone raggiunge l'equilibrio termico nel mezzo, allora si può annichilare con un elettrone. La distanza fra il punto di emissione e quello di annichilazione è detta *range* del positrone.

Il *range* del positrone dipende dalla densità e dal numero atomico del mezzo. Per le energie tipiche dei positroni il *range* può variare da alcune centinaia di μm ad alcuni mm. Nell'acqua il *range* medio dei positroni emessi dai radionuclidi PET più diffusi è di circa 1-2 mm.

In prima approssimazione si può assumere che, quando avviene l'annichilazione, il positrone e l'elettrone siano a riposo. Così facendo, la conservazione dell'energia e della quantità di moto impongono che l'annichilazione debba produrre due raggi γ da 511 keV, emessi in direzioni opposte. In realtà, anche se l'energia termica del positrone ($3/2 KT = 1/40 \text{ eV}$ a 27°C) può essere considerata trascurabile, l'energia di legame dell'elettrone non è così piccola da poter essere trascurata.

Se guardiamo l'annichilazione dal centro di

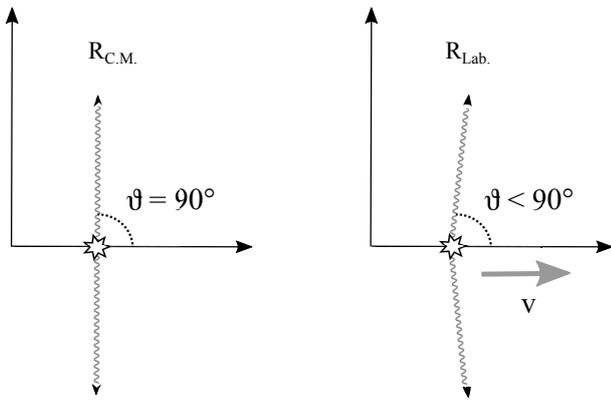


Figura 1: Annichilazione a due gamma: (sinistra) nel sistema di riferimento del centro di massa; (destra) nel sistema di riferimento del laboratorio.

massa del sistema, i fotoni sono collineari e di pari energia. Nel sistema di riferimento del laboratorio invece, siccome le masse non sono perfettamente a riposo, la collinearità si perde a causa delle trasformazioni angolari fra i due sistemi di riferimento in moto tra loro, note come *boost di Lorentz* (Figura 1).

Per tale non collinearità, l'angolo fra i due fotoni ha una distribuzione normale centrata a 180° e con ampiezza a metà altezza (FWHM) che in acqua è circa 0.5° . Il suo effetto nella risoluzione spaziale delle immagini PET è stato parametrizzato dalla formula empirica:

$$\text{FWHM} = 0.0022 \times D, \quad (2)$$

dove D è la distanza fra la coppia di rivelatori che rivelano i due raggi γ .

Il radiotracciante

Un **radiotracciante** è una molecola iniettata in piccole quantità nel paziente e osservata in-vivo per studiarne il coinvolgimento in un dato processo fisiopatologico (si veda l'articolo di G. Pascali in questo numero di **Ithaca**). La molecola è scelta in base alle sue proprietà biochimiche, ed è marcata con un isotopo radioattivo. Questa si distribuirà nel corpo del paziente analogamente alla molecola non marcata. Dallo studio della sua distribuzione nel corpo è quindi possibile caratterizzare il processo in esame.

La tecnica usata per osservare la distribuzione del radiotracciante nel paziente si basa sul processo di annichilazione. Uno degli atomi co-

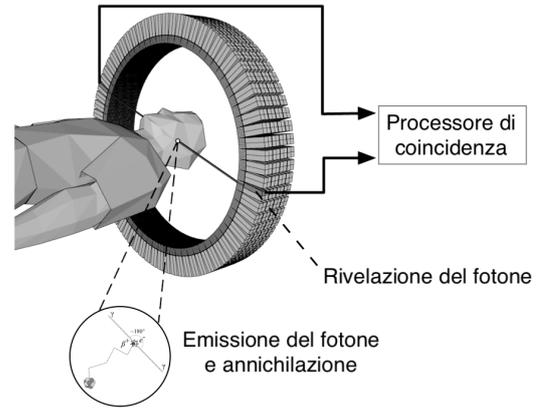


Figura 2: Principio della PET. Un positrone (β^+) è emesso dal un radioisotopo, rallenta nel tessuto fino a raggiungere l'equilibrio termico e annichilarsi con un elettrone. La rivelazione delle coppie di fotoni prodotti dall'annichilazione avviene per mezzo di rivelatori opposti che si attivano in coincidenza.

stituenti del radiotracciante è infatti sostituito con un analogo isotopo β^+ -emettitore, cioè un radioisotopo a vita media relativamente corta che decadendo emette un positrone. La rapida annichilazione del positrone con un elettrone del tessuto circostante produce due fotoni antiparalleli da circa 511 keV che normalmente sfuggono dal tessuto e sono rivelabili esternamente da coppie di rivelatori opposti di un sistema PET.

Dai raggi gamma all'immagine tomografica

L'evento di rivelazione simultanea dei due raggi γ prodotti dall'annichilazione è detto **coincidenza** ed è l'informazione di base a partire dalla quale è possibile ricavare la distribuzione di attività $\rho(x, y, z)$ del radioisotopo, e quindi la concentrazione di radiotracciante. Lo schema del principio della PET è rappresentato in Figura 2.

Vediamo ora come è possibile ricavare ρ a partire dalla rivelazione delle coppie di raggi γ . Per ogni coppia è possibile definire un'unica linea L parallela ai raggi e passante per il punto nel quale è avvenuta l'annichilazione. Chiamiamo questa linea **linea di volo** o, abbreviandola in inglese, LOF. Definiamo la **proiezione** \mathbb{P} di ρ sul rivelatore come l'insieme degli integrali di linea

P_L lungo tutte le LOF possibili:

$$P_L = \int_L \rho(x, y, z) dL. \quad (3)$$

L'operazione di proiezione (3) fu introdotta dal matematico austriaco Johann Radon, da cui prende appunto il nome di **trasformata di Radon**. Radon dimostrò che esiste anche una trasformata inversa della (3) e quindi che, in teoria, è possibile ricostruire l'immagine a partire dalla sua proiezione.

Idealmente, possiamo immaginare di contare un numero infinito di coppie di raggi γ lungo tutte le direzioni possibili, da questi conteggi ricavare \mathbb{P} e, con la trasformata inversa di Radon, ρ . Così facendo staremmo trascurando il *range* del positrone, la non perfetta collinearità dei raggi e staremmo considerando rivelatori perfetti capaci di rivelare con estrema precisione raggi γ lungo qualunque linea.

Nella pratica, le linee realmente utilizzabili sono solo quelle che uniscono un rivelatore i -esimo con uno j -esimo posti l'uno di fronte all'altro. Esse vengono dette **linee di risposta**, o LOR, che a causa dei limiti dei rivelatori non sempre coincidono con le LOF. La proiezione misurabile nella pratica \mathbb{P}^* diventa quindi l'insieme finito degli integrali di linea P_{ij} :

$$P_{ij} = \int_{LOR_{ij}} \rho(x, y, z) dL \quad (4)$$

La qualità dell'immagine tomografica prodotta da un sistema è fortemente influenzata dalla bontà di \mathbb{P}^* quale stima di \mathbb{P} . Per una rassegna dei limiti fisici e tecnologici nella stima di \mathbb{P} e quindi nella qualità dell'immagine si rimanda a [3].

Oggi esistono diverse implementazioni della trasformata inversa di Radon, più o meno complesse, che accettano in ingresso i valori di P_{ij} e producono un'immagine più o meno fedele a quella originale. Le implementazioni allo stato dell'arte eseguono calcoli iterativi su modelli statistici prodotti in simulazione, la cui accuratezza concorre alla determinazione della risoluzione dell'immagine e del rumore nella stessa.

Le basi tecnologiche della PET

Dal punto di vista tecnologico, il primo passo di una misura PET è la determinazione della linea di risposta P_{ij} . Questa può essere ottenuta misurando, per entrambi i raggi γ , le coordinate del punto di interazione in un rivelatore. Dovendo raccogliere quante più LOR possibili ed al contempo garantire un campionamento angolare quanto più completo ed uniforme possibile, la geometria che si è maggiormente consolidata nel tempo è quella di un anello di rivelatori che circondano l'oggetto (o il paziente nel caso clinico) da scansionare. Il diametro dell'anello può variare tra 70 e 80 cm. Al fine di aumentare la sensibilità di rivelazione, nonché il campo di vista dello strumento, più anelli (tipicamente 4-5) vengono affiancati per raggiungere una copertura assiale di circa 25 cm. Per visualizzare ampie porzioni del paziente è dunque necessario effettuare più scansioni del soggetto a varie posizioni assiali, traslando lo stesso tra una scansione e l'altra. La durata complessiva dell'esame è circa 20 minuti, ottenuta come compromesso tra numero di conteggi raccolti, disagio per il paziente e numero di scansioni previste nella giornata.

Il rivelatore ideale per la PET dovrà dunque essere capace di: identificare la posizione della prima interazione di un fotone da 511 keV, misurare l'energia rilasciata e fornire informazioni sul tempo di arrivo. A tal fine, sono state sperimentate varie tecnologie derivate da quelle utilizzate in altri campi della fisica sperimentale, come ad esempio camere a fili o rivelatori a stato solido, ma la soluzione che maggiormente si è consolidata nel corso degli anni è quella che prevede l'utilizzo di un cristallo scintillatore come materiale dove far avvenire l'interazione. Tra i vari possibili scintillatori saranno da preferire quelli di maggiore densità e più elevato numero atomico in quanto consentono di avere una maggiore efficienza di rivelazione a parità di spessore (tipicamente 10-25 mm) nonché una maggiore probabilità che avvengano singole interazioni per effetto fotoelettrico piuttosto che interazione tramite scattering Compton che non consentono la misura dell'energia del fotone nel caso avvenga una singola interazione o che complicano la stima della posizione della prima interazione nel caso in cui avvengano più interazioni.



Figura 3: Foto di un block detector dei primi anni '80. A sinistra, la matrice di BGO con pixel da $6\text{ mm} \times 12\text{ mm}$. A destra, i 4 fotomoltiplicatori utilizzati per la raccolta della luce di scintillazione. La superficie del rivelatore è circa $5\text{ cm} \times 5\text{ cm}$.

Dovendo fornire informazioni sul tempo di arrivo del raggio γ è inoltre necessario che il lampo di luce di scintillazione sia emesso in un tempo quanto più breve possibile (solitamente in un intervallo tra poche decine e poche centinaia di ns). A questo punto ci troviamo davanti ad una distribuzione spaziale e temporale di fotoni luminosi che contiene le informazioni su posizione, energia e tempo del fotone incidente. La cattura e decodifica di tale distribuzione, o meglio di quella che riusciamo ad estrarre otticamente dallo scintillatore è demandata ad un sistema di fotorivelatori ad esso accoppiato.

Il primo esempio di rivelatore PET di questo tipo è stato il cosiddetto block detector (vedi Figura 3), che, introdotto nel 1986 da Casey e Nutt [4], ha rappresentato la base tecnologica sulla quale si sono basati tutti i sistemi PET fino a pochi anni fa. In quel caso, il blocco di scintillatore, originariamente di ortogermanato di bismuto o BGO, è suddiviso in una matrice di cristalli più piccoli separati otticamente ciascuno dei quali definisce un vertice della possibile linea di risposta. La stima del punto di impatto viene dunque fatta tramite l'identificazione del cristallo elementare dove è avvenuta la rivelazione. Nel block detector questo viene fatto campionando la distribuzione della luce attraverso una matrice 2×2 di fotomoltiplicatori ed eseguendo il calcolo del centroide dei segnali misurati dai fotomoltiplicatori.

A questo punto rimane il problema di riconoscere una coppia di raggi γ come generati dallo stesso processo di annichilazione. In pratica, è

possibile utilizzare le informazioni sul tempo di arrivo dei raggi γ su due rivelatori, stabilendo un ritardo massimo ammissibile tra le due rivelazioni per poter definire una coincidenza. Il ritardo massimo ammissibile viene chiamato **finestra temporale**. La larghezza di questa finestra dovrà tener conto sia dei possibili differenti tempi di arrivo dovuti a diverse distanze percorse dai fotoni che delle incertezze sulla misurazione del tempo di arrivo. In generale, la larghezza della finestra temporale dovrà essere quanto più stretta possibile in modo da minimizzare la probabilità che vengano registrate coppie di eventi che sono casualmente coincidenti pur non provenendo dalla stessa annichilazione. Queste sono chiamate coincidenze *random* e rappresentano un possibile sorgente di rumore nell'immagine PET.

La capacità di una coppia di rivelatori di determinare la differenza di tempo nell'arrivo dei fotoni di annichilazione è nota come **risoluzione temporale** o τ e può variare da qualche centinaio di picosecondi a qualche nanosecondo. Per evitare mancate coincidenze, la finestra temporale dovrebbe essere almeno 2 volte τ . La risoluzione temporale di τ di uno scintillatore è limitata dal processo stocastico nell'emissione della luce. Questa incertezza dipende dal tempo di decadimento dello scintillatore ($1/\lambda$) e dalla resa luminosa intesa come numero di fotoni luminosi rilevati (N_{ph}) [5, 6, 7] secondo la relazione:

$$\tau \propto \frac{(1/\lambda)^\alpha}{\sqrt{N_{ph}}},$$

dove α è una costante nell'intervallo $0 < \alpha < 1$, il cui valore è comunemente assunto come $\alpha = 1/2$. Quindi per avere un τ breve è necessario avere un breve tempo di decadimento ed un'elevata resa luminosa dello scintillatore. Proprio per questo motivo il BGO è stato progressivamente rimpiazzato dall'ortosilicato di lutezio (LSO) o dall'ortosilicato di lutezio-yttrio (LYSO). Questi scintillatori, pur pagando qualcosa in termini di efficienza a parità di spessore rispetto al BGO, sono risultati vincenti in quanto caratterizzati da una resa luminosa 3-4 volte superiore ed un tempo di decadimento 7-8 volte inferiore.

PET a tempo di volo

Uno dei limiti della PET è rappresentato dalla statistica dei conteggi relativamente bassa. Al fine di poter ricostruire correttamente le immagini a partire dalla proiezione P_L sarebbe necessario, non solo avere un completo campionamento di tutte le possibili LOR ma anche una statistica di conteggio infinita per ciascuna di esse. Nel caso reale, la limitata statistica genera un rumore nelle immagini PET che solitamente viene limitato utilizzando gli algoritmi di ricostruzione iterativi che contengono un termine di regolarizzazione. Come in molte altre tecniche di *imaging*, anche in PET si presenta il problema della coperta troppo corta, ovvero la ricerca del miglior compromesso tra risoluzione spaziale e sensibilità. Ad esempio, scintillatori più spessi offriranno una maggiore efficienza di rivelazione ma più grande sarà l'incertezza sulla misura della posizione a causa della mancanza di informazioni sulla profondità di interazione nel cristallino. Un modo per mitigare questo problema è quello di cercare di limitare l'incertezza sulla determinazione della posizione del punto di annichilazione lungo la LOR. Infatti, durante il processo di ricostruzione dell'immagine si assegna una uguale probabilità a tutti i punti della LOR di essere il possibile punto di annichilazione. In linea di principio dalla differenza di tempo di arrivo dei due fotoni sugli elementi opposti sarebbe possibile determinare l'esatta posizione del punto di annichilazione come descritto in Figura 4. Infatti, i tempi di arrivo dei due fotoni emessi dal punto C al rivelatore A e B sono dati da $T_A = dA/c$ e $T_B = dB/c$, dove D è la distanza totale tra i due rivelatori, dA e dB la distanza dal punto di annichilazione al corrispondente rivelatore per il fotone A e B, rispettivamente, e c è la velocità della luce. dA e dB sono legati dal vincolo $dA + dB = D$. La differenza dei tempi di arrivo dei due fotoni è quindi data da:

$$\Delta T = T_A - T_B = \frac{dA - dB}{c} = \frac{2 \cdot \Delta S}{c} . \quad (5)$$

Dove ΔS è lo spostamento del punto di annichilazione dal punto medio della linea di volo. Invertendo l'equazione (5), ΔS può essere quindi

stimato come:

$$\Delta S = \frac{c \times \Delta T}{2} . \quad (6)$$

Quindi, se si potesse misurare ΔT con una precisione infinita si otterrebbe la differenza ΔS dei valori dA e dB , localizzando esattamente il punto di annichilazione del positrone e rendendo quindi non necessario il processo di ricostruzione. Tuttavia, a causa della precisione finita su ΔT , σ_T , l'incertezza associata su ΔS è:

$$\sigma_S = \frac{c \cdot \sigma_T}{2} . \quad (7)$$

Assumendo un valore tipico della risoluzione temporale di circa 500 ps sarebbe possibile confinare con una distribuzione gaussiana con una FWHM pari $\Delta S \simeq 7.5$ cm, la posizione del punto di annichilazione lungo la LOR. Questa concentrazione delle informazioni contribuisce alla riduzione del rumore nelle immagini ed aiuta il processo di convergenza quando si utilizzano algoritmi iterativi. Quindi si può affermare che misurazioni sul tempo di volo non migliorano direttamente la risoluzione spaziale di una immagine PET, che è dell'ordine di 4 mm nella PET clinica, ma contribuisce ad aumentare il rapporto segnale rumore (SNR) dell'immagine, in un campo di vista di diametro D (Figura 4), di una quantità che è stato dimostrato essere è pari a:

$$SNR_{TOF} = \sqrt{\frac{D}{c\Delta T}} \cdot SNR_{no-TOF} .$$

In ultima istanza l'utilizzo della tecnica PET a tempo di volo o *Time of Flight PET* (TOFPET) aiuta ad allungare un po' la coperta, risultando infatti equivalente ad un aumento della sensibilità dello scanner PET pari a quello sull'SNR con l'aggiunta di un lieve miglioramento della risoluzione spaziale grazie alle migliori proprietà di convergenza dell'algoritmo di ricostruzione.

Il concetto di TOFPET è stato introdotto nei primi anni '80 [8]. I primi prototipi erano basati su scintillatori CsF e BaF₂ che hanno un tempo di decadimento molto veloce. Tuttavia, la resa di fotoni luminosi prodotti da questi scintillatori (con un'emissione privilegiata nell'UV per BaF₂) era piuttosto bassa, così come la loro densità e numero atomico, compromettendone l'efficienza e aumentando il rumore statistico. Con l'avvento

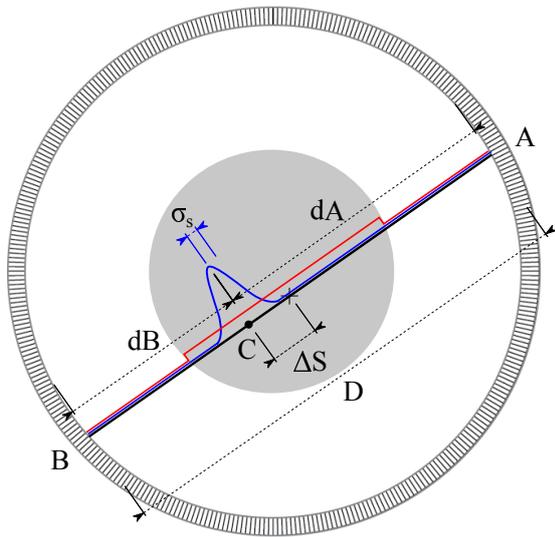


Figura 4: Il concetto di PET a tempo di volo. La distanza del punto di annichilazione lungo il LOR (ΔS) si ottiene misurando la differenza di tempo di arrivo ΔT (vedi testo). Le linee blu e rosse mostrano come i dati sono distribuiti lungo il LOR durante la fase di retroproiezione. I dati non TOF (rosso) sono distribuiti uniformemente lungo il LOR mentre i dati TOF sono distribuiti attorno al punto di emissione aumentando così l'SNR nell'immagine ricostruita.

del LSO/LYSO la tecnologia TOFPET ha potuto consolidarsi ed oggi tutte le PET cliniche disponibili sul mercato implementano questa metodologia, con valori di risoluzione temporali di poco superiori ai 200 ps. Sono attualmente in corso molte ricerche in questo campo, e non solo per quei dispositivi dove la tecnica TOF potrebbe essere ancora più vantaggiosa, come ad esempio in sistemi dedicati caratterizzati da una incompleta copertura angolare come la PET in adroterapia, ma anche per le PET cliniche dove la sensibilità richiesta dalle moderne applicazioni, come ad esempio nel campo delle neuroimmagini. Una recensione completa della tecnica TOFPET può essere trovata in [9].

Imaging ibrido

L'imaging ibrido può essere definito come l'utilizzo di informazioni derivate da immagini ottenute con tecniche diverse per fornire la risposta ad un singolo quesito clinico. La potenza dell'imaging ibrido aumenta quando le due tecniche non solo forniscono informazioni com-

plementari, ma si aiutano anche a migliorare la qualità delle immagini rispetto a una tecnica *stand-alone*, e soprattutto, quando queste possono essere utilizzate simultaneamente o in sequenza senza rimuovere il paziente dallo scanner. Quando un sistema di imaging consente questi tipi di scansioni si chiama *scanner ibrido*.

Sistemi ibridi PET/TC

Un brillante esempio di imaging ibrido è la combinazione di PET e tomografia computerizzata a raggi X (TC) [10]. La TC (si veda l'articolo di M. E. Fantacci e P. Barca in questo numero di **Ithaca**) è una tecnica di imaging medico in grado di misurare la distribuzione dei coefficienti di attenuazione lineare $\mu(x, y, z)$ in sezioni di un oggetto o di un corpo. Le informazioni cliniche che possono essere derivate da μ sono essenzialmente una mappa anatomica di diversi tessuti o cavità all'interno del corpo.

Le informazioni derivate da una scansione TC sono quindi altamente complementari alle informazioni PET poiché la TC fornisce un riferimento anatomico alla mappa della densità di attività $\rho(x, y, z)$. Inoltre, i tessuti sono ben caratterizzati in possibili anomalie anatomiche come conseguenza di malattie mentre la PET è in grado di fornire solo informazioni funzionali o molecolari. Ad esempio, in oncologia, la TC può fornire la dimensione e la posizione di un tumore mentre la PET fornisce la caratterizzazione metabolica della lesione. Le informazioni dalle immagini TC possono essere ulteriormente utilizzate per migliorare la qualità dell'immagine PET per favorire il suo processo di quantificazione. Ad esempio, la conoscenza delle reali dimensioni delle lesioni (soprattutto se piccole) fornisce informazioni utili per correggere l'attività misurata in un certo volume.

Questa perfetta complementarietà ha dato presto vita al sistema ibrido di maggior successo: il PET/TC. Il vantaggio principale consiste nell'ottenere informazioni morfologiche e funzionali quasi contemporaneamente e senza spostare il paziente da uno scanner all'altro. Le immagini ottenute in questo modo possono essere considerate intrinsecamente fuse con minime distorsioni o artefatti da movimento. Un ulteriore vantaggio dell'ibrido PET/TC è la possibilità di

ottenere coefficienti per la correzione dell'attenuazione dei dati PET e quindi migliorare ulteriormente la capacità di quantificazione del radiotracciante.

In particolare, la correzione dell'attenuazione basata su TC deve quindi passare attraverso una fase di conversione dell'energia (chiamata **energy scaling**) dove i coefficienti di attenuazione per i fotoni PET da 511 keV $\mu_{PET}(x, y, z)$ sono derivati dai coefficienti di attenuazione $\mu_{TC}(x, y, z)$ ottenuti con i fotoni a più basse energie tipici della TC.

Innanzitutto, per rendere il $\mu_{TC}(x, y, z)$ quasi indipendente (almeno per le miscele di aria e acqua) dall'energia TC utilizzata, vengono utilizzate le **Hounsfield Units** (HU):

$$HU = \frac{\mu_{tessuto} - \mu_{acqua}}{\mu_{acqua} \times 1000} \quad (8)$$

In tal modo il coefficiente di attenuazione di un dato tessuto ($\mu_{tessuto}$) è sempre riferito al valore misurato per l'acqua ($\mu_{acqua} = 0$ HU), mentre ad esempio $\mu_{aria} = -1000$ HU.

La conversione energetica non può essere eseguita con un semplice fattore moltiplicativo. Infatti, per le energie in uso, la probabilità relativa che si verifichino le varie interazioni (Compton o fotoelettriche) varia significativamente tra le energie TC e 511 keV per i vari tessuti del corpo umano. In particolare si possono osservare forti variazioni tra ossa e tessuti molli. Per questo motivo, nella sua forma più semplice, la correzione energetica si ottiene con una conversione lineare con un coefficiente da -1000 HU fino a una data HU, e con un coefficiente diverso (tipicamente inferiore) al di sopra di tale valore di HU. Nell'intervallo inferiore di HU i tessuti molli sono inclusi mentre l'osso giace nell'intervallo superiore di HU. A volte vengono utilizzate anche conversioni più complesse, ma sono tutte basate su una qualche forma di conversione lineare. La combinazione di PET e TC ha portato a una tale innovazione, soprattutto in oncologia, che la PET/TC può essere considerata essa stessa un sistema di *imaging*. Da allora, il successo scientifico e clinico è diventato anche un successo commerciale. Ad oggi, non sono più disponibili sul mercato sistemi PET non integrati con una TC.

Sistemi ibridi PET/RM

La risonanza magnetica (RM) rivela struttura e funzioni attraverso l'interazione di impulsi a radiofrequenza con il soggetto da esaminare in presenza di forte campo magnetico statico che per le applicazioni cliniche può variare tra 1.5 T a 7 T. Questa modalità ha anche una buona sensibilità (10^{-3} - 10^{-5} mol/l) e un'ottima risoluzione spaziale (~ 1 mm per sistemi clinici). Fin dagli albori della ricerca nel campo dell'*imaging* ibrido, l'idea di poter fondere le informazioni ottenibili con la RM con le informazioni funzionali nanomolari fornite dalla PET ha solleticato la fantasia di radiologi e medici nucleari. La loro combinazione fornirebbe un intero spettro di informazioni che possono essere utilizzate per comprendere nuovi aspetti dell'anatomia e della fisiologia di una malattia [11] con applicazioni nella diagnosi, il trattamento e il *follow-up* dei tumori, principalmente della testa e del collo, e dell'addome e della prostata, per i quali le capacità di *imaging* superiori della RM per i tessuti molli rispetto alla TC sono più rilevanti [12]. Inoltre questa combinazione di PET e RM offre nuovi spunti di ricerca in campo neurologico dove già l'*imaging* a risonanza magnetica rappresenta il principale mezzo di indagine.

Questo interesse ha stimolato la ricerca tecnologica alla realizzazione di *scanner* PET/RM combinati. Ma quello che sembra un matrimonio perfetto nasconde delle notevoli difficoltà tecnologiche nell'integrazione dei due sistemi che risultano totalmente incompatibili tra loro. Da un lato, la PET deve funzionare non solo immersa in un forte campo magnetico statico (che può disturbare, ad esempio, il funzionamento di induttanze nella propria elettronica), ma anche in presenza di oscillazioni dello stesso, con frequenza dell'ordine del kHz (che possono generare correnti indotte nei circuiti elettrici), e di radiofrequenze. D'altro lato, la RM deve fare i conti con la presenza di un corpo esterno all'interno del suo campo magnetico statico (che può distorcere lo stesso nel caso siano presenti materiali non paramagnetici) e con possibili sorgenti di disturbo del segnale dovute al possibile rumore elettronico emesso dall'elettronica PET nella banda delle radiofrequenze. Nella progettazione di un sistema PET/RM si dovranno

quindi implementare varie accortezze tra le quali una opportuna scelta dei materiali costruttivi, un adeguato disegno delle componenti elettriche ed elettroniche della PET che minimizzino la mutua interazione prevedendo opportune schermature.

Esiste però un componente chiave del sistema PET che proprio non può funzionare all'interno di una RM e che per anni ha reso impossibile la piena integrazione dei due sistemi. Questo componente è il fotomoltiplicatore, il cui funzionamento è basato sull'amplificazione del segnale elettrico attraverso il moto accelerato di elettroni. Quando questo viene posto all'interno di un campo magnetico gli elettroni non possono più seguire le corrette traiettorie in quanto, oltre al campo elettrostatico presente tra un dinodo e l'altro, risentiranno anche dell'azione della forza di Lorentz che finirà per generare traiettorie a spirale. Per questa ragione, prototipi di *scanner* ibridi PET/RM sono stati inizialmente sviluppati utilizzando fasci di fibre ottiche o guide di luce per convogliare la luce dall'anello scintillatore PET posizionato all'interno del foro dello *scanner* RM in una regione con basso campo magnetico dove i tubi fotomoltiplicatori leggono la luce senza distorsione del segnale dovuta al campo magnetico. Questa soluzione è risultata però troppo complessa e con notevoli compromessi sulle prestazioni [13] per essere utilizzata in ambito clinico. Come alternativa, sia per applicazioni cliniche che precliniche, sono stati sviluppati *scanner* composti da un tandem PET/RM, in cui il letto del paziente viene spostato automaticamente dallo *scanner* RM allo *scanner* PET, utilizzando rilevatori PMT schermati [14]. Il principale svantaggio di questa configurazione è che le due immagini devono essere acquisite separatamente e poi unite. L'evento che ha permesso lo sviluppo di sistemi PET completamente integrati all'interno di *scanner* RM è stata la disponibilità della nuova generazione di fotorivelatori basati su materiali semiconduttori notoriamente insensibili ai campi magnetici. Un esempio sono i fotodiodi a valanga (o APD) che sebbene fossero disponibili fin dagli anni '50 [15] hanno potuto essere utilizzati in PET solo con l'avvento di matrici ad alta granularità che permettessero la costruzione di fotorivelatori idonei alla lettura di matrici di scintillatori. Su questa tecnologia sono stati basati i primi prototipi di PET/RM per applicazioni che

hanno spaziato da quelle precliniche [16] a quelle di imaging cerebrale [17] nonché il primo *scanner* clinico PET/RM a corpo intero completamente integrato [18]. Tuttavia, questa tecnologia è limitata dalla relativa instabilità degli APD con la temperatura ma soprattutto dal loro limitato guadagno ($\sim 10 - 10^2$) che porta a scarse prestazioni per quanto riguarda la risoluzione temporale, rendendo impossibile l'implementazione della tecnica TOFPET.

Rispetto agli APD, i fotodiodi a valanga in modalità Geiger, detti anche single photon avalanche diode (SPAD), sono caratterizzati da una migliore sensibilità e consentono la rivelazione del singolo fotone. Collegando in parallelo migliaia di SPAD miniaturizzati (ciascuno di poche decine di μm^2) appartenenti allo stesso substrato di silicio, in modo che il segnale di uscita sia la somma delle uscite SPAD [19], è possibile ottenere un dispositivo ad alto guadagno che, anche grazie ad altre caratteristiche peculiari della tecnologia del silicio quali compattezza e velocità (soprattutto grazie al meccanismo Geiger [20]), supera i limiti degli APD e che si pone come una alternativa ai fotomoltiplicatori, con l'ulteriore vantaggio di poter utilizzare tensioni di lavoro di poche decine di Volt rispetto alle centinaia- migliaia dei fotomoltiplicatori. Questi dispositivi sono comunemente chiamati fotomoltiplicatori al silicio (silicon photomultiplier o SiPM, noti anche come Multi Pixel Photon Counter, MPPC) e fin dalla loro introduzione sono stati proposti per applicazioni PET [21, 22, 23] e la loro piena compatibilità con i campi magnetici [24] ha consentito la costruzione di sistemi ibridi PET/RM, permettendo la piena integrazione delle due tecniche di imaging.

Ad oggi, le prestazioni dei fotorivelatori basati su matrici di SiPM (vedi Figura 5), che hanno superato quelle di soluzioni convenzionali in termini di risoluzione spaziale e temporale, unite al livello di maturazione raggiunto da questa tecnologia quanto a riproducibilità e costi di mercato, fanno sì che i SiPM stiano rimpiazzando completamente i PMT anche nei più recenti *scanner* PET/TC a tempo di volo. Questo fatto rappresenta la maggiore rivoluzione tecnologica nella PET dall'introduzione del LSO ed ha aperto le porte ad una nuova generazione di sistemi solitamente (ma in parte anche impropriamente) chiamata

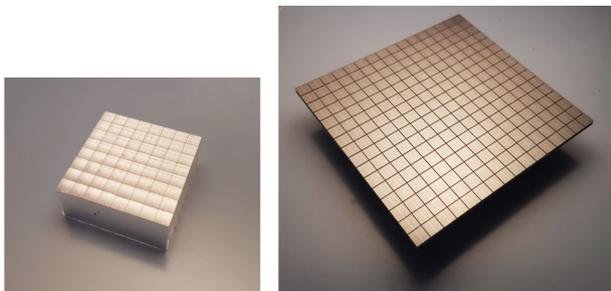


Figura 5: Componenti per le PET di nuova generazione. A destra, un rivelatore ad alta granularità, composto da una matrice di 16×16 SiPM, con un passo da 4 mm. A sinistra, una matrice di cristallini di LYSO, ciascuno da $3.3 \text{ mm} \times 3.3 \text{ mm}$ con uno spessore di 12 mm, utilizzato in un prototipo di PET cerebrale.

PET digitale.

Dall'imaging funzionale alla medicina personalizzata

Dal punto di vista fisico la PET è sostanzialmente un raffinato rivelatore di fotoni prodotti da processi di annichilazione elettrone-positrone. Il valore clinico della PET deriva infatti dall'utilizzo di traccianti in grado di differenziare meccanismi patologici attraverso una aumentata o diminuita accumulazione del tracciante stesso rispetto al comportamento di un organo o tessuto sano. Le informazioni cliniche che si possono derivare dalla PET sono dunque funzionali ovvero non legate alla struttura morfologica ma a come il corpo interagisce con il tracciante stesso che riveste dunque un ruolo da protagonista nella PET. Assieme alla scoperta del positrone ed alla formulazione del principio del radiotracciante, è stata proprio la sintesi del ^{18}F -fluorodesossiglucosio, o semplicemente FDG, effettuata dal gruppo di Wolf e Fowler a Brookhaven [25] a far emergere l'importanza della PET come strumento clinico. L'importanza del FDG deriva dal fatto che il suo assorbimento in un corpo vivente può essere immediatamente interpretato come il tasso metabolico del glucosio, tipicamente indicativo di neoplasie in quanto le cellule neoplastiche sono metabolicamente più attive di quelle sane. La stima di tale parametro può essere fatta attraverso il cosiddetto Standardized Uptake Value (SUV) misurato come il rapporto tra la concentrazione di radiotracciante (in kBq/ml) misurata dallo

scanner PET all'interno di una regione di interesse (ROI), ed il prodotto tra la quantità di radiotracciante iniettata (in kBq) e la massa del paziente (in g). Anche se l'unità di misura del SUV è g/ml, questo parametro viene solitamente preso come adimensionale nell'ipotesi che 1 ml di tessuto pesi 1 g. L'uso dei SUV come misura dell'assorbimento relativo di tessuti/organi facilita i confronti tra i pazienti come base per la diagnosi o per la valutazione dell'evoluzione della malattia nello stesso paziente (*follow-up*) [26]. Al fine di migliorare la validità di questo approccio basato sul confronto e dunque, per sua natura, semi-quantitativo, sono state proposte alcune variazioni come ad esempio l'uso della massa corporea magra per spiegare il minore assorbimento di FDG da parte del tessuto adiposo. L'utilizzo di valori soglia del SUV per la diagnosi, stadiazione e *follow-up* rappresenta una pratica ampiamente utilizzata in oncologia. Di fatto, i notevoli progressi tecnici osservati negli ultimi 30 anni, come l'integrazione PET/TC, la PET a corpo intero, PET 3D e PET a tempo di volo, sono stati tutti orientati al miglioramento dell'*imaging* statico e semiquantitativo per l'applicazione oncologica con FDG che rappresenta il 90% delle scansioni PET effettuate nel mondo. Tuttavia, essa è ancora materia di ricerca e non sempre adattabile ad altre applicazioni e/o traccianti. Un esempio di immagine PET ottenuta con ^{18}F -FDG è mostrato in Figura 6A. In questo esempio, l'*uptake* dell'FDG nella regione mediastinica ed il coinvolgimento di altri linfonodi indicano uno stadio 2 di linfoma di Hodgkin.

Un certo accumulo nei tessuti sani, che permette una apparente visualizzazione dell'anatomia del paziente indica la poca specificità dell'FDG. Più limitate sono le applicazioni per lo studio dei disturbi metabolici in cardiologia e nelle malattie o disturbi neurologici, proprio per la natura semi-quantitativa degli approcci attuali. Anche se, ad oggi, la metodica più utilizzata in questi campi è l'*imaging* a risonanza magnetica nucleare (RM), la PET mantiene un certo potenziale vantaggio grazie alla sua sensibilità espressa come minima quantità di tracciante rivelabile. Nel caso della PET questa è dell'ordine delle pico-/nano-moli, per la RM questa è dell'ordine delle micromoli. Questa sensibilità consente di visualizzare processi biochimici che avvengono a livello moleco-

lare rendendo la PET protagonista di un nuovo paradigma: l'imaging molecolare.

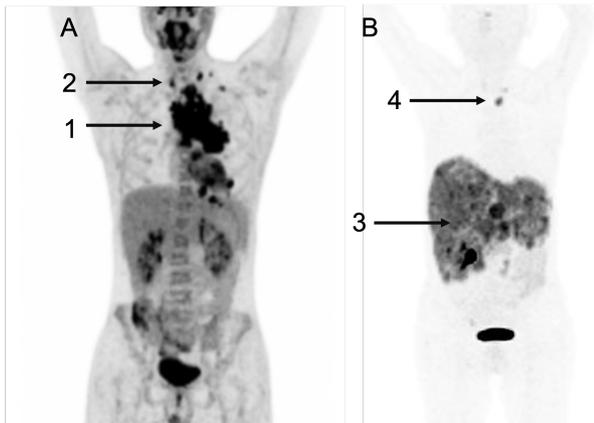


Figura 6: Esempi di immagini PET visualizzate in modalità «maximum intensity projection». La Figura A mostra l'immagine ottenuta con ^{18}F -FDG. La macchia più scura indicata dalla freccia 1 indica un intenso accumulo del tracciante nella regione mediastinica anteriore con coinvolgimento di altri linfonodi sovradiaframmatici (freccia 2). La Figura B mostra un'immagine ottenuta con ^{68}Ga -DOTATOC. La freccia 3 indica un intenso ed eterogeneo accumulo del tracciante nella regione gastrointestinale. Si osserva inoltre la presenza di una metastasi (freccia 4). Immagini ottenute con un sistema PET/TC GE Discovery 710 (Dott.ssa Paola Erba, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana - AOU, Università di Pisa).

L'imaging molecolare è una disciplina della ricerca biomedica che è cresciuta rapidamente a partire dagli anni 2000. Questo è definito come

"la rappresentazione visiva, la caratterizzazione e la quantificazione dei processi biologici che avvengono in un essere vivente a livello cellulare e subcellulare" [27].

Pertanto le immagini ottenute riflettono percorsi cellulari e molecolari che sono alla base dei meccanismi di evoluzione di una patologia. L'imaging molecolare richiede un'elevata sensibilità e un'elevata risoluzione spaziale ed i processi molecolari devono essere monitorati quantitativamente e qualitativamente *in-vivo* nel tempo. La capacità di fornire informazioni quantitative e la sua altissima sensibilità sono le proprietà che rendono la PET così centrale in questo nuovo campo della medicina come indispensabili sono traccianti in grado di evidenziare situazioni

patologiche con una maggiore specificità rispetto all'FDG. La Figura 6B mostra un esempio di applicazione del tracciante ^{68}Ga -DOTATOC (un analogo della somatostatina) per la stadiazione di un tumore gastrointestinale neuroendocrino. In questo caso si osserva anche un ridotto accumulo del tracciante nei tessuti non patologici indicativo di una elevata specificità.

Difficilmente la quantità di informazioni necessarie può essere fornita da una singola tecnica. Infatti, ogni modalità di imaging molecolare come la PET, tomografia computerizzata a emissione di singolo fotone (SPECT), bioluminescenza ottica, fluorescenza ottica e RM presenta il suo insieme unico di vantaggi e svantaggi. Proprio per questo motivo, l'imaging molecolare necessita della convergenza di vari metodi di imaging di biologia molecolare e cellulare, anche utilizzando sistemi ibridi come PET/TC (Figura 7) e PET/RM, chimica, medicina e farmacologia, fisica medica, matematica e informatica in un nuovo campo di ricerca altamente interdisciplinare. Anche per questa necessità di complementarietà dell'informazione in medicina, è stato recentemente introdotto un nuovo termine di **medicina personalizzata**. La medicina personalizzata, ovvero la personalizzazione dell'assistenza sanitaria che soddisfa il più possibile le differenze individuali, sia essa applicata alla prevenzione, diagnosi, terapia o *follow-up*, si basa sulle informazioni congiunte derivanti da dati genomici, proteomica, farmacogenomica, teranostica e radiogenomica, dove le indagini di *imaging* medico e soprattutto l'*imaging* molecolare, ovvero PET, sono elementi costitutivi di questo scenario. La European Science Foundation ha recentemente suggerito di utilizzare il termine **medicina di precisione** (invece di medicina personalizzata) semplicemente definito come "fornire il trattamento giusto al paziente giusto al momento giusto".

Sistemi dedicati

La primissima applicazione di quello che può essere considerato il precursore del moderno concetto di PET, ovvero il sistema chiamato Positome [28] sviluppato nei primi anni '70 è stato l'*imaging* cerebrale. Successivamente, con l'introduzione del FDG (e quindi della possibilità di fare *imaging* oncologico) e grazie al migiora-

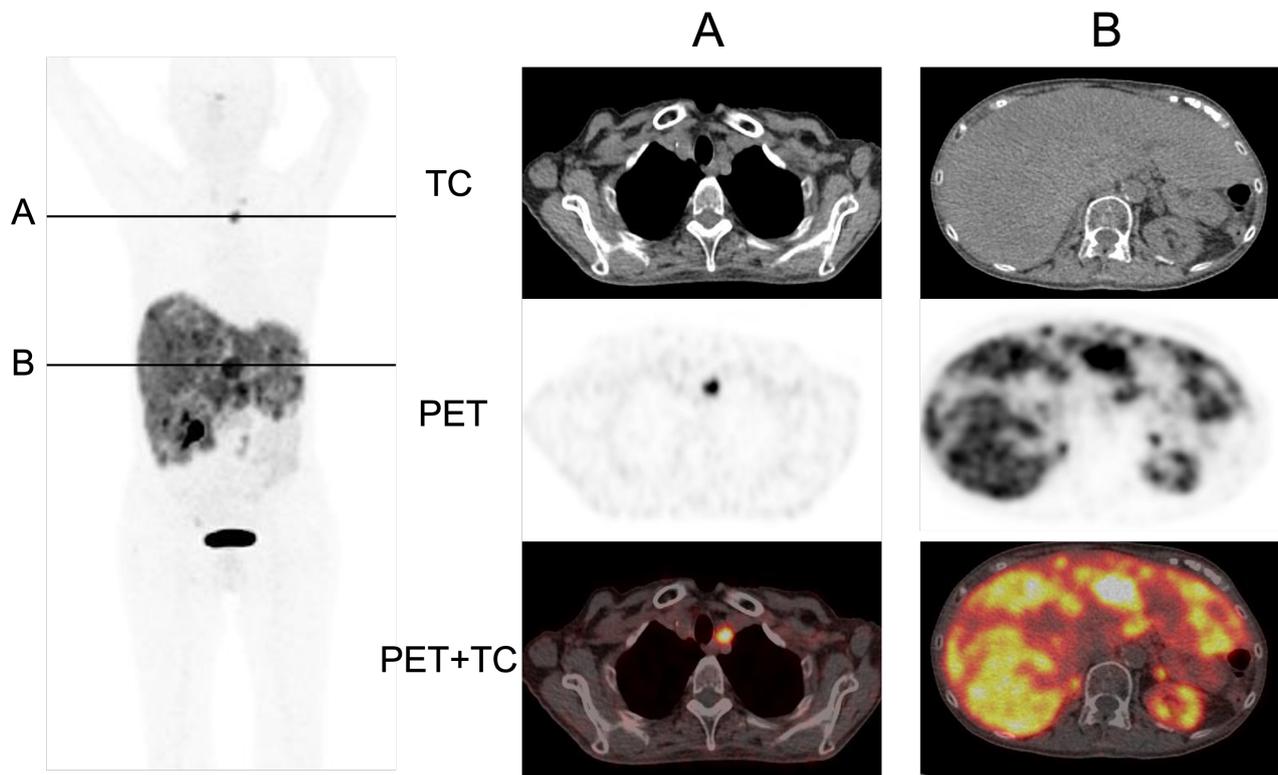


Figura 7: Esempio di immagini PET/TC. Le figure mostrano le immagini TC, PET e la fusione tra le due immagini (PET+TC) di due sezioni trasversali (A e B in Figura) dello stesso paziente della Figura 6B. La fusione delle immagini permette di identificare la lesione metastatica visibile nella sezione A come un linfonodo paratracheale e di collocare le principali sezioni multifocali nel fegato (sezione B). Immagini ottenute con un sistema PET/TC GE Discovery 710 (Dott.ssa Paola Erba, Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana - AOUP, Università di Pisa).

mento della tecnologia di rivelazione, l'impeto della ricerca si è spostato verso l'*imaging* del corpo intero, dove le prestazioni dei sistemi allora disponibili non risultavano troppo limitanti. A partire dagli anni '90, un rapido e intenso sviluppo di fotorivelatori ad alta granularità ha aperto la possibilità di sviluppare *scanner* PET con una risoluzione spaziale senza precedenti suggerendo la possibilità di costruire strumenti PET dedicati ad applicazioni specifiche che richiedono una superiore risoluzione spaziale.

PET miniaturizzate: le applicazioni precliniche

Questi dispositivi hanno immediatamente trovato una loro applicazione nella costruzione di sistemi PET dedicati a studi preclinici su piccoli animali. Infatti, le dimensioni relativamente ridotte dell'animale oggetto di studio nell'*imaging* preclinico rendono difficile l'uso di strumenti di *imaging* sviluppati per soggetti umani. La risolu-

zione spaziale degli *scanner* clinici PET disponibili non è soddisfacente per l'*imaging* quantitativo e qualitativo su ratti e topi. L'*imaging* molecolare di piccoli animali richiede strumenti con una migliore risoluzione spaziale. Ad esempio, per ottenere la stessa visualizzazione dei dettagli degli *scanner* umani sarebbe necessario disporre di strumenti con una risoluzione spaziale submillimetrica. Tuttavia, di solito è accettabile lavorare con una risoluzione spaziale migliore di 2 mm FWHM per i ratti, mentre per i topi è consigliabile utilizzare strumenti con una risoluzione vicina a 1 mm FWHM. Inizialmente, la maggior parte degli *scanner* sono stati costruiti come prototipi di ricerca. Ben presto, il forte interesse scientifico sui sistemi di piccoli animali incoraggiò lo sviluppo di prodotti commerciali.

Uno di questi, il tomografo YAP-(S)PET, è stato sviluppato in Italia, presso l'Università di Ferrara [29], come prototipo e successivamente dal Dipartimento di Fisica dell'Università di Pisa che ne ha curato il trasferimento tecnologico verso

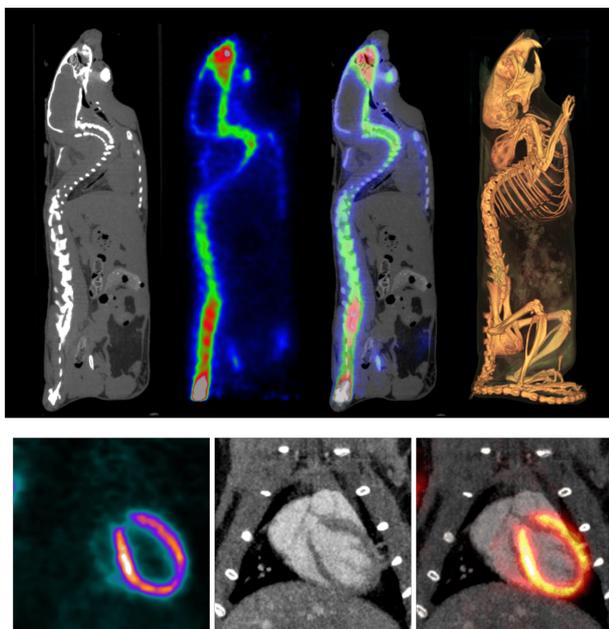


Figura 8: Esempio di immagini PET/TC di topi. In alto, da sinistra verso destra, sono mostrate le immagini TC, PET e la loro fusione di sezioni sagittali di un topo iniettato con NaF (traccianti osseo). A destra la visualizzazione in volume rendering dell'immagine TC. In basso, immagini del cuore di un topo. In queste immagini la risoluzione spaziale della PET è circa 1.5 mm, mentre quella della TC è circa 100 μm . Immagini fornite dal Dott. Daniele Panetta, IFC-CNR Pisa.

un'azienda italiana per la successiva ingegnerizzazione e commercializzazione. Questo scanner implementava caratteristiche non convenzionali come l'utilizzo di un cristallo a basso Z come l'ortoalluminato di ittrio-perovskite drogato al cerio (YAP:Ce) e la geometria a 2 coppie di rivelatori rotanti. Sebbene con alcuni compromessi in quanto a sensibilità, queste peculiarità consentivano una buona risoluzione spaziale unita alla possibilità, unica al tempo, di eseguire anche scansioni in modalità SPECT (tomografia ad emissione di singolo fotone), separate o simultanee alla PET, semplicemente installando dei collimatori a fori paralleli di fronte ai rivelatori.

La ricerca in questo campo è servita come palestra per la *test* e la validazione di nuove tecnologie per la PET clinica. È in questo ambito che si sono sviluppati i primi scanner basati su LSO, i primi sistemi PET/RM, nonché le prime PET che hanno utilizzato le matrici di SiPM come fotoregelatori. Esempi di imaging PET/TC su topi sono mostrati in Figura 8. Le immagini PET e

TC in alto sono ottenute separatamente tramite lo scanner PET YAP-(S)PET ed un prototipo di TC denominato XaltHR. In basso le immagini PET/TC ottenute con un moderno sistema preclinico integrato (IRIS PET/CT, Inviscan s.a.s, Francia).

Uno sguardo da vicino: i sistemi organo-specifici

Allo stesso tempo, altre applicazioni di nicchia hanno suscitato un forte interesse portando allo sviluppo di sistemi dedicati ad un organo o ad un particolare distretto anatomico, per il quale le prestazioni offerte dai sistemi a corpo intero risultano insufficienti. Tra queste possiamo citare sistemi per lo *screening* di secondo livello per il cancro della mammella [30] (solitamente dette PEM da *Positron Emission Mammography*) o della prostata [31] nonché scanner cerebrali, che riportano agli albori della PET, ma oggi proposti come sistemi integrabili [32] o integrati [33] con scanner a risonanza magnetica, così da sfruttare sia la capacità della RM di differenziare i tessuti molli cerebrali che le informazioni funzionali.

Un esempio di sistema multimodale integrato PET/RM cerebrale è il sistema TRIMAGE, sviluppato in una collaborazione tra industrie ed enti di ricerca europei e che ha visto il coordinamento del dipartimento di fisica dell'Università di Pisa. Le peculiarità del sistema risiedono, dal lato della RM, nell'utilizzo di un magnete compatto a superconduttore da 1.5 T che non fa uso di liquidi criogenici e, dal lato PET, nell'utilizzo di rivelatori basati su SiPM ad alta granularità che consentono al sistema di raggiungere una risoluzione spaziale di circa 2.5 mm. Un'ulteriore caratteristica di TRIMAGE è la compatibilità con il simultaneo utilizzo di un sistema per elettroencefalogramma, risultando così in un sistema di *imaging* trimodale simultaneo PET/RM/EEG. Questo scanner sarà installato presso l'Azienda Ospedaliera Universitaria Pisana (AOUP) nel corso del 2022.

Osservare le reazioni nucleari: il monitoraggio della dose in adroterapia

La terapia con particelle cariche (si veda l'articolo di M. Dosanjh, M. Necchi, A. Degiovanni, E. Benedetto in questo numero di *Ithaca*) è una

tecnica impiegata nel trattamento del cancro che utilizza particelle cariche pesanti come protoni o ioni leggeri [34, 35]. Rispetto alla radioterapia standard che impiega fasci di fotoni, l'adroterapia mostra una selettività fisica superiore, che consente di erogare la maggior parte della dose in modo specifico al volume del tumore risparmiando il più possibile i tessuti sani circostanti. Per questo motivo questo tipo di terapia richiede un monitoraggio preciso della posizione della dose erogata, sia per garantire un'efficace irradiazione del tumore sia per salvaguardare la salute dei pazienti, evitando lo sviluppo di gravi effetti collaterali dovuti al sovradosaggio di organi radiosensibili [36].

Negli anni sono stati proposti diversi metodi di verifica del *range* di particelle: il più consolidato è quello basato su PET [37]. Quando passano attraverso i tessuti, le particelle cariche possono subire interazioni nucleari con i nuclei atomici, che portano alla creazione di isotopi che decadono β^+ lungo il percorso del raggio (principalmente ^{11}C , ^{15}O e ^{13}N). Il profilo di attivazione è caratterizzato da un andamento costante o in lenta crescita con la profondità, seguito da una repentina decrescita che in pochi millimetri azzerà l'attività prima del picco di Bragg. La caduta distale del profilo di attività deriva dal comportamento della sezione d'urto di produzione di radioisotopi che scende a zero quando l'energia del protone scende al di sotto di circa 20 MeV. La conoscenza della distribuzione spaziale dell'attività indotta nei tessuti irradiati si può dunque ottenere tramite l'*imaging* PET. Tale misura fornisce una stima indiretta dell'informazione rilevante ovvero la distribuzione di dose.

Attualmente si cercano possibili differenze nel *range* massimo delle particelle nel tessuto tra il trattamento erogato e quanto pianificato. Questa differenza è tipicamente dovuta a modificazioni morfologiche del paziente come ad esempio dimagrimento, riduzione della massa tumorale o anche solo per la presenza di muco nelle vie respiratorie dovuta ad un banale raffreddore. In questo senso, le possibili differenze nella distribuzione di attività saranno indicative di una discrepanza tra piano di trattamento e dose effettivamente rilasciata e quindi rappresentano un campanello d'allarme per i sanitari.

La prima implementazione clinica della PET

per il monitoraggio della radioterapia è iniziata nel 1997 con ioni di carbonio presso il GSI, a Darmstadt, in Germania. Il rivelatore PET era ricavato da due moduli di uno *scanner* PET clinico integrato nel sito di trattamento (monitoraggio *in-beam*) [38]. Questa particolare geometria con due rivelatori piani paralleli non consente un completo campionamento angolare come nel caso dell'anello, introducendo delle deformazioni nell'immagine ricostruita. Tuttavia, il livello di informazione che si ottiene consente la stima del *range* delle particelle cariche lungo la direzione del fascio con precisioni dell'ordine del millimetro.

Soluzioni simili sono state successivamente realizzate presso l'Heavy Ion Medical Accelerator di Chiba e presso il Kashiwa Center, entrambi in Giappone. Altri sistemi, sviluppati per funzionare in camera dopo il trattamento o basati su *scanner* PET commerciali installati in una stanza vicina, sono stati anche in diverse strutture con lo svantaggio di non sfruttare le informazioni provenienti da isotopi di emivita molto brevi come ^{15}O .

Anche in Italia sono stati sviluppati negli ultimi anni presso l'Università Pisa e la sezione dell'INFN di Pisa prototipi di PET dedicati. Un primo, denominato DoPET (Dosimetry with a Positron Emission Tomograph) e composto da due teste da 15 cm \times 15 cm basate su fotomoltiplicatori, è stato testato anche presso il Centro di terapia con protoni dei LNS-INFN di Catania (CATANA) [39, 40]. Un secondo prototipo, sviluppato nell'ambito del progetto INSIDE (Innovative Solutions for In-beam Dosimetry in hadrontherapy) [41] e composto anch'esso da due rivelatori planari, in questo caso lunghi 25 cm nella direzione del fascio di particelle cariche e larghi 10 cm nella direzione trasversale al fascio. Quest'ultimo sistema è attualmente integrato in una linea di trattamento del Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO) a Pavia e sta effettuando un protocollo di validazione su pazienti.

Uno sguardo al futuro

Le attuali ricerche di frontiera nel campo della PET sono in gran parte orientate al miglioramento della sensibilità. Da un lato, la possibilità di

ottenere una migliore qualità dell'immagine dal punto di vista del rumore potrebbe portare dei benefici nella capacità di ottenere diagnosi ancor più precoci, ad esempio in quelle situazioni nelle quali il comportamento patologico di un tessuto (ad esempio un tumore) è ancora simile a quello di un tessuto sano (piccole lesioni / basso SUV). D'altro lato, una maggiore sensibilità può essere sfruttata sia per diminuire la dose al paziente, estendendo così le applicazioni della PET in quei casi, come ad esempio le applicazioni pediatriche dove il problema dosimetrico è rilevante, per ridurre il tempo di scansione, aumentando così il numero di pazienti che è possibile analizzare.

TOF estremo: la sfida ai 10ps

Come già accennato, un modo per ottenere un aumento della sensibilità efficace è quello di utilizzare la tecnica TOFPET. La sfida ultima, sarebbe quella di raggiungere risoluzioni temporali di 10 ps, valore che viene considerato il Sacro Graal della TOFPET, in quanto, offrendo una incertezza sul punto di emissione di 1.5 mm, fornirebbe un virtuale aumento della sensibilità di un ulteriore fattore 5 rispetto alle migliori TOFPET oggi disponibili, oltre a consentire addirittura di ottenere immediatamente una ricostruzione 3D della distribuzione dell'attività senza dover passare attraverso algoritmi di ricostruzione dell'immagine.

Purtroppo questo valore è oggi ancora non raggiungibile, principalmente per i limiti intrinseci dei materiali disponibili (ad esempio scintillatori non sufficientemente veloci). È dunque necessario ripartire dalla ricerca di base così da esplorare nuovi metodi, come ad esempio sfruttare la produzione di radiazione Čerenkov [42] o l'utilizzo di metamateriali [43], che cambino completamente il paradigma attuale del rivelatore PET.

Oltre l'anello: la PET total body

Un'alternativa al TOF estremo è quella di estremizzare la copertura angolare del paziente fino ad ottenere un cilindro di rivelatori lungo fino a 2 m. Questo concetto è detto PET total body. In questo modo lo scanner può accogliere l'intero paziente all'interno del FOV e consentire l'imaging simultaneo di tutti i tessuti e gli organi

del corpo. L'aumento della copertura geometrica del PET total body produce un aumento della sensibilità di un fattore di circa 40 per l'imaging dell'intero corpo. Questo aumento di sensibilità può essere sfruttato per ottenere immagini con un SNR 6 volte migliore, o in 1/40 del tempo di scansione o con 1/40 dell'attività iniettata a parità di qualità delle immagini rispetto alle PET odierne.

A differenza del TOF estremo, ancora difficile da raggiungere, la PET total body è oggi una realtà. Il primo scanner di questo tipo al mondo, chiamato Explorer [44], è oggi disponibile per attività di ricerca. Tuttavia, il costo di questi sistemi così estremi è ancora troppo elevato. È per questa ragione che i primi sistemi PET per applicazioni cliniche che vanno in questa direzione hanno per ora coperture assiali di circa 70 cm.

Verso il pieno sfruttamento del potenziale della PET: la PET quantitativa

C'è oggi un forte consenso nella comunità scientifica che una vera PET quantitativa è cruciale per esprimerne il pieno potenziale nell'ambito della medicina di precisione, ed estenderne il campo di applicazione, in primo luogo nella ricerca delle malattie neurologiche. La via per rendere veramente quantitativa la PET, è quella di studiare la dinamica del tracciante ovvero analizzare la cosiddetta farmacocinetica. La farmacocinetica consente una modellizzazione e una quantificazione più accurata del rilascio e dell'eterogeneità del radiotracciante in un dato tumore o tipo di tessuto o del suo andamento nel tempo (troppo veloce/lento, troppo precoce/tardivo).

Ad esempio, studi dinamici del radiotracciante possono spiegare la complessa evoluzione spazio-temporale della neurotrasmissione, fornendo così informazioni sull'insorgenza e sulla progressione della malattia ben oltre il tradizionale approccio semi-quantitativo.

Nel 1977 Sokoloff propose l'utilizzo di un modello matematico a 3 compartimenti per il FDG (inizialmente validato su ^{14}C -DG [45]) al fine di valutare il tasso di accumulo del tracciante nel sito di interesse, valore che è direttamente correlato con l'attività metabolica cellulare. Lo studio

farmacocinetico, che nel caso del modello di Sokoloff prevede la soluzione di un sistema di equazioni differenziali, è possibile solo se si conosce l'andamento nel tempo della concentrazione di attività nella regione di interesse nonché la funzione che fornisce nel tempo la concentrazione di attività del tracciante nel plasma arterioso, quest'ultima comunemente nota come *input function* (IF). Si tratta quindi di applicare un protocollo di acquisizione dinamica che genererà molte immagini del soggetto a diversi istanti temporali. Da un lato, questo pone dei limiti sulla possibilità di visualizzare ampie porzioni del paziente che richiederebbero anche la traslazione dello stesso nel campo di vista. D'altro lato la procedura standard per la misurazione dell'IF è il prelievo di sangue durante l'acquisizione della PET: questo viene eseguito in modo invasivo e richiede l'incannulazione arteriosa per campionare quantità specifiche in tempi precisi e sono necessarie diverse correzioni e approssimazioni e questo ne ha scoraggiato una ampia applicazione clinica. Un approccio diverso e non invasivo è la derivazione della funzione di *input* dalle immagini PET. Oggi, l'unico scanner PET in grado di sfruttare la funzione di *input* derivata dall'immagine (IDIF) è il sistema total body Explorer.

Appendice: lista degli acronimi

APD: *avalanche photodiode* o fotodiodo a valanga.
 BaF2: fluoruro di bario.
 BGO: germanato di bismuto, un cristallo scintillatore utilizzato nelle PET di prima generazione.
 CsF: fluoruro di cesio.
 EEG: elettroencefalogramma.
 FDG: fluorodesossiglucosio ovvero un analogo del glucosio utilizzato come tracciante PET.
 FOV: *field of view* o campo di vista.
 FWHM: *full width at half maximum* o ampiezza a metà altezza.
 HU: Unità Hounsfield.
 IF: *input function*.
 LOF: *line of flight* o linea di volo, ovvero la linea passante per il punto di annichilazione del positrone con l'elettrone e lungo la quale viaggiano i due fotoni.
 LOR: *line of response* o linea di risposta, ovvero la linea definita dalla posizione di due rivelatori nei quali è avvenuta l'interazione dei due fotoni

di annichilazione.

LSO/LYSO: ortosilicato di lutezio/ortosilicato di lutezio-ittrio, un cristallo scintillatore utilizzato nelle PET di ultima generazione.

MPPC: *multi pixel photon counter*, sinonimo di SiPM.

PET: *positron emission tomography* o tomografia ad emissione di positroni.

PET/RM: sistema di *imaging* ibrido che integra una PET ed una RM.

PET/TC: sistema di *imaging* ibrido che integra una PET ed una TC.

PMT: *photomultiplier tube* o tubo fotomoltiplicatore ovvero il fotorivelatore utilizzato comunemente nelle PET.

RM: risonanza magnetica.

ROI: *region of interest* o regione di interesse.

SiPM: *silicon photomultiplier* o fotomoltiplicatore al silicio ovvero il formorivelatore utilizzato nelle PET di ultimissima generazione.

SNR: *signal to noise ratio* o rapporto segnale rumore.

SPAD: *single photon avalanche diode*, o fotodiodo a valanga in modalità Geiger.

SPECT: *single photon emission compute tomography* o tomografia ad emissione di singolo fotone.

SUV: *standardized uptake value* ovvero il parametro più utilizzato per la quantificazione delle immagini.

TC: tomografia computerizzata a raggi X.

TOFPET: *time of flight* PET o PET a tempo di volo.

YAP:Ce: ortosilicato di lutezio-ittrio perovskite.



- [1] *Tenet*; Regia C. Nolan, Warner Bros., USA, (2020).
- [2] R. P. Feynman: *Nobel Lecture*, (1965). www.nobelprize.org
- [3] A. Del Guerra, N. Belcari, M. Bisogni: *Positron Emission Tomography: Its 65 years*, Nuovo Cimento, 39 (2016) 155.
- [4] M. E. Casey, R. Nutt: *A Multicrystal Two Dimensional BGO Detector System for Positron Emission Tomography*, IEEE Transactions on Nuclear Science, 1 (1986) 460.
- [5] L. G. Hyman: *Time resolution of photomultiplier systems*, Review of Scientific Instruments, 36 (1965) 193.
- [6] M. Moszyński, B. Bengtson: *Status of timing with plastic scintillation detectors*, Nuclear Instruments and Methods, 158 (1979) 1.

- [7] T. Szczesniak et al.: *Fast photomultipliers for TOF PET*, IEEE Transactions on Nuclear Science, 56 (2009) 173.
- [8] M. A. Mullani et al.: *Feasibility of time-of-flight reconstruction in Positron Emission Tomography*, Journal of Computer Assisted Tomography, 5 (1981) 454.
- [9] M. Conti: *State of the art and challenges of time-of-flight PET*, Physica Medica, 25 (2009) 1.
- [10] T. Beyer et al.: *PET-MRI: a review of challenges and solutions in the development of integrated multimodality imaging*, Journal of nuclear medicine, 41 (2000) 1369.
- [11] S. Vandenberghe, P. K. Marsden: *PET/RM imaging: technical aspects and potential clinical applications*, Radiology, 267 (2015) R115.
- [12] D. A. Torigian: *PET/RM imaging: technical aspects and potential clinical applications*, Radiology, 267 (2013) 26.
- [13] N. L. Christensen et al.: *Positron emission tomography within a magnetic field using photomultiplier tubes and lightguides*, Physics in Medicine & Biology, 40 (1995) 691.
- [14] H. Zaidi et al.: *Design and performance evaluation of a whole-body Ingenuity TF PET-MRI system*, Physics in Medicine and Biology, 56 (2011) 3091.
- [15] M. G. Bisogni, A. Del Guerra, Alberto, N. Belcari: *Medical applications of silicon photomultipliers*, Nuclear instruments and methods in physics research section A: accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment, 926 (2019) 118.
- [16] R. Lecomte et al.: *Initial results from the Sherbrooke avalanche photodiode positron tomograph*, IEEE Transactions on Nuclear Science, 46 (1996) 1952.
- [17] D. McElroy et al.: *A true singles list-mode data acquisition system for a small animal PET scanner with independent crystal readout*, Physics in Medicine & Biology, 50 (2005) 3323.
- [18] G. Delso et al.: *Performance measurements of the Siemens mMR integrated whole-body PET/RM scanner*, Journal of nuclear medicine, 52 (2011) 1914.
- [19] D. Renker: *Geiger-mode avalanche photodiodes, history, properties and problems*, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 567 (2006) 48.
- [20] G. Collazuol et al.: *Single photon timing resolution and detection efficiency of the IRST silicon photo-multipliers*, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 581 (2007) 461.
- [21] V. Golovin, V. Saveliev: *Novel type of avalanche photodetector with Geiger mode operation*, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 518 (2004) 560.
- [22] D. Herbert et al.: *The silicon photomultiplier for application to high-resolution positron emission tomography*, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 573 (2007) 84.
- [23] G. Llosá et al.: *Novel silicon photomultipliers for PET applications*, IEEE Transactions on Nuclear Science, 55 (2008) 877.
- [24] S. España et al.: *Performance evaluation of SiPM photodetectors for PET imaging in the presence of magnetic fields*, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 613 (2010) 308.
- [25] T. Ido et al.: *Labeled 2-deoxy-D-glucose analogs. 18F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-D-mannose and 14C-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose*, Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals, 14 (1978) 175.
- [26] P. E. Kinahan, J. W. Fletcher: *Positron emission tomography-computed tomography standardized uptake values in clinical practice and assessing response to therapy*, Seminars in Ultrasound, CT and MRI, 31 (2010) 496.
- [27] T. Massoud, S. S. Gambhir: *Molecular imaging in living subjects: seeing fundamental biological processes in a new light*, Genes & development, 17 (2003) 545.
- [28] Y. Yamamoto et al.: *Dynamic positron emission tomography for study of cerebral hemodynamics in a cross section of the head using positron-emitting ^{68}Ga -EDTA and ^{77}Kr* , Journal of computer assisted tomography, 1 (1977) 43.
- [29] A. Del Guerra et al.: *YAP-PET: first results of a small animal positron emission tomograph based on YAP: Ce finger crystals*, IEEE Transactions on Nuclear Science, 45 (1998) 3105.
- [30] L. Tafra et al.: *Pilot clinical trial of ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron-emission mammography in the surgical management of breast cancer*, The American journal of surgery, 190 (2005) 628.
- [31] T. C. Meyer et al.: *Endo-TOFPET-US: A multimodal ultrasonic probe featuring time of flight PET in diagnostic and therapeutic endoscopy*, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 718 (2013) 121.
- [32] A. J. Gonzalez et al.: *Initial results of the MINDView PET insert inside the 3T mMR*, IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences, 3 (2018) 343.
- [33] A. Del Guerra et al.: *TRIMAGE: A dedicated trimodality (PET/RM/EEG) imaging tool for schizophrenia*, European psychiatry, 50 (2018) 7.
- [34] H. Paganetti: *Proton therapy physics*, CRC press, Boca Raton FL, USA (2018).
- [35] U. Amaldi, G. Kraft: *Radiotherapy with beams of carbon ions*, Reports on progress in physics, 68 (2005) 1861.
- [36] A.-C. Knopf, A. Lomax: *In vivo proton range verification: a review*, Physics in Medicine & Biology, 58 (2013) R131.
- [37] G. Shakirin et al.: *Implementation and workflow for PET monitoring of therapeutic ion irradiation: a comparison of in-beam, in-room, and off-line techniques*, Physics in Medicine & Biology, 56 (2011) 1281.
- [38] K. Parodi, W. Enghardt, Th. Haberer: *In-beam PET measurements of β^+ radioactivity induced by proton beams*, Physics in Medicine & Biology, 47 (2001) 21.

- [39] V. Rosso et al.: *In-treatment tests for the monitoring of proton and carbon-ion therapy with a large area PET system at CNAO*, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, 824 (2016) 228.
- [40] A. Topi et al.: *Monitoring proton therapy through in-beam PET: An experimental phantom study*, IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences, 4 (2019) 194.
- [41] V. Ferrero et al.: *Online proton therapy monitoring: clinical test of a Silicon-photodetector-based in-beam PET*, Scientific reports, 8 (2018) 1.
- [42] S. I. Kwon et al.: *Bismuth germanate coupled to near ultraviolet silicon photomultipliers for time-of-flight PET*, Physics in Medicine & Biology, 61 (2016) L38.
- [43] R. Turtos et al.: *Towards a metamaterial approach for fast timing in PET: experimental proof-of-concept*, Physics in Medicine & Biology, 64 (2019) 185018.
- [44] R. D. Badawi et al.: *First human imaging studies with the EXPLORER total-body PET scanner*, Journal of Nuclear Medicine, 60 (2019) 299.
- [45] L. Sokoloff et al.: *The [14c]deoxyglucose Method for the Measurement of Local Cerebral Glucose Utilization: Theory, Procedure, and Normal Values in the Conscious and Anesthetized Albino Rat*, „ Journal of Neurochemistry (28) 1977.897



Nicola Belcari: è professore associato in Fisica Applicata presso il Dipartimento di Fisica "E. Fermi" dell'Università di Pisa e ricercatore associato presso la sezione INFN di Pisa. DA più di 20 anni si occupa dello sviluppo di rivelatori e sistemi PET dedicati per applicazioni cliniche e precliniche.

Valeria Rosso: è professoressa ordinaria in Fisica Applicata presso il Dipartimento di Fisica "E. Fermi" dell'Università di Pisa, direttrice della locale Scuola di Specializzazione in Fisica Medica e ricercatrice associata presso la sezione INFN di Pisa. La sua attività di ricerca riguarda lo sviluppo di tecniche e sistemi di imaging per il controllo di qualità in adroterapia e per la radiografia digitale.

Giancarlo Sportelli: è professore associato in Fisica Applicata presso il Dipartimento di Fisica "E. Fermi" dell'Università di Pisa e ricercatore associato presso la sezione INFN di Pisa. Si occupa prevalentemente di elettronica dei rivelatori e di imaging PET.

... dacci oggi la nostra dose quotidiana e liberaci dai mali ...

(Sull'utilizzo di radioisotopi e radiofarmaci in medicina)

Giancarlo Pascali

*Dipartimento di Chimica, Università del Nuovo Galles del sud, Kensington, Australia,
Dipartimento di Medicina Nucleare, Ospedale Principe di Galles, Randwick, Australia*

Usare dosi di materiali radioattivi per diagnosi e cure mediche è un concetto che è entrato nella pratica clinica da vari decenni. In questo articolo verranno delineati i principali approcci adottati correntemente, principalmente dal punto di vista radiochimico.

Radioattività attorno a noi, davvero?

Anche se non ce ne rendiamo conto, il mondo che ci circonda ci bombarda di molti tipi di radiazioni, alcune delle quali ionizzanti ($E > 10$ eV), cioè capaci di espellere uno o più elettroni dagli strati più esterni degli atomi che compongono la materia. Infatti, si parla spesso di fondo di radioattività, dovuto alla presenza di materiali radioattivi in natura; a meno che non viviamo in città quali Ramsar (Iran) o Guarapari (Brasile)[1] o mangiamo troppe banane [2], questo fondo di radiazione è mediamente attorno ai 3 mSv per anno e non desta preoccupazioni per la salute.

Tuttavia, le immagini che vengono tradizional-

mente associate al concetto di radioattività sono per lo più tristi e crude. Marie Curie, figura fondante del concetto di radioattività, è morta a causa di avvelenamento da radiazione [3]; l'avvento delle bombe atomiche ha cambiato l'esito di una guerra mondiale, ma anche legato quest'arma ad istantanee di devastazione e conflitti segreti [4]; l'uso di centrali nucleari ha sempre generato ampi dibattiti politici e culturali sulla loro sostenibilità [5] e l'occorrenza di alcuni drammatici incidenti in centrali nucleari ha aggiunto dubbi sulla loro sicurezza [6].

Perciò, quando dico che mi occupo di radiochimica, la maggior parte delle persone mi prendono per una persona strana, che ama unire i miasmi dei composti chimici alla pericolosità delle radiazioni. Il senso comune prevalente è che quello che faccio sembra una attività inutilmente rischiosa; ma è davvero così?

La radioattività buona

Usati nella giusta misura e maniera, i materiali radioattivi sono estremamente utili alla società. A cominciare dal loro utilizzo nelle centra-

li nucleari per produrre energia con efficienza notevolmente alta, fino al loro uso più umile negli allarmi antincendio [7], e si potrebbe andare verso un futuro di produzione di energia per fusione nucleare [8] o l'utilizzo di batterie quasi eterne basate sul betavoltaico [9]. In campo di ricerca scientifica, radiazioni ionizzanti sono usate per comprendere le caratteristiche strutturali più intime della materia, con la possibilità di ottenere informazioni spettroscopiche complementari a seconda se si usino raggi X (elettroni) [10] o neutroni [11]. Ma è forse in campo medico che gli isotopi radioattivo hanno visto una serie di applicazioni cruciali, con evidenti ripercussioni sulla comprensione dei correlati biochimici di molte malattie, la loro diagnosi specifica e la loro terapia mirata.

In questo particolare ambito, il concetto fondante è quello di radiofarmaco con il quale è possibile tracciare un particolare processo biochimico. La paternità di questo concetto è tipicamente attribuita a George de Hevesy [12], chimico ungherese e premio Nobel per la Chimica nel 1943, e, come tutte le grandi scoperte, è basato su un'idea molto semplice. Se si scambia (**marcatura**) uno degli atomi di una molecola coinvolta in un particolare meccanismo biologico con lo stesso elemento ma radioattivo (**radioisotopo**) si ottiene una molecola con le stesse caratteristiche chimiche della precedente (**isotopologa**), ma con una caratteristica fisica estremamente diversa: emette radiazioni ionizzanti. A questo punto, se siamo in grado di localizzare questa nuova molecola (**radiofarmaco**) all'interno del soggetto in studio, magari facendolo in tempi diversi o in seguito a perturbazioni esterne, saremo in grado di ricostruire la distribuzione di questa molecola nel soggetto e come essa cambia nel tempo od in seguito a sollecitazioni esterne. Se poi, confrontando queste mappe topografiche di distribuzione radioattiva, notiamo delle differenze peculiari tra soggetti malati e sani, avremo in mano un potente mezzo diagnostico su scala molecolare e non più, come da tradizione, su scala fenomenologica o anatomica. Complice la estrema sensibilità della rivelazione radioattiva, avremmo uno strumento che ci permette di rilevare gli stadi iniziali di una malattia, quando lo stato biologico è già compromesso a livello molecolare, ma non ha ancora indotto modificazioni

morfologiche evidenti.

Ma i radioisotopi permettono anche di andare oltre questo potente approccio diagnostico. Dopotutto, le radiazioni sono tristemente famose per indurre danno cellulare; ma se fossimo in grado di concentrare tali elementi in distretti ed organi che vogliamo eliminare, per esempio tessuti tumorali, questa azione distruttiva potrebbe indurre un beneficio. Questo è il concetto fondante della **terapia radionuclidica**, immaginata da Saul Herz negli anni '30 e provata su uomo per la prima volta nel 1941 [13]. In tale approccio, si sfrutta il fato farmacologico dei radiofarmaci, che possono essere progettati per accumularsi in determinati organi: nel caso diagnostico citato in precedenza, il radioisotopo utilizzato fornirà radiazioni la cui rilevazione permetterà la sua localizzazione; nel caso terapeutico, il radioisotopo utilizzato (probabilmente diverso) fornirà radiazioni atte ad arrecare danno alle strutture biologiche nel quale si è accumulato. Unire i due aspetti è un campo di interesse attuale, denominato **teranostica**.

Tutto questo sembra utile e promettente, a patto di avere a disposizione tali radiofarmaci. Ed è proprio qui che compare il **radiochimico**, ovvero lo scienziato capace di inserire in maniera specifica ed efficace il qualsivoglia radioisotopo in qualsiasi struttura chimica. È ora chiaro perché occuparsi di radiochimica è socialmente utile e mai fine a sè stesso, ma legato ad un processo medico e scientifico che va aldilà della pura ricerca chimica. Alla fine, non penso di essere così strano.

Radioisotopi per applicazioni mediche, questi sconosciuti

Sintetizzare un radiofarmaco è un'operazione concettualmente simile alla preparazione di farmaci standard, ma con delle differenze sostanziali. Per prima cosa, si utilizzano anche materie prime radioattive, che non sono facilmente reperibili; tutti i processi devono avvenire garantendo estrema sicurezza radiologica; visto il possibile utilizzo clinico finale, la produzione deve essere estremamente ripetibile ed affidabile, e rispettare le norme vigenti in campo farmaceutico;

infine, data la breve emivita dei materiali usati, le procedure devono essere rapide ed efficienti.

Per quanto riguarda il primo aspetto, i radioisotopi utilizzati in medicina hanno tipicamente una emivita breve, dalle poche ore ai pochi giorni. Questo permette di ridurre l'accumulo temporale di radiazioni nel paziente, limitando i rischi di danno radiologico, ma mantenendo il beneficio diagnostico o terapeutico. Tuttavia, questo aspetto fa sì che tali radioisotopi non siano presenti in natura (sarebbero già decaduti). Perciò tutti i radioisotopi usati in medicina sono prodotti artificialmente; era perciò destino che il primo radionuclide creato dall'uomo, il Tecnezio [14], ora rivesta un ruolo chiave nella Medicina Nucleare, la branca medica che si occupa dell'uso clinico di radiofarmaci.

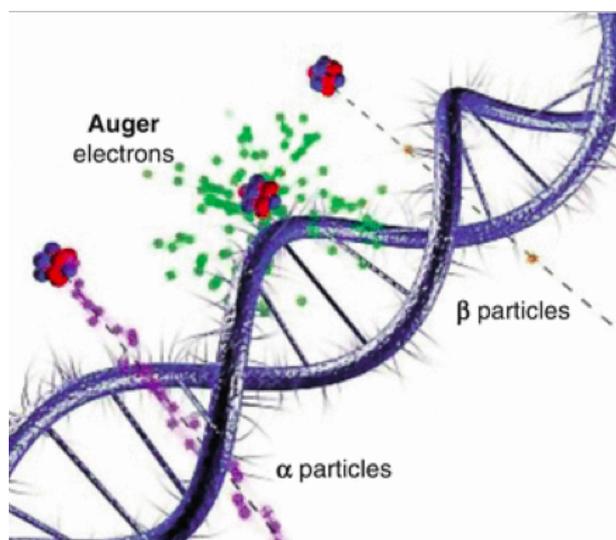
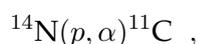


Figura 1: Capacità di penetrazione di vari tipi di particelle e possibile induzione di danno al DNA. Notare che radiazioni γ (non in figura) interagiscono estremamente poco e sono tipicamente rilevabili all'esterno del soggetto. (Figura da [16])

La produzione di radioisotopi per scopo medico avviene principalmente attraverso il bombardamento di materiale bersaglio con vari tipi di particelle; tale operazione promuove, se fatta con la giusta particella energetica e sul materiale appropriato, reazioni nucleari di trasmutazione elementare. Queste sono tipicamente indicate con la nomenclatura:



che vuol dire: un nucleo di ${}^{14}\text{N}$ è bombardato

con un protone, e produce una particella α e un nucleo di ${}^{11}\text{C}$.

Queste produzioni possono essere effettuate solo negli istituti con disponibilità di tali energetiche particelle. Nella prassi attuale, si usano reattori nucleari, in pratica sorgenti di neutroni, e acceleratori di particelle; qualche gruppo inizia ad utilizzare LASER ad alte energie, ma l'attuabilità di questi processi è ancora in fasi preliminari [15].

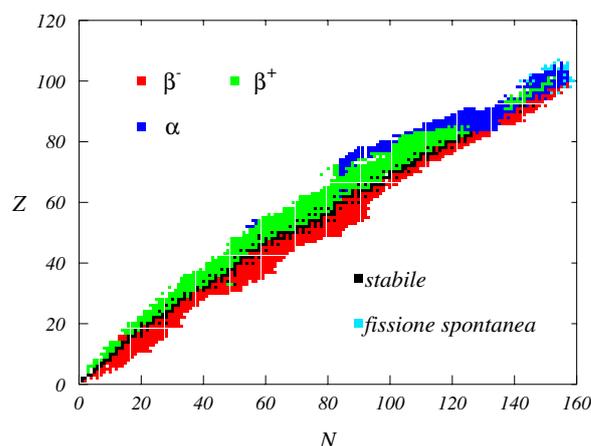


Figura 2: Tavola degli isotopi.

Utilizzando fasci di neutroni si possono ottenere radioisotopi con eccesso di neutroni mentre, tipicamente, l'utilizzo di particelle cariche accelerate crea dei radionuclidi con difetto di neutroni. Questa caratteristica è importante perché determina il tipo di radiazione emessa e il suo possibile uso medico (Figura 1). Radiazioni molto penetranti, che hanno bisogno di materiali ad alto numero atomico per essere fermate, sono ottime per usi diagnostici; infatti, quando il radioisotopo (contenuto nel radiofarmaco) emetterà una radiazione, questa in gran parte uscirà dal soggetto e verrà rilevata (cioè fermata) solo dalla corona di rilevatori a cristalli situata intorno al paziente. Radiazioni poco penetranti, come le α , interagiscono efficientemente con il loro intorno biologico, creando un danno cellulare localizzato, ma poco segnale sarà rilevato all'esterno del paziente, rendendone difficile l'utilizzo diagnostico.

Vi sono ovviamente casi ibridi nei quali la radiazione emessa può avere valore sia diagnostico

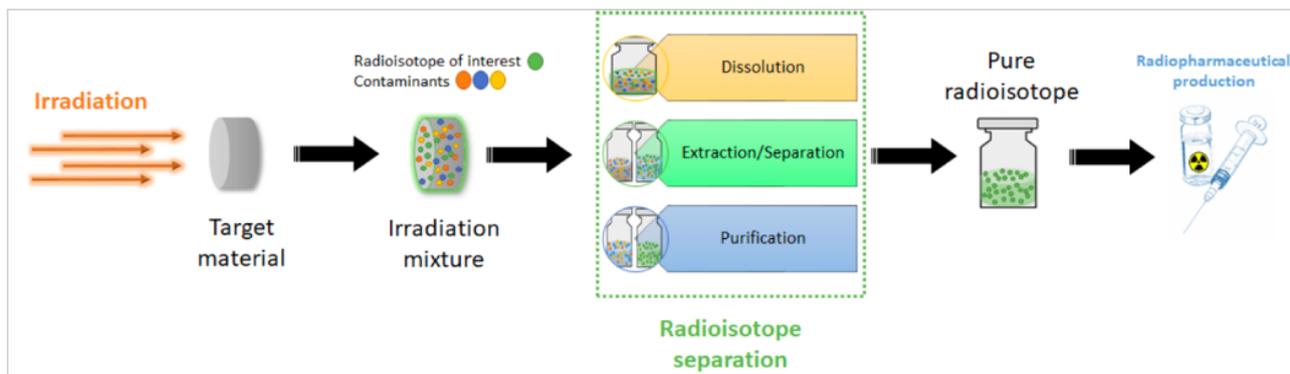


Figura 3: Esempio di processazione di un bersaglio solido per ottenere il radioisotopo di partenza in una forma chimica adatta a reazioni di marcatura (Figura da [17])

che terapeutico (es. ^{117}Lu), ma tipicamente si tende, in campo medico nucleare, ad attribuire solo una caratteristica, diagnostica o terapeutica, al radioisotopo utilizzato.

Potrebbe sembrare che la quantità di radioisotopi ora noti ed accessibili sia incredibilmente elevata dando un'occhiata alla tavola dei nuclidi (Figura 2).

Tra l'altro questa rappresentazione dà anche subito un'idea del principale tipo di emissione; si può chiaramente notare che nuclei ad eccesso di neutroni emettono elettroni (β^-), mentre nuclei con difetto di neutroni emettono positroni (β^+) e, ad alte masse, anche particelle α . Tuttavia, per essere utilizzabili in campo medico, tali radioisotopi devono avere un valore dell'emivita legato all'attività umana (da poche ore a qualche giorno) ed un profilo di emissione più pulito possibile, ovvero con un solo tipo di emissione preponderante e altre emissioni secondarie con impatto trascurabile. In seguito a questa necessità, i radioisotopi utilizzati in radiofarmacia sono un numero limitato; principalmente si usa $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (e pochi altri) per diagnostica SPECT, un piccolo numero di positron-emittenti per PET (^{11}C , ^{18}F , ^{68}Ga) e numero ancora minore di radionuclidi per terapia (^{177}Lu , ^{131}I , ^{223}Ra).

Per questa ragione, le maggiori fonti di materiali radioattivi di partenza sono i reattori nucleari ($^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{177}Lu , ^{131}I) e ciclotroni biomedici (commercialmente disponibili per energie massime di 18 MeV o 30 MeV) [19] per creare i positron-emittenti. Tipicamente, i prodotti di bombardamento grezzi devono essere trasformati in una forma che renda possibile le successive reazioni chimiche, ed è questo il primo campo di ap-

plicazione delle tecnologie radiochimiche. Per esempio, nel caso in cui il bersaglio bombardato sia solido, tale materiale dovrà essere disciolto (tipicamente in soluzioni fortemente acide o alcaline), il radioelemento di interesse separato e purificato, per poi essere utilizzato nella effettiva sintesi del radiofarmaco (Figura 3). Tutte queste operazioni devono avvenire in sicurezza, con riproducibilità e in tempistiche adeguate ai tempi di decadimento dell'isotopo di interesse.

Per esempio, un concetto di questo tipo è utilizzato per creare da ciclotrone soluzioni di $^{68}\text{Ga}[\text{GaCl}_3]$ per marcatura [21]; tale radioisotopo ha una emivita di 68 minuti, e perciò l'intero processo di purificazione dovrebbe avvenire in meno di un'ora per essere efficiente [22].

Sintesi radiofarmaceutica, il punto cruciale

Le reazioni ed i processi chimici utilizzati per sintetizzare un radiofarmaco sono simili a quelli utilizzati nella chimica medicinale e sintesi organica tradizionale. Tuttavia, alcune differenze rendono la sintesi radiofarmaceutica più complessa, e perciò richiedono lo sviluppo di soluzioni specifiche e reazioni adatte. Di seguito sono riportati i principali ostacoli che si incontrano in questo campo.

Tempi ristretti; una scommessa persa in partenza

Nella maggior parte dei casi, è opportuno riuscire ad ottenere il radiofarmaco finale entro 2 o

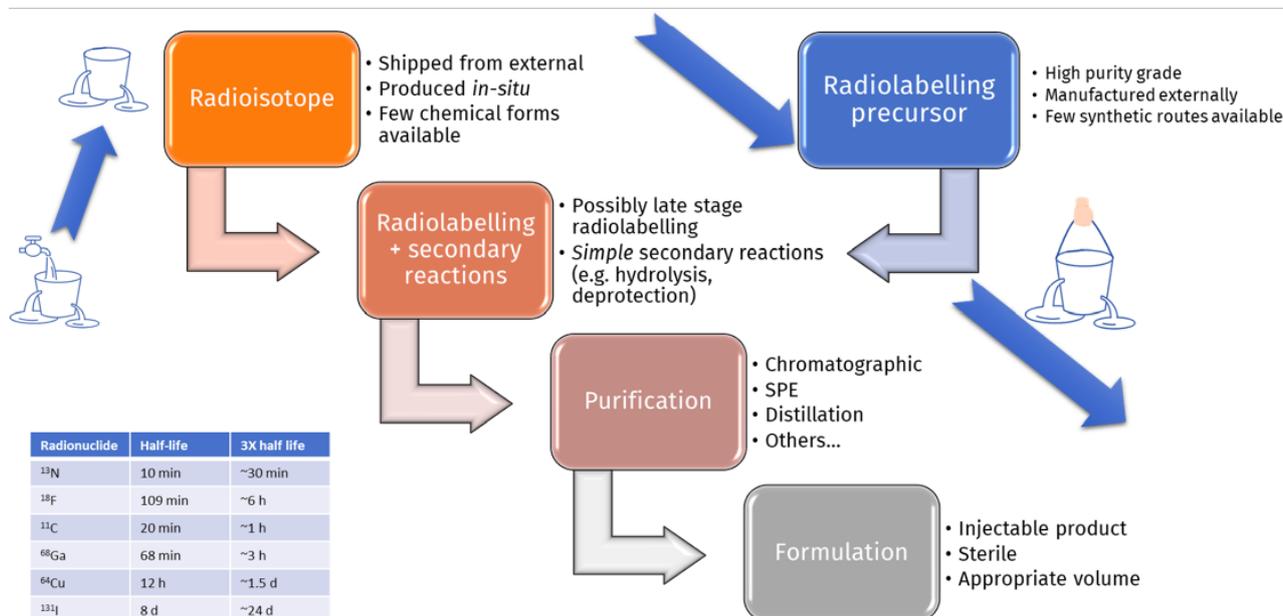


Figura 4: Il processo di sintesi radiofarmaceutica completo.

3 emivite del radioisotopo impiegato. Questa necessità crea non pochi problemi, specialmente per nuclidi ad emivita molto breve; nel caso di ¹¹C, un processo sintetico adeguato dovrebbe durare massimo 60 minuti, mentre per ⁶⁴Cu si possono spendere fino a 36 ore. Nella Figura 4 è rappresentata la sequenza di operazioni tipicamente realizzate, che coinvolgono: (a) fornitura del radioisotopo in adeguata forma chimica (come indicato in precedenza); (b) la vera e propria reazione di marcatura, coinvolgente un precursore di marcatura adatto; (c) la separazione e purificazione del radiofarmaco di interesse; (d) la formulazione di tale composto in una matrice utilizzabile in animale o uomo.

Si può paragonare l'intero processo al portare acqua dalla sorgente (es. ciclotrone) all'utilizzatore finale (es. paziente), ma utilizzando un secchio bucato. Se non si è abbastanza rapidi, poca acqua, o dose radioattiva, sarà disponibile per la procedura desiderata. Questa eventualità può essere limitata pianificando accuratamente i vari stadi del processo ed il loro interfacciamento; la strada maestra per realizzare tale controllo è l'utilizzo estensivo di apparati automatici di sintesi, che comprendano anche stadi di separazione e formulazione. Tuttavia, qualsiasi automazione sarebbe inutile se la reazione di marcatura (o gli altri stadi) avesse una efficienza bassa nelle tempistiche prescritte.

Reazioni di marcatura; dimenticate ciò che avete imparato

In sintesi organica tradizionale, si tende ad utilizzare quantità equivalenti dei vari reagenti, ed ottimizzare le condizioni di reazione (es. concentrazione, temperatura, tempo) per ottenere la massima resa del prodotto desiderato. In radiochimica la situazione è drasticamente diversa, in quanto la specie radioattiva è tipicamente presente in quantità estremamente basse e mai equivalenti al precursore di marcatura. Sebbene questo sbilanciamento possa a volte portare benefici, es. nel ridurre reazioni secondarie, tipicamente questa condizione crea problemi. Per questa ragione, numerose nuove reazioni sono state introdotte per permettere di ottenere rese di marcatura alte in poco tempo e in condizioni di estremo difetto del reagente marcante.

Un esempio classico è lo studio di nuovi metodi di radiofluorurazione (¹⁸F, 2h di emivita) di composti aromatici, per il quale i classici approcci chimici sono difficilmente realizzabili (es. utilizzo di forme elettrofile) o non danno rese e purezze adeguate (es. reazione di Balz-Schiemann). Nella Figura 5 sono rappresentati alcuni esempi di tali nuove reazioni, per le quali è evidenziato l'utilizzo di appositi precursori organici, o di reazioni metallo-catalizzate. Nel primo caso, tali vie sintetiche sono state create appositamente per superare

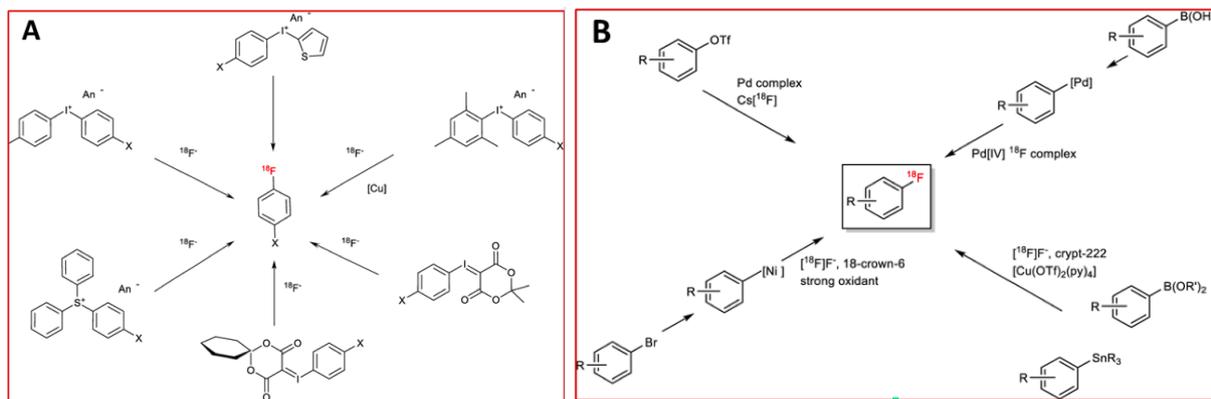


Figura 5: Metodi di radiofluorurazione; A: da nuovi precursori organici; B: mediati da metallo (Figura da [20]).

l'ostacolo radiochimico, e richiedono la sintesi preventiva di precursori di marcatura a volte particolarmente complessi. Tali reazioni funzionerebbero egregiamente anche utilizzando fluoro non radioattivo, ma non sono tipicamente utilizzate data la disponibilità di vie di sintesi più immediate, economiche e generali. Nel secondo caso, è importante sottolineare che è prassi consolidata riferire tali processi come metallo-catalizzati; tuttavia, data l'esigua quantità di materiale radioattivo, spesso minore di quella del catalizzatore metallico, è più opportuno parlare di reazione mediate da metallo. Abbastanza sorprendentemente, reazioni di scambio isotopico ^{19}F - ^{18}F non sono particolarmente utilizzate, data la bassa qualità del radiofarmaco finale ottenibile (es. avente una inutile diluizione isotopica) e le condizioni estreme di reazione, che possono portare ad una degradazione indesiderata della struttura chimica.

Un altro aspetto tipico delle reazioni di marcatura, particolarmente cruciale utilizzando radioisotopi a bassa emivita, è che tali processi devono poter avvenire nelle ultime fasi del piano sintetico. Questo permette di ridurre al minimo il tempo necessario e massimizzare il radioprodotto ottenibile. Per questa ragione, dopo l'introduzione del radioisotopo nella struttura voluta, tipicamente vengono effettuate poche reazioni secondarie tipicamente semplici, rapide e quantitative (es. deprotezione, idrolisi, bioconiugazione) che non allungino ulteriormente il processo radiosintetico. Tuttavia, questo requisito pone un ulteriore ostacolo nella scelta della reazione di marcatura; infatti, tale reazione non dovrà risentire della inter-

ferenza dei differenti gruppi funzionali già presenti nella struttura di interesse. Per esteso, tale requisito si dovrà applicare anche ai precursori di marcatura necessari, la quale sintesi preventiva dovrà essere possibile senza degradare le preesistenti funzionalità molecolari.

Questa situazione si può riassumere dicendo che quasi mai è possibile adattare le reazioni ed i concetti chimici tradizionalmente insegnati in accademia alla radiochimica, e lo sviluppo di nuove soluzioni in questo particolare campo è un ambito di ricerca molto vivo e interessante.

Simili nozioni, declinate in maniera più o meno gravosa, si applicano a marcature coinvolgenti altri radioisotopi non-metallici (es. ^{11}C , ^{123}I). Marcature coinvolgenti radioisotopi metallici pongono meno ostacoli chimici, vista la maggiore adattabilità (es. insensibilità a quantità molto basse) dei principali chelanti utilizzati in chimica inorganica classica per applicazioni radiochimiche. Tuttavia, in tutti i casi rimane invariata la necessità di effettuare tali processi in maniera sicura, ripetibile ed affidabile.

Sicurezza ed affidabilità di processo; la forza dell'automazione

La necessità di automatizzare i processi radiochimici ha ricoperto un ruolo fondamentale [23] sin dagli anni '70, ovvero sin da quando tali potenzialità diventarono più accessibili a costi accettabili. In coincidenza, in quelli anni cominciava a prendere piede l'utilizzo di radioisotopi PET (^{11}C e ^{18}F), che potevano essere prodotti in quantità radioattive elevate in laboratori non legati a reattori nucleari (e perciò, naturalmente meno

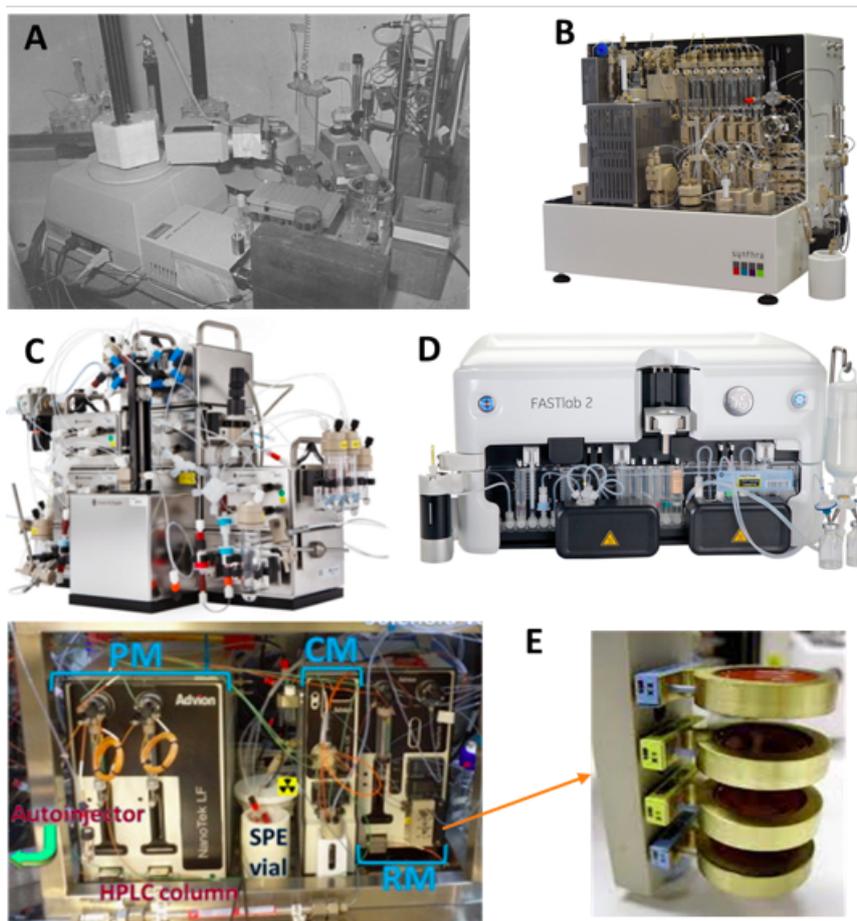


Figura 6: Esempi di sistemi automatici di sintesi per radiochimica. A: sistema robotico Zymate [24]. B: sistema a tubi fissi Synthra [25]. C: sistema modulare Modular Lab [26] D Sistema a cassette FastLab; E Sistema microfluidico Advion [27].

attrezzati). Per finire, l'idea dello scanner PET [28] e del [^{18}F]fluorodesossiglucosio (FDG) [29] giustificava un aumento del numero di siti interessati a produrre questi radiofarmaci, ma in sicurezza ed affidabilità.

Nella maggior parte dei casi, le soluzioni automatiche utilizzate soddisfano i seguenti requisiti: (a) garantire un controllo remoto delle varie fasi di processo; (b) implementare la maggior parte possibile degli stadi di sintesi; (c) avere una forma compatta che permetta inclusione in una schermatura di piombo. Inoltre, tali sistemi devono garantire una ripetibilità estrema; specialmente nel caso di radiofarmaci a bassa emivita, la produzione avviene nello stesso giorno dell'utilizzo clinico. Perciò, non è accettabile che una produzione fallisca, creando un dis-

giro logistico ed emotivo al paziente (e all'indotto ospedaliero).

In base a questi principi, una serie di paradigmi di automazione si sono affermati negli anni (Figura 6). I primi sistemi erano basati su sistemi robotici, che in pratica simulavano le varie operazioni che un radiochimico implementerebbe su macchinari separati in un laboratorio. Nell'esempio riportato in figura, il sistema Zymate consisteva in un braccio robotico che presentava ai vari strumenti dedicati, disposti attorno al braccio, il campione da sottoporre ai vari processi (es. filtrare, riscaldare, diluire, concentrare, ecc.). Nonostante l'applicazione pionieristica, questo approccio era vessato da numerosi problemi, tra i quali: sistemi di programmazione poco *user-friendly*, dimensione totale difficile da schermare, possibilità del braccio di far cadere il campione radioattivo durante il processo. Questi problemi hanno indotto un ripensamento totale,

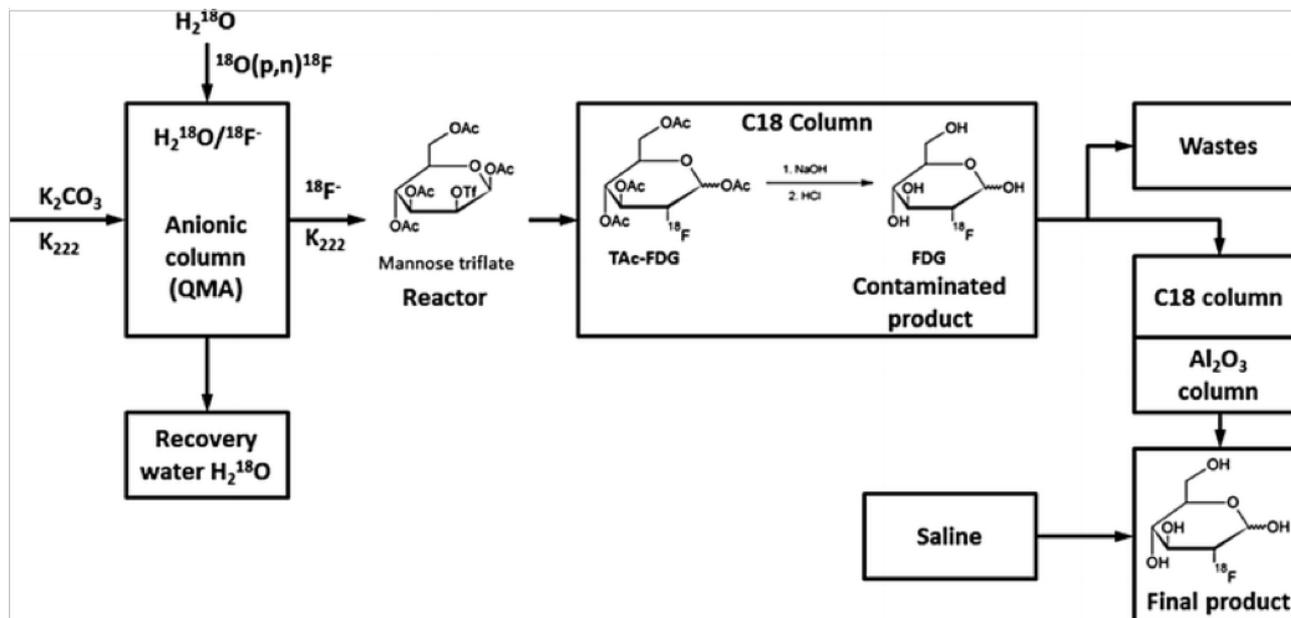


Figura 7: Processo di sintesi per $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$, comprendente (a) intrappolamento del $[^{18}\text{F}]\text{fluoruro}$ da ciclotrone, (b) eluizione del complesso radioattivo e reazione con mannosio triflato (precursore), (c) idrolisi basica in fase supportata, (d) purificazione tramite passaggio su microcolonne, (e) formulazione con salina iniettabile (Figura da [30]).

e la creazione di sistemi costituiti da complesse strutture interconnesse di tubi e valvole, disposti in maniera razionale in modo da ridurre la dimensione totale, ma che comunque ritengano ampia capacità di riconfigurazione. Il sistema Synthra riportato in figura è un esempio di tale approccio, nel quale le soluzioni di reagenti vengono movimentate tramite differenziali di pressione gassosa o siringhe a motore. In realtà, questo approccio è probabilmente ancora il più utilizzato, ed è evoluto a forme ancora più compatte e persino modulari; tuttavia, questi sistemi richiedono una profonda conoscenza dei processi radiochimici, esperienza nella maniera più efficiente di configurare la parte fluidica e considerevole pazienza nella programmazione delle sequenze di reazione. Per quest'ultimo aspetto, sono stati fatti passi da gigante nel disegnare linguaggi e sistemi di programmazione estremamente efficienti e *user-friendly*, ma rimane costante la necessità di un radiochimico di grande esperienza. A questo aspetto si è ovviato inventando i cosiddetti sistemi a cassetta; tali soluzioni presentano una piattaforma fissa costituita da una serie di attuatori meccanici in grado di ingaggiare un sistema fluidico (cassetta) già configurato nella maniera desiderata e contenente tutti i reagenti necessari. In questa maniera,

la produzione di un radiofarmaco richiede semplicemente un operatore che applichi la giusta cassetta per il prodotto desiderato, faccia partire il processo e raccolga il prodotto finale. Un esempio comune dell'applicazione di questo concetto (1 solo processo) sono le macchine Nespresso. Ma, esattamente come per il caffè, questi sistemi sono utili solo quando le cassette sono già state sviluppate e commercialmente disponibili; ed inoltre, non permettono di ottenere qualsiasi prodotto, date alcune limitazioni strutturali. Tuttavia, tali sistemi sono ora largamente utilizzati in ambito commerciale, dove sono necessari grandi numeri di produzione con poca manutenzione e addestramento.

Attualmente molti filoni di ricerca sono dedicati a disegnare paradigmi di automazione ancora più efficienti. Visto l'esigua quantità di materiale radioattivo tipicamente impiegato, uno degli approcci più promettenti è l'utilizzo di tecniche microfluidiche, che permettano di maneggiare con sicurezza volumi estremamente piccoli, portando le quantità in gioco da poche decine di mL (approccio tradizionale) a poche decine di μL , riducendo inutili diluizioni e perdite di materiale. Nonostante ancora un campo di ricerca

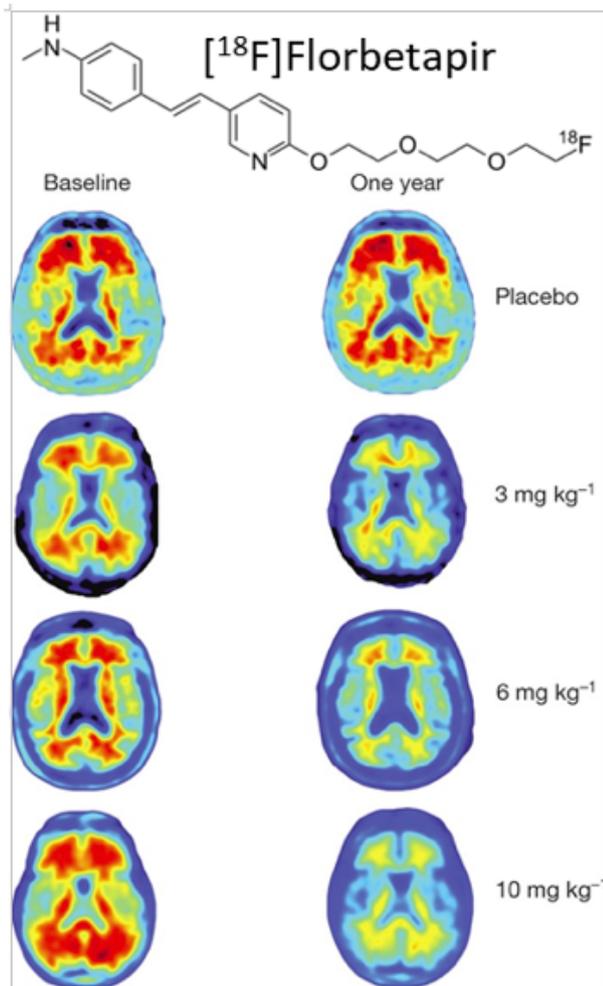


Figura 8: Immagini PET che dimostrano la riduzione delle placche amiloidi con trattamento a varie dosi di Aducanumab (Figura adattata da [31]).

attivo [32], coinvolgente nanotecnologie, scienze dei materiali, chimica ed altre discipline, si cominciano a vedere i primi prodotti commerciali che sfruttano tali principi [33].

Questi avanzamenti strumentali permettono perciò di avere a disposizione un portafoglio sempre crescente di nuovi radiofarmaci, con i quali è possibile effettuare diagnosi accurate, validare nuovi farmaci e programmare od eseguire terapie mirate.

Esempi di applicazioni di radiofarmaci; la nostra dose quotidiana

Probabilmente l'esempio più noto di radiofarmaco è il $[^{18}\text{F}]$ FDG. Questa molecola è commercialmente disponibile in tutti i centri PET, e rap-

presenta oltre l'80% delle attuali pratiche PET a livello globale. La sua utilità clinica è legata dalle sue uniche caratteristiche biochimiche, che la rendono utile nel comprendere numerose condizioni patologiche (Per la diagnostica PET si veda l'articolo di N. Belcari, V. Rosso e G. Sportelli in questo numero di Ithaca).

Infatti, essendo FDG un analogo del Glucosio, tale molecola ha un fato biologico simile. In particolare, FDG e Glucosio sono trasportati nella stessa maniera (Trasportatori di Glucosio) nelle cellule che richiedono energia tramite il processo glicolitico; inoltre, una volta entrati nella cellula, vengono entrambi fosforilati dallo stesso enzima (Fosfochinasi), che non nota differenza tra un -OH ed un $\text{-}^{18}\text{F}$. Tuttavia, una volta fosforilati, il successivo enzima della catena (Fosfoglucoisomerasi) si accorge della differenza e processa il Glucosio, ma non il FDG. A questo punto, il FDG fosforilato, che è una molecola carica negativamente, non è più in grado di riattraversare la membrana cellulare (fortemente idrofoba, a doppio-strato lipidico), e rimane intrappolato nel citoplasma. L'effetto netto di questo processo è un accumulo di radioattività nelle cellule hanno bisogno di più energia; questo generalmente accade nei tessuti cerebrali normali, in tessuti infiammati e nelle cellule tumorali. Perciò, il $[^{18}\text{F}]$ FDG è attualmente largamente utilizzato in diagnostica oncologica e, in maniera minore, neurologica. Essendo il radiofarmaco impiegato da più tempo, la pratica clinica ha ormai identificato chiare linee guida su come interpretare le immagini PET-FDG, e questa tecnica diagnostica permette di selezionare i migliori iter terapeutici.

Un esempio interessante su come usare (od abusare) questi potenti mezzi diagnostici è offerto dalla recente introduzione del farmaco Aducanumab (Aduhelm[®]) [35] per il trattamento della malattia di Alzheimer. L'approvazione da parte di FDA di questo farmaco anticorpale prodotto da Biogen è stata a lungo discussa e criticata, e molti dubbi esistono ancora tra gli esperti nel garantirne l'efficacia. Ciò che è interessante in questo contesto, è una delle prove principali usate per giustificare l'efficacia è una serie di immagini PET (Figura 8).

Il radiofarmaco utilizzato è il $[^{18}\text{F}]$ Florbetapir, che è un tracciante specifico per le placche ami-

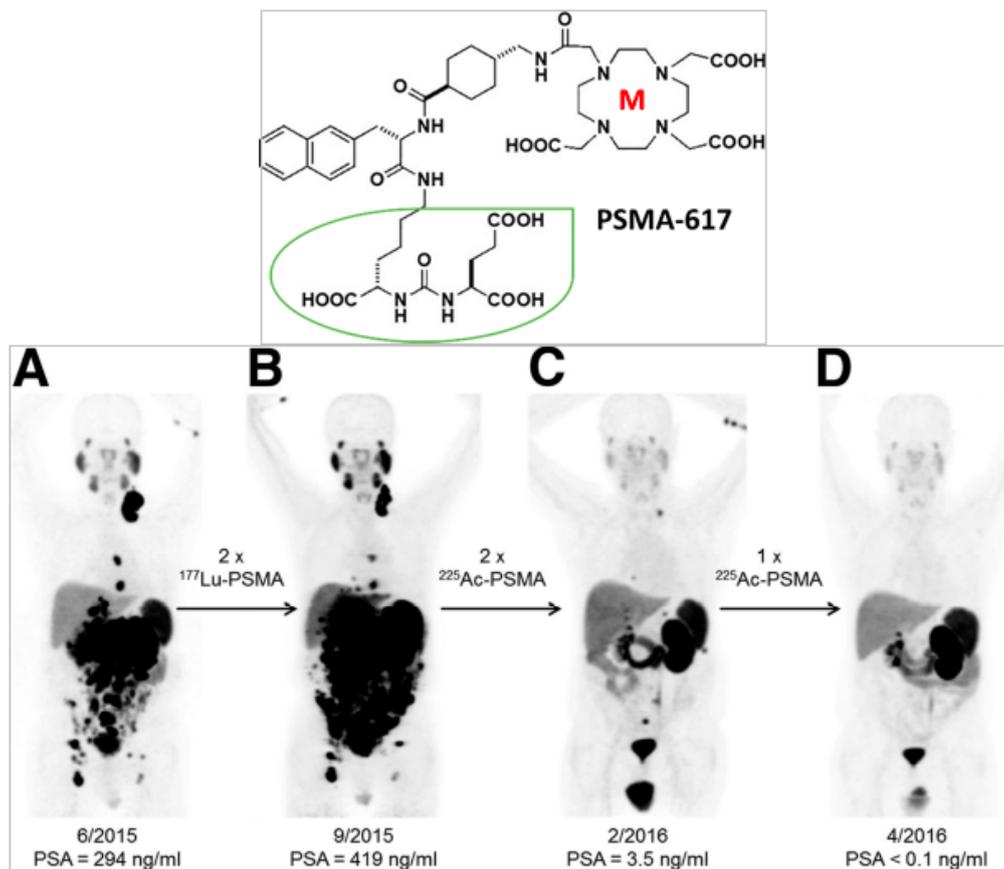


Figura 9: Struttura di un radiofarmaco per PSMA e trattamento di tumore prostatico metastatizzato, con differente efficacia tra ^{177}Lu e ^{255}Ac (Figura adattata da [34]).

loidi. Nonostante sia noto che tali placche siano presenti in pazienti affetti da Alzheimer, le attuali conoscenze biochimiche della malattia non assegnano a questo fenomeno la causa di tale malattia. Questa osservazione (ed altre, in altri ambiti) potrebbe corroborare i dubbi sull'efficacia di tale nuovo trattamento; infatti, questo utilizzo del dato PET potrebbe evidenziare una classica confusione tra causa ed effetto. Questo esempio serve ad evidenziare che l'utilizzo di radiofarmaci e la corretta interpretazione delle immagini che ne risultano è strettamente legato alla onesta comprensione del fatto biochimico della molecola in questione, che si ottiene preliminarmente da appropriati studi farmacologici, pre-clinici (imaging su piccolo animale) e accorti trial clinici.

Restando in campo terapeutico, alcuni radiofarmaci possono essere marcati con isotopi che emettono particelle capaci di arrecare danno cellulare, e perciò ridurre o eliminare masse tumorali. Un recente esempio, paradigmatico di questa capacità, è legato alla cura del cancro alla pro-

stata. Infatti, questi tumori sono caratterizzati da una espressione aumentata dell'Antigene di Membrana Specifico della Prostata (PSMA); questa proteina è un parente stretto del PSA, che è il parametro ematochimico classico utilizzato per diagnosticare tumore prostatico, con la differenza che PSMA rimane localizzata sulla membrana delle cellule tumorali.

Sfruttando questa conoscenza, sono state disegnate delle molecole che sono in grado di legarsi selettivamente e con grande affinità al PSMA; questi frammenti leganti sono poi funzionalizzati con dei frammenti capaci di legare metalli radioattivi con diverse caratteristiche emmissive. Nella Figura 9 sono evidenziati il frammento legante (in verde) e la struttura metallo chelante; in questa, si può ottenere un radiofarmaco diagnostico (es. $M = ^{68}\text{Ga}$) o terapeutico (es. $M = ^{177}\text{Lu}$ o ^{225}Ac). Nella stessa figura è riportato anche l'esito del trattamento, dal quale si può notare come l'utilizzo di radiometalli diversi può dare risultati diversi. Questo è dovuto al fatto che ^{177}Lu emette particelle β -caratterizzate

da una certa diffusività di danno, mentre ^{225}Ac emette particelle α con più alta focalizzazione del danno cellulare. Occorre tuttavia notare che non in tutti i casi gli emittenti α danno risultati migliori, e l'esito della cura dipende molto dal tipo di tumore e dal paziente. Una osservazione laterale è l'accumulo di radioattività nelle guance (ghiandole salivari) del paziente: questo accumulo non è dovuto a tessuti tumorali nella zona, ma è una distribuzione caratteristica di queste molecole, che infatti hanno come principale effetto secondario xerostomia (secchezza delle fauci).

Molti concetti promettenti, molti futuri possibili

Si è visto come l'utilizzo di radiofarmaci permette di visualizzare le funzionalità biologiche seguendo il fato di tali molecole radioattive. Se si aggiunge l'estrema sensibilità di rivelazione, si capisce come queste potenzialità sono quasi uniche nel campo della diagnostica per immagini, che generalmente si limita a delineare malformazioni anatomiche. Ma la ricerca non si è fermata, e cerca di trovare sempre nuovi modi di utilizzare tali concetti.

Dal punto di vista chimico sintetico, vi sono due concetti che potrebbero segnare il futuro. Da una parte, si prevede un impatto sempre maggiore di tecniche automatiche di ottimizzazione di processo. Secondo questa linea di sviluppo, il compito abbastanza mondano di testare varie condizioni di reazione per ottenere la resa più alta potrebbe essere automatizzato utilizzando concetti di Intelligenza Artificiale (AI) o Disegno di Esperimento (DoE). Questa tendenza di sta già affermando in campo chimico industriale, ma avrebbe una particolare valenza in campo radiochimico [36], dato che permetterebbe di limitare i tempi di esecuzione e la necessità di interazione diretta con la sorgente radioattiva. Tuttavia, è utile ricordare che tali approcci computerizzati hanno sempre bisogno di un umano (es. chimico) che sia in grado di definire il campo di azione (es. parametri), gli agenti in gioco (es. reagenti) e le regole della vittoria (es. massima resa).

Un'altra tendenza in campo sintetico è di muoversi verso una produzione delocalizzata di tali

radiofarmaci, a confronto dell'approccio centralizzato attuale. Radiofarmaci possono essere prodotti in maniera centralizzata solo se la loro produzione su larga scala ha senso commerciale; questo fa sì che prodotti utili a rispondere a esigenze rare e personali non sono disponibili centralmente. Una produzione decentralizzata restituirebbe al sito diagnostico e terapeutico la capacità di scegliere il miglior radiofarmaco per ogni paziente, avvicinandosi il più possibile ad un concetto di personalizzazione. Tuttavia, ottenere questo risultato non è ancora generalmente possibile, e richiede uno sforzo nell'individuare reazioni chimiche e automazione robusti che richiedano poca specializzazione; in questo, la capacità dei sistemi microfluidici di utilizzare con efficienza piccoli volumi potrebbe essere determinante.

Dal punto di vista radiofarmaceutico, grande attenzione è ora posta nel concetto di **tera(g)nostica**, nel quale la stessa struttura chimica può essere usata con fini diagnostici o terapeutici a seconda dell'isotopo utilizzato nella marcatura; un esempio di tale concetto è espresso nella Figura 9. Si capisce perciò che, a meno di non disegnare appropriati radioibridi [37], la molecola diagnostica sarà diversa da quella terapeutica, pur avendo un fato biochimico praticamente identico. Inteso in maniera più ampia, la teranostica può essere vista come un caso particolare della *companion diagnostic* [38], che riporta la promessa di selezionare per ogni paziente il trattamento migliore e non un farmaco generico o meramente disponibile, in linea con un approccio personalizzato alla medicina. Preme ricordare il concetto teranostico declinato con radiofarmaci è per ora limitato al trattamento di tumori, mentre la cura di malattie neurologiche, immunitarie e metaboliche rimane ancora fuori scopo.

Un ultimo punto lo meritano le nuove tecnologie di diagnostica per immagini. Questi strumenti si sono evoluti in termini di funzionalità (es. unione a immagini anatomiche TAC o MRI), sensibilità ed accuratezza, ma gli ultimi anni hanno visto l'introduzione di apparati capaci di analizzare l'intero soggetto scannerizzato contemporaneamente. Questa macchina, denominata Total-Body PET [40], oltre ad essere un formidabile risultato ingegneristico e fisico, permetterà di

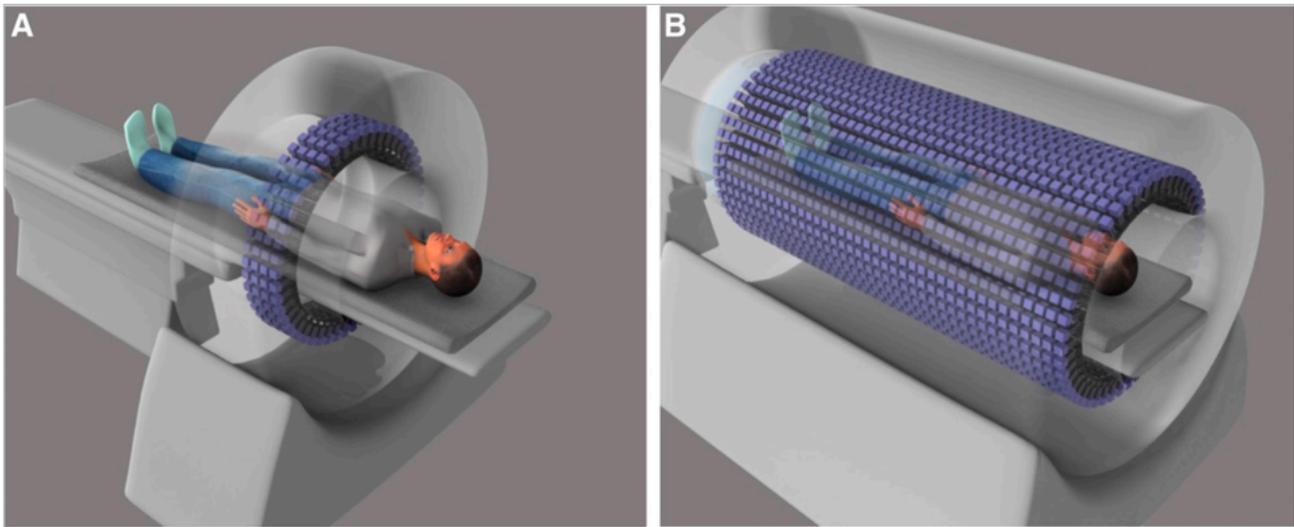


Figura 10: Differenza fra macchina PET tradizionale e Total-Body PET (Figura da [39]).

evidenziare accumuli di radiofarmaco in zone non previste, facilitando perciò l'introduzione di nuovi prodotti in pratica clinica. Inoltre, la particolare disposizione dei rivelatori permette di diminuire di 40 volte la dose radioattiva necessaria per avere una immagine accurata; questo permetterà a tutti di avere la propria dose quotidiana, ma sempre in minore quantità e con maggiore sicurezza.



- [1] Natural Radiation: High Background Radiation Areas (HBRAs) of Ramsar, Iran (ecolo.org) http://www.ecolo.org/documents/documents_in_english/ramsar-natural-radioactivity/ramsar.html
- [2] Banana equivalent dose - Wikipedia https://en.wikipedia.org/wiki/Banana_equivalent_dose
- [3] The Nobel Prize | Women who changed science | Marie Curie <https://www.nobelprize.org/womenwhochangedscience/stories/marie-curie>
- [4] Atomic Bomb: Inventors, WWII & Facts - HISTORY <https://www.history.com/topics/world-war-ii/atomic-bomb-history>
- [5] Is Nuclear Power A Renewable Or A Sustainable Energy Source? <https://www.forbes.com/sites/jamesconca/2016/03/24/is-nuclear-power-a-renewable-or-a-sustainable-energy-source/?sh=663924ca656e>
- [6] International Nuclear and Radiological Event Scale (INES) | IAEA <https://www.iaea.org/resources/databases/international-nuclear-and-radiological-event-scale>
- [7] Ionization vs photoelectric <https://www.nfpa.org/Public-Education/Staying-safe/Safety-equipment/Smoke-alarms/Ionization-vs-photoelectric>
- [8] ITER - the way to new energy <https://www.iter.org/>
- [9] Home | NDB <https://ndb.technology>
- [10] What is a synchrotron? <https://www.esrf.fr/about/synchrotron-science/synchrotron>
- [11] Diffraction in neutron imaging - A review - ScienceDirect <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168900217307817?via%3Dihub>
- [12] George de Hevesy - Biographical - NobelPrize.org <https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/1943/hevesy/biographical/>
- [13] Saul Hertz, MD, and the birth of radionuclide therapy (nih.gov) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5407393/>
- [14] Technetium - Element information, properties and uses | Periodic Table (rsc.org)
- [15] Review: Production of nuclear medicine radioisotopes with ultra-intense lasers: AIP Advances: Vol 11, No 4 (scitation.org) <https://aip.scitation.org/doi/10.1063/5.0042796>
- [16] Auger Electron-Based Radionuclide Therapy | SpringerLink <https://www.nds.iaea.org/relnsd/vcharthtml/VChartHTML.html> https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-81-322-2607-9_4
- [17] Molecules | Free Full-Text | Perspectives on the Use of Liquid Extraction for Radioisotope Purification (mdpi.com) <https://www.mdpi.com/1420-3049/24/2/334>
- [18] Livechart - Table of Nuclides - Nuclear structure and decay data (iaea.org) <https://www.nds.iaea.org/relnsd/vcharthtml/VChartHTML.html>
- [19] Production of radionuclides for clinical nuclear medicine (iop.org) <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1361-6404/ab169b/pdf>

- [20] 18F-labelling innovations and their potential for clinical application | SpringerLink <https://link.springer.com/article/10.1007/978-3-319-0280-0>
- [21] Per un uso corretto della nomenclatura radiochimica, fare riferimento alle norme descritte in Consensus nomenclature rules for radiopharmaceutical chemistry - Setting the record straight - ScienceDirect <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969805117303189>
- [22] Cyclotron-based production of ⁶⁸Ga, [⁶⁸Ga]GaCl₃, and [⁶⁸Ga]Ga-PSMA-11 from a liquid target | EJNMMI Radiopharmacy and Chemistry | Full Text (springeropen.com) <https://ejnmmipharmchem.springeropen.com/articles/10.1186/s41181-020-00106-9>
- [23] Automated Synthesis Modules for PET Radiochemistry - Handbook of Radiopharmaceuticals - Wiley Online Library e PET Radiochemistry Automation: State of the Art and Future Trends in 18F-nucleophilic Fluorination | Bentham Science (eurekaselect.com) e <https://www.osti.gov/servlets/purl/787833-vcKoA0/native/> https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/9781119500575.ch13?saml_referrer
- [24] <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0883288988900597?via%3DIhub>
- [25] Synthra Home <http://synthra.com/>
- [26] Modular-Lab Standard for R&D - Eckert & Ziegler Radiopharma <https://radiopharma.com/product/modular-lab-standard/>
- [27] Hardware and software modifications on the Advion NanoTek microfluidic platform to extend flexibility for radiochemical synthesis - ScienceDirect <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0969804313004156>
- [28] A Positron-Emission Transaxial Tomograph for Nuclear Imaging (PETT) | Radiology (rsna.org) <https://pubs.rsna.org/doi/10.1148/114.1.89>
- [29] Labeled 2-deoxy-D-glucose analogs. 18F-labeled 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose, 2-deoxy-2-fluoro-D-mannose and 14C-2-deoxy-2-fluoro-D-glucose - Ido - 1978 - Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals - Wiley Online Library https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jlcr.2580140204?casa_token=RTbmenqUXQMAAAAA:sxzG3_tQyKvIrdTnq\protect\discretionary{\char\hyphenchar\font}{-}{-}GQYEFvkc6Z93ysRE8b2eHpj\protect\discretionary{\char\hyphenchar\font}{-}{-}EIFVCv53HWRlUgInTH8H7z6qtnTyhnEk5w1PA
- [30] Distribution and separation of metallic and radionuclidic impurities in the production of 18F-fluorodeoxyglucose | SpringerLink <https://link.springer.com/article/10.1007/s10967-015-4328-6>
- [31] The antibody aducanumab reduces A β plaques in Alzheimer's disease | Nature <https://www.nature.com/articles/nature19323>
- [32] Radiochemistry on chip: towards dose-on-demand synthesis of PET radiopharmaceuticals - Lab on a Chip (RSC Publishing) e Microfluidics in radiopharmaceutical chemistry - ScienceDirect e High-Efficiency Production of Radiopharmaceuticals via Droplet Radiochemistry: A Review of Recent Progress - Jia Wang, R. Michael van Dam, 2020 (sagepub.com) <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2013/1c/c31c00055a/unauth>
- [33] iMiLAB Radiochemistry Room | iMiGiNE <https://www.imagine.com/en/products/imilab-radiochemistry-room>
- [34] 225Ac-PSMA-617 for PSMA-Targeted α -Radiation Therapy of Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer | Journal of Nuclear Medicine (snmjournals.org) <https://jnm.snmjournals.org/content/57/12/1941>
- [35] Aducanumab Approved for Treatment of Alzheimer's | alz.org <https://www.alz.org/alzheimers-dementia/treatments/aducanumab>
- [36] A Design of Experiments (DoE) Approach Accelerates the Optimization of Copper-Mediated 18F-Fluorination Reactions of Arylstannanes | Scientific Reports (nature.com) "<https://www.nature.com/articles/s41598-019-47846-6> Scalable 18F processing conditions for copper-mediated radiofluorination chemistry facilitate DoE optimization studies and afford an improved synthesis of [¹⁸F]olaparib - Organic & Biomolecular Chemistry (RSC Publishing) <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2021/ob/d1ob00903f>
- [37] Radiohybrid Ligands: A Novel Tracer Concept Exemplified by 18F- or ⁶⁸Ga-Labeled rhPSMA Inhibitors | Journal of Nuclear Medicine (snmjournals.org) <https://jnm.snmjournals.org/content/61/5/735.long>
- [38] Companion Diagnostics | FDA <https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/companion-diagnostics>
- [39] Total-body imaging: Transforming the role of positron emission tomography - PubMed (nih.gov) <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28298419/>
- [40] Total-Body PET: Maximizing Sensitivity to Create New Opportunities for Clinical Research and Patient Care (nih.gov) <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5750522/>

Giancarlo Pascali: è un leader di fama internazionale nelle scienze radiofarmaceutiche, in particolare, nella ricerca e sviluppo di nuovi traccianti, metodi radiochimici e strategie di automazione. Il Dott. Giancarlo Pascali si è laureato presso l'Università di Pisa (Italia) nel 2001 con una tesi sul ¹⁸F e da allora ha svolto attività di ricerca nel campo della radiochimica PET. Dopo aver conseguito il dottorato di ricerca sotto

la supervisione di P.A. Salvadori (IFC-CNR, Italia) e W.C. Eckelman (NIH, USA), ha lavorato sia in ambito di ricerca che commerciale, in diversi paesi europei, concentrandosi sempre sullo sviluppo di nuovi radiofarmaci PET. È entrato in ANSTO (Sydney, Australia) come leader del team di radiochimica nel 2013; mentre ancora parte di ANSTO, ha assunto la posizione di Principal Radiopharmaceutical Scientist presso il Prince of Wales Hospital e di Professore Associato Conjoint presso la School of Chemistry (UNSW), al fine di aumentare ulteriormente l'efficienza dei percorsi traslazionali. È inoltre membro attivo e componente del consiglio di amministrazione di diverse associazioni professionali nel campo della chimica, dei radiofarmaci e dell'imaging molecolare. L'esperienza di Giancarlo spazia dai metodi di radiomarcatura, alla progettazione e ottimizzazione di radiofarmaci, alle tecniche di imaging, alle normative di produzione (GMP) e agli approcci di automazione. In quest'ultimo campo rappresenta uno dei pionieri nell'utilizzo di sistemi microfluidici nei processi radiochimici e tuttora studia questo campo. I suoi interessi attuali sono diretti a migliorare l'accesso di una migliore diagnostica e terapia radioattiva ad una popolazione più ampia, studiando nuove molecole, inventando nuovi metodi e ideando nuovi nuovi strumenti.

Piattaforme *organ-on-chip* e Nuove prospettive per la ricerca medica e farmacologica

Anna Grazia Monteduro, Silvia Rizzato, Giusi Caragnano

Andrea Margari, Noemi Petese, Giuseppe Maruccio

*Omnic Research Group, Dipartimento di Matematica e Fisica (Università del Salento),
CNR-Istituto di Nanotecnologia, INFN Sezione di Lecce*

Lo sviluppo di nuovi farmaci è un processo lungo, costoso ed attualmente poco efficiente. La causa di questa scarsa efficienza risiede, principalmente, nella scarsa efficienza ed accuratezza delle attuali metodologie di ricerca preclinica, basate su colture cellulari bidimensionali e modelli animali che non sono sufficientemente predittive degli effetti sull'uomo. Oggi lo sviluppo di piattaforme microfisiologiche *organ-on-chip* fornisce un nuovo approccio, più efficace, per la ricerca farmacologica e biomedica al fine di migliorare la comprensione dei meccanismi fisiopatologici coinvolti e di sviluppare nuove terapie più efficaci ed eventualmente personalizzate. Queste piattaforme miniaturizzate consentono di investigare sia aspetti collegati alla somministrazione e rilascio dei farmaci che la presenza di effet-

ti di tossicità anche collegati al loro metabolismo. Per tali motivi il settore ha raccolto notevole interesse.

1. Introduzione

La società moderna si trova oggi a fronteggiare diverse sfide rilevanti per il futuro dell'umanità, avendone per la prima volta i mezzi ma anche (in diversi casi) la responsabilità. Lotta contro disuguaglianze e povertà, cambiamenti demografici e migrazioni, cambiamenti climatici ed economia circolare, nuove fonti energetiche rinnovabili e pulite, biodiversità, agricoltura sostenibile e sicurezza alimentare, salute umana e benessere sono temi caldi nell'agenda mondiale che trovano una forte sensibilità nell'opinione pubblica. Le nuove conoscenze e tecnologie oggi disponibili ci permettono di affrontare questi temi con l'obiettivo concreto di porre le basi per un futuro migliore. In tale contesto, desta particolare attenzione il miglioramento delle aspettative e

Principali cause di mortalità al mondo

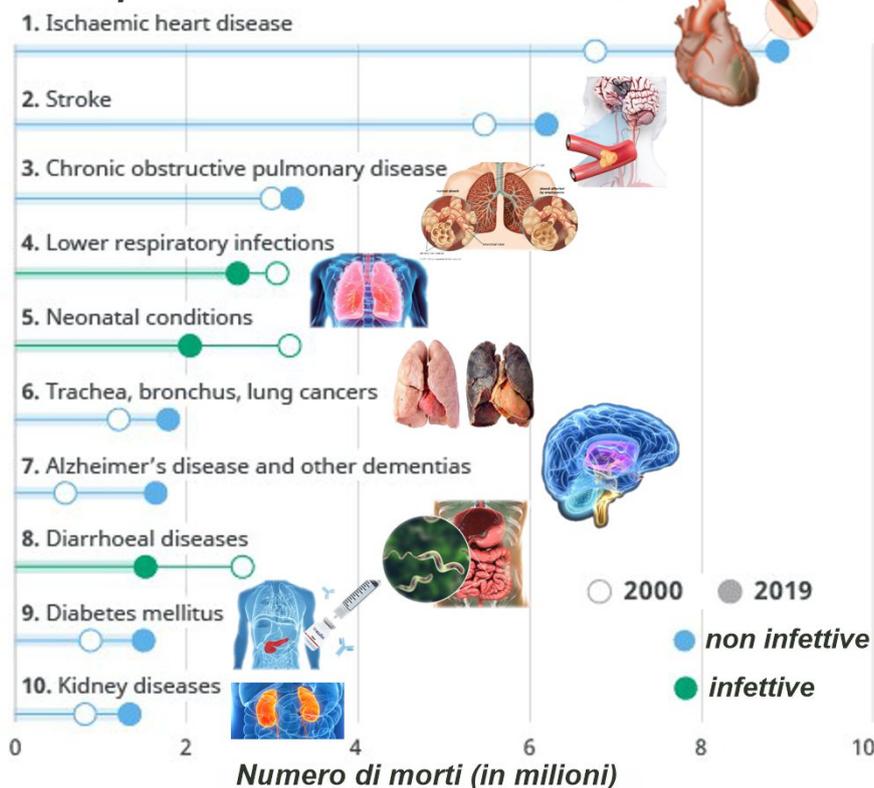


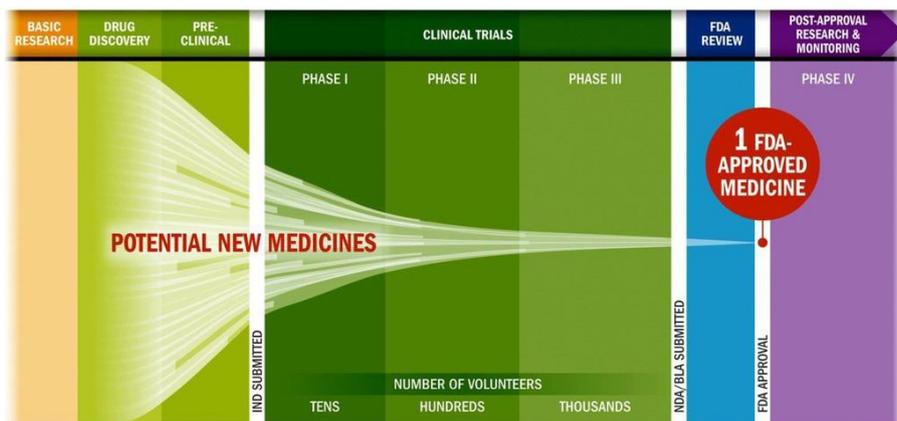
Figura 1: Principali cause di morte a livello mondiale negli anni 2000 (pallini vuoti) e 2019 (pallini pieni). Fonte: Organizzazione mondiale della sanità. I primi posti sono occupati da malattie cardiovascolari, malattie delle vie respiratorie, cancro, malattie neurodegenerative e diabete oltre a problematiche più tipiche dei paesi in via di sviluppo quali condizioni neonatali e malattie diarroiche. Adattata da [1].

della qualità di vita. Un aspetto oggi portato ancor più alla ribalta dall'emergenza pandemica che ha messo in ginocchio l'odierna società globale e cambiato gli stili di vita, aggiungendosi alle emergenze sanitarie già presenti. In Fig.1, sono riportate le principali cause di morte al mondo negli anni 2009 e 2019, fonte Organizzazione mondiale della sanità [1]. Si può notare come ai primi posti vi siano malattie cardiovascolari, malattie respiratorie, cancro, malattie neurodegenerative e diabete, oltre a voci maggiormente legate ai paesi in via di sviluppo come condizioni neonatali e malattie diarroiche. Dalla sua comparsa, i decessi per infezioni da Covid-19 hanno rapidamente scalato questa triste classifica posizionandosi nei primi posti in molti paesi. Per contrastare queste patologie, si può oggi contare su strumenti diagnostici e di analisi innovativi al fine di consentire una diagnosi precoce o arginare la diffusione nel caso di malattie infettive. Migliori strumenti diagnostici permettono anche di conseguire una stratificazione ed una gestione terapeutica del paziente basata sull'evidenza, anche nel caso di malattie multiformi ed eterogenee, aprendo la strada a terapie personalizzate ed una medicina di precisione. Inoltre epidemiologia e biostatistica consentono di sviluppare modelli di

diffusione e comprensione con un grado di accuratezza senza precedenti. Naturalmente una migliore comprensione dei processi patologici coinvolti è cruciale, così come lo sviluppo di nuovi farmaci appropriati per un trattamento efficace della malattia con limitati effetti collaterali e impatto sulle condizioni di vita. In un precedente numero su Ithaca abbiamo analizzato come le nanotecnologie possano essere impiegate per lo sviluppo di nuovi strumenti diagnostici e nuove metodologie per un rilascio intelligente del farmaco (*intelligent drug delivery*) mediante nanovettori [2]. In questo articolo, ci soffermeremo invece sullo sviluppo di piattaforme microfisiologiche per lo studio dei processi fisiopatologici e per test preclinici più accurati di potenziali nuovi farmaci, con particolare riferimento alle barriere biologiche.

2. Il (lungo) percorso di un nuovo farmaco

Lo sviluppo di un nuovo farmaco è un percorso lungo, costituito da tappe ben regolamentate ma comprensivo di non pochi ostacoli (Fig.2). Il processo parte con una fase di ricerca di ba-



Key: IND: Investigational New Drug Application, NDA: New Drug Application, BLA: Biologics License Application
 Source: PhRMA adaptation based on Tufts Center for the Study of Drug Development (CSDD) Briefing: "Cost of Developing a New Drug," Nov. 2014, Tufts CSDD & School of Medicine, and US FDA Infographic, "Drug Approval Process," <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/ResourcesForYou/Consumers/UCM284393.pdf> (accessed Jan. 20, 2015).

Figura 2: Il lungo percorso di un nuovo farmaco. Dopo una fase iniziale di ricerca di base, drug discovery e test preclinici, si procede ad un'ulteriore scrematura nella fase clinica che coinvolge un numero via via crescente di volontari. Il costo medio di ricerca e sviluppo per avere un nuovo farmaco approvato è stato stimato in alcuni miliardi di dollari. Adattata da [3].

se volta alla scoperta/individuazione di potenziali candidati all'interno di vaste librerie e si sviluppa, quindi, attraverso una fase preclinica che già comporta una significativa riduzione dei potenziali candidati che passano da varie migliaia a poche centinaia in un arco di tempo che tipicamente si estende tra i 3 ed i 6 anni. Solo a questo punto può iniziare la sperimentazione clinica che comporta in genere ulteriori 6-7 anni ed un numero crescente di pazienti coinvolti, dell'ordine delle decine nella fase 1 per poi crescere fino alle centinaia e migliaia nelle fasi 2 e 3 rispettivamente. Se sopravvive a questo processo mostrando efficacia senza evidenziare pericolosi effetti collaterali, il composto candidato può essere approvato dalle agenzie regolatorie (quali la Food and Drug Administration (FDA) negli Stati Uniti e la European Medicines Administration (EMA) nell'Unione Europea). Nella fase di utilizzo continuano comunque monitoraggio e ricerca per valutare ulteriormente gli effetti della somministrazione. L'intero processo è quindi ben definito ed attentamente disciplinato, ma anche piuttosto inefficiente e costoso. Infatti, introdurre un nuovo farmaco richiede tipicamente diversi anni di ricerca e centinaia di milioni di dollari/euro, con il coinvolgimento di personale specializzato e una procedura di validazione caratterizzata da fasi cliniche strettamente regolamentate e ad alto rischio a fronte di investimenti così ingenti. La percentuale di successo dei nuovi composti è di appena il 5% con conseguente significativa perdita di risorse ogni anno. Il principale limite risiede nel fatto che la ricerca farmacologica si basa oggi sull'uso di convenzionali colture cellulari bidimensionali

(2D) *in vitro* e su sperimentazioni animali che non sono in grado di prevedere adeguatamente l'efficacia clinica, la tossicità e gli effetti collaterali delle terapie nell'uomo poiché sono inadeguate a riprodurre la fisiologia umana (Fig.3).

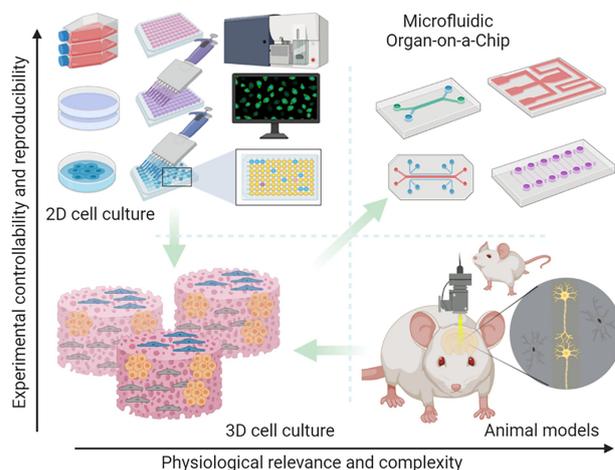


Figura 3: Confronto tra le metodologie attuali e le piattaforme organ-on-chip in termini di controllabilità/riproducibilità sperimentale e rilevanza/complessità fisiologica. Adattata da [4].

Per queste ragioni, lo sviluppo di dispositivi microfisiologici *organ-on-chip* e multiorgano ha recentemente attirato una notevole attenzione poiché può fornire piattaforme alternative e più accurate per lo sviluppo di nuove terapie. L'interesse è motivato dal loro potenziale utilizzo per *screening* ad alto rendimento e ad alto contenuto grazie alla loro capacità di possedere le caratteristiche intrinseche ed estrinseche di un organo/tessuto e del suo microambiente. Questo rappresenta un cambiamento di paradigma e notevoli sono le opportunità fornite da tali modelli

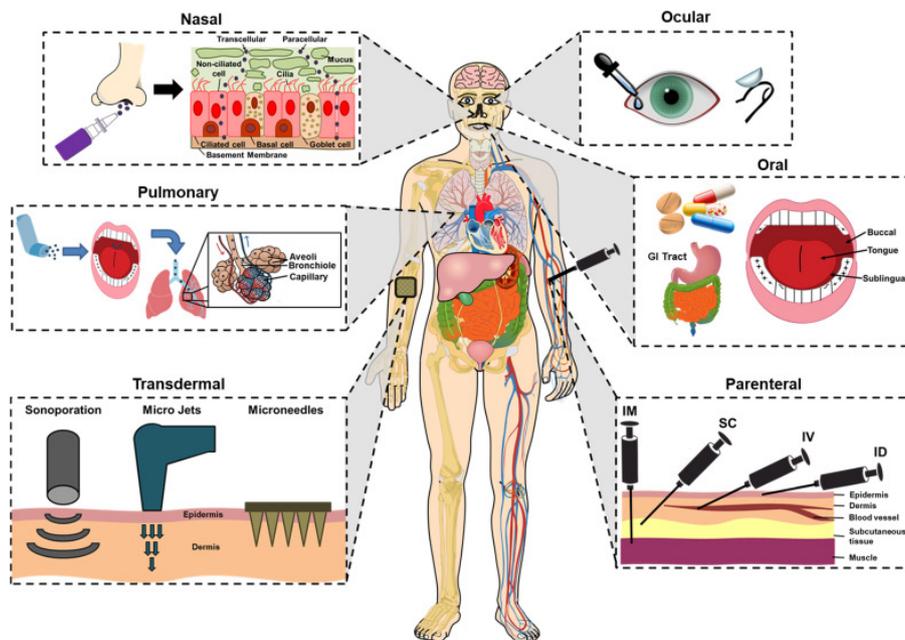


Figura 4: Principali vie di somministrazione farmacologica, in particolare possiamo distinguere strategie che prevedono il passaggio attraverso il flusso sanguigno, l'apparato digerente o le vie respiratorie. Riprodotta da [7].

di malattia più appropriati che stanno diventando sempre più accettati dalle aziende farmaceutiche come nuovi strumenti in grado di accelerare il processo di sviluppo dei farmaci verso standard più precisi ed eventualmente personalizzati [5]. Inoltre, la disponibilità di tali modelli consente di investigare in maniera controllata i processi fisiopatologici, per raggiungere una maggiore comprensione della malattia e delle possibili strategie di intervento. Per tali motivi, la ricerca nel settore è cresciuta enormemente in tutto il mondo [6].

3. Modelli di barriere biologiche per testare le vie di somministrazione dei farmaci

Una questione cruciale per migliorare l'efficacia terapeutica riguarda l'individuazione di percorsi adeguati per la somministrazione dei farmaci nei pazienti, ad es. per inalazione, somministrazione orale o endovenosa (Fig.4). In tale ambito, le barriere emato-encefaliche ed altre barriere biologiche giocano un ruolo estremamente rilevante. Le piattaforme *organ-on-chip* possono fornire un utile supporto in questa direzione, poiché consentono di simulare le barriere biologiche e di testare solubilità, permeabilità, rilascio mirato e tossicità di un potenziale nuovo farmaco.

3.1 Piattaforme intestino su chip e metabolismo su chip per testare la somministrazione orale

La somministrazione orale di farmaci è la più impiegata, ma presenta comunque criticità da affrontare. Le sfide chiave in questo caso sono rappresentate dalla solubilità e permeabilità gastro-intestinale e dalla valutazione dei potenziali effetti collaterali sugli organi coinvolti da passaggio e metabolizzazione dei farmaci (Fig.5). L'intestino svolge un ruolo fondamentale di mediazione nell'assorbimento di nutrienti, acqua e farmaci e rappresenta una barriera rilevante da riprodurre *on-chip*. Questo approccio consente anche di studiare in modo controllato l'interazione dei farmaci con la complessa flora di microrganismi che costituiscono il microbiota intestinale, rivestendo un ruolo importante per le funzioni fisiologiche, metaboliche e immunologiche [8, 9, 10, 11]. Studi recenti hanno mostrato come sia possibile riprodurre su *chip* sia modelli bidimensionali (2D) che tridimensionali (3D) della barriera intestinale mediante colture cellulari 2D o riproducendo microstrutture 3D per ottenere un maggiore realismo. Ad esempio, inducendo il differenziamento di un monostrato di cellule epiteliali utilizzando stimoli meccanici esterni, è stata riprodotta una morfologia 3D increspata della parete intestinale imitando la presenza di microvilli.

Con tali piattaforme è stato così possibile stu-

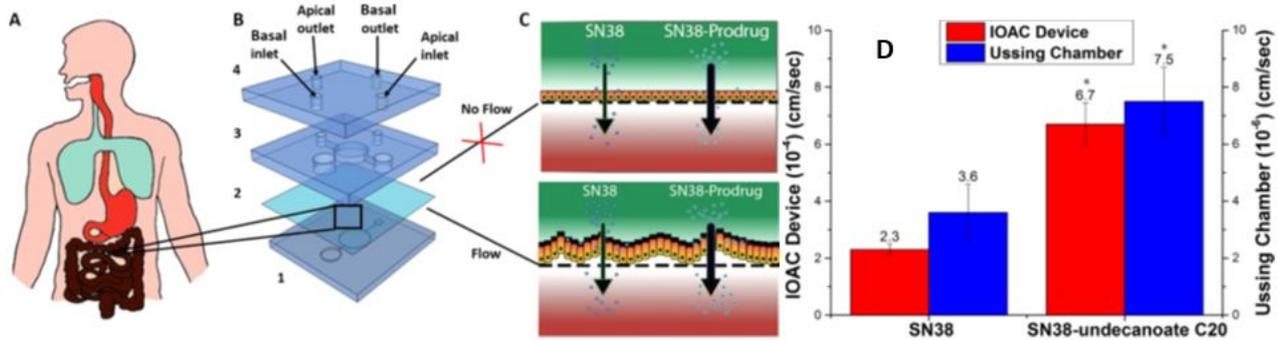


Figura 5: (A-B) Struttura di una piattaforma intestino su chip con camere apicali e basali separate da una membrana. (C) Schema del saggio di permeabilità eseguito per l'agente chemioterapico SN38 attraverso monostrati di cellule Caco-2. (D) Confronto tra i risultati della piattaforma Organ on Chip e della membrana mucosa intestinale di ratto montata in una camera Ussing. Riprodotta da [12].

diare l'assorbimento orale di agenti chemioterapici mediante modelli intestinali su *chip* [12] che migliorano l'approccio convenzionale di coltura di cellule epiteliali umane (Caco-2) su piastre multipozzetto (*transwell*) mimando la funzione di barriera biologica. In un recente studio, tali modelli di barriera sono stati adoperati per studiare la permeabilità ad un agente chemioterapico (SN-38) avente struttura modificata con esteri di acidi grassi di diverse lunghezze e in diverse posizioni, dimostrando la possibilità di conseguire un miglioramento nella biodisponibilità del farmaco assunto per via orale. I modelli di barriera intestinale su *chip* si prestano anche allo studio/ sviluppo di nuove nanoformulazioni, consentendone il test su un modello molto più vicino al caso reale. Inoltre, le tecnologie *organ-on-chip* possono fornire validi strumenti per emulare e studiare con maggiore efficacia disturbi intestinali, tra cui l'infiammazione intestinale, l'interazione ospite-microbiota, le interazioni con fattori ambientali in cui lo squilibrio tra citochine pro-infiammatorie e antinfiammatorie e le alterazioni della composizione e la funzione del microbiota intestinale giocano un ruolo fondamentale [13]. Di conseguenza, ci si aspetta che in futuro piattaforme *organ-on-chip* ingegnerizzate del tratto gastrointestinale assumano un ruolo sempre più rilevante. Potranno infatti fornire informazioni preziose su disfunzioni intestinali e fisiopatologia, sui tratti coinvolti e sulla loro relazione con malattie intestinali gravi e croniche con eziologia complessa, consentendo di analizzare in condizioni controllate l'evoluzione dalla fase iniziale alla piena manifestazione e all'eventuale

peggioramento. Inoltre, consentendo lo sviluppo di modelli della malattia molto simili a quelli reali umani, consentiranno il superamento del *test* sui modelli animali che spesso falliscono quando traslati nel caso umano a causa delle differenze nella composizione del microbiota e nel sistema immunitario. Oltre all'intestino, anche i modelli su *chip* di fegato, rene e pancreas sono rilevanti e sono studiati per la somministrazione orale di farmaci, così da valutare il ruolo del metabolismo o gli effetti indesiderati sull'organo così come le interazioni multi-organo. Un'ulteriore e recente tendenza in tale settore di ricerca riguarda l'integrazione di sensori miniaturizzati nella piattaforma Organ on Chip al fine di consentire un monitoraggio *in situ* ed in tempo reale di indicatori funzionali e risposte biologiche, inclusa l'integrità della barriera, la concentrazione di ossigeno e la risposta all'infiammazione.

3.2 Barriere tessuto-sistema circolatorio e modelli di vascolarizzazione per testare la somministrazione endovenosa

Numerosi agenti terapeutici vengono somministrati per via endovenosa anziché per via orale al fine di superare gli ostacoli legati alla bassa permeabilità gastrointestinale [12]. Tuttavia, anche nel caso di somministrazione endovenosa, le barriere ematiche degli organi possono limitare i farmaci nel raggiungimento del loro target. Per questi motivi, molti studi si sono focalizzati sulla riproduzione microfluidica *in vitro*

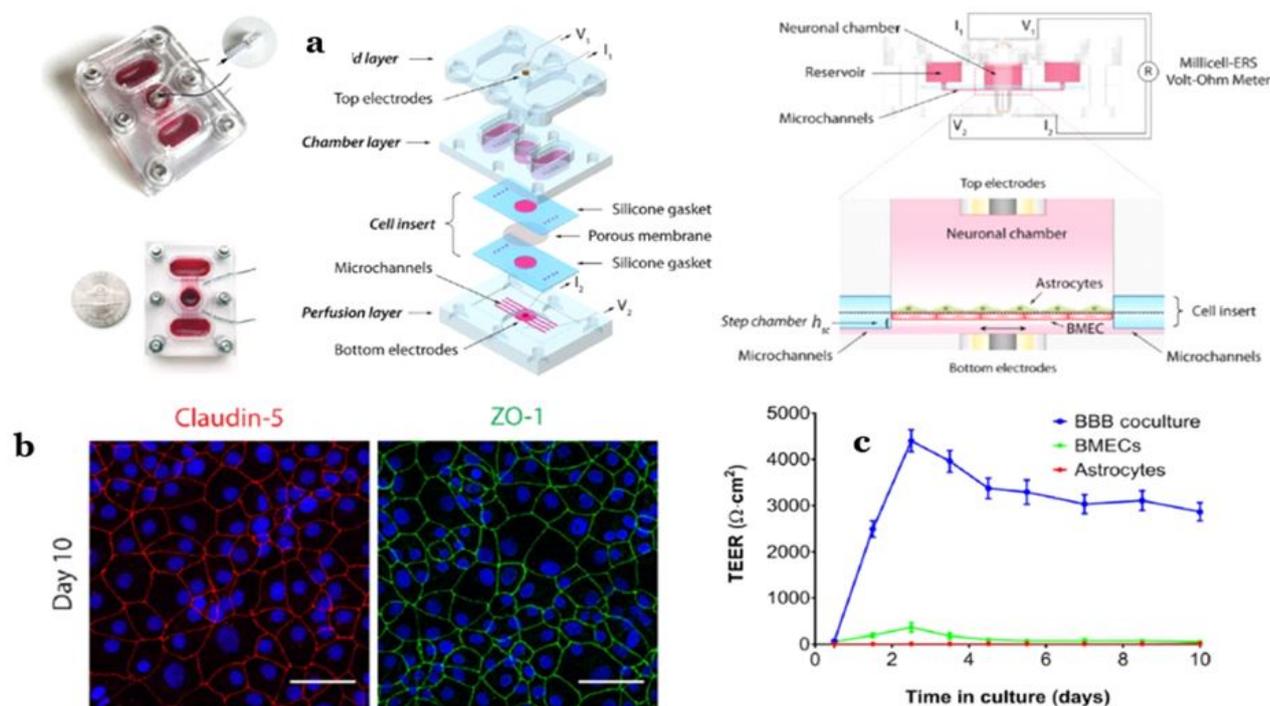


Figura 6: (a) Struttura di un barriera emato-encefalica-on-chip e valutazione dell'integrità della barriera (b) mediante immunocolorazione per le proteine a giunzione stretta Claudin-5 e ZO-1 e (c) mediante misurazioni di resistenza elettrica transepiteliale (TEER). Riprodotta da [16].

di tali barriere al fine di fornire una piattaforma miniaturizzata e modulabile per studiare la somministrazione del farmaco (*drug delivery*) e la farmacocinetica, nonché lo scambio di nutrienti/biomolecole/metaboliti. In tale contesto, la barriera emato-encefalica (*blood-brain barrier*) costituita da cellule endoteliali specializzate e deputate alla separazione del circolo sanguigno dal tessuto cerebrale [14], ha attirato particolare attenzione per lo studio della somministrazione di farmaci e di anticorpi al sistema nervoso centrale per il trattamento di disturbi neurologici. Infatti, per esplicitare la sua funzione neuroprotettiva e per regolare strettamente il trasporto di biomolecole e di composti nocivi, la barriera emato-encefalica è caratterizzata da una bassa permeabilità alla maggior parte dei composti chimici e fornisce l'omeostasi per una funzione neuronale ottimale [14]. Al fine di superare i limiti attuali, sono stati proposti modelli microfluidici di barriera emato-encefalica capaci di soddisfare una serie di criteri: alta fedeltà nel simulare il microambiente fisiologico *in vivo* e le sue relative funzioni, possibilità di indagare le funzioni a livello dell'organo, stabilità nel lungo periodo per consentire studi continuativi in

tempo reale, capacità di operare in condizioni di perfusione continua per studi di permeabilità ai farmaci e, naturalmente, standardizzazione e riproducibilità. I più comuni modelli di barriera emato-encefalica *on chip* proposti consistono in co-culture di cellule endoteliali neurovascolari ed astrociti/periciti primari sui due lati di una membrana porosa [15, 16]. Tale approccio si è dimostrato essere più efficiente nel simulare le condizioni *in vivo* rispetto a monoculture di sole cellule endoteliali in quanto è costituito da giunzioni più strette e caratterizzato da una permeabilità inferiore, più corrispondente al caso fisiologico [17]. Un esempio di questa classe di modelli di barriera emato-encefalica microfluidici è riprodotto in (Fig.6) [16] nella quale sono delineati tutte le componenti principali ed i dettagli del *layout* per co-culture di astrociti primari e cellule endoteliali microvascolari cerebrali, che in laboratorio sono spesso derivate da cellule staminali pluripotenti indotte umane (hiPSCs).

Quando si caratterizzano i tessuti costituenti le barriere, uno *step* cruciale consiste poi nel valutare l'integrità e la funzionalità della barriera, caratteristiche che dovrebbero essere mantenute tali e quali per l'intera durata dello studio. A tal

scopo, sono impiegate metodologie *in vitro* che variano da tecniche di microscopia su proteine di adesione intercellulari, alla misurazione delle correnti ioniche, al flusso di acqua o al trasporto delle molecole attraverso le barriere cellulari [18]. Ad esempio, nei lavori di valutazione dell'integrità di barriera, si eseguono spesso studi *time lapse* mediante immunocolorazione, una tecnica che si basa sul principio di coniugazione antigene-anticorpo [16]. Per analizzare le funzioni della barriera vengono comunemente eseguiti dei saggi di permeabilità utilizzando traccianti fluorescenti, macromolecole (FITC-dextrans), farmaci modello (caffaina, cimetidina e doxorubicina) e mediatori di permeabilità confrontando i risultati ottenuti con i valori dei coefficienti di permeabilità *in vivo* [16]. Recentemente, misure di resistenza elettrica transepiteliale (*trans-endothelial electrical resistance* (TEER)) sono state utilizzate come procedura elettrica alternativa per la valutazione della formazione di strati di epitelio, in quanto una maggiore resistenza elettrica può essere associata ad una minore permeabilità [19].

Oltre a facilitare lo sviluppo di nuovi trattamenti, la disponibilità di modelli microfluidici di barriere tissutali può anche aprire la strada ad una migliore comprensione della loro funzionalità e dei danni associati alla fisiopatologia di molte malattie [18]. Ad esempio, un modello microfluidico dell'unità neurovascolare umana è stato impiegato per studiare l'interruzione infiammatoria della barriera emato-encefalica, le sue conseguenze metaboliche ed i meccanismi di riparazione. In particolare, in un recente studio, in seguito ad una stimolazione infiammatoria utilizzando lipopolisaccaridi o un *cocktail* di citochine per simulare le infezioni sistemiche e locali, è stata osservata una perdita della funzione di barriera associata all'aumento della diffusione e alla ridotta presenza di giunzioni strette [20].

Sono stati, inoltre, implementati modelli microfluidici di patologie neurodegenerative sia per il sistema nervoso centrale che per quello periferico focalizzati su patologie quali Alzheimer, Parkinson e Sclerosi Laterale Amiotrofica simulando le loro caratteristiche principali in un microambiente compartimentalizzato per colture di neuroni, cellule della glia, cellule endoteliali, cellule del muscolo scheletrico e l'abilità di riprodurre i gradienti chimici e le caratteristiche

meccaniche tipiche [21].

Oltre alle barriere tessuto-sistema circolatorio, il sistema vascolare gioca un ruolo cruciale nel mantenere l'omeostasi e le funzioni organo specifiche [22]. La sopravvivenza del tessuto *in vivo* è completamente dipendente dal trasporto di nutrienti attraverso i vasi sanguigni e la somministrazione endovenosa dei farmaci segue la medesima via. Pertanto, non sorprende che la simulazione dei micro-tessuti e della vascolarizzazione di organoidi sia oggetto di studio in tutto il mondo e sia considerato come uno strumento chiave per fornire modelli efficaci ed adeguati di malattia [23].

3.3 Piattaforme polmone su *chip* per testare la somministrazione per inalazione

Relativamente alla somministrazione di farmaci per inalazione, deve essere invece modellata, nel modo più accurato possibile, la fisiologia respiratoria per effettuare uno *screening* dei farmaci e valutarne rilascio e tossicità. Ciò è particolarmente rilevante per le malattie respiratorie e polmonari, comprese le infezioni polmonari virali e batteriche, la broncopneumopatia cronica ostruttiva, gli edemi polmonari, la tubercolosi e il cancro ai polmoni che sono tra le prime dieci cause di morte secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità. Contro queste malattie, i farmaci per via inalatoria possono essere vantaggiosi per un rapido rilascio ed un'azione mirata anziché sistemica per mezzo di farmaci depositati direttamente all'interno del polmone. In questo caso, l'assenza di interazione con fegato o reni può comportare una ridotta tossicità ed effetti collaterali e quindi migliorare l'efficacia terapeutica, gli esiti clinici e la qualità della vita del paziente [24, 25].

Riproducendo il microambiente polmonare umano *in vivo* e la barriera emato-polmonare per gli agenti inalati, le piattaforme *lung-on-chip* facilitano la ricerca [26]. Recentemente è stato ad esempio riportato un sistema microfisiologico *Organ on Chip* che imita la barriera emato-polmonare attraverso gli strati epiteliali/endoteliali attorno a una membrana porosa. In tale studio è stata quindi valutata la permeabilità della barriera e l'influenza dello stress da taglio sul trasporto paracellulare (tra le giunzioni

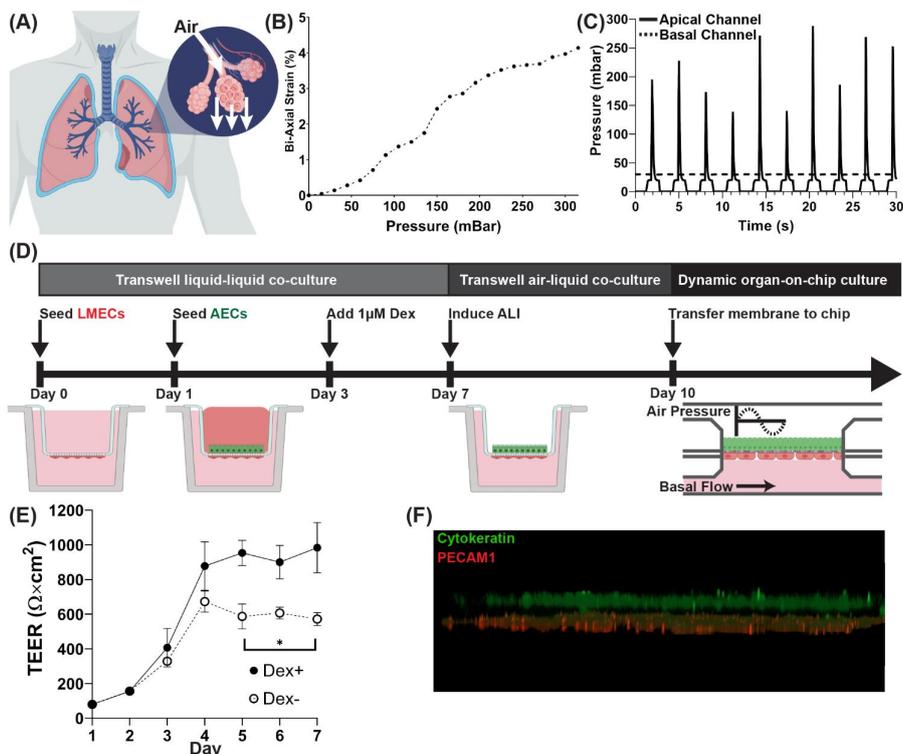


Figura 7: (A-C) Modello di interfaccia alveolare aria-liquido che impiega una pressione ciclica per imitare la respirazione. (D) flusso di lavoro del modello di interfaccia aria-liquido con semina di cellule endoteliali (LMEC) e quindi cellule epiteliali alveolari (AEC) su un sistema transwell. (E-F) Valutazione dell'interfaccia mediante misurazioni TEER e colorazione fluorescente. Riprodotta da [28].

delle cellule epiteliali/endoteliali) e transcellulare (attraverso le cellule prive di trasportatori attivi richiesti) mediante biomarcatori noti (transferina e destrani, rispettivamente) [27]. Un'architettura modulare priva del materiale polimerico Polydimethylsiloxane e pompe pneumatiche microfluidiche è stata invece impiegata in un altro studio per ottenere un modello dell'interfaccia alveolare aria-liquido e generare una deformazione ciclica sulla membrana di coltura (Fig.7) [28]. Ulteriori studi hanno invece riguardato la guarigione delle ferite dell'epitelio alveolare sotto sforzo meccanico [30] e la combinazione di modelli polmone/fegato su chip per studi di tossicità [31]. Anche in questo caso vengono utilizzate misurazioni della resistenza elettrica transepiteliale (TEER) per valutare le caratteristiche della barriera [32, 33].

4. Conclusioni

Le attuali metodologie di sviluppo dei farmaci presentano gravi limitazioni nella loro capacità di tenere adeguatamente conto della complessa fisiopatologia *in vivo* dei tessuti umani. Di conseguenza, sia le colture 2D convenzionali che i (costosi) modelli animali non riescono a fornire previsioni accurate sugli esiti clinici umani

con notevoli discrepanze in termini di efficacia ed effetti collaterali rispetto agli studi sull'uomo [5, 6]. Ciò si traduce in costi elevati e basso tasso di successo nella traslazione clinica, causando la diminuzione del numero di farmaci approvati, la maggiore durata del processo di sviluppo del farmaco ed un rischio più elevato di ritiro del farmaco dal mercato a fronte di enormi investimenti [34].

Per superare queste limitazioni, sono in fase di sviluppo nuove piattaforme con un maggiore potenziale predittivo. Sfruttando i progressi nella microfluidica e nelle tecnologie di coltura cellulare, modelli microfisiologici 3D ed *organ-on-chip* possono ricapitolare la fisiopatologia, le condizioni biofisiche *in vivo*, le interazioni cellula-cellula/cellula-matrice e i percorsi biochimici sottostanti di diverse patologie fornendo informazioni accurate e versatili modelli *in vitro*.

Duplica è la motivazione per imitare i microambienti di tessuti/organi naturali: (i) incrementare le capacità di ricerca biomedicale e (ii) consentire uno *screening* preclinico ad alto rendimento aumentando la prevedibilità con modelli basati sull'uomo. I recenti progressi hanno permesso di costruire modelli senza precedenti di malattie umane da organoidi/sferoidi tumorali a patologie cardiache e neurodegenerative. Oltre all'efficacia e alla tossicità dei farmaci, sono di-

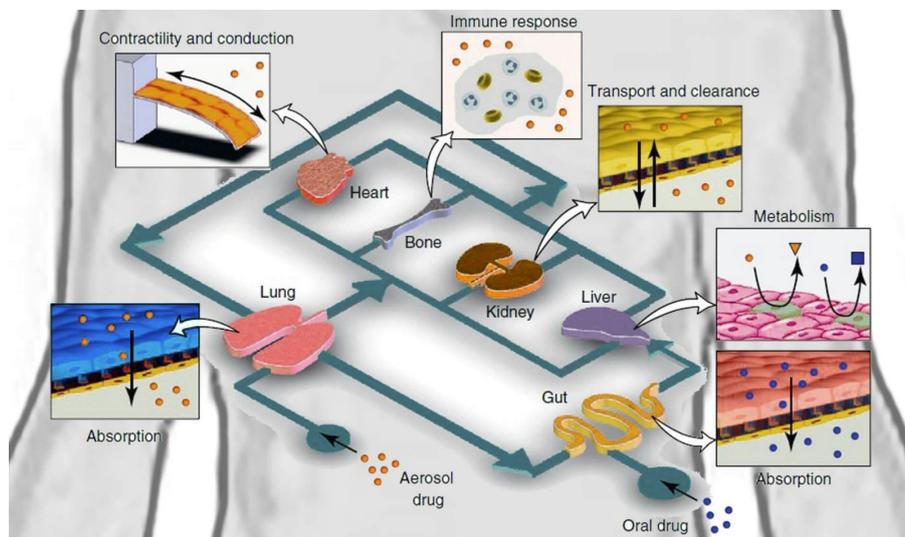


Figura 8: Piattaforme organ-on-chip in fase di sviluppo ed aspetti rilevanti che si possono investigare in condizioni controllate mediante il loro utilizzo. Riprodotta da [37].

sponibili anche modelli *in vitro* migliorati per la vascolarizzazione dei micro-tessuti e le barriere biologiche per studiare il trasporto dei farmaci e la permeabilità delle barriere con maggiore precisione e per lo sviluppo di nuovi sistemi di somministrazione di farmaci attraverso le pertinenti barriere *in vivo*. In tale ambito, le tecnologie microfluidiche offrono notevoli vantaggi per approcci combinatoriali volti ad analizzare librerie di candidati farmaci e valutare la tossicità contro più tessuti in un modo più adeguato e predittivo rispetto a quanto precedentemente possibile.

Questi enormi progressi sono stati facilitati da tecniche all'avanguardia, che vanno dai processi di microfabbricazione ereditati dalla microelettronica alle litografie soft, da tecniche di prototipazione rapida alla stereolitografia assistita da laser, dalla stampa 3D al *bioprinting*. Un ulteriore elemento importante è stato l'emergere di protocolli per l'efficiente differenziazione diretta di cellule staminali pluripotenti indotte umane in quantità e qualità elevate [35], al fine di rendere disponibili le cellule pertinenti e di supporto necessarie per modelli accurati di malattia e barriera.

Una tendenza recente consiste ora nell'accoppiare più moduli di organi collegati dalla perfusione vascolare al fine di ricapitolare le strutture a livello di organo e simulare le interazioni multiorgano in una piattaforma completa *body-on-a-chip* [16] (Fig.8).

In conclusione, la ricerca sui farmaci sta avanzando rapidamente con nuove tecnologie a disposizione di ricercatori e aziende. Diverse pie-

tre miliardi sono già state raggiunte in questa direzione e si prevede che le sfide future riguarderanno standardizzazione e affidabilità nel mimare opportunamente il microambiente della malattia e la risposta ai farmaci [36], nonché procedere verso piattaforme di *test* derivate dal paziente per la medicina di precisione personalizzata.



- [1] <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
- [2] G. Maruccio et al.: *Nanotecnologie per la medicina*, Ithaca: Viaggio nella Scienza, XIV (2019) 49.
- [3] https://bio.libretexts.org/Bookshelves/Biotechnology/Quality_Assurance_and_Regulatory_Affairs_for_the_Biosciences/06%3A_The_Drug_Approval_Process/6.02%3A_Section_2-
- [4] <https://innovation.cherrybiotech.com/organs-on-a-chip/organ-on-a-chip-new-paradigm-for-drug-development>
- [5] N. Dhiman et al.: *On-chip anticancer drug screening - Recent progress in microfluidic platforms to address challenges in chemotherapy*, Biosens. Bioelectron., 137 (2019) 236-254.
- [6] L. A. Low et al.: *Organs-on-chips into the next decade*, Nature Reviews Drug Discovery, 20 (2021) 345-361.
- [7] <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128161371000787>
- [8] N. Ashammakhi et al.: *Microphysiological Systems: Next Generation Systems for Assessing Toxicity and Therapeutic Effects of Nanomaterials*, Small Methods, 4 (2020).
- [9] C. A. M. Fois et al.: *Models of the Gut for Analyzing the Impact of Food and Drugs*, Advanced Healthcare Materials, 8 (2019) 1900968.

- [10] S. A. Hewes et al.: *In Vitro Models of the Small Intestine: Engineering Challenges and Engineering Solutions*, Tissue Engineering Part B-Reviews, 26 (2020) 313-326.
- [11] D. Marrero et al.: *Gut-on-a-chip: Mimicking and monitoring the human intestine*, Biosens. Bioelectron., 181 (2021) 113156.
- [12] K. Pocock et al.: *Intestine-on-a-Chip Microfluidic Model for Efficient in Vitro Screening of Oral Chemotherapeutic Uptake*, Acs Biomaterials Science and Engineering, 3 (2017) 951-959.
- [13] M. F. Neurath: *Cytokines in inflammatory bowel disease*, Nat. Rev. Immunol., 14 (2014) 329-342.
- [14] M. W. van der Helm et al.: *Microfluidic organ-on-chip technology for blood-brain barrier research*, Tissue Barriers, 4 (2016) .
- [15] T. E. Park et al.: *Hypoxia-enhanced Blood-Brain Barrier Chip recapitulates human barrier function and shuttling of drugs and antibodies*, Nature Communications, 10 (2019) 12.
- [16] Y. I. Wang et al.: *Multiorgan Microphysiological Systems for Drug Development: Strategies, Advances, and Challenges*, Advanced Healthcare Materials, 7 (2018) .
- [17] S. Jeong et al.: *A Three-Dimensional Arrayed Microfluidic Blood-Brain Barrier Model With Integrated Electrical Sensor Array*, Ieee Transactions on Biomedical Engineering, 65 (2018) 431-439.
- [18] Y. B. Arik et al.: *Barriers-on-chips: Measurement of barrier function of tissues in organs-on-chips*, Biomicrofluidics, 12 (2018) .
- [19] B. Srinivasan et al.: *TEER Measurement Techniques for In Vitro Barrier Model Systems*, Jala, 20 (2015) 107-126.
- [20] J. A. Brown et al.: *Metabolic consequences of inflammatory disruption of the blood-brain barrier in an organ-on-chip model of the human neurovascular unit*, Journal of Neuroinflammation, 13 (2016) .
- [21] T. Osaki et al.: *In Vitro Microfluidic Models for Neurodegenerative Disorders*, Advanced Healthcare Materials, 7 (2018) 29.
- [22] S. Pradhan et al.: *Biofabrication Strategies and Engineered In Vitro Systems for Vascular Mechanobiology*, Advanced Healthcare Materials, 9 (2020) .
- [23] T. Osaki et al.: *Vascularized microfluidic organ-chips for drug screening, disease models and tissue engineering*, Curr. Opin. Biotechnol., 52 (2018) 116-123.
- [24] A. Cidem et al.: *Modifying and Integrating in vitro and ex vivo Respiratory Models for Inhalation Drug Screening*, Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 8 (2020) .
- [25] J. M. Borghardt et al.: *Inhaled Therapy in Respiratory Disease: The Complex Interplay of Pulmonary Kinetic Processes*, Canadian Respiratory Journal, 2018 (2018) 2732017.
- [26] G. R. Ainslie et al.: *Microphysiological lung models to evaluate the safety of new pharmaceutical modalities: a biopharmaceutical perspective*, Lab on a Chip, 19 (2019) 3152-3161.
- [27] T. S. Frost et al.: *Permeability of Epithelial/Endothelial Barriers in Transwells and Microfluidic Bilayer Devices*, Micromachines, 10 (2019) 18.
- [28] M. Ishahak et al.: *Modular Microphysiological System for Modeling of Biologic Barrier Function*, Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 8 (2020) .
- [29] Y. I. Wang et al.: *Microfluidic Blood-Brain Barrier Model Provides In Vivo-Like Barrier Properties for Drug Permeability Screening*, Biotechnology and Bioengineering, 114 (2017) 184-194.
- [30] M. Felder et al.: *Impaired Wound Healing of Alveolar Lung Epithelial Cells in a Breathing Lung-On-A-Chip*, Frontiers in Bioengineering and Biotechnology, 7 (2019) 5.
- [31] D. Bovard et al.: *A lung/liver-on-a-chip platform for acute and chronic toxicity studies*, Lab on a Chip, 18 (2018) 3814-3829.
- [32] O. Y. F. Henry et al.: *Organs-on-chips with integrated electrodes for trans-epithelial electrical resistance (TEER) measurements of human epithelial barrier function*, Lab on a Chip, 17 (2017) 2264-2271.
- [33] J. D. Stucki et al.: *Medium throughput breathing human primary cell alveolus-on-chip model*, Sci. Rep., 8 (2018) 13.
- [34] J. Radhakrishnan et al.: *Organotypic cancer tissue models for drug screening: 3D constructs, bioprinting and microfluidic chips*, Drug Discov. Today, 25 (2020) 879-890.
- [35] B. Y. Zhang et al.: *Advances in organ-on-a-chip engineering*, Nat. Rev. Mater., 3 (2018) 257-278.
- [36] V. Brancato et al.: *Could 3D models of cancer enhance drug screening?*, Biomaterials, 232 (2020) .
- [37] <https://www.elflow.com/microfluidic-reviews/organs-on-chip-3d-cell-culture/a-review-about-organ-on-chip/>
- [38] <http://www.omnics.it/home/>



Anna Grazia Monteduro: Ricercatrice presso il Dipartimento di Matematica e Fisica dell'Università del Salento, associata al CNR-Istituto di Nanotecnologia ed alla sezione di Lecce dell'INFN e membro del gruppo di ricerca Omnics. Nella sua attività di ricerca si occupa di nanoelettronica, spintronica e nanomagnetismo, sensoristica e materiali funzionali.

Silvia Rizzato: Ricercatrice presso il Dipartimento di Matematica e Fisica dell'Università del Salento, associata al CNR-Istituto di Nanotecnologia di Lecce ed alla sezione di Lecce dell'INFN

e membro del gruppo di ricerca Omnics. Nella sua attività di ricerca si occupa di spintronica, sensoristica, litografia e dispositivi ad onde acustiche superficiali.

Giusi Caragnano: Dottoranda presso il Dipartimento di Matematica e Fisica dell'Università del Salento, associata al CNR-Istituto di Nanotecnologia di Lecce.

Andrea Margari: Dottorando presso il Dipartimento di Matematica e Fisica dell'Università del Salento, associato al CNR-Istituto di Nanotecnologia di Lecce.

Noemi Petese: Dottoranda presso il Dipartimento di Matematica e Fisica dell'Università del Salento, associata al CNR-Istituto di Nanotecnologia di Lecce.

Giuseppe Maruccio: Professore Ordinario presso l'Università del Salento ed associato al CNR-Istituto di Nanotecnologia di Lecce ed alla sezione di Lecce dell'INFN, dirige il gruppo di ricerca Omnics e si occupa di biosensori e lab on a chip, spintronica e nanomagnetismo, microscopia a scansione. GM è stato finanziato su vari bandi competitivi (UE, FIRB, PRIN, FISR e MAE), ed anche da aziende (IBM, Ekuberg Pharma s.r.l., Sensichips). GM è autore di oltre 130 pubblicazioni e 4 brevetti (h-index 28, citazioni >2400).

Una breve storia della radioterapia

A brief history of radiotherapy

M. Anguiano, A. M. Lallena

*Departamento de Física Atómica, Molecular y Nuclear,
Universidad de Granada, E-18071 Granada, SPAIN*

Questo articolo delinea le pietre miliari dello sviluppo della radioterapia sin dai suoi inizi. In particolare, descrive come alcune delle differenti tecniche sviluppate e usate in più di 100 anni di storia sono diventate prassi comune: dalle molteplici applicazioni dei raggi X, utilizzati solo pochi mesi dopo la loro scoperta, che hanno definito l'inizio delle radiazioni ionizzanti nella terapia contro il cancro, fino alla più recente adroterapia. Sono citate le persone che hanno reso possibili questi sviluppi.

La nascita della radioterapia

"Sono stato il primo". Così si esprimeva E. H. Grubbé in un articolo pubblicato nel 1933 in cui affermava di essere

"il primo essere umano esposto sufficientemente a lungo ai raggi X da

This paper outlines the milestones occurred in the development of radiotherapy since its beginning. In particular, it describes how some of the different techniques that have been developed and used in more than 100 years of history came into practice: from the multiple applications with X-ray, which started to be used only a few months after their discovery and marked the beginning for the use of ionizing radiation in cancer therapy, until the recent hadron-therapy facilities. The people who have made all these developments possible are also mentioned.

The birth of radiotherapy

"I was the first". This is how E. H. Grubbé expressed himself in a paper published in 1933 in which he claimed to be

"the first human being exposed to X-rays sufficiently to develop X-ray der-

sviluppare dermatite, la prima persona che ha applicato i raggi X per scopi terapeutici su esseri umani viventi di lesioni patologiche e il primo ad usare fogli di piombo, o di qualsiasi altra sostanza, come protezione da impropri effetti dei raggi X." [1].

Nel 1895, Grubbé era uno studente ventenne al Hahnemann Medical College and Hospital di Chicago e, contemporaneamente, un "Costruttore di lampade incandescenti, tubi di Geissler e Crookes". Secondo le affermazioni di Grubbé nell'articolo sopra citato, sembra che, per l'esposizione della sua mano sinistra alle radiazioni emesse dai tubi di Crookes che aveva costruito, sviluppò una dermatite acuta e consultò il suo medico, J.P. Cobb, che lo esaminò insieme ad altri colleghi medici, J.E. Gilman, A.C. Halphide and R. Ludlam. Osservando gli effetti prodotti da questa radiazione, Gilman riconobbe le sue possibilità come agente terapeutico contro malattie come il cancro o il lupus e, immediatamente, Halphide e Ludlam chiesero a Grubbé di trattare due dei loro pazienti, una con un cancro al seno, e l'altro affetto da lupus vulgaris alla guancia e al collo. Grubbé accettò e, come lui racconta, il 29 e 30 Gennaio 1896 si fecero i primi due trattamenti di radioterapia storicamente documentati. Grubbé dice anche che, considerando la sua dermatite, usò delle lastre di piombo per preservare le parti sane di corpi dei due pazienti, parti vicine all'area patologica.

Ci sono seri dubbi sulla veridicità della rivendicazione di Grubbé [2, 3, 4, 5]. Ad ogni modo, il punto importante è la data: la fine di Gennaio 1896, solo un mese dopo l'annuncio di Röntgen della scoperta dei raggi X [6]. In quell'anno, il 1896, ci furono nuove applicazioni terapeutiche dei raggi X, e alcuni medici trattarono pazienti con diverse patologie: G. Voigt (Amburgo) in Febbraio, un cancro alla faringe [2, 3, 4]; V. Despeignes (Lyon) in Luglio, un carcinoma gastrico [7]; H.M. Gocht (Hamburg) in Ottobre e Novembre, due tumori al seno [8]; F.H. Williams (Boston) in Novembre, un tumore al seno [9], e L. Freund (Vienna) in Novembre, un grande *nevus pigmentosus pilosus* [10]. Vale la pena menzionare il fatto che Despeignes fu il primo a pubblicare

matitis, the first person to apply X-rays to pathologic lesions on living human subjects for therapeutic purposes and the first to use sheet lead, or any other substance, as a protective against untoward X-ray effects." [1].

In 1895, Grubbé was a 20 year old student of medicine in the Hahnemann Medical College and Hospital of Chicago and, at the same time, he was a "Manufacturer of Incandescent Lamps, Geissler and Crookes Tubes". According to Grubbé's account in the aforementioned paper, it seems that, due to the exposures of his left hand to the radiation emitted by the Crookes tubes he was manufacturing, he developed an acute dermatitis and consulted his physician, J.P. Cobb, who examined him together to other medical colleagues, J.E. Gilman, A.C. Halphide and R. Ludlam. Looking at the effects produced by this radiation, Gilman recognized its possibilities as a therapeutic agent against diseases such as cancer or lupus and, immediately, Halphide and Ludlam asked Grubbé to treat two of their patients, one with a breast cancer and the other with a lupus vulgaris affecting his cheek and neck. Grubbé accepted and, as said by himself, on 29th and 30th January 1896 the first two radiotherapy treatments on record occurred. Grubbé also mentions that, taking into account his own dermatitis, he used some lead sheets to preserve the healthy parts of the patient bodies close to the pathologic area.

Whether Grubbé's claims are true or not remains a matter of serious doubt [2, 3, 4, 5]. However the important point is the date mentioned: end of January 1896, just a month after Röntgen announced the discovery of the X-rays [6]. That year 1896 new therapeutic applications of X-rays occurred and several physicians treated patients with different diseases: G. Voigt (Hamburg) in February, a pharyngeal cancer [2, 3, 4]; V. Despeignes (Lyon) in July, a gastric carcinoma [7]; H.M. Gocht (Hamburg) in October and November, two breast cancers [8]; F.H. Williams (Boston) in November, a breast cancer [9], and L. Freund (Vienna) also in November, a large *nevus pigmentosus pilosus* [10]. It is worth mentioning that Despeignes was actually the first one to publish a

un resoconto dettagliato della procedura [7] e alcuni autori danno a lui il merito di essere stato il primo ad applicare i raggi X per scopi terapeutici, in realtà per attenuare il dolore, non considerando le affermazioni di Grubbé [3].

Williams fu uno dei primi a pubblicare casi di pazienti curati, specificatamente di carcinoma della pelle e labbro inferiore [9, 11]. A Stoccolma, T. Sjögren and T. Stenbeck, indipendentemente e simultaneamente, rendicontano i trattamenti di due tumori della pelle curati con successo nel 1899 [12]. Ma fu Freund il responsabile della prima applicazione terapeutica dei raggi X. Il caso menzionato precedentemente, una paziente di 5 anni, sopravvisse al trattamento, visse più di 80 anni e la sua vita, e quella dei suoi discendenti, fu controllata in continuità senza mostrare alcun effetto collaterale legato alla radiazione ricevuta [3].

La cosiddetta radioterapia esterna, che è una procedura terapeutica in cui la sorgente di radiazione è posta ad una certa distanza dal paziente, nacque pressoché immediatamente dopo la scoperta dei raggi X. L'attività nel campo fu enorme sin dall'inizio, e questo è attestato dai numerosi articoli pubblicati sul soggetto e, forse ancora più notevole, dal numero di testi specialistici apparsi in pochi anni [9, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19].

La terapia con il radio

La seconda pietra miliare della nostra storia è segnata dalla scoperta della radioattività da parte di H. Becquerel in 1896 [20] e, più precisamente, dopo l'identificazione del radio da parte di P. Curie e M. Curie nel 1898 [21, 22]. Questa scoperta aprì la porta a quello che M. Curie chiamò radiumterapia nell'ultimo capitolo del suo libro riguardante la radiologia e la guerra [23], in cui lei distinse il trattamento di alcune malattie con la radiazione da radio-elementi da quello fatto con i raggi X, la radioterapia.

Le capacità del radio come agente distruttivo dei tessuti fu presto identificata. Becquerel, che aveva tenuto un tubo con una certa quantità di radio nel taschino della sua camicia per diverse ore, fu soggetto ad una severa ustione nell'Aprile del 1901. In seguito P. Curie usò il suo braccio per

detailed report about his procedure [7] and some authors give him the credit for being the first to apply X-ray in therapy, actually for pain relief, disregarding Grubbé's allegations [3].

Williams was between the first ones to publish cases of cured patients, specifically of skin and lower lip carcinoma [9, 11]. In Stockholm, T. Sjögren and T. Stenbeck, independently and simultaneously, reported two skin cancer treatments that were successful in 1899 [12]. But it was Freund the responsible of the first successful therapeutic application of X-rays. The aforementioned case, a 5-year old girl, survived the treatment, lived more than 80 years and was followed-up (she and her descendants) showing no serious side effects from the radiation received [3].

The so-called external radiotherapy, that is the therapeutical procedure in which the radiation source is at a given distance from the patients, was born almost immediately after the X-rays discovering. The activity in the field was enormous from the beginning and this is attested to by the numerous articles published on the subject and, perhaps even more impressive, by the number of specialized and text books that appeared in just a few years [9, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19].

The therapy with radium

The second milestone in our history is marked by the unveiling of radioactivity by H. Becquerel in 1896 [20] and, more precisely, after the isolation of radium by P. Curie and M. Curie in 1898 [21, 22]. This discovery opened the door to what M. Curie called radiumtherapy in the last chapter of her book about the radiology and the war [23], in which she distinguished it, the treatment of certain diseases with the radiation of radio-elements, from that with X-rays, the radiotherapy.

The capabilities of radium as a destructive agent of tissues were identified soon. Becquerel, who had been wearing a tube with a certain amount of radium in his shirt pocket for several hours, suffered a severe burn in April 1901. Then P. Curie used his own arm to prove that

provare che gli effetti di una sovraesposizione alla radiazione del radio erano simili alle dermatiti e altre ferite provocate dall'irraggiamento dei raggi X, di cui, prima del 1900, erano stati registrati più di 100 casi [24, 25]. Alcuni mesi prima, effetti analoghi furono descritti da F. Walkoff [26] e F. Giessel [27].

Come per i raggi X, c'è una controversia su chi sia stato il primo ad applicare la radiumterapia. Una delle prime notizie a questo riguardo è che, nel 1901, a Parigi, H. Danlos e P. Bloch trattarono un paziente di lupus con una applicazione locale e superficiale di una sorgente di radio prestata da P. Curie [28]. L'idea potrebbe essere stata suggerita da E. Besnier, un dermatologo pensionato del Saint Louis Hospital e dallo stesso P. Curie. Allo stesso tempo, forse qualche mese prima, e negli anni successivi, il menzionato Williams trattò vari pazienti con malattie cutanee, sebbene non rimangano dettagli dei diversi trattamenti effettuati [29, 30]. Nel 1903, H. Strebel annunciò di aver trattato un paziente con lupus in Amburgo [31] e, nel 1904 W.A. Pusey e E.W. Caldwell in Chicago trattarono una paziente con cancro all'utero inserendo una capsula contenente radio direttamente nel tessuto da trattare [15].

In tutti questi casi le malattie non furono guarite, probabilmente per le modalità dei trattamenti e per la scarsa quantità di radio disponibile. È importante notare che a quel tempo la produzione di radio era molto lontana dal raggiungere i livelli necessari per le richieste mediche. Tuttavia, apparentemente, ci fu un caso di trattamento del cancro a San Pietroburgo dove S.W. Goldberg e E.S. London furono capaci di curare due pazienti affetti da carcinoma basocellulare [32].

A differenza dei raggi X, i cui tubi erano soggetti a fluttuazioni della potenza e ad altri inconvenienti tecnici, le sorgenti compatte di radio erano capaci di fornire una radiazione che non variava e che era capace di penetrare i materiali, facendola adatta per applicazioni mediche. Come conseguenza, un'intensa attività iniziò immediatamente dopo la scoperta del radio. Una grande quantità di articoli furono pubblicati sull'argomento e, come nel caso della radioterapia, apparve un discreto numero di libri specialistici

the effect of overexposure to radium radiation was similar to the dermatitis and other injuries produced by X-ray irradiation, of which more than 100 cases had already been reported before 1900 [24, 25]. Some months before, similar effects were described by F. Walkoff [26] and F. Giessel [27].

As for X-rays, there is controversy about who were the first to apply radium in therapy. One of the earliest notices in this regard is that, in 1901 in Paris, H. Danlos and P. Bloch treated a lupus patient by means of a local surface application with a radium source loaned by P. Curie [28]. The idea may have been suggested by E. Besnier, a retired dermatologist from Saint Louis Hospital, and by P. Curie himself. At about the same time, perhaps a few months earlier, and in the following years, the aforementioned Williams treated various patients with skin diseases, though no information has remained about the details of the different treatments carried out [29, 30]. In 1903, H. Strebel quoted to have treated a patient with a lupus in Hamburg [31] and, about 1904, W.A. Pusey and E.W. Caldwell in Chicago treated a patient with an uterine cancer by inserting a capsule containing radium directly into the target tissue [15].

In all these cases, diseases were not healed, due probably to the way how treatments were carried out and to the small amount of radium available in each case. It is important to note that, at that time, radium production was far from reaching the levels needed to meet the requirements of physicians. Despite this, there was apparently a first successful case of cancer treatment in St Petersburg where S.W. Goldberg and E.S. London were able to cure two patients affected by basal cell carcinoma [32].

Unlike X-rays, whose tubes suffered from power fluctuations and other technical drawbacks, compact radium sources were capable of providing a radiation that did not vary and was able to penetrate materials, making it suitable for medical applications. As a consequence, an intense and growing activity started immediately after the radium discovery. A large amount of articles were published on the subject and, as in the case of radiotherapy, a significant number of specialized books appeared [16, 33, 34, 35, 36, 37]. This

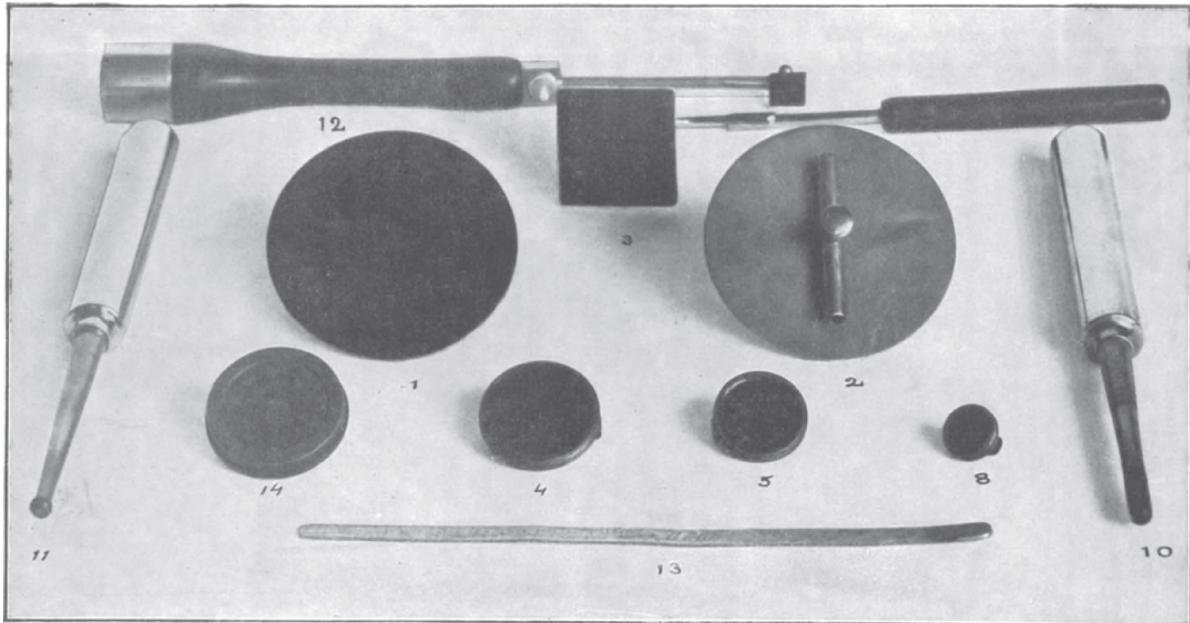


Fig. 6. Radiumhaltige Apparate ($\frac{1}{3}$ nat. Gr.). (S. Beschr. S. 39).

Die Nummern der Apparate entsprechen denjenigen der analytischen Tabelle (S. 44, Kol. 1). Mit Ausnahme von Nr. 14 sind diese Apparate mit dem fixierenden Firnis versehen. — Nr. 14. Stoffapparat. Der radiumhaltige Stoff befindet sich im Inneren und ist an eine Aluminiumplatte angelegt, die ihn von der Außenfläche trennt. Der Aluminiumfilter kann verschiedene Dicken besitzen. Der Stoff kann nach Belieben herausgenommen und für sich verwendet werden. — Nr. 3 und 12. Die viereckigen Platten können jede beliebige Neigung erhalten und vom Stiel abgeschraubt werden. — Nr. 2. Der Röhrenansatz dient zur Aufnahme eines Bandes. Derselbe kann abgeschraubt werden, wenn der Apparat mit einer Hülle umgeben werden soll. — Die abgebildeten Apparate lassen sich mit Aluminium- und Bleifiltern versehen. Siehe auch im Abschnitt Gynäkologie den Radium-Uterinapparat und diverse Filter. Andere Stoff- und Metallapparate von verschiedener Form und Größe lassen sich mit Vorteil verwenden. Von besonderem Nutzen sind die rechteckigen Apparate, die nebeneinander gelegt werden können.

Figura 1: *Strumenti usati da Wickham and Degrais per la brachiterapia. Figura dall'edizione tedesca della Ref. [34].*
Instruments used by Wickham and Degrais for radium brachytherapy. Picture taken from the German edition of Ref. [34].

[16, 33, 34, 35, 36, 37]. Questo ha segnato l'inizio della brachiterapia, cioè del trattamento in cui la sorgente della radiazione è posizionata vicino o addirittura all'interno del tumore.

Tre aspetti cruciali

Misura della dose

Una caratteristica comune delle prime applicazioni terapeutiche dei raggi X era l'assenza di informazioni sulla dose amministrata ai pazienti. In effetti, la varietà degli strumenti usati rendeva praticamente impossibile confrontare i trattamenti erogati e i loro risultati, anche se veniva utilizzato lo stesso generatore di raggi X. La situazione della terapia con radio era diversa perché era possibile fare una stima quantitativa dell'intensità dell'irraggiamento basandosi sulla quantità di radio presente nella sorgente utilizzata.

La **dose assorbita**, o più semplicemente **dose**, è la quantità di energia assorbita dal volume irraggiato diviso per la massa della materia con-

marked also the beginning of brachytherapy, i.e. the treatment in which the radiation source is placed close to or inside the tumor.

Three crucial aspects

Dose measurement

A common feature in the early therapeutic applications of X-rays was the lack of knowledge about the *dose* administered to patients. In fact, the variety of devices used made it practically impossible to carry out reliable comparisons between the treatments performed and their results, even when the same X-ray generator was used. The situation of the radium therapy was different because it was possible to have a quantitative idea of the intensity of the irradiation based on the amount of radium in the source used.

The **absorbed dose**, or simply **dose**, is the amount of energy absorbed by the volume irradiated divided by the mass of matter in this vol-

tenuta in questo volume. All'inizio non c'erano dispositivi per misurare questa quantità, oggi essenziale in ogni trattamento, e, per superare questa situazione, l'evoluzione della salute del paziente trattato era controllata ad occhio, giorno per giorno. Questo è il modo come Freund trattò la bambina sopra menzionata come primo caso con esito positivo di un trattamento da raggi X. Tuttavia, quando furono sviluppati nuovi tubi a raggi X, e si ottennero maggiori valori di dose e di tassi di dose, l'osservazione quotidiana della risposta del paziente non fu ritenuta una procedura affidabile, mettendo in evidenza la necessità di una valutazione il più possibile accurata della dose amministrata.

Il primo dispositivo capace di misurare le dosi di raggi X, fu il **chromoradiometro** di G. Holzknicht. Era basato su una miscela di sali di cloruro di potassio e carbonato di sodio che cambiavano colore dopo l'irraggiamento. Una scala di 12 livelli di colore, calibrata in unità H (H l'iniziale del nome dell'inventore) permetteva di stimare la dose assorbita [38]. Il **quantimetro**, introdotto da R. Kienböck qualche anno più tardi, usava come rivelatore una striscia di carta fotografica impacchettata con carta nera e calibrata in unità X da 0.25 a 15, con precisione maggiore per piccoli valori delle dosi (X era H/2) [39]. Queste due pietre miliari furono i primi passi nello sviluppo delle tecniche fotografiche basate su dosimetria chimica e fotografica che sono ancora oggi in uso. Ma il punto fondamentale era che, finalmente, ci furono delle procedure con le quali stabilire una plausibile correlazione con gli effetti della radiazione. Ad esempio 3 H era capace di produrre un eritema nella pelle che appariva circa due settimane dopo l'irraggiamento, e 20 H era la dose usata in caso si dovessero eliminare batteri [40].

Tuttavia, questi metodi erano affetti da grandi incertezze e non permettevano misure assolute. La soluzione arrivò sfruttando le proprietà di ionizzazione dei fasci radioattivi quando interagiscono con gas nelle cosiddette camere di ionizzazione. Sebbene lo sviluppo completo di questi dispositivi non arrivò prima di 20 anni, fu P. Villard, lo scopritore dei raggi γ , che progettò una prima versione di questi rivelatori [41]. Dopo questi primi prototipi si sviluppò una grande quantità di camere con molte geometrie diverse

ume. At the beginning there was no devices to measure this quantity, nowadays essential in any treatment and, to overcome this situation, the evolution of the treated patient was controlled by eye, day to day. This is precisely how Freund treated the baby girl above mentioned as the first successful case of X-ray therapy. However, when new X-ray tubes were developed, higher doses and dose rates were achieved and the daily monitoring of the patient's response was no longer a reliable procedure, highlighting the need for an, as accurate as possible, assessment of the dose administered.

The first device able to measure X-ray doses was the **chromoradiometer** of G. Holzknicht. It was based on a mixture of salts of potassium chloride and sodium carbonate that changed color after irradiation. A 12 level color scale calibrated in H units (H the initial of the inventor name) permitted to estimate the absorbed dose [38]. The **quantimeter**, introduced by R. Kienböck a few years later, used a strip of photographic paper wrapped with black paper as detector and a scale calibrated in X units, from 0.25 to 15, with higher precision at the lower doses (X was actually H/2) [39]. These two milestones were the first steps in the development of the chemical and the film dosimetry techniques, which are still in use today. But the relevant point then was that, at last, there were measurement procedures with which to establish a plausible correlation with radiation effects. For example, 3 H were able to produce an erythema of the skin that appeared around two weeks after the irradiation, and 20 H was the dose to be used in case bacterias should be eliminated [40].

However, these methods were affected by great inaccuracies and did not allow for absolute measurements. The solution came from exploiting the ionizing properties of radiation beams when they interact with gases using the so-called ionization chambers. Although the full development of these devices did not come for some 20 years, it was P. Villard, the discoverer of the γ radiation, who designed a first version of such detectors [41]. Since them a great variety of ionization chambers of many different geometries

e costituiscono oggi i principali dispositivi per misure di dosimetria nella radioterapia.

Nell'articolo citato sopra, Villard propose la sua unità X, definita come "la quantità di raggi X che produce, per ionizzazione, 1 e.s.u. di elettricità per cm³ di aria in condizioni *standard* di pressione e temperatura". L'idea di usare la ionizzazione di un gas per stabilire una unità di misura era già stata messa in evidenza da J. Belot [16, 42] e C.E.S. Philips [43] qualche tempo prima. L'unità di Villard fu proposta successivamente da B. Krönig and W. Friedrich [44] che la chiamarono unità e, e, con qualche modifica, da H. Behnken [45] che coniò la sua unità R (tedesca). I. Solomon, nel 1925, suggerì la sua unità R (francese) [46] producendo un quadro confuso e chiarito successivamente da A. Bécclère che stabilì che il rapporto tra le R tedesca e francese era 2.25 [47].

Nel secondo Congresso Internazionale di Radiologia, tenutosi a Stoccolma nel 1928, la situazione cominciò a cambiare e ci si accordò perché l'unità di dose per i raggi X fosse il roentgen. Nel 1937 la definizione fu modificata per includere anche i raggi γ . Finalmente, nel 1953, durante il settimo Congresso Internazionale di Radiologia, tenutosi a Copenhagen, la grandezza misurata in röntgens fu chiamata **esposizione** e fu scelta una nuova unità di misura per la dose assorbita: il rad che è equivalente ad una energia di 100 erg di qualsiasi radiazione ionizzante assorbita da un grammo di materiale assorbente. Successivamente, nel 1975, fu adottata l'unità corrispondente nel S.I., il gray; corrisponde ad una energia assorbita di 1 J in 1 kg di materia [48, 49].

Frazionamento

Ritornando ai primi tempi, la disponibilità di stime quantitative delle dosi amministrate ai pazienti fece sorgere un altro dibattito fondamentale sulle tecniche di trattamento: l'irraggiamento deve essere devoluto in una singola sessione con alte dosi o in differenti sessioni con dosi inferiori? Con l'eccezione di casi rari, oggi i trattamenti contro il cancro con radiazioni ionizzanti sono effettuati in modalità frazionata; significa che la dose totale prescritta al paziente è erogata nel

have been built up and constitute nowadays the main devices for dosimetry purposes in radiotherapy.

In the aforementioned work, Villard proposed his unit X, defined as the "quantity of X-rays that produces, by ionization, 1 e.s.u. of electricity per cm³ of air in standard conditions of pressure and temperature". This idea of using the gas ionization to establish an unit had already been stressed by J. Belot [16, 42] and C.E.S. Philips [43] some time before. Villard's unit was latter also proposed by B. Krönig and W. Friedrich [44], who call it e unit, and, with some modifications, by H. Behnken [45] who coined his R (German) unit. I. Solomon, in 1925, suggested his R (French) unit [46], leaving a somewhat confusing picture that was clarified to some extent by A. Bécclère who established that the ratio between the German and French R's was 2.25 [47].

In the 2nd. International Congress of Radiology, held in Stockholm in 1928, the situation began to change and the unit of dose for X-rays was agreed to be the röntgen. In 1937 the definition was modified to include also γ rays. Finally, in 1953, during the 7th. International Congress of Radiology in Copenhagen, the magnitude that was measured in röntgens was called **exposure** and a new unit was chosen for the absorbed dose: the rad. It is equivalent to an energy of 100 erg of any ionizing radiation absorbed in a gram of any absorber. Later on, in 1975, the corresponding unit in the S.I., the gray, was adopted; it corresponds to an absorbed energy of 1 J in 1 kg of matter [48, 49].

Fractionation

Back to earlier times, the availability of quantitative estimates of the doses administered to patients gave rise to another fundamental debate on treatment techniques: should irradiations be carried out in a single session with high doses or in several sessions with low doses? Except in a few very specific cases, cancer treatments with ionizing radiation nowadays are carried out in a fractionated manner; that is, the total dose prescribed to the patient is delivered over

tempo seguendo un percorso stabilito dal cosiddetto schema di frazionamento. Sebbene non sia ancora stato raggiunto un consenso generale sui dettagli di questi schemi di frazionamento (dose totale, numero di frazioni, tempo intercorso tra le frazioni), si può affermare che mostrano un chiaro vantaggio rispetto ai trattamenti con un solo, o pochi, irraggiamenti con alte dosi. Tuttavia ci volle del tempo per raggiungere questa conclusione.

La strategia del trattamento di Freund era frazionata. Freund scelse una distanza di trattamento di circa 10 cm (poiché con il suo apparato di raggi X la radiografia della mano poteva essere ottenuta in circa 1 min se la mano si trovava a circa 15 cm dal tubo) ed effettuò diversi irraggiamenti di 2 ore tra il 24 di Novembre 1896 e il 15 Gennaio 1897, osservando giornalmente, come detto prima, la risposta della paziente. Espose il nevo in due periodi di irraggiamento, per un totale di 62 ore di esposizione, con 12 giorni di interruzione tra i due periodi [10].

Anche i trattamenti positivi dei due casi riportati da Sjögren and Stenbeck furono effettuati con una tecnica simile a quella di Freund [12]. È ovvio che, in parte, questi medici furono forzati a seguire gli schemi di frazionamento per le basse dosi fornite dai tubi a raggi X disponibili a quel tempo.

Successe la stessa cosa anche con i trattamenti da radio. Come può essere letto nel rendiconto dettagliato di J. Muir, erano consuete le applicazioni dell'ordine di un'ora per diversi giorni [50]. Il loro argomento era che la radiosensibilità delle cellule tumorali era legata alla fase del ciclo di divisione in cui ognuna di loro si trovava. In queste circostanze

"non è raccomandato usare una, o poche, grandi dosi separate da lunghi intervalli, poiché il tempo di irraggiamento maggiormente vantaggioso può essere perduto o può avvenire durante uno degli intervalli " [51]

e piccole dosi giornaliere sono più efficaci.

Gli sviluppi tecnologici dei tubi di raggi X fornirono tassi di dose molto maggiori e, insieme ad aver ben definito le procedure per misurare le dosi impartite, aprirono la possibilità di ridurre significativamente i tempi richiesti per com-

the treatment time following the pattern established in the so-called fractionation scheme. Although a general consensus has not yet been reached about the details (total dose, number of fractions, time between fractions) of these fractionation schemes, it is possible to say that they have clear advantages over treatments with one or very few high-dose irradiations. Nevertheless, it took some time to reach this conclusion.

The treatment strategy of Freund was a fractionated one. In fact he chose a treatment distance of about 10 cm (because with his X-ray apparatus a radiography of the hand could be obtained in roughly 1 min if the hand was about 15 cm away from the tube) and he carried out several irradiations of 2 h between November, 24th 1896 and January, 15th. 1897, daily observing, as said above, the patient's response. Actually, he did two periods of irradiation of the nevo, with a total of 62 h of exposure, with a 12 day break in between [10].

Also the successful treatments of the two cases reported by Sjögren and Stenbeck were performed with a technique similar to that of Freund [12]. It is obvious that, in part, these physicians were forced to follow fractionated schemes because of the low doses provided by the X-ray tubes available at that time.

Same occurred with radium treatments in which, as it can be read in a detailed report by J. Muir, applications of the order of one hour during various days were usual [50]. Their argument was that the radiosensitivity of tumor cells was related to the phase of the division cycle in which each of them was found. In these circumstances,

"it is not recommended to use one, or a few large doses separated by long intervals, since the most advantageous time for irradiation may be missed entirely or occur during one of the intervals" [51]

small daily doses would be more effective.

Technical developments in the X-ray tubes provided much higher dose-rates and, together with the establishment of the procedures to measure the doses imparted, opened the possibility of reducing significantly the time required to com-

pletare il trattamento e resero possibile fornire gli argomenti necessari per giustificare questa riduzione del tempo totale in cui la dose era somministrata. Furono sviluppate diverse strategie terapeutiche [52]. L. Seitz and H. Wintz erano favorevoli a poche frazioni (una sola se possibile). Argomentavano che le cellule cancerogene proliferavano con maggiore frequenza di quelle normali per il maggior metabolismo e che il tumore sarebbe ritornato se "la dose cancericida non è applicata nel primo trattamento" [53]. Erano d'accordo con G. Perthes che qualche anno prima aveva raccomandato trattamenti nel minor numero di sessioni possibile [54]. L.B. Kingery [55] and G.E. Phaler [56] seguirono un metodo in cui l'effetto di saturazione prodotto da una grande singola dose era mantenuto con piccole frazioni impartite in diversi intervalli di tempo.

Una caratteristica comune nella maggior parte di queste procedure con un piccolo numero di frazioni con grandi dosi, con sessioni che durano molte ore, era la presenza di severi effetti sistematici sul paziente. Nel 1918, B. Krönig and W. Friedrich misero in evidenza la riduzione degli effetti clinici collaterali quando si utilizzavano dosi frazionate [44]. D'altra parte, i radioterapisti cominciarono ad applicare sistematicamente trattamenti frazionati. Ad esempio, possiamo menzionare G. Schwarz, che trovò che il tumore al mediastino mostrava una buona risposta a piccole dosi quando una sola dose applicata mesi prima non aveva avuto successo [51], o C. Regaud, che ottenne migliori risultati con il radio dopo aver esteso il periodo di trattamento e ridotto la dose per frazione [57], o il caso di Holzknicht, un convinto sostenitore del trattamento a singola dose, che cambiò opinione, probabilmente per i risultati di Schwarz, che iniziò nel 1921 una crociata contro le procedure di Seitz e Wintz [58].

Fu H. Coutard che definitivamente spostò il piatto della bilancia in favore dei trattamenti frazionati dopo aver presentato i suoi risultati ai radioterapisti degli Stati Uniti nel 1932 [59]. Nel 1919 iniziò trattamenti di tumori alla testa e al collo con schemi frazionati, ideati per simulare i dosaggi usati da Regaud con il Radio, ma usando la terapia Röntgen. Furono necessarie uno o due sessioni quotidiane durante due o più settimane. Data il basso tasso della dose dei tubi a raggi X

plete the treatment and made it possible to put on the table the necessary arguments to justify this reduction in the total time during which the dose was delivered. Different therapeutical strategies were developed [52]. L. Seitz and H. Wintz were in favor of few fractions (a single one if possible). They argued that cancer cells are more proliferative than normal tissue cells because of their higher metabolism and that tumor will recover from radiation injury if the "cancericidal dose is not applied in the first treatment." [53]. They were into agreement with G. Perthes who some years before had advocated for treatments in as few sessions as possible [54]. L.B. Kingery [55] and G.E. Phaler [56] followed a method in which the "saturation" effect produced by a single large dose was maintained with smaller fractions imparted at different time intervals.

A common characteristic in most of these procedures involving a small number of large fractions, with sessions lasting many hours, was the suffering of severe systemic effects by patients. In 1918, B. Krönig and W. Friedrich had pointed out clinically the reduction in the side effects when fractionated doses were employed [44]. On the other hand, various radiotherapists had begun to systematically apply fractionated treatments. We can mention, for example, G. Schwarz, who found that a mediastinal tumor showed a good response to small doses when a single dose treatment applied months before was unsuccessful [51], or C. Regaud, who obtained better results in some cases treated with radium after extending the treatment period and reducing the dose per fraction [57], or the case of Holzknicht, a convinced single-dose treatment advocate, who changed his mind probably due to Schwarz's results and who started in 1921 a crusade against Seitz and Wintz's procedures [58].

It was H. Coutard who definitively tipped the balance in favor of fractionated treatments after presenting his results to radiotherapists of U.S.A. in 1932 [59]. In 1919 he had started treating head and neck tumors with fractionated schemes, devised to mimic the dosage used by Regaud with radium, but using Röntgentherapy. One or two daily sessions were required during the two or more weeks of treatment duration. Due to the low dose rates of the available X-ray tubes,

disponibili, ogni frazione richiese più di due ore di irraggiamento. La metodologia di Coutard fu ampiamente accettata con una modifica: i bassi tassi di dosi furono abbandonati, e furono usati alti tassi di dose, in molti casi per pure ragioni economiche, poiché sarebbe stato impossibile mantenere il volume dei trattamenti con sessioni così lunghe come quelle inizialmente condotte da Coutard [58].

Radiobiologia

Il lavoro di Freund ha segnato l'inizio di una nuova disciplina scientifica di grande importanza: la **radiobiologia**. Il trattamento di successo della ragazzina affetta da *nevus* lo portò sulla strada dello studio degli effetti biologici dei raggi X sui tessuti irraggiati. L'osservazione della depilazione, l'apparizione di eritema, squamazione umida e, alla fine ulcera, settimane e/o mesi dopo l'irraggiamento, lo portò a dedurre il carattere cumulativo degli effetti biologici dei raggi X. Incidentalmente, riuscì a dimostrare che era l'agente a produrre questi effetti. Come detto prima, Freund condusse il trattamento in due periodi di irraggiamento. Si rese conto che, nel primo periodo, il tubo per raggi X era erroneamente polarizzato durante una parte di una sessione, quindi irraggiava il paziente con i cosiddetti raggi anodici. Per studiare i loro possibili effetti fece un esperimento, prima di iniziare con il secondo periodo di sedute, irraggiò la paziente direttamente con i raggi anodici per concludere che il loro effetto era trascurabile. Questo dimostrò che i raggi X erano responsabili degli effetti osservati ed eliminava altri agenti fisici come scariche elettriche o altre onde prodotte nei tubi che raggiungevano, casualmente, la paziente.

Questo problema, però, non era ancora definito perché Freund fu invitato a presentare le sue scoperte alla *Chemisch-Physikalische-Gesellschaft* (la Società di Chimica - Fisica) a Vienna dove i fisici E. Mach e L. Boltzmann non erano d'accordo con le sue conclusioni: mentre Mach non aveva alcun dubbio che gli effetti fossero dovuti ai raggi X, Boltzmann era sicuro che solo scariche elettriche e onde elettromagnetiche potessero produrre gli effetti biologici osservati [60]. Nonostante, in accordo con i suoi risultati, Freund fosse convinto che questi effetti potessero essere attribuiti

each fraction took up to two hours of irradiation. Coutard's methodology was widely accepted with a modification: low dose rates were abandoned, and high dose rates came into play, in many cases for purely economic reasons, as it would have been impossible to maintain the volume of treatments with sessions as long as those initially conducted by Coutard [58].

Radiobiology

Freund's early work also marked the beginning of a scientific branch of great importance: **radiobiology**. His successful treatment of the young girl with the *nevus* put him on the track of the biological effects of X-rays on irradiated tissues. The observation of epilation and the appearance of erythema, moist desquamation and, finally, ulceration, weeks and/or months after irradiation, led him to induce the cumulative character of the biological effects of X-rays. Incidentally, he was able to demonstrate what was the agent actually producing these effects. As said above, Freund conducted the treatment in two irradiation periods. He realized that, in the first one, the X-ray tube was wrongly polarized during part of a session, then irradiating the patient with the so-called anode rays. In order to investigate their possible effects, he did an experiment and, before starting with the second round of fractions, he irradiated the patient directly with anode rays to conclude that their effects were negligible. This demonstrated that X-rays were the responsible of the observed effects and not other physical agents such as electrical discharges or waves produced in the tubes and that eventually reached the patient.

The issue, however, was not closed because Freund was invited to present his findings at the *Chemisch-Physikalische-Gesellschaft* (the Chemical - Physical Society) in Vienna where the physicists E. Mach and L. Boltzmann disagreed in that respect: while Mach had no doubt that the effects were due to the X-rays, Boltzmann was sure that only electric discharges or electromagnetic waves were able to produce the observed biological effects [60]. Although, according to his results, Freund was convinced that such effects could only be attributed to the interaction of X-rays with tis-

all'interazione dei raggi X con i tessuti viventi, cambiò idea e si allineò con Boltzmann per alcuni anni. Arrivò ad eliminare ogni riferimento alla possibilità di usare raggi X per trattamento dei tumori nella sua traduzione in inglese di un suo libro [14] che apparve un anno dopo la versione in tedesco [61].

La disputa fu risolta da Kienböck che fece una serie di esperimenti variando la distanza tra il tubo a raggi X e il bersaglio (nello specifico, conigli) e interponendo delle lastre di piombo di forme diverse. Kienböck osservò che gli effetti diminuivano con il crescere della distanza e che le lesioni provocate sulla pelle dei conigli interessava le regioni esterne all'ombra prodotta dalle lastre di piombo [62]. Gli effetti biologici non avrebbero potuto essere dovuti a fenomeni elettromagnetici poiché erano generati senza una focalizzazione definita, a differenza dei raggi X che erano emessi in una direzione specifica. Come corollario del lavoro di Kienböck, fu chiaro che pazienti e medici avrebbero dovuto evitare esposizioni più lunghe del necessario (sia nella terapia che nella diagnostica) e avrebbero dovuto usare protezioni in piombo per ridurre le lesioni della pelle. Kienböck mostrò anche che la grande differenza di sensibilità alla radiazione tra le cavie considerate nell'esperimento era principalmente dovuta alle variazioni nelle condizioni operative del tubo a raggi X che induceva grandi incertezze nella stima delle dosi somministrate.

Tuttavia, molti altri elementi intervengono a livello biologico, rendendo molto complicata la comprensione dei processi implicati nell'irraggiamento dei raggi X o delle sostanze radioattive. R. Paterson, in un articolo pubblicato nel 1936, evidenziò che i tumori maligni potevano essere classificati secondo la loro sensibilità al radio come radio-sensibili, radio-resistenti e mediamente radio-sensibili [63]. Sulla base di questa classificazione, Paterson progettò dei nuovi schemi di trattamento che utilizzò nella pratica a Manchester: la terapia radicale in cui i trattamenti erano condotti fino ai limiti della tolleranza, principalmente nei casi precoci [64]. Paterson studiò anche le dosi ottimali per diversi casi di cancro [65].

D'altra parte, la radio-sensibilità individuale era già nota nel 1906 da J. Bergonié e L. Tribondeau, che sostennero che le differenze nei risul-

ties, he changed his mind and aligned himself with Boltzmann for some years. He even eliminated any reference to the possibilities of X-rays for cancer treatment in the English translation of a book of him [14] that appeared a year after the German version [61].

It was Kienböck who settled the dispute definitively. He performed a series of experiments varying the distance between the X-ray tube and the target (specifically, rabbits) and situating in between lead slabs with different shapes. Kienböck observed that effects decreased as the distance increased and that the lesions provoked in the rabbit skin only affected the regions outside the shadow produced by lead slabs [62]. Biological effects could not be due to electromagnetic phenomena that are generated without a definite focus, unlike X-rays which were emitted in a specific direction. As a corollary of Kienböck's work, it was clear that patients and physicians should avoid exposures longer than necessary (in both therapy and diagnostic) and should use lead protections to reduce the appearance of skin lesions. He also showed that the large difference observed in the radiation sensitivity between the individuals of the sample considered in the experiment was mainly due to variations in the operating conditions of the tube leading to inaccuracies in the estimation of the doses imparted.

However, many other elements intervene at the biological level, making it quite complex to understand how the different processes involved in irradiation with X-rays or radioactive substances work. In a paper published by R. Paterson in 1936, he pointed out that malignant tumors could be grouped according to their radio-sensitivity in radio-sensitive tumors, radio-resistant tumors and those of intermediate radio-sensitivity [63]. Based on this classification, Paterson designed new treatment schemes that put into practice in Manchester: the radical therapy in which treatments were taken at the absolute limits of tolerance, mainly in earlier cases [64]. He also studied the optimal doses in different types of cancer [65].

On the other hand, individual radio-sensitivity was already noted as soon as 1906 by J. Bergonié and L. Tribondeau, who argued that differences

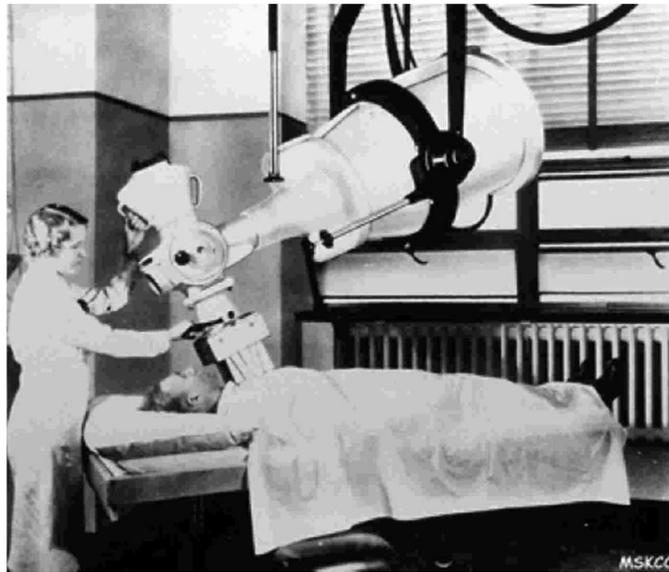


FIG. 1. 250 kVp at MSKCC. This photo was taken in the late 1930s. The machines in service in the late 1950s were quite similar in appearance.

Figura 2: *Macchina di teleterapia a raggi X attorno al 1930. Figura tratta dalla Ref. [101]*
X-ray teletherapy machine around 1930. Picture taken from Ref. [101].

tati del trattamento provenivano sia dalle incertezze nella dose somministrata sia nella radiosensibilità del paziente, quest'ultima poteva possibilmente essere legata alle differenze nei tassi di proliferazione delle cellule irradiate [66]. Questa ipotesi fu respinta da molti medici e ricercatori e si accese un dibattito. Regaud fu uno dei pionieri di questi argomenti e il termine radiosensibilità fu coniato da lui e suoi colleghi [67].

Da allora, il ruolo della radiobiologia è progressivamente aumentato e oggi è un pilastro fondamentale della radioterapia, insieme con lo sviluppo tecnologico.

Terapia esterna: lo sviluppo degli acceleratori

Teleterapia con il radio

Come affermato in precedenza, le energie disponibili per i tubi a raggi X usati nella radioterapia erano discreti (sotto 200 keV), la penetrazione della radiazione nei tessuti era trascurabile e quindi le terapie di successo con i raggi X erano limitati a malattie dermatologiche. J. Ewing, il Direttore del Memorial Hospital, New York, descrisse

in the treatment results came from either the uncertainties in the dose assessment or the individual patient's radio-sensitivity, this last may be linked to the differences in the proliferation rates of the cells irradiated [66]. This hypothesis was rejected by many physicians and researchers but the debate was on. Regaud was one of the pioneers in these topics and the term radio - sensitivity was coined by him and his colleagues [67].

The role played by radiobiology since then has progressively increased and today it is undoubtedly a fundamental pillar of radiotherapy, together with the technological development.

External therapy: the development of the accelerators

Teletherapy with radium

As said above, the energies available for the X-ray tubes used in radiotherapy were discrete (below 200 keV), the penetration of the radiation produced was negligible and then successful X-ray therapy was limited to dermatological diseases. J. Ewing, the Director at Memorial Hospital, New York, described the environment surrounding the X-ray therapy in the 1910's in this way:

così l'ambiente attorno alla terapia con raggi X nel 1910:

"I Roentgenologi coinvolti nella terapia sono guardati con sospetto (...). Ad un certo punto la prescrizione del dosaggio era così incerta e i risultati così vari che tutto quello che in realtà si faceva era mettere il paziente sotto la macchina e sperare per il meglio. I pazienti erano spesso ustionati da perdite inattese, e in una o più occasioni, si dice che fossero folgorati sul tavolo del trattamento" [68].

A quel tempo, l'uso del radio nella teleterapia era indicato come un'alternativa alla terapia con i raggi X. I raggi γ dal radio avevano una energia di circa 1 MeV e fu presto notato il maggiore potere di penetrazione di questa radiazione.

"Nel confronto tra raggi gamma del radio e i raggi X è stato stimato che sarebbe necessaria una macchina di raggi X di due milioni di volt per produrre raggi X con lo stesso potere di penetrazione dei raggi gamma" [69].

Tuttavia, l'alto costo del radio e la sua disponibilità limitata furono le ragioni per cui la teleterapia al radio non fu diffusa. La maggior parte del radio era ottenuta dalle miniere di pitchblenda a Joachimsthal in Austria. Nonostante ci furono tentativi di estrarre il minerale dalle miniere della Cornovaglia nel Regno Unito, le quantità ottenute erano insignificanti. Dopo che M. Curie isolò il radio nel 1898 furono inviati in Francia diversi campioni di minerale grezzo dalle miniere del Colorado e dello Utah. I chimici francesi analizzarono il materiale e trovarono che era radioattivo ed era composto da uranio e vanadio. Il materiale fu chiamato carnotita in onore al chimico francese Carnot. Dopo questa scoperta, l'80% del radio provenne dal Colorado fino alla scoperta di un'altra miniera nella Repubblica Democratica del Congo nel 1915.

Per gli inconvenienti legati alla scarsità del radio, soltanto nove centri localizzati negli Stati Uniti, Francia, Regno Unito e Svezia usarono quella tecnica fino al 1929 [70]. I primi furono quelli in Baltimora, il Memorial Hospital in

"Roentgenologists who engaged in therapy were looked upon with suspicion (...). At one period the prescription of dosage was so uncertain and the results apparently so capricious that all one could really do was to place the patient under the machine and hope for the best. Patients were often burned from unexpected leaks, and on one or more occasions, it is said, they were actually electrocuted on the treatment table" [68].

At that time, the use of radium in teletherapy was pointed out as an alternative to the therapy with X-rays. Gamma rays from radium have an average energy about 1 MeV and soon it was noted the higher penetration of this radiation:

"As a comparison between the gamma rays of radium and the X-rays it has been estimated that it would require an X-ray machine of two million volts to produce X-rays as penetrating as the shorter gamma rays" [69].

However, the high cost of radium and its limited availability were the reasons why radium teletherapy did not become widespread. Most of the radium was obtained from pitchblende mined at Joachimsthal in Austria. Although attempts were also made to extract the ore from the Cornwall mines, in U.K., the quantities obtained were insignificant. After M. Curie isolated radium in 1898, some samples of an ore from mines in Colorado and Utah were sent to French chemists. They analyzed the material and found that it was radioactive and was composed by uranium and vanadium. The material was called carnotita, in honor of the French chemist Carnot. Since this discovery, 80% of the radium came from Colorado until the discovering of another mine in the Democratic Republic of Congo in 1915.

Due to the inconvenience related to the radium shortage, only nine centers located in U.S.A., France, U.K. and Sweden, used that technique until 1929 [70]. The first ones were those in Baltimore, the Memorial Hospital in New York and

New York and the Radiumhemmet, in Stoccolma, nel periodo 1913-1920. H.A. Kelly e C.F. Burnam, in Baltimora, H.H. Janeway, G. Failla e E.H. Quimby, in New York, e E. Lysholm, in Stoccolma, usarono pacchetti di radio (fino a 4 g), situati a varie distanze dalla pelle del paziente fino al massimo a 10 cm per trattare diversi tipi di tumore. Lysholm pubblicò nel 1923 il progetto di un apparato schermato per la teleterapia con il radio [71].

Negli anni '30 e '40 del secolo scorso furono installati altri dispositivi in diversi centri, specialmente in Gran Bretagna e in Svezia. Una delle ultime macchine per la teleterapia con il radio fu progettata da Failla nel 1950 e installata al Roosevelt Hospital in New York [72]. Utilizzava una bomba di 50 grammi di radio a una profondità di 10 cm, grazie ad un prestito dell'Unione Belga delle Miniere. Il responsabile di questo progetto era D. Quick, direttore del dipartimento di radioterapia. Il problema principale di quella macchina era il posizionamento della sorgente. Failla considerò nel suo progetto un meccanismo che includeva un collimatore per ridurre l'esposizione dei lavoratori dell'ospedale [73]. La macchina fu presto smantellata, nel 1954, aprendo la strada ai nuovi dispositivi di telecobalto [74, 75, 76].

the Radiumhemmet, in Stockholm, in the period 1913-1920. H.A. Kelly and C.F. Burnam, in Baltimore, H.H. Janeway, G. Failla and E.H. Quimby, in New York, and E. Lysholm, in Stockholm, used radium packs (with up to 4 g), situated at various distances from the skin of the patient up to 10 cm as maximum to treat different types of tumors. In fact, the latter published in 1923, the design of a shielded apparatus for the teletherapy with radium [71].

In the 1930s and 1940s, more devices were installed in different centers, specially in Great Britain and Sweden. One of the last machines for radium teletherapy was designed and built by Failla in 1950 and installed at the Roosevelt Hospital in New York [72]. It used a 50 gram radium bomb at a depth of 10 cm, thanks to a loan from the Belgian Union Minière. The responsible of this project was D. Quick, director of the department of radiotherapy. The main problem of that machine was related with the housing of the source. Failla considered in his design an unit with a mechanism including a specific collimator to reduce the exposure to the hospital workers [73]. This machine was decommissioned soon, in 1954, giving way to the new telecobalt devices [74, 75, 76].

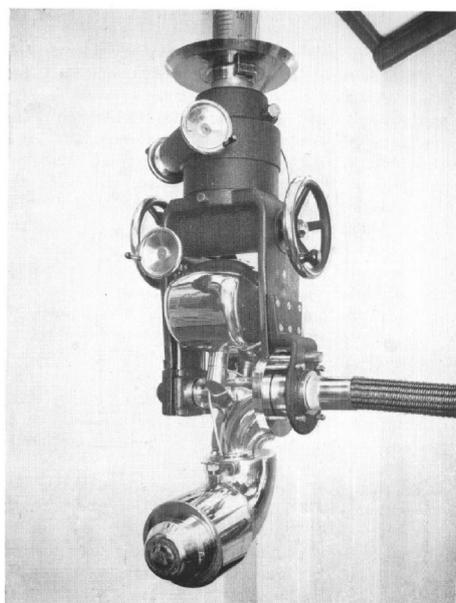


FIG. 1. Five-gm. Pneumatic Unit.

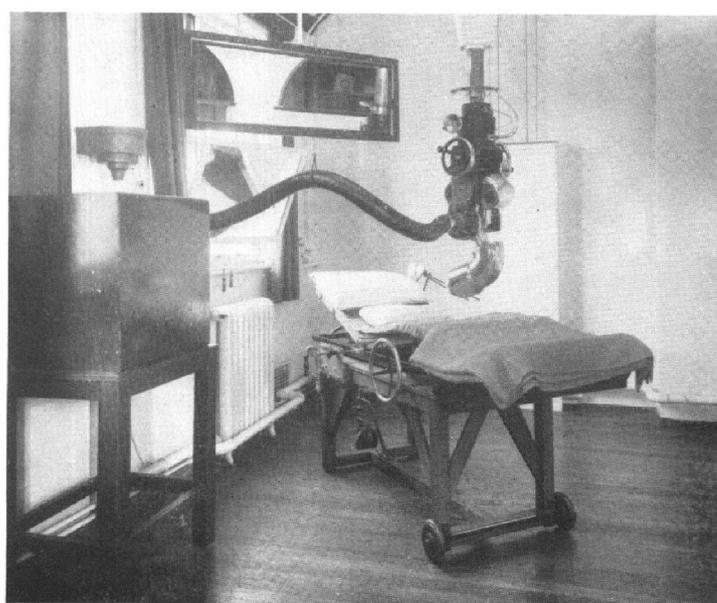


FIG. 2. Pneumatic 5-gm. Unit and Storage Safe, connected by flexible metal pipe.

Figura 3: *Apparato per la teleterapia al radio usata da Grimmet. Figura tratta dalla Ref. [82]*
Device for radium teletherapy used by Grimmet. Picture taken from Ref. [82].

Teleterapia al cobalto

Nei primi anni '30, l'invenzione di E.O. Lawrence del ciclotrone, che produce ioni leggeri ad alta velocità [77], in combinazione con la scoperta, da parte di F. Joliot and I. Curie, della radioattività artificiale nel 1934 [78] e il resoconto, nello stesso anno, di E. Fermi sull'apparizione di radioisotopi a breve vita media dopo l'irraggiamento di diversi materiali con neutroni [79], aprì le porte alla produzione artificiale di radioisotopi. D'altra parte durante la Seconda Guerra Mondiale, grazie al lavoro legato al Progetto Manhattan, i reattori nucleari diventarono importanti stabilimenti per ottenere nuovi radioisotopi con un uso potenziale in Medicina.

Fu questo il caso del ^{60}Co . Il primo studio riguardante la radioattività indotta dal cobalto fu pubblicato nel 1935, da J. Rotblat [80]. M.B. Sampson e collaboratori osservarono per la prima volta l'isotopo a lunga vita media ^{60}Co , "irraggiando il cobalto-59 con neutroni" e determinarono la vita media $T_{1/2} = 5.27$ anni [81]. Per neutroni termici provenienti dal reattore, la sezione d'urto della reazione corrispondente è grande (circa 37 b) e quindi è possibile produrre sorgenti con alta attività specifica, attorno ai 1000 Ci, in un reattore nucleare con un flusso medio di circa 10^{13} neutroni / (cm² s). Il ^{60}Co si disintegra principalmente via β^- in uno stato eccitato del nucleo stabile ^{60}Ni ed emette due γ di 1.17 and 1.33 MeV. La possibilità di ottenere ^{60}Co in modo relativamente semplice, l'energia media dei due fotoni emessi, 1.25 MeV, e la sua lunga vita media fecero del ^{60}Co un eccellente candidato per la teleterapia.

Uno dei primi a notare questi fatti fu L.G. Grimmet un fisico medico con una esperienza previa con dispositivi al radio al Westminster Hospital a Londra [82]. Durante la Seconda Guerra Mondiale si rese conto dei vantaggi dell'uso del ^{60}Co nel sostituire il radio nella teleterapia [83]. G. Fletcher, capo del Radiology Department of the Cancer Hospital in Houston, seppe del lavoro di Grimmet durante una visita di nove mesi in Europa per informarsi sulla terapia con radiazioni, e, nel 1949, assunse Grimmet

Cobalt teletherapy

The invention of the cyclotron in the first 1930s by E.O. Lawrence, producing high speed light ions [77], in combination with the discovery of artificial radioactivity in 1934 by F. Joliot and I. Curie [78] and the report, that same year, by E. Fermi of the occurrence of short-lived radioisotopes after irradiating different materials with neutrons [79], opened the door to the production of artificial radioisotopes. On the other hand, during World War II, thanks to the work related with the Manhattan Project, nuclear reactors became important factories for obtaining new radioisotopes with potential use in Medicine.

This was the case of ^{60}Co . The first study about cobalt-induced radioactivity was published in 1935, by J. Rotblat [80]. M.B. Sampson and collaborators observed for the first time a long-lived isotope, ^{60}Co , by "irradiating cobalt-59 with neutrons" and determined a half-life of more than one year (actually, $T_{1/2} = 5.27$ y) [81]. For thermal neutrons coming from the reactor, the cross section of the corresponding reaction is high (around 37 b) and then, it is possible to generate high specific activity sources, of around 1000 Ci, in a nuclear reactor with average fluences of about 10^{13} neutrons / (cm² s). ^{60}Co disintegrates mainly via β^- to an excited state of the stable nucleus ^{60}Ni and emits two γ 's of 1.17 and 1.33 MeV. The possibility to obtain ^{60}Co in a relative easy way, the average energy of the emitted photons, 1.25 MeV, and its high half-life made ^{60}Co an excellent candidate for teletherapy.

One of the first in notice this was L.G. Grimmet a medical physicist with previous experience with radium devices at the Westminster Hospital in London [82]. During World War II he realized the advantages of using ^{60}Co substituting radium in teletherapy [83]. G. Fletcher, head of the Radiology Department of the Cancer Hospital in Houston, knew the work of Grimmet during a stay of nine months along Europe for radiation therapy training, and, in 1949, he lead to the hiring of Grimmet as a physicist at

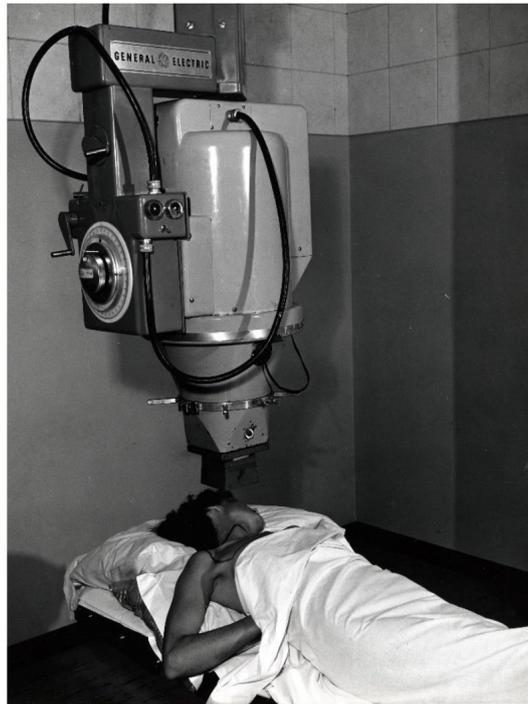


Figure 5. The Grimmert designed cobalt-60 unit marketed by General Electric and located at the MD Anderson Hospital in Houston, Texas. Image courtesy of the University of Texas MD Anderson Cancer Center Historical Resources Center.

Figura 4: *L'apparato di teleterapia al Cobalto progettato da Grimmert. Figura tratta da Ref. [83]*
The cobalt teletherapy device designed by Grimmert. Picture taken from Ref. [83].

come fisico nel Department of Radiation del nuovo M.D. Anderson Hospital in Houston, dove collaborarono al progetto di un'unità per la terapia al cobalto installata lì. Grimmert descrisse in un giornale locale la macchina nel 1950 [75], ma morì nel Maggio 1951, lo sviluppo dell'unità fu ritardato e fu solo il 22 Febbraio 1954 che il primo paziente poté essere trattato. Due anni prima, il 23 Aprile 1952, presso il Los Angeles Tumor Institute, fu trattato con la teleterapia al cobalto il primo paziente statunitense.

Altri ospedali in Canada iniziarono a trattare pazienti di cancro nel 1951 usando il cobalto. Nella Saskatoon Cancer Clinic, in Saskatchewan, fu usata una unità progettata da H.E. Johns e prodotta da Acme, in London, al Victoria Hospital fu utilizzata per irraggiamenti una macchina costruita dalla Eldorado Mining and Refining (così chiamata dopo l'Atomic Energy Canada Ltd) e progettata da D. Green e R. Errington [74, 76].

Tutte queste macchine si basavano fondamentalmente su quattro componenti: la sorgente, un contenitore per la sorgente, la testata di schermo-

the Department of Radiation of the new M.D. Anderson Hospital in Houston, where they participated in the design of a cobalt therapy unit that was installed there. Grimmert reported in a local journal a description of that machine in 1950 [75], but he died in May 1951, the development of the unit was delayed and it was not until 22 February 1954 that the first patient could be treated. Two years earlier, on 23 April 1952, in Los Angeles Tumor Institute, the first patient for U.S.A. had been treated with cobalt teletherapy.

Other hospitals in Canada began to treat cancer patients in 1951 using cobalt. In the Saskatoon Cancer Clinic, in Saskatchewan, a unit designed by H.E. Johns and manufactured by Acme was used, and in London, at the Victoria Hospital, a machine built by Eldorado Mining and Refining (named after Atomic Energy Canada Ltd) and designed by D. Green and R. Errington was employed for irradiations [74, 76].

All these machines basically consisted of four components: the source, a container for the source, the shielding head and rotating mechanism and the collimating cone and applicators. The cobalt

tura dotata di un meccanismo per la sua rotazione e il cono collimatore con l'applicatore. La sorgente di cobalto era montata su un disco rotante con una custodia fatta normalmente di piombo o tungsteno che schermavano completamente il cobalto nella posizione di riposo. Quando l'unità era operativa, la sorgente usciva dalla sua custodia e il fascio di raggi gamma era proiettato attraverso il cono collimatore. Erano usati applicatori di diverse dimensioni alla fine del cono per delimitare correttamente le dimensioni del campo. L'apparato era progettato per distanze di trattamento al massimo di 50 fino a 100 cm.

Altri paesi, come Giappone, Svezia, Danimarca e Unione Sovietica, iniziarono a costruire macchine simili. Da allora, sono state progettate molti tipi di unità di cobalto-60 [84]. Nel 1964, J.R. Cunnigham, C.L. Ash and H.E Johns costruirono la prima macchina con doppia testata [85]. Due anni prima Cunnigham e D.J. Wright progettarono una tecnica di fascio per l'irraggiamento di tutto il corpo [86]. Nel 1965, S. Takahashi, in Giappone, descrisse come usare collimatori multistrato e un'emissione modulata da un'unità di cobalto-60, che può essere considerata come precursore della tecnica nota oggi come radioterapia ad intensità modulata [87].

Riassumendo, in circa 70 anni, circa 70 milioni di pazienti sono stati trattati con la teleterapia al cobalto-60, una tecnica che era più economica e semplice delle altre, ma che aveva diversi svantaggi, ad esempio la necessità di rimpiazzare la sorgente ogni cinque anni, i problemi legati alla sicurezza dovuta all'emissione della radiazione, la dose variabile provocata dal decadimento del radioisotopo, e la possibilità di un uso maligno della sorgente.

Val la pena di notare che le sorgenti di ^{60}Co sono state usate anche in un altro dispositivo clinico per la radioterapia: il Gamma Knife. Negli anni '50 B. Larsson (Università di Uppsala) e L. Leksell (Karolinska Institute, Stoccolma) ebbero l'idea di combinare fasci di protoni con dispositivi stereotassici per trattare piccoli tumori nel cervello [88], ma non concretizzarono l'idea per gli alti costi e la complessità. Tuttavia, nel 1967, progettarono il primo dispositivo Gamma Knife che segnò il punto di partenza di quella tecnica nota come radioterapia stereotassica. Da allora, più di un milione di pazienti hanno bene-

source was mounted on a rotating disk with a housing made usually of lead and tungsten that screened the cobalt completely in the laying position. When the unit was in operation, the source exited from its contained and the gamma ray beam was projected through the collimating cone. Different size applicators were used at the end of the cone to delimit correctly the field size. The equipment was designed for treatment distances from 50 to 100 cm maximum.

Other countries, as Japan, Sweden, Denmark and Soviet Union, began to build similar machines. Since then, many types of cobalt-60 units were designed [84]. In 1964, J.R. Cunnigham, C.L. Ash and H.E Johns built the first double-headed cobalt-60 machine [85]. Two years before, Cunnigham and D.J. Wright had also designed a scanning beam technique for total body irradiation [86]. In 1965, S. Takahashi, in Japan, described how to use multileaf collimators and the modulated delivery on a cobalt-60 unit, in what can be considered a precursor technique to what is known today as the intensity modulated radiation therapy [87].

To summarize, in almost 70 years, around 70 million of patients have been treated with cobalt-60 teletherapy, a technique that was cheaper and simpler than others, but that had several disadvantages, such as the need to replace the source every five years, the problems linked to radiation safety due to the continuous emission of radiation, the variable dose rate provoked by the decay of the radioisotope, and the possibility of a malicious use of the source.

It is also worth noting that ^{60}Co sources have been used in other important clinical device for radiotherapy: the Gamma Knife. In 1950s, B. Larsson (University of Uppsala) and L. Leksell (Karolinska Institute, Stockholm) had the idea to combine proton beams with stereotactic devices to treat small tumors in the brain [88], but they did not materialize their idea because of its high cost and complexity. Nevertheless, in 1967, they designed the first Gamma Knife device, which marked the starting point of the technique known as stereotactic radiosurgery. Since then, more than one million patients, have benefited from

ficiato di questa tecnica che permette di trattare malformazioni arteriovenose, tumori nel cranio, alcuni tumori benigni e maligni di piccole dimensioni con accuratezza sub-millimetrica. Il prototipo originale usava 179 sorgenti di ^{60}Co sistemato in un segmento sferico di $60^\circ \times 160^\circ$. Le seguenti unità, prodotte da Elekta (Stoccolma, Sweden), incorporava 201 sorgenti che producono altrettanti fasci collimati e focalizzati in un singolo punto situato a una distanza dalle sorgenti di 40 cm. L'unità di radiazione Gamma Knife ha uno scudo superiore emisferico e un insieme di elmi collimatori che forniscono fasci circolari con diametro da 4 a 18 mm all'isocentro [83]. I nuovi Gamma Knife hanno settori moventi che contengono sorgenti il cui numero si è ridotto a 192. Il collimatore più grande produce campi con 16 mm di diametro.

Lo sviluppo degli acceleratori lineari per pratiche cliniche

Negli anni '50 del secolo scorso, nello stesso periodo in cui si sviluppavano le unità al cobalto, si proponevano gli acceleratori lineari per pratiche cliniche (LINAC). Come detto sopra, le macchine a raggi X disponibili negli anni '10 del 1900 operavano a bassi voltaggi, sotto i 100 kV, permettendo solo trattamenti di tumori molto superficiali. Non fu prima del 1922 che furono raggiunti i 200 kVp usando tubi di Coolidge e fu necessario aspettare tubi a cascata, nel 1930 per avere raggi-X fino a 750 kVp. Questo segnò la nascita della terapia di raggi X a ortovoltaggio con cui si potevano trattare tumori superficiali. Nonostante ciò, questa tecnica era nota come terapia di profondità, ma era chiaro che ogni progresso avrebbe richiesto macchine che operavano ad energie superiori: per irraggiare tumori profondi nel corpo erano richiesti voltaggi più alti [70, 84].

Il primo passo in questa direzione avvenne nel 1934, quando R. J. Van de Graaff sviluppò al MIT un *generatore elettrostatico*, con un potenziale di 7 MV. Il tubo e il generatore fu installato al Collins P. Huntington Memorial Hospital, in Boston, e il primo paziente fu trattato il primo Marzo [70]. Attorno al 1937, fu installato nel St. Bartholomew's Hospital, a Londra, un'unità a raggi X di 1 MV con due generatori Cockcroft-

this technique, which permits to treat arteriovenous malformations, cranial-based tumors, some benign and small-volume malignant tumors with sub - millimetric accuracy. The original prototype used 179 sources of ^{60}Co arranged over a spherical segment of $60^\circ \times 160^\circ$. The subsequent units, manufactured by Elekta (Stockholm, Sweden), incorporated 201 sources that produced as many collimated beams focused at a single point situated at a source-focus distance of 40 cm. The Gamma Knife radiation unit has an upper hemispherical shield and a set of collimator helmets providing circular beams with diameters from 4 to 18 mm at the isocentre [83]. New Gamma Knife have moving sectors containing the sources that have reduced to 192. The largest collimator produces fields with 16 mm of diameter.

The development of clinical linear accelerators

In the 1950s, at the same time that cobalt units were developed, clinical linear accelerators (LINACs) emerged. As said above, X-ray machines available in the 1910s operated with low voltages, below 100 kV, allowing only the treatment of very superficial tumors. It was not until 1922 that 200 kVp were reached by using the Coolidge tubes and it was necessary to wait the cascade tubes, in the 1930s, to X-rays of up to 750 kVp. This marked the birth of the orthovoltage X - ray therapy, with which shallow tumors could be treated. Even so, this technique was known as deep therapy, but it was clear that any progress would require machines operating at higher energies: to irradiate tumors deeper in the body higher voltages were needed [70, 84].

The first step in this direction occurred in 1934, when R. J. Van de Graaff developed at MIT an *electrostatic generator*, with a potential of 7 MV. The tube and the generator were installed at the Collins P. Huntington Memorial Hospital, in Boston, and the first patient was treated in March 1st [70]. About 1937, in the St. Bartholomew's Hospital, in London, a 1 MV X-ray unit with two Cockcroft-Walton 500 kV genera-

Walton di 500 kV e un tubo a raggi X di 9.25 m [89]. Queste unità incorporavano tecniche di accelerazione innovative e lavoravano con piccole dosi di radiazione e scariche elettriche ad alto voltaggio. Ancora nel 1937 furono sviluppati apparati capaci di controllare la direzione del fascio [90] che, qualche anno dopo, insieme alla progettazione e alla costruzione di cunei e filtri che concentrano il fascio [91, 92], permise la svolta per macchine ad energia maggiore. D'altra parte, durante la Seconda Guerra Mondiale, e alcuni anni prima, la tecnologia della microonde si sviluppò rapidamente, legata soprattutto al radar, e permise la comparsa degli acceleratori lineari [93].

Attorno al 1935 W. W. Hansen stava lavorando presso il Dipartimento di Fisica dell'Università di Stanford ad un progetto per accelerare elettroni ad energie di megavolt all'interno di una cavità di rame riflettendo magneticamente avanti e indietro. Per fare questo, la cavità fu riempita con onde radio di frequenza ultra alta, chiamate microonde. Analizzò matematicamente queste cavità e trovò che potevano essere più efficienti dei circuiti risonanti usati fino ad allora [94]. L'invenzione di Hansen fu chiamata Rhumbatron: in greco *Rumba* significa oscillazione ritmica. Per accelerare elettroni in questa cavità, era necessario fornire un nuovo modo per ottenere potenza a sufficienza: l'invenzione del klystron nel 1937 [95] e il magnetron nel 1939 [96] lo resero possibile.

R. H. Varian collaborò a Stanford con Hansen fino al 1934 quando fondò il suo laboratorio privato di ricerca insieme con il fratello, pilota della Pan American Airways. Erano interessati a trovare un metodo per rilevare aerei nemici e pensarono che il Rhumbatron potesse essere adattato per generare una potenza sufficiente a questo scopo. Per assicurarsi gli strumenti adeguati per raggiungere l'obiettivo, negoziarono con Stanford per essere assunti come ricercatori associati. Come risultato dei loro studi, Varian presentò il principio di modulazione della velocità come strumento per generare potenza a microonde: un primo segnale oscillante in un primo Rhumbatron formava un gruppo di elettroni che passava in un secondo Rhumbatron in cui l'energia cinetica degli elettroni avrebbe prodotto l'alta potenza richiesta [95].

tors and a 9.25 m X-ray tube was installed [89]. This unit incorporated some advances related with acceleration techniques and it worked using small doses of radiation and high voltage electric shocks. Also in 1937, devices able to control the beam direction were developed [90] and together with the design and construction, some years later, of wedge and beam flattening filters [91, 92], allowed the breakthrough for higher energy machines. On the other hand, during World War II and some years before, microwave technology developed rapidly, related mainly with the radar, and allowed the emergence of the linear accelerator [93].

W. W. Hansen, at the Stanford University Physics Department, around 1935, was working in a project to accelerate electrons to megavolts inside a hollow copper cavity by magnetically reflecting the particles back and forth. In order to do that, the cavity was filled with ultra high frequency radio waves, called microwaves. He analyzed mathematically those cavities and found that they could be more efficient than the resonant circuits used at that time [94]. The invention of Hansen was called Rhumbatron: in Greek *Rumba* does mean rhythmic oscillations. In order to accelerate electrons with this cavity, a new way of providing microwaves to obtain enough power was needed: the inventions of the klystron in 1937 [95] and the magnetron in 1939 [96] made it possible.

R.H. Varian had worked in Stanford, in collaboration with Hansen, up to 1934 when he started his own private research laboratory with his brother, pilote for Pan American Airways. They were interested in finding a way to detect enemy aircrafts and they thought that the Rhumbatron could be adapted to generate enough microwave power for that purpose. In order to ensure that they had the right tools to achieve their goals, they negotiated with Stanford to be appointed as research associates. As a result of their investigations, Varian introduced the velocity modulation principle as a tool to generate microwave power: a small oscillating signal in a first Rhumbatron formed bunches of electrons that passed through a second one in which the kinetic energy of the electrons would produce the high power required [95].

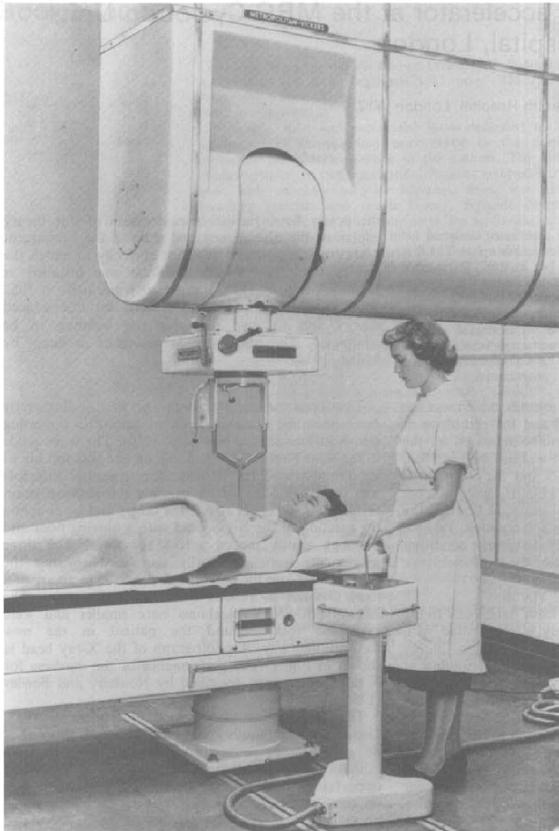


FIG. 1.
A patient being set up for treatment with the X-ray beam in the vertical position. The angulation of the head and the rotations of the floor and couch were controlled from the pedestal.

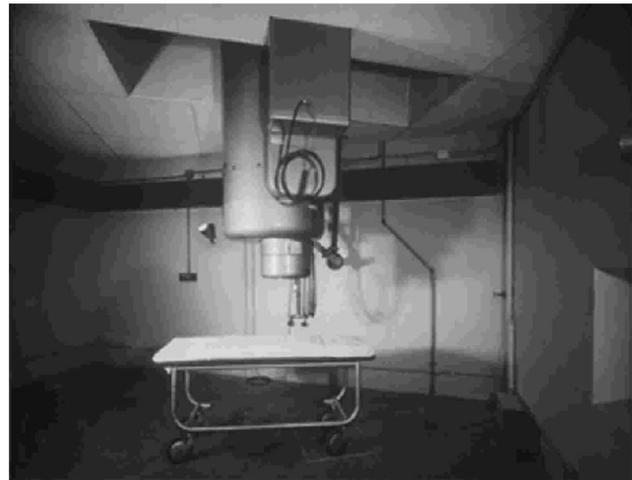


FIG. 3. The first medical linear accelerator at Stanford University (courtesy of R. Hoppe).

Figura 5: Due dei primi LINAC operativi al mondo. Figura prese dalle referenze [97] e [101], rispettivamente.
Two of the first LINACs in operation in the World. Pictures taken from Refs. [97] and [101], respectively.

Dal lato britannico, H.A.H. Boot and J.T. Randall, dell'Università di Birmingham, concepirono il magnetron come apparato differente per generare microonde di potenza. Al contrario del klystron, che è una sorgente di potenza di microonde con un fascio lineare e funziona essenzialmente come un amplificatore a bassa potenza, il magnetron è un auto-oscillatore, che produce oscillazioni in risposta a un input DC. Il magnetron è basato su fasci circolari e utilizza diversi risonatori a cavità, disposti in un cerchio, e un magnete che piega il fascio di elettroni. In questo modo, si formano vari raggi curvi che generano potenza in ogni risonatore. Nel 1939 costruirono il primo tubo magnetron e ottennero più di 0.1 MW per una lunghezza d'onda di 10 cm [96].

Usando questa tecnologia, un team guidato da D.W. Fry e C.W. Miller sviluppò il primo acceleratore lineare per la radioterapia, che operava a 8 MV con una montaggio isocentrico. Fu installato nel 1952 al Hammersmith Hospital, a Lon-

On the British side, H.A.H. Boot and J.T. Randall, at University of Birmingham, conceived the magnetron as a different form of a microwave power generating device. Contrary to the klystron, that is a linear beam microwave power source and works essentially as a low-power amplifier with a low-power, the magnetron is a self-oscillator, producing oscillations in response to a DC input. The magnetron is based on circular beams and uses different cavity resonators, arranged in a circle, and a magnet that bends the electron beams. In that way, various curved spokes are formed, generating power in each resonator. In 1939 they built the first magnetron tube and achieved over 0.1 MW at 10 cm wavelength [96].

Using this technology, a team led by D.W. Fry and C.W. Miller developed the first electron linear accelerator for radiotherapy, operating at 8 MV with an isocentric mounting. It was installed in 1952 at the Hammersmith Hospital, in London.

dra. Il primo paziente fu trattato nel Settembre 1953 e l'ultimo nel Novembre 1969 [97]. La guida d'onda era lunga 3 m e quindi troppo grande per poter essere mossa attorno al paziente. Piegando il fascio di elettroni di 90° prima che colpisse il bersaglio, e accoppiando il movimento della testata con un pavimento semovente e con il lettino per il trattamento che si muoveva sul pavimento, era possibile ottenere il montaggio isocentrico.

Il primo paziente aveva delle crescite nella bocca e nella gola, situate ad una leggera profondità. Trattando queste lesioni, fu possibile osservare gli effetti della radiazione sui tumori e anche analizzare la reazione dei tessuti sani. Nel 1959, C.A.P. Wood pubblicò alcuni risultati riguardanti il trattamento del carcinoma della faringe in 114 pazienti:

" L'assenza di reazioni sulla pelle ad alti voltaggi è un grande contributo alla radioterapia così come la riduzione del rischio di osteonecrosi. Dato il grande *output* i trattamenti sono molto brevi. Un vantaggio definitivo della radiazione con super voltaggio in questi siti è, quindi, che i pazienti possono essere trattati con un livello di *comfort* molto più alto di quello che era possibile in precedenza. " [98].

Spegnendo il magnete deviatore, questo LINAC permetteva di estrarre il fascio di elettroni attraverso una finestra allineata ad una guida d'onda. Nel 1957, il primo paziente fu trattato con una terapia al fascio di elettroni nel Regno Unito. Anche l'uso di questo fascio di elettroni nella ricerca fu molto interessante per l'alto tasso di dose che poteva essere ottenuto. Ad esempio, fu considerato lo studio del fattore di innalzamento dovuto alla presenza di ossigeno [97].

D'altra parte, il lavoro di Hansen and Varian nella metà degli anni '30, permise l'installazione di un acceleratore di 6 MV presso l'ospedale dell'Università di Stanford nel 1956. Alcuni anni prima, nel 1948, H.S. Kaplan arrivò alla Scuola di Medicina dell'Università di Stanford (a quel tempo in San Francisco) per dirigere il Dipartimento di Radiologia. Kaplan sapeva del lavoro sul LINAC all'Università di Stanford, e contattò il Dipartimento di Fisica, in particolare E.L. Ginz-

The first patient was treated in September 1953 and the last one in November 1969 [97]. The wave guide was 3 m long and then, too big to be moved around the patient. By bending the electron beam through 90° before it struck the target and by coupling the rotation of the head with a moving floor and a treatment table which moved across the floor, the isocentric mounting was possible.

The first patient had growths in the mouth and throat, situated at no great depth. Treating these lesions, it was possible to observe the effects of radiation on tumors and also to analyze the reactions in normal tissues. In 1959, C.A.P. Wood published some results concerning the treatment of carcinoma of the pharynx in 114 patients:

"The absence of skin reaction at high voltages is a great contribution to radiotherapy as is also the lessened risk of osteonecrosis. Because of the high output the treatments are very short. A very definite advantage of super-voltage radiation in these sites is, therefore, that patients can be treated with a much greater degree of comfort than was formerly possible" [98].

By switching off the bending magnet, this LINAC permitted to extract the electron beam through a window aligned with the wave guide. In 1957, the first patient was treated with electron beam therapy in UK. The use of this electron beam in research was also very interesting due to the high dose rate that could be obtained. For example, it was considered the study of oxygen-enhancement ratios *in vivo* [97].

On the other hand, the work by Hansen and Varian in the middle 1930s, allowed the installation of a 6 MV accelerator at the Stanford University Hospital in 1956. Some years before, in 1948, H.S. Kaplan came to the Stanford University School of Medicine (at that time in San Francisco) to head the Department of Radiology. Kaplan knew the linac work at Stanford University and contacted the Physics Department, in particular E.L. Ginzton. In 1952 they get grants from

ton. Nel 1952 ottennero un finanziamento da alcune istituzioni, tra queste l'Istituto Nazionale della Salute e la Società Americana del Cancro, per iniziare la costruzione di una macchina che fu installata nel dipartimento di radiologia di Kaplan in San Francisco nel 1954. La collaborazione tra Kaplan and Ginzton rese possibile l'installazione di vari LINAC clinici negli Stati Uniti [99].

Kaplan utilizzò il fascio di raggi X profondamente penetrante prodotto dal LINAC nel suo Dipartimento per trattare un infante affetto da retinoblastoma [100]. Fu il suo primo paziente trattato, nel Gennaio 1956. La retina fu irraggiata senza danneggiare la lente della cornea dell'occhio e lui stette bene 28 anni dopo, con la sua visione intatta. Il fascio di elettroni fu usato direttamente anche per trattare pazienti con lesioni superficiali. A quel tempo, si potevano utilizzare attrezzature per ortovoltaggio (200 kV) relativamente poco costose e facilmente orientabili e i benefici della terapia con super voltaggio era messa un poco in discussione. Kaplan svolse un importante ruolo nel cambiare questa situazione e, più importante, nel comprendere meglio i manifesti vantaggi di questa tecnica [93].

Sin da queste prime applicazioni, tutte derivanti da programmi di ricerca della scienza di base, l'acceleratore lineare di elettroni è stato di gran lunga la macchina per la terapia del cancro maggiormente utilizzata: metà dei pazienti di cancro ricevono radiazioni da LINAC e l'introduzione di tecnologie innovative ha permesso durante questi anni di migliorare la prassi della radioterapia oncologica giorno per giorno [101].

Brachiterapia

Quando i Curie scoprirono il radio e le sue caratteristiche come isotopo radioattivo, il suo uso per il trattamento del cancro e altre malattie fu ampiamente considerato in molti ospedali in tutto il mondo. In quel tempo i trattamenti erano noti come terapia al radio o Curie terapia l'ultimo nome proposto da P. Degrais nel 1913 [102]. Nel 1931, G. Forssell considerò l'uso del prefisso *brachi* (breve in greco) e introdusse il termine brachiradio, che dopo diventò brachiterapia [103].

Gran parte delle applicazioni iniziali erano fat-

some institutions, among them the National Institutes of Health and the American Cancer Society, to start the construction of a machine that was later on installed in Kaplan's radiology department in San Francisco in 1954. The collaboration between Kaplan and Ginzton made possible the installation of various clinical linacs in U.S.A. [99].

Kaplan used the deeply penetrating X-ray beam from the LINAC in his department to treat an infant with retinoblastoma [100]. He was his first treated patient, in January 1956. The retina was irradiated without damaging the lens or cornea of the eye and he was doing well 28 years later, with his vision intact. The electron beam was also used directly to treat patients with superficial lesions. At that time, relatively inexpensive and easily orientable orthovoltage (200 kV) X-ray equipment was in common use for radiotherapy and the benefits of supervoltage radiotherapy was a little bit questioned. Kaplan played an important role changing this situation and, what is more important, understanding better the clear advantages of this technique [93].

Since these early applications, all of which resulted of basic science research programs, the electron linear accelerator has been by far the most widely used machine for cancer therapy: half of all cancer patients receive radiation therapy with LINACs, and the introduction of novel technologies has permitted along these years, day by day, to improve the practice in radiation oncology [101].

Brachytherapy

When the Curies discovered radium and its characteristics as radioactive isotope, its use in the treatment of cancer and other diseases was widely considered in many hospitals around the world. At that time, these kind of treatments were known as radiumtherapy or curietherapy, the latter proposed by P. Degrais in 1913 [102]. In 1931, G. Forssell considered the use of the prefix *brachy* (short, in Greek) and introduced the term brachyradium, which latter became brachytherapy [103].

Most of the initial applications were carried

te nel campo della dermatologia. La brachiterapia di superficie, in cui la sostanza radioattiva era messa in contatto con la regione superficiale da irraggiare, era considerata per trattare molte malattie della pelle (licheni, eczema, psoriasi, nevi, prurito, ecc.) e anche tumori della pelle, con una rapida crescita delle diverse applicazioni in molti paesi. All'inizio scatole di alluminio o buste plastificate erano situate sulla lesione, ma presto furono progettate altri applicatori che permettevano una distribuzione più omogenea della sostanza radioattiva: fogli di metallo sotto forma di dischi o quadrati con superfici variabili erano impregnate da una parte con una vernice che incorporava sale di radio o era prodotta fissandola a una sottile lastra di smalto in cui era incorporata una certa quantità di radio, tra il mg e il cg. L. Wickham introdusse dei filtri di alluminio o piombo per ottenere un'attenuazione della radiazione emessa, permettendo così di trattare lesioni con spessori differenti [104].

Tuttavia, sin dall'inizio si usarono le altre due tecniche di brachiterapia. Nell'Agosto 1903, A.G. Bell, in una lettera, disse al suo medico Z.T. Sowers, che nella sua opinione

"non c'era alcuna ragione per cui un frammento di radio sigillato in un sottile tubo di vetro non potesse essere inserito nel cuore del cancro, quindi agendo direttamente sul materiale malato" [105].

Questa può essere considerata come la prima indicazione della brachiterapia interstiziale, una tecnica dove il radioisotopo è introdotto in semi che sono impiantati nel tumore, o nelle sue dirette vicinanze. Si possono usare implantazioni temporanee o permanenti. Nello stesso anno, Strebel applicò la tecnica per la prima volta [31] e M. Cleaves menzionava il trattamento di un tumore cervicale in cui era stato usato un tubo al radio [106]. Questo fu la prima applicazione di brachiterapia endocavitaria o intracavitaria, una tecnica in cui semi, o tubi, contenenti il radioisotopo sono posizionati vicino al tumore sfruttando le cavità naturali del corpo.

È da notare che Cleaves è considerata la persona che introdusse la brachiterapia in ginecologia,

out in the field of the dermatology. Surface brachytherapy, in which the radioactive substance was put in contact with the superficial region to be irradiated, was considered to treat many skin diseases (lichen, eczema, psoriasis, nevi, pruritus, etc.) and also skin cancers, with a quick increase of the different applications in many countries. At the beginning, aluminum boxes or rubber bags containing radium powder were situated on the lesion, but other applicators permitting a more homogeneous distribution of the radioactive substance were soon designed: metallic sheets, in the form of disks or squares, of variable surface, were impregnated on one side with a varnish incorporating a radium salt or were fabricated by fixing to them a thin slab of enamel in which a certain amount of radium, between mg and cg, was embedded. L. Wickham added some filters of Al or Pb to produce a variable hardening of the radiation emitted, thus allowing to treat lesions with different thicknesses [104].

However, the other two brachytherapy techniques were also used from very early on. In August 1903, A.G. Bell told his physician, Z.T. Sowers, in a letter that, in his opinion, there was

"no reason why a tiny fragment of Radium sealed up in a fine glass tube should not be inserted into the very heart of the cancer, thus acting directly upon the diseased material" [105].

This can be considered as the first indication for the interstitial brachytherapy, a technique where the radioisotope is introduced into seeds that are implanted into or near the tumor to be treated. Both, permanent or temporary implants may be used. That same year, Strebel applied the technique for the first time [31] and M. Cleaves reported the treatment of a cervix tumor using a radium tube [106]. This was the first application of the endocavitary (or intracavitary) brachytherapy, a technique in which seeds or tubes containing the radioisotope are placed near the tumor, taking advantage of natural cavities of the body.

It is worth noting that Cleaves is considered to be the person who introduced the brachyther-

uno dei campi in cui la radioterapia ha raggiunto i maggiori successi sin dalle sue prime applicazioni. Nel 1902 lei pubblicò un articolo in cui descriveva tubi a raggi X progettati per la terapia intracavitaria della cervice e altre malattie ginecologiche, e dell'utero [107] e, nel 1904, un suo libro apparve in cui lei discuteva delle capacità fisiologiche e terapeutiche delle radiazioni solari, ultraviolette e gamma [108].

Un altro importante medico in questa storia fu H. Dominici, che progettò tubi e applicatori per applicazioni endocavitari e interstiziali. Il suo approccio consisteva nel costruire tubi con pareti in oro o argento per aumentare il filtraggio quindi producendo una radiazione altamente penetrante [109]. I tubi di Dominici diventarono uno *standard* in Francia [110] e in altri paesi [111] e furono riportati buoni risultati in molti casi, ad esempio da H. Chéron e L. Bouchacourt che tratarono più di 100 pazienti con tumori all'utero [112].

A quel tempo, lo studio delle applicazioni della radiazione era molto attiva, investigando varie possibilità. Come curiosità, vale la pena menzionare che Dominici e i suoi collaboratori studiarono cosa succedeva ad un cavallo dopo una iniezione intravenosa di sali di radio, analizzando in particolare il tempo richiesto per la totale eliminazione della radiazione e soppesando le possibilità terapeutiche di questa procedura [113].

Negli Stati Uniti, R. Abbe fu uno dei medici più attivi nella terapia del radio. Trattò differenti tipi di tumori con successo [114] e condusse vari studi radiobiologici di grande impatto [115]. Molti altri sviluppi avvennero in altri paesi e un resoconto può essere trovato in [102]. Nel 1915 la terapia era già diventata una tecnica matura.

La Prima Guerra Mondiale portò una pausa ma non impedì all'attività di arrivare alle sue conclusioni. Lo sviluppo continuò a crescere nonostante le difficoltà associate alla produzione del radio che, come abbiamo visto sopra, era la maggiore difficoltà anche nella teleterapia. Questo svantaggio fu in parte risolto usando radon al posto di radio, anche se il fatto che questo sia un gas complicava alcune delle tecniche, e anche il *mesothorium* un nome comune per i vari isotopi

in ginecologia, one of the fields in which radiotherapy has achieved the greatest successes since its first applications. In 1902 she published a paper in which X-ray tubes designed to permit their adaptation for intracavitary therapy of cervix, uterus and other gynecological diseases were described [107] and, in 1904, a book by her appeared in which she discussed about the physiologic and therapeutic capabilities of solar, ultraviolet and gamma radiation [108].

Other relevant physician in this story was H. Dominici, who designed tubes and applicators for endocavitary and interstitial applications. His approach was to build his tubes with gold or silver walls in order to increase the filtration, thus conforming a highly penetrating radiation [109]. Dominici's tubes became a standard in France [110] as well as in other countries [111] and good results were reported in many cases as, for example, by H. Chéron and L. Bouchacourt who treated more than 100 patients with cancers of uterus [112].

At that time, the investigation of the applications of the radiation was very active, looking at many different possibilities. Just as a curiosity, it is worth mentioning that Dominici and his collaborators studied what happened when a horse was given an intravenous injection of a radium salt, analyzing in particular the time required for complete elimination of the radiation and pondering the therapeutic possibilities of this procedure [113].

In U.S.A., R. Abbe was one of the most active physicians in radium therapy. He treated different tumors with some success [114] and carried out various radiobiological investigations of great impact [115]. Many other developments took place in different countries and a good account of the main events can be found in [102]. By 1915, therapy had become a mature technique.

World War I led to a standstill but did not prevent activity from picking up again at its conclusion. Its development continued growing despite the difficulties associated with radium production which, as we have seen above, was a major handicap also in teletherapy. This drawback was in part solved by using radon instead of radium, though the fact that this is a gas complicated some of the techniques, and also *mesothorium*, a name common to various isotopes in

della catena del torio [102]. Per avere un'idea di questa attività, nel 1933 la maggioranza degli ospedali negli Stati Uniti trattavano pazienti con brachiterapia [116]. In Francia, Regaud era molto attivo con diverse strategie per un certo numero di malattie [110, 117]. Anche in Austria, Inghilterra e Germania si perseguivano studi clinici [102].

Dopo la Seconda Guerra Mondiale, le applicazioni della brachiterapia declinarono. I medici diventarono sempre più coscienti dei pericoli associati a queste pratiche nel modo in cui erano usate, applicando le sorgenti radioattive a mano con alti livelli di esposizione personale. Gli effetti collaterali furono immediatamente identificati e la popolarità della brachiterapia si ridusse fino a quando diventò una tecnica di nicchia. Lo straordinario sviluppo della teleterapia presentato sopra fu essenziale in questo declino.

Questo importante inconveniente fu risolto con l' **afterloading**. È una tecnica in cui applicatori inerti sono inseriti nella posizione richiesta e i semi o aghi sono caricati successivamente. Questo permette una migliore pianificazione, evitando interventi affrettati, fatto di essenziale per l'allenamento dei nuovi praticanti, e riducendo al minimo l'irraggiamento a tutto il personale coinvolto nella procedura terapeutica. È interessante notare che la prima di queste applicazioni avvenne molto presto. Ad esempio, nel 1903, Strebel introdusse sorgenti di radio in punte di trapano inserite in precedenza [31]. Nel 1904, Wickham e Degrais fecero implantazioni intratumorali usando penne d'oca [34]. Nel 1906, anche Abbe utilizzò tecniche primitive di afterloading in alcuni trattamenti [114].

Tuttavia, in questi casi, l'idea era più quella di semplificare la procedura o di evitare la rottura dell'applicatore che quella di ridurre l'irraggiamento alle persone. Non fu che negli anni '50 che la sicurezza delle radiazioni fu considerata seriamente nella brachiterapia. Nel 1953, A. Henschke e i suoi collaboratori usarono una carica di semi di ^{198}Au in fili di acciaio inossidabile che erano stati implantati in precedenza [118]. Apparentemente, un chirurgo che aveva iniziato una operazione per rimuovere un tumore al collo non riuscì a completare la resezione del tessuto tumorale. Henschke indicò al chirurgo di implantare i

the radioactive chain of the thorium [102]. Just to give an idea of this activity, by 1933 most of the hospitals in U.S.A. treated patients with brachytherapy [116]. In France, Regaud was very active with different strategies for a number of diseases [110, 117]. Also in Austria, England and Germany clinical studies were followed [102].

After World War II, however, brachytherapy applications declined. Physicians became more and more aware of the dangers associated with practicing this technique in the way they carried it out, applying the radioactive sources by hand and with a high level of personal exposure. Side effects were observed almost immediately and the popularity of brachytherapy reduced until it became a virtually residual technique. The extraordinary development of teletherapy, discussed above, also played a key role in this trend.

This important drawback was solved by means of the **afterloading**. This is a technique in which inert applicators are previously inserted in the required positions and the radioactive seeds or needles are after loaded into them. This allowed for better planning, avoiding rushed interventions, something fundamental for the training of new practitioners, and reducing to a minimum the irradiation of all personnel involved in the therapeutic procedure. Interestingly, the first such applications occurred very early on. For example, in 1903, Strebel introduced radium sources in trepan needles previously inserted [31]. In 1904, Wickham and Degrais carried out intratumoral implantations by using goose quills [34]. And in 1906, Abbe also used a primitive manual afterloading technique in some treatments [114].

However, in these cases the idea was more to facilitate the procedure or to avoid breakage of the applicators than to reduce personal irradiation. It was not until the 1950s that radiation safety was taken seriously in brachytherapy. In 1953, A. Henschke and collaborators used afterloaded ^{198}Au seeds into stainless steel wires that had been previously implanted [118]. Apparently, a surgeon who had begun an operation to remove a neck cancer was unable to complete the resection of the tumor tissue. Henschke indicated the surgeon to implant the wires in the diseased areas and to keep one of their ends outside

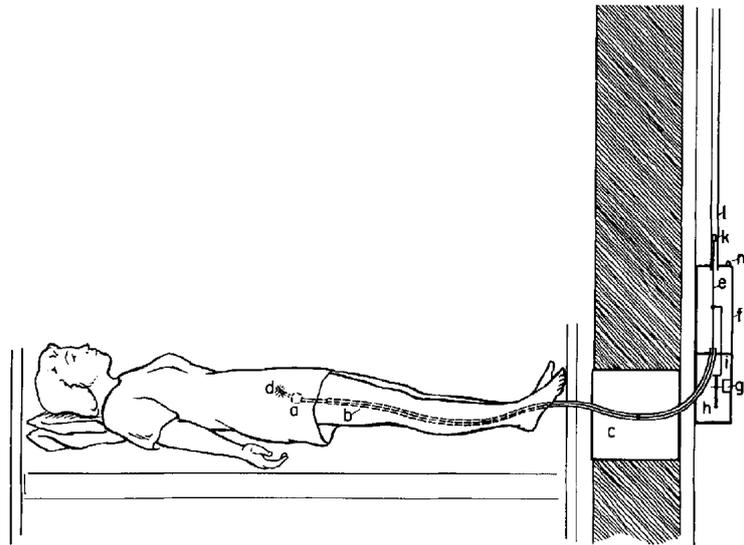


Fig. 1. Remote afterloader with cycling sources. *a*, uterine applicator; *b*, plastic tubes; *c*, lead safe; *d*, "cycling" radioisotope sources; *e*, pushwires; *f*, control box; *g*, motor; *h*, cams; *i*, levers; *k*, mechanical source position indicator; *l*, transparent tube; *m*, treatment indicator light.

Figura 6: Schema del sistema di afterloading usato da Henschke, Hilaris and Mahan. Figura presa dalla Ref. [123]
 Scheme of the afterloading system employed by Henschke, Hilaris and Mahan. Picture taken from Ref. [123].

fili nelle aree malate e di mantenere uno dei loro capi fuori dalla ferita suturata. In seguito, furono inseriti nei fili dei nastri contenenti l'isotopo [119]. Molto presto, al posto dei fili furono utilizzati tubi di nylon che permettevano percorsi flessibili, e furono considerati anche altri isotopi come ^{192}Ir or ^{60}Co [120, 121].

L'ampia applicazione della tecnica di afterloading fu perfettamente implementata dall'uso di questi due radionuclidi, che erano meno cari del radio e del radon. Le possibilità aperte erano estremamente attraenti perché questi nuclidi hanno maggiori attività specifiche, mentre gli spettri dei loro raggi gamma mostravano energie inferiori, quindi con maggiore sicurezza per il paziente e per il personale. L'avvento dei reattori e dei ciclotroni, menzionato sopra, diede un'accelerazione alla produzione sistematica di questi nuovi isotopi, portando un *revival* della brachiterapia. Ma la svolta definitiva per questo tipo di trattamento arrivò con la tecnica di afterloading remoto, in cui la procedura fu controllata da una distanza abbastanza grande da eliminare gli effetti della radiazione sui medici e il personale coinvolto nel trattamento del paziente. La prima applicazione con questa nuova procedura fu effettuata nel 1962 al Radiumhemmet, in Stoccolma [122], e presto furono usati semi di

the sutured wound. Afterwards, ribbons containing the isotope were inserted into the wires [119]. Nylon tubes that permitted flexible paths, more appropriate in some situations, were soon used instead of the wires and the other isotopes such as ^{192}Ir or ^{60}Co were also considered [120, 121].

Wide application of afterloading technique was perfectly complemented by the use of these new radionuclides, which were cheaper than radium and radon. The possibilities they opened were extremely appealing because they had higher specific activities, while their gamma-ray spectra showed lower energies, thus implying a better patient and personnel safety. The advent of experimental reactors and cyclotrons, above mentioned, gave a boost to the systematic production of these new isotopes, leading to the revival of brachytherapy. But the definitive breakthrough for this type of treatment came with the remote afterloading technique, in which the procedure was controlled from a distance large enough to almost completely eliminate the effects of radiation on the physicians and staff involved in patient treatments. The first applications with this new procedure were carried out in 1962 at the Radiumhemmet, in Stockholm [122], and soon seeds of ^{137}Cs , ^{192}Ir and ^{60}Co were used.

^{137}Cs , ^{192}Ir e ^{60}Co .

Nel 1964, Henschke e suoi collaboratori usarono un singolo seme con alta attività, situato in diverse posizioni per riprodurre un trattamento multi-seme [123, 124]. Portarono avanti applicazioni a breve termine con notevoli vantaggi:

"Poiché l'esposizione della radiazione non è più un problema è possibile usare per poche ore delle sorgenti molto forti per fare dei trattamenti intracavitari, che fin ad ora duravano giorni. Questo non solo aumenta il *comfort* del paziente ma potrebbe rendere possibile trattare molti di loro come non ospedalizzati. ... Sulla base della nostra esperienza limitata con questi brevi tempi di trattamento negli ultimi tre anni, noi pensiamo che potrebbero essere usati con impunità se la dose totale è divisa in più frazioni." [123].

La brachiterapia con alti tassi di dose frazionata non fu completamente accettata con la stessa confidenza dagli altri medici e furono sviluppati molti studi per verificare diversi aspetti rilevanti. Tra questi devono essere menzionati i lavori fatti dai terapisti della brachiterapia al London Charing Cross Hospital usando il cosiddetto Cathetron, un dispositivo per *afterloading* remoto con sorgenti di alti tassi di dosi di ^{60}Co , che ha reso possibile ridurre il tempo richiesto per irraggiamento di un fattore 100 rispetto alle procedure che usano vecchie sorgenti di radio, con risultati molto migliori in termini di risposta dei pazienti e complicazioni [125, 126, 127, 128].

La brachiterapia riuscì finalmente a decollare e svilupparsi significativamente fino ad oggi [129].

Dove siamo?

Come descritto nelle sezioni precedenti, l'evoluzione della radioterapia nelle sue differenti possibilità è stata enorme nei suoi circa 130 anni di esistenza. Alcuni autori, ad esempio Mould [130], pensano che il periodo 1900-1940 contenga i maggiori cambiamenti e progressi della storia della radioterapia. Tuttavia non possiamo dimenticare

In 1964, Henschke and collaborators used a single high-activity seed, situated at different positions to reproduce a multi-seed treatment [123, 124]. They also carried out short-time applications with notable advantages:

"Since radiation exposure is no longer a problem, it is possible to use very strong sources and to give intracavitary treatments, which up till now often took days, in a matter of hours. This would not only greatly add to the patient's comfort but would also make it possible to treat many of them as out-patients. ... On the basis of our limited experience with such short treatment times in the last three years, we feel that they may be used with impunity if the total dose is divided into more fractions." [123].

Fractionated high-dose rate brachytherapy was not fully accepted with the same confidence by other physicians and many studies were developed to check the different relevant aspects. Among them it is worth mentioning the works developed by the brachytherapists at the London Charing Cross Hospital using the so-called Cathetron, a device for high-dose rate, remote *afterloading* of ^{60}Co sources, which made it possible to reduce the time required for irradiation by a factor 100 with respect to the procedures that used old radium sources, with much better results in terms of patient response and complications [125, 126, 127, 128].

Brachytherapy was finally able to take off and develop significantly until today [129].

Where do we are?

As described in the previous sections, the evolution of radiotherapy in its different possibilities has been extraordinary in its barely 130 years of existence. Some authors think (see, for example, the work of Mould [130]) that the period 1900-1940 involved the greatest changes and advances in the history of radiotherapy. However, one can-

gli sviluppi fatti da quella data in poi. Alcuni di questi sono stati già menzionati: trattamenti con fasci con energie del MeV, come quelli prodotti dai LINAC moderni, che hanno aperto la possibilità dell'uso combinato di fotoni ed elettroni, e l'uso di differenti radioisotopi nei nuovi, e migliori, sistemi di afterloading remoto.

Altri progressi che ora sono di *routine* meritano di essere, alla fine, messi in evidenza dato il loro impatto nel migliorare i risultati della radioterapia. Tra questi menzioniamo la pianificazione computerizzata del trattamento, una procedura in cui aree come, *imaging*, informatica, ingegneria fisica e medicina cooperano. Si simulano le forme del fascio e l'anatomia del paziente è modellata in 3D per calcolare la distribuzione della dose nel bersaglio tumorale e nei tessuti attorno, adattando l'irraggiamento alle richieste imposte dai medici per massimizzare il controllo del tumore, cercando di ridurre il più possibile le complicazioni ai tessuti sani. A questo scopo, è stato fornito un grande vantaggio dalla cosiddetta radioterapia conforme, in cui i campi di irraggiamento possono essere adattati alle forme del tumore con l'aiuto di diversi sistemi di collimatori, come ganasce *standard*, blocchi di piombo adattati, collimatori multistrato, ecc. Tecniche di *imaging*, come la tomografia computerizzata di singolo fotone, rivestono un ruolo cruciale in queste procedure e la crescita delle capacità di calcolo ha permesso lo sviluppo di nuove procedure come la radioterapia con intensità modulata, in cui il profilo e la forma dei campi di radiazione sono dinamicamente controllati durante l'irraggiamento, o la radioterapia ad immagine controllata in cui l'informazione fornita dagli apparati di *portal imaging* (normalmente posizionati dietro il paziente, sotto il lettino), migliorata nelle nuove versioni digitali, è usata per calibrare finemente il trattamento durante l'applicazione. In ultimo, l'avvento di nuove tecniche per il trattamento delle immagini, insieme con buone modellizzazioni del movimento degli organi, ha permesso di sviluppare nuove tecniche, ad esempio la radioterapia confinata, in cui è minimizzato l'impatto dei movimenti fisiologici del paziente (il respiro è il più ovvio) nei trattamenti [101]. In aggiunta, i moderni sistemi di pianificazione del trattamento incorporano si-

not forget the developments made from that date onwards. Some of them have been mentioned above: treatments with beams with an energy of MeV, as those produced in the modern clinical LINACs, which have opened the possibility of the combined use of photons and electrons, and the use of different radioisotopes in improved remote afterloading systems.

Other advances that are now commonplace deserve to be, at the very least, highlighted, given their impact on improving the results of radiotherapy. Among them we mention here the computerized treatment planning, a procedure in which areas such of imaging, computer science, engineering, physics and medicine cooperate. Beam shapes are simulated and the patient anatomy is modeled in 3D in order to generate the dose distributions in the tumor targets and surrounding tissues, fitting the actual irradiation to the requirements imposed by the physicians in order to maximize tumor control, trying to reduce normal tissue complications at maximum. In this task, a great advantage has been provided by the so-called conformal radiotherapy, in which the irradiation fields can be fitted to the tumor shapes with the help of different collimator systems, such as standard jaws, customized lead blocks, multileaf collimators, etc. Imaging techniques, as single-photon computer tomography, play a crucial role in these procedures and the increasing in the computer capabilities has permitted the development of new procedures such as the intensity modulated radiotherapy, in which the shape and profile of the radiation fields are controlled dynamically during the irradiation, or the image guided radiotherapy, in which the information provided by the *portal imaging* devices (usually situated behind the patient, below the bed), improved in their new digital versions, is employed to fine-tune treatment on the fly. Finally, the advent of new techniques for rapid image handling, together with good models of organ movement, has permitted to develop new techniques, such as, e. g. gated radiotherapy, in which the impact of the physiological patient movements (breathing is the obvious one) in the accuracy of the delivered treatments is minimized [101]. In addition, modern treatment planning systems incorporate Monte Carlo simulation of the radiation transport and particle

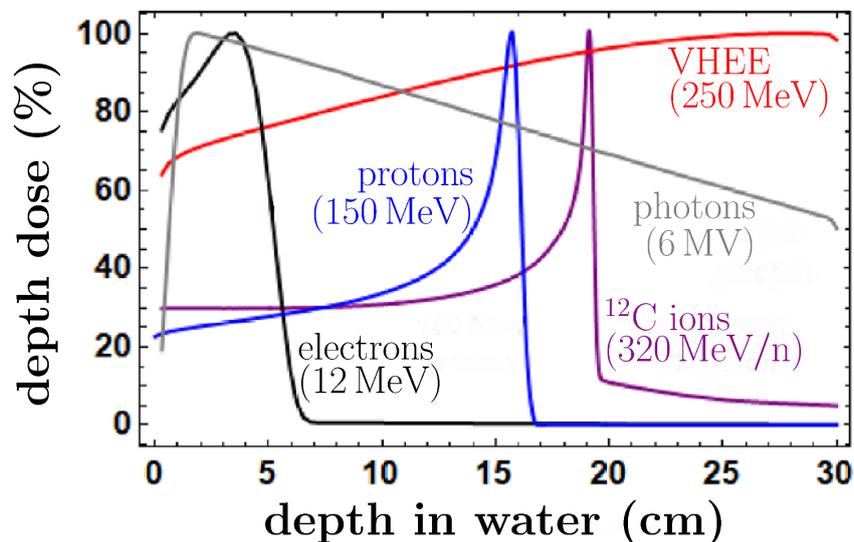


Figura 7: Profili della profondità della dose per diversi tipi di fascio. Si possono osservare le caratteristiche del picco di Bragg nel caso dei fasci di protoni o di ioni. VHEE significa elettroni di altissima energia. Adattato dalla Ref. [137].

Depth dose profiles for various beam types. It can be observed the characteristic Bragg peak occurring in the case of proton and ion beams. VHEE stands for very high energy electrons. Adapted from Ref. [137].

mulazioni Monte Carlo del trasporto della radiazione e dell'interazione delle particelle con la materia, aumentando notevolmente l'accuratezza del loro risultato [131].

Nella radioterapia esterna, il principale progresso è legato agli acceleratori clinici di protoni. In anni recenti il loro uso si è diffuso nel mondo e oggi ci sono 98 centri già operativi e più di 60 in costruzione o pianificati. Fino al 2020, circa 250 mila pazienti sono stati trattati con protoni. La caratteristica attraente dei fasci di protoni è che il profilo della profondità della dose, è dominato dal picco di Bragg, indica che la maggior parte della dose è rilasciata ad una profondità ben definita, mentre la dose rilasciata prima di questa profondità è molto bassa e dopo è trascurabile, in contrasto con i fasci convenzionali di elettroni e fotoni. Questa è una caratteristica condivisa con tutte le particelle cariche più pesanti e sono stati sviluppati acceleratori clinici con ioni di carbonio. I 12 centri operativi hanno trattato circa 50 mila pazienti fino ad ora [132] (si veda l'articolo di M. Dosanjh, M. Necchi, A. Degiovanni, E. Benedetto in questo numero **Ithaca**).

La radioterapia FLASH è una procedura in cui la radiazione è impartita ai pazienti in una singola frazione con un altissimo tasso di dose, normalmente maggiore di 40 Gy/s. I trattamenti sono quindi 400 volte più veloci di quelli della

interazione con la materia, notevolmente aumentando l'accuratezza dei loro risultati [131].

In external radiotherapy, the main advantage is linked to proton clinical accelerators. In recent years their use has spread all around the world and today there are already 98 installations in operation and 60 more under construction or in project. Until 2020, around 250000 patients have been treated with protons. The appealing feature of the proton beams is that their depth dose profile, dominated by the Bragg peak, indicates that most of the dose is absorbed at a fairly well-defined depth, while the absorbed dose before this depth is very low and after is negligible, in contrast to conventional electron and photon clinical beams. This is a characteristic shared by any heavy charged particle and also C-ion clinical accelerators have been developed. The 12 operating facilities have treated almost 50000 patients until now [132].

FLASH radiotherapy is a procedure in which radiation is imparted to patients in a single fraction with an ultra-high dose-rate, usually larger than 40 Gy/s. The treatments are therefore about 400 times faster than those of conventional ra-

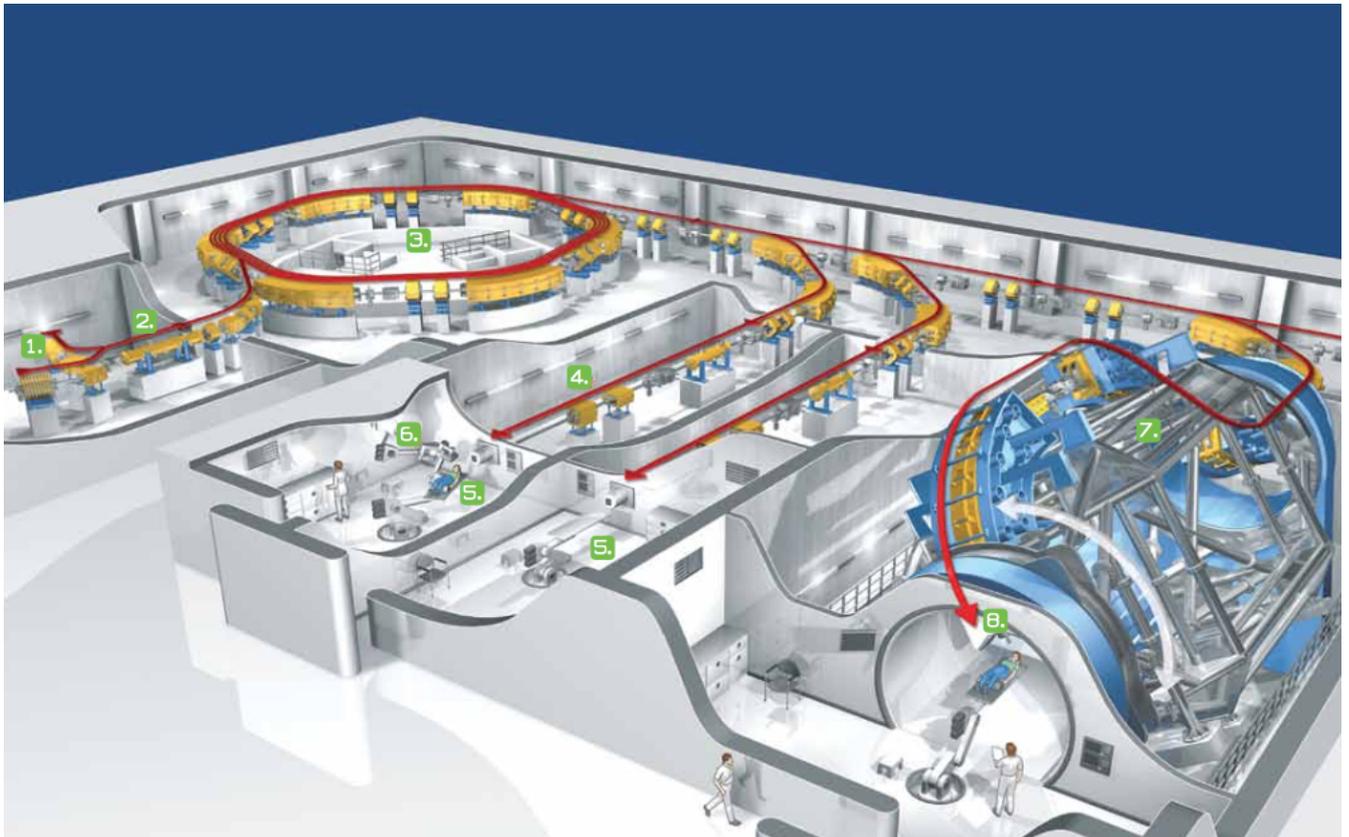


Figura 8: Struttura del complesso di terapia ionica di Heidelberg (HIT). 1-Sorgente d ioni. 2- Acceleratore a due stadi. 3-Sincrotrone. 4-Linee verso le stanze per il trattamento. 6-Controllo della posizione del paziente. 7-Gantry. 8-Stanza del Gantry per il trattamento. Figura tratta da <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de>. Layout of the Heidelberg Ion Therapy (HIT) facility. 1-Ion sources. 2-Two-stage linear accelerator. 3-Synchrotron. 4-Lines towards treatment room. 5-Treatment rooms with fixed incidence. 6- Patient position control. 7-Gantry. 8-Gantry treatment room. Picture taken from <https://www.klinikum.uni-heidelberg.de>.

normale radioterapia. Per avere un'idea, il primo trattamento FLASH registrato fatto su un paziente, affetto da un linfoma cutaneo, prese solo 90 ms. Nonostante questo, ci fu un effetto antitumorale rapido e duraturo e, in aggiunta, solo minori effetti collaterali (epitelite ed edema) apparirono nei tessuti soffici attorno al tumore [133]. La possibilità di usare questa tecnica fu suggerita per primi nel 1959 da D.L. Dewey e J.W. Boag che irraggiarono una coltura di batteri [134], e nel 1967 da C.D. Town, che studiò la sopravvivenza di cellule di mammiferi soggette a questa alte dosi [135]. Dal 2014 l'interesse per la radioterapia FLASH è aumentato notevolmente e sono state portate avanti applicazioni che usano raggi X ed elettroni ad alta energia (sopra i 200 MeV) [137]. Sembra che FLASH sia una delle principali tecniche del futuro (si veda l'articolo di M. G. Bisogni e F. Di Martino in questo numero **Ithaca**).

dioterapy. To give an idea, the first reported FLASH treatment of a patient, affected by cutaneous lymphoma, took just 90 ms. Despite this, there was a rapid and long-lasting antitumor effect and, in addition, only minor side effects (epithelitis and edema) occurred in the soft tissues surrounding the tumor [133]. The possibilities of this technique were first suggested in 1959 by D.L. Dewey and J.W. Boag, who irradiated a bacteria culture [134], and in 1967 by C.D. Town, who studied the survival of mammalian cells subjected to these high dose rates [135]. Since 2014 the interest in the FLASH radiotherapy has increased markedly and applications using X-rays, electrons and protons have been carried out [136]. Particularly interesting are also the therapies with very high energy electrons (above 200 MeV) [137]. FLASH appears to be one of the main techniques in the future.

I meccanismi biologici capaci di spiegare il comportamento osservato nei trattamenti FLASH sono molto complicati e sembra siano legati al consumo di ossigeno nelle cellule [134, 136]. Ad ogni modo, questo è un altro esempio di come, nella radioterapia, sia necessaria la cooperazione con una disciplina fondamentale, la radiobiologia, la cui importanza, come discusso sopra, era già stata evidenziata nei primi anni del 1900. In questo senso è importante notare il ruolo rilevante della radiobiologia nell'implementazione di nuove strategie basate sulla modifica degli schemi usuali. Una di queste strategie è l'iperfrazionamento, in cui la dose per frazione è ridotta di circa il 40%, la dose totale aumentata di circa il 10-15% e il trattamento globale è mantenuto in 6-7 settimane, quindi imponendo un trattamento di due o più frazioni per giorno, separate dal tempo necessario perché le cellule dei tessuti sani si rigenerino. Ci sono buone ragioni per aspettarsi un guadagno nel controllo del tumore utilizzando questo schema che iniziò ad essere utilizzato negli anni '70 [138, 139]. Da quella data si è considerata nella pratica clinica il cosiddetto frazionamento accelerato. In questa strategia, la durata del trattamento è ridotta ripetendo due irraggiamenti in certi giorni, o irraggiando più giorni alla settimana (ad esempio anche il sabato). In questo modo i tumori con crescita rapida sono trattati meglio [139, 140].

Il frazionamento può essere considerato non solo in modalità temporali del trattamento ma anche nelle caratteristiche spaziali dei fasci usati. La terapia con radiazione spazialmente frazionata non è del tutto nuova. Introdotta nel 1909 da H. Kohler [141], ricevette un'accelerazione negli anni '30 con lo sviluppo della tecnica GRID, in cui il fascio passa attraverso un collimatore che consiste di diversi fori perforati in un blocco di metallo (ad esempio piombo di circa 10 cm di spessore), risultando in un insieme di fasci fini che permettono un irraggiamento eterogeneo con alte dosi del tumore riducendo gli effetti sui tessuti attorno [142]. L'ottimizzazione della geometria del GRID è cruciale per ottenere buoni risultati terapeutici. Simulazioni Monte Carlo hanno stabilito che il diametro ottimale dei fori è circa 1 cm e che questi devono essere spazati per circa 2 cm [143]. Ulteriori sviluppi di questa procedura hanno portato ad una grande riduzione

Biological mechanisms able to explain the behavior observed in FLASH treatments are very complex and seem to be linked to local consumption of oxygen [134, 136]. In any case, this is another example of how necessary is the cooperation in radiotherapy of a fundamental discipline, the radiobiology, whose relevance in the early 1900s has already been discussed above. In this sense it is important noting the relevant role of radiobiology in the implementation of new treatment strategies based on the alteration of the usual schemes. One of these strategies is hyperfractionation, in which the dose per fraction is reduced by about 40%, the total dose is increased by 10-15% and the overall treatment time is maintained in 6-7 weeks, thus imposing two or more fractions per day, separated the time required to achieve the repair of normal tissue cells. There are good reasons to expect a gain in the tumor control by using such a scheme that began to be employed in the 1970s [138, 139]. Since the same date, the so-called accelerated fractionation has also been considered in clinical practice. In this strategy, the duration of treatment is reduced by repeating two irradiations on certain days or by irradiating more days per week (e.g., including Saturdays). In this way rapid growing tumors can be better treated [139, 140].

Fractionation can be taken into account not only in the temporal features of the treatments but also in the spatial characteristics of the beams used. The spatially fractionated radiation therapy is, however, not new. Introduced in 1909 by H. Kohler [141], it was common in the 1930s and got a big boost with the development of the GRID technique, in which the beam passes through a collimator consisting of several holes drilled in a metal block (e.g., of lead, about 10 cm thick), resulting in a set of narrow pencil beams that permit a high dose heterogeneous irradiation of the tumor, reducing the effects on the surrounding normal tissues [142]. GRID geometry optimization is crucial to obtain good therapeutic results. Monte Carlo simulations has permitted to establish that optimal hole diameters should be around 1 cm and the holes should be spaced about 2 cm apart [143]. Further development of this procedure has led to a large

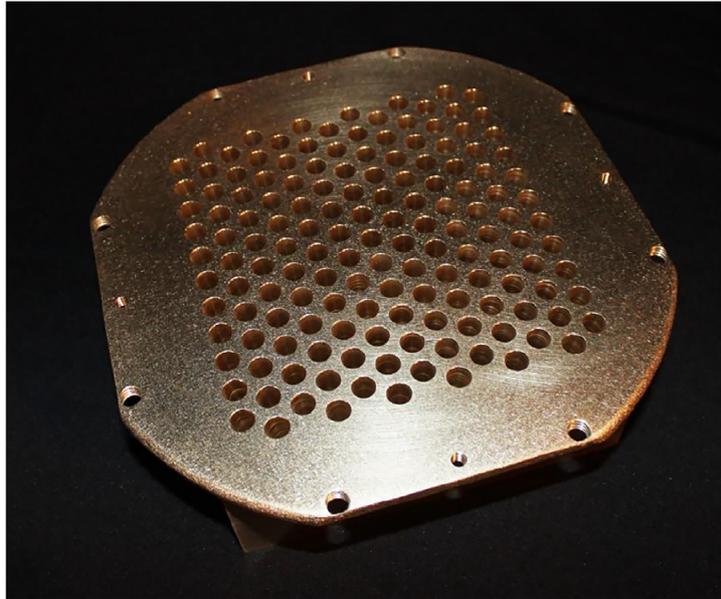


Fig. 1. Clinical GRID block commercially available from decimal, LLC, photo provided by decimal, LLC.

Figura 9: Un tipico collimatore GRID. Figura tratta dalla Ref.[142].
A typical GRID collimator. Picture taken from Ref. [142].

delle dimensioni dei fori facendo nascere tecniche radioterapiche di mini e micro fasci. Questi ultimi implicano fasci di raggi X con energie tipiche fino a 600 keV di alcune decine di micron, distanziati poche centinaia di micron e sistemati in una matrice di collimazione. Grazie alla ridotta divergenza del fascio ottenuta in questo caso, si possono erogare alte dosi terapeutiche in volumi microscopici del tumore bersagliato con grandi tassi di dose, salvaguardando i tessuti sani. Uno dei primi centri in cui questa tecnica è stata messa in pratica è la European Synchrotron Radiation Facility in Grenoble [144]. Nel caso della tecnica dei mini fasci, l'ampiezza del fascio è dell'ordine di diverse centinaia di micron e i picchi del fascio sono separati da una distanza doppia rispetto a questa ampiezza. Inizialmente furono usati intensi fasci di raggi X (normalmente prodotti da un sincrotrone) ma si è esplorata anche l'applicazione con irraggiatori convenzionali di raggi X o LINAC [145]. Si sono studiati anche mini fasci con protoni e ioni carbonio; le corrispondenti strategie terapeutiche combinano i vantaggi associati con il tipo di particelle, in particolare quelli legati ai profili di dose menzionati sopra, con una notevole riduzione nell'impatto della radiazione sui tessuti sani in confronto con

reduction in the size of the holes, giving rise to the so-called microbeam and minibeam radiotherapy techniques. The former involves X-ray beams, with typical energies up to 600 keV, of a few tenths of microns, spaced a few hundred microns apart and organized in a collimated array. Thanks to the reduced beam divergence obtained in this case, high therapeutic doses can be delivered in microscopic tumor target volumes at very high dose rates, sparing surrounding normal tissues. One of the first facilities where this technique has been put into practice is the European Synchrotron Radiation Facility in Grenoble [144]. In the case of the minibeam technique, the beam width is of the order of several hundred microns and the peaks of the beam are separated by a distance of twice the width. Intense X-rays beams (usually produced in a synchrotron) were initially used but the application of the technique with conventional X-ray radiators or LINAC has been also investigated [145]. Proton and carbon ion minibeam have been also investigated; the corresponding therapeutic strategies combine the advantages associated with the type of particles, in particular the aforementioned dose profile characteristics, with a notable reduction in the radiation impact on the surrounding normal

la normale radioterapia [142, 146].

Ogni procedura radioterapica può essere affetta da effetti collaterali che possono essere particolarmente severi in alcuni pazienti. Questo richiede l'analisi delle circostanze particolari di questi pazienti e l'adattamento dei dettagli alle loro specifiche caratteristiche. La porta per terapie individualizzate di radiazioni ionizzanti è aperta da qualche anno ed è l'obiettivo di ogni sviluppo nel campo della radioterapia. La cooperazione tra specialisti di campi differenti sta diventando sempre più essenziale.

tissues with respect to conventional hadrotherapy [142, 146].

Any radiotherapy procedure can be affected by side effects that may be particularly severe in some patients. This requires analyzing the particular circumstances of these patients and adapting the details of the treatment to their specific characteristics. The door to the individualization of ionizing radiation treatments has been open for some years now and is in the focus of any development in the field of radiotherapy. The cooperation of specialists from different fields is becoming increasingly essential.



- [1] E. H. Grubbé: *Priority in the therapeutic use of X-rays*, Radiology 21 (1933) 156.
- [2] H. D. Kogelnik: *Inauguration of radiotherapy as a new scientific speciality by Leopold Freund 100 years ago*, Radiother. Oncol. 42 (1997) 203.
- [3] K. Leszczynski, S. Boyko: *On the controversies surrounding the origins of radiation therapy*, Radiother. Oncol. 42 (1997) 213.
- [4] R. F. Mould: *Emil Herman Grubbé (1875-1960) with special reference to priority for X-ray cancer therapy*, NOWOTWORY J. Oncol. 68 (2018) 286.
- [5] P. Frame: *The Legend of Émil H. Grubbé*. In: *Tales from the Atomic Age. ORAU Museum of Radiation and Radioactivity* <https://www.ornl.gov/health-physics-museum/articles/legend-of-emil-h-grubbe.html>. Accessed: 24th September 2021.
- [6] W. C. Roentgen: *Über eine neue Art von Strahlen (Vorläufige Mittheilung)*, Aus den Sitzungsberichten der Würzburger Physik.-medic. Gesellschaft. Würzburg (1895) 137.
- [7] V. Despeignes: *Observation concernant un cas de cancer de l'estomac traité par les rayons Roentgen*, Lyon Med. 82 (1896) 428.
- [8] H. Gocht: *Therapeutische Verwendung der Röntgenstrahlen*, Forts. & Geb. Röntgenstr. 1 1897/98) 14.
- [9] F. H. Williams: *The Roentgen rays in medicine and surgery as an aid in diagnosis and as a therapeutic agent*, Macmillan, New York (1901).
- [10] L. Freund: *Ein mit Roentgen-Strahlen behandelter Fall von Naevus pigmentosus piliferus*, Wien. Med. Wsch. 47 (1897) 428; *ibid.* 47 (1897) 856.
- [11] F.H. Williams: *Treatment of certain forms of cancer by the X-rays*, J. Am. Med. Assoc. 37 (1901) 688.
- [12] F. Lennmalm, ed. *Förhandlingar vid Svenska Lakare-Sällskapets Sammankomster år 1899*, Isaac Marcus, Stockholm (1900) 205.
- [13] E. Schiff: *The therapeutics of the Roentgen rays*, Rebman, London (1901).
- [14] L. Freund: *Grundriss der gesamten Radiotherapie für praktische Ärzte* Urban und Schwarzenberg, Berlin (1903); and its English edition: *Elements of general radio-therapy for practitioners*, Rebman, New York (1904).
- [15] W.A. Pusey, E.W. Caldwell: *The practical applications of the Röntgen rays in therapeutics and diagnosis*, (2nd ed.). Saunders, Philadelphia (1904).
- [16] J. Belot: *Traité de radiothérapie*, G. Steinheil, Paris (1904); ; and its English edition: *Radiotherapy in skin disease*, Rebman, New York (1905).
- [17] F. Roulier: *Action des rayons X sur les glandes génitales*, Librairie des Facultés A. Michalon, Paris (1906).
- [18] M.K. Kassabian: *Roentgen rays and electro-therapeutics*, J.B. Lippincott Co., Philadelphia (1907).
- [19] J. Aspinwall: *Practical points in the use of X-ray and high-frequency currents*, Rebman, New York (1909).
- [20] H. Becquerel: *Émission des radiations nouvelles par l'uranium métallique*, Comptes Rendus Acad. Sci. 122 (1896) 1086.
- [21] P. Curie, M. Curie: *Sur une substance nouvelle radioactive, contenu dans la pechblende*, Comptes Rendus Acad. Sci. 127 (1898) 175.
- [22] P. Curie, M. Curie, M.G. Bémont: *Sur une nouvelle substance fortement radio-active, contenue dans la pechblende*, Comptes Rendus Acad. Sci. 127 (1898) 1215.

- [23] M. Curie, *La radiologie et la guerre*, Librairie Félix Alcan, Paris (1921).
- [24] T. C. Gilchrist: *A case of dermatitis due to the X-rays* Bull. Johns Hopkins Hosp. 8 (1897) 17.
- [25] N. S. Scott: *X-ray injuries*, Amer. X-ray J. 1 (1897) 57.
- [26] F. Walkoff: *Unsichtbare, photographisch wirksame Strahlen* Photographische Rundsch. 14 (1900) 189.
- [27] F.O. Giesel: *Ueber radioactive Stoffe* Ber. Dtsch. Chemischen Ges. 33 (1900) 3569.
- [28] H. Danlos, P. Bloch: *Note sur le traitement du lupus érythémateux par des applications du radium*, Ann. Dermatol. Syphilog. 2 (1901) 986.
- [29] F. H. Williams. *A comparison between the medical uses of the X-rays and the rays from the salts of radium* Boston Med. Surg. J. 150 (1904) 206.
- [30] F. H. Williams: *Early treatment of some superficial cancers, especially epitheliomas, by pure radium bromid rather than operation or X-rays* J. Am. Med. Assoc. 51 (1908) 894.
- [31] H. Strebel: *Vorschlaege zur Radium Therapie*, Dtsch. Med. Z. 24 (1903) 1145.
- [32] S. W. Goldberg, E. S. London: *Zur Frage der Beziehungen zwischen Becquerelstrahlen und Hautaffectionen*, Dermatologische Zeit. 10 (1903) 457.
- [33] C. Baskerville. *Radium and radio-active substances. Their application especially to medicine* Williams, Brown & Earle, Philadelphia (1905).
- [34] L. Wickham, P. Degrais: *Radiumthérapie*, Bailliére, Paris (1909); its English edition: *Radiumtherapy*, Cassell, London (1910); its German edition: *Radiumtherapie*, Verlag von Julius Springer, Berlin (1910).
- [35] D. Turner: *Radium, its physics and therapeutics*, Bailliére Tindall, London (1911).
- [36] N. S. Finzi: *Radium therapeutics*, Oxford University Press, London (1913).
- [37] W. S. Newcomet: *Radium and radiotherapy*, Lea and Febiger, Philadelphia (1914).
- [38] G. Holzknacht: *Das Chromoradiometer*, D' Électrol. Radiol. Méd. 2 (1902) 377.
- [39] R. Kienböck: *Über Dosimeter und das quantimetrische Verfahren* Fortschr. Geb. Röntgenstr. 9 (1905) 276.
- [40] M.A. Chorzempa: *Ionizing radiation and its chemical effects: A historical study of chemical dosimetry (1902-1962)*, Ph. D. Thesis. Oregon State University (1971).
- [41] P. Villard: *The radiosclerometer*, Arch. Élect. Méd. Bordeaux 14 (1908) 692.
- [42] J. Belot: *The principal factors in radiotherapy and radiumtherapy*, Arch. Roentgen Ray 11 (1906) 36.
- [43] C. E. S. Phillips: *The standardisation of radiations*, Am. Q. J. Roentgenol. 1 (1907) 1.
- [44] B. Krönig, W. Friedrich: *Physikalische und biologische Grundlagen der Strahlentherapie*, Urban & Schwarzenberg, Berlin (1918).
- [45] H. Behnken. *Die Eichung von Dosismessern in der Physikalische-Technischen Reichsanstalt*, Fortsch. Geb. Röntgenstr. 31 (1924) 479.
- [46] I. Solomon: *Über die Wahl einer quantimetrischen, Einheit*. Strahlenther. 20 (1925) 642.
- [47] A. Béclère: *On international standardisation of measures in röntgentherapy*, Brit. J. Radiol. (Röntgen Society Section) 23 (1927) 66.
- [48] R. F. Mould: *A century of X-rays and radioactivity in medicine*, Institute of Physics Publ., London (1995).
- [49] J. P. Camilleri, J. Coursaget: *Pionniers de la radiothérapie*, EDP Sciences, Les Ulis (2005).
- [50] J. Muir: *Radio-active substances and their therapeutic uses and applications*, Radiology 5 (1925) 53.
- [51] G. Schwarz: *Dauerbestrahlung mit täglichen kleinen Dosen*, Münchener Med. Wochenschr. 61 (1914) 1733.
- [52] J. A. Del Regato: *Fractionation: A panoramic view*, J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 19 (1990) 1329.
- [53] L. Seitz, H. Wintz: *Unsere Methode der Röntgen-Tiefentherapie und ihre Erfolge*, Urban and Schwartzberg, Berlin (1920).
- [54] G. Perthes: *Über die Behandlung des Karzinoms mit Röntgenstrahlen und über den Einfluss der Röntgenstrahlen auf die Zellteilung*, Miünchener Med. Wochenschr. 51 (1904) 282.
- [55] L. B. Kingery: *Saturation in Roentgen therapy: its estimation and maintenance*, Arch. Derm. Syph. (Berlin) 1 (1920) 423.
- [56] G. E. Phaler: *The saturation method in Roentgentherapy, as applied to deep-seated malignant disease*, Br. J. Radiol. 31 (1926) 45-58.
- [57] C. Regaud: *Influence de la durée de l'irradiation sur les effets déterminés dans le testicule par le radium*, Comp. Rend. Soc. Biol. 86 (1922) 787.
- [58] H. D. Thames: *Early fractionation methods and the origins of the NSD concept*, Acta Oncol. 27 (1988) 89.

- [59] H. Coutard: *Roentgentherapy of epitheliomas of the tonsillar region, hypopharynx, and larynx from 1920 to 1926*, Am. J. Roentgenol. & Rad. Therapy 28 (1932) 313; *ibid.* 343.
- [60] L. Freund: *40 Jahre Röntgentherapie*, Wien. Klin. Wochenschr. 50 (1937) 147.
- [61] L. Freund: *Grundriss der gesamten Radiotherapie für praktische Ärzte*, Urban & Schwarzenberg, Wien (1903).
- [62] R. Kienböck: *Über die Einwirkung des Röntgen-Lichtes auf die Haut*, Wien. Klin. Wochenschr. 13 (1900) 1153.
- [63] R. Paterson: *The radical x-ray treatment of the carcinomata*, Br. J. Radiol. 9 (1936) 671.
- [64] R. Paterson: *The treatment of malignant disease by radium and X-rays being a practice of radiotherapy*, Williams & Wilkins Co., Baltimore (1949).
- [65] R. Paterson: *Studies in optimum dosage: The Mackenzie Davidson memorial lecture* Br. J. Radiol. 15 (1952) 505.
- [66] J. Bergonié, L. Tribondeau: *Interprétation de quelques résultats de la radiothérapie et essai de fixation d'une technique rationnelle*, Comptes Rendus Acad. Sci. 143 (1906) 983.
- [67] N. Foray: *100 years of individual radiosensitivity: How we have forgotten the evidence*, Radiology 264 (2012) 627.
- [68] J. Ewing: *Early experiences in radiation therapy*, Am. J. Roentgenol 31 (1934) 153.
- [69] K. S. Davis: *The history of radium*, Radiology 2 (1924) 334.
- [70] R. F. Robison: *The race for megavoltage X-rays versus telegamma*, Act. Oncol. 34 (1995) 1055.
- [71] E. Lysholm: *Apparatus for the production of a narrow beam of X-rays in treatment by radium at a distance*, Acta Radiol. 2 (1923) 516.
- [72] D. Quick and J. D. Richmond: *Preliminary experience with a 50 Gram converging beam radium unit* Am. J. Roentgenol., Rad. Therapy & Nuclear Med. 74 (1955) 635.
- [73] J. A. Del Regato: *Radiological oncologists: The unfolding of a medical specialty* Radiology Centennial. Preston, Virginia (1993).
- [74] H. E. Johns, L. M. Bates, E. R. Epp, D. V. Cormack and S. O. Fedoruk: *1000-Curie Cobalt-60 units for radiation therapy*, Nature 168 (1951) 1035.
- [75] L. G. Grimmett, H. D. Kerman, M. Brucer, G. H. Fletcher and J. E. Richardson: *Design and construction of a Multicurie Cobalt Teletherapy unit: a preliminary report*, Radiology 59 (1952) 19.
- [76] D. T. Green, R. F. Ferrington: *1000-Curie cobalt units for radiation therapy. III. Design of a Cobalt 60 beam therapy unit*, Br. J. Radiol. 25 (1952) 309.
- [77] P. F. Dahl: *From nuclear transmutation to nuclear fission, 1932-1939*, Institute of Physics Publ., Bristol (2002).
- [78] F. Joliot, I. Curie: *Artificial production of a new kind of radio-element*, Nature 133 (1934) 201.
- [79] E. Fermi: *Radioactivity induced by neutron bombardment*, Nature 133 (1934) 757.
- [80] J. Rotblat: *Induced Radioactivity of Nickel and Cobalt*, Nature 136 (1935) 515.
- [81] M.B. Sampson, L.N. Ridenour, W. Bleakney: *The isotopes of cobalt and their radioactivity*, Phys. Rev. 50 (1936) 382.
- [82] L. G. Grimmett, *A five-gramme radium unit, with pneumatic transference of radium*, Br. J. Radiol. 10 (1937) 105.
- [83] J. Van Dyk, J. J. Battista, P. R. Almond: *A retrospective of Cobalt-60 radiation therapy: "The atom bomb that saves lives"*, Med. Phys. Int. J., History of Med. Phys. 4 (2020) 327.
- [84] M. D. Schulz: *The supervoltage story*, Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med. 124 (1974) 541.
- [85] J. R. Cunningham, C. L. Ash, H. E. Johns: *A double headed Cobalt 60 teletherapy unit.*, Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med. 92 (1964) 202.
- [86] J. R. Cunningham, D. J. Wright: *A simple facility for whole body irradiation* Radiology 78 (1962) 941.
- [87] S. Takahashi: *Conformation Radiotherapy: Rotation Techniques as Applied to Radiography and Radiotherapy*. Acta Radiol. Suppl. 242 (1965) 1.
- [88] B. Larsson, L. Leksell, B. Rexed, P. Sourander, W. Mair and B. Anderson: *The high-energy proton beam as a neurosurgical tool*, Nature (1958) 182. 1222.
- [89] R. Phillips, G. S. Innes: *Physical Measurements in high voltage X-ray therapy*, Br. J. Radiol. 11 (1938) 498.
- [90] J. L. Dobbie: *Beam direction in X-ray therapy*, Br. J. Radiol. 12 (1939) 121.
- [91] F. Ellis, H. Miller: *The Use of Wedge Filters in Deep X-ray Therapy*, Br. J. Radiol. 17 (1944) 90.
- [92] A. E. Chester, W. J. Meredith, *The design of filters to produce flat X-ray isodose curves at a given depth*, Br. J. Radiol. 18 (1945) 382.
- [93] E. L. Ginzton, C. S. Nunan: *History of microwave electron linear accelerators for radiotherapy* Int. J. Rad. Onc. Biol. Phys. 11 (1985) 205.
- [94] W. W. Hansen: *A type of electrical resonator*, J. Appl. Phys. 9 (1938) 654.

- [95] R. H. Varian, S. F. Varian: *A high frequency oscillator and amplifier*, J. Appl. Phys. 10 (1939) 321.
- [96] H. A. H. Boot, J. T. Randall: *Historical notes on the cavity magnetron*, IEEE Trans. Elec. Dev. 23 (1976) 724.
- [97] D. K. Bewley: *The 8 MeV linear accelerator at the MRC Cyclotron Unit, Hammersmith Hospital, London*, Br. J. Radiol. 58 (1985) 213.
- [98] C. A. P. Wood: *Technical and early results of treatment of carcinoma of larynx and pharynx by supervoltage radiation*, Br. J. Radiol. 32 (1959) 661.
- [99] E. L. Ginzton, K. B. Mallory, H. S. Kaplan: *The Stanford medical linear accelerator. I. Design and development*, Stanford Med. Bull. 15 (1957) 123.
- [100] H. S. Kaplan, M. A. Bagshaw: *The Stanford medical linear accelerator. III. Application to clinical problems of radiation therapy*, Stanford Med. Bull. 15 (1957) 141.
- [101] S. Balter, J. M. Balter: *Anniversary Paper: A sampling of novel technologies and the role of medical physicists in radiation oncology*, Med. Phys. 35 (2008) 564.
- [102] J. Dutreix, M. Tubiana, B. Pierquin: *The hazy dawn of brachytherapy*, Radiother. Oncol. 49 (1998) 223.
- [103] G. Forssell: *La lutte sociale contre le cancer*, J. Radiologie 15 (1931) 621.
- [104] L. Wickham: *Quelques notes sur l'emploi du radium en thérapeutique*, Ann. Dermatol. Syphil. 7 (1906) 817.
- [105] A. G. Bell, Z. T. Sowers: *Radium and cancer*, Nature 68 (1903) 320.
- [106] M. A. Cleaves: *Radium: With a preliminary note on radium rays in the treatment of cancer*, Med. Records 64 (1903) 601.
- [107] M. A. Cleaves: *An apparatus for localizing the X-ray to the cavities of the body*, J. Adv. Ther. 20 (1902) 564.
- [108] M. A. Cleaves: *Light energy; its physics, physiological action and therapeutic applications*, Rebman Co., New York (1904).
- [109] H. Dominici: *Du traitement des tumeurs malignes par le rayonnement ultra-pénétrant du radium*, Bull. Ass. Fr. Etude Cancer 1 (1908) 124.
- [110] C. Regaud, R. Ferroux: *Constitution rationnelle des tubes-éléments de radium adaptés aux exigences nouvelles de la radiumthérapie*, J. Radiol. 4 (1920) 193.
- [111] E. H. Quimby: *Fifty years of radium*, Am. J. Roentgenol. 60 (1948) 723.
- [112] H. Chéron, L. Bouchacourt: *De l'association de la radiumthérapie à la radiothérapie dans le traitement des fibromes utérins*, Bull. Soc. Obstet. Gynecol. Paris 1 (1912) 741.
- [113] H. Dominici, G. Petit, A. Jaboin: *Sur la radioactivité persistante de l'organisme résultant de l'injection intra-veineuse d'un sel de radium insoluble et sur ses applications*, Comptes Rendus Acad. Sci. 150 (1910) 726.
- [114] R. Abbe: *Radium's contribution to surgery*, JAMA 33 (1910) 97.
- [115] J. N. Aronowitz, Robert Abbe: *Early American brachytherapist*, Brachyther. 11 (2012) 421.
- [116] R. R. Sayers: *Radium in medical use in the United States*, Radiol. 20 (1933) 305.
- [117] C. Regaud: *Traitement des cancers par radiumpuncture*, Paris Méd. 6 (1920) 118.
- [118] U. K. Henschke, A. G. James, W. G. Myers: *Radiogold seeds for cancer therapy*, Nucleonics 11 (1953) 46.
- [119] J. N. Aronowitz: *Afterloading: The technique that rescued brachytherapy*, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 92 (2015) 479.
- [120] D. M. Sklaroff: *Treatment of malignant tumors by the interstitial implantation of radioactive iridium (Ir-192)*, J. Albert Einstein Med. Cent. (Phila.) 4 (1956) 147.
- [121] U. K. Henschke: *A technique for permanent implantation of radioisotopes*, Radiology 68 (1957) 256.
- [122] R. Walstam: *Remotely-controlled afterloading radiotherapy apparatus. (A preliminary report)*, Phys. Med. Biol. 7 (1962) 225.
- [123] U. K. Henschke, B. S. Hilaris, G. D. Mahan: *Remote afterloading with intracavitary applicators*, Radiology 83 (1964) 44.
- [124] U. K. Henschke, B. S. Hilaris, G. D. Mahan: *Remote afterloading for intracavitary radiation therapy*, Prog. Clin. Cancer. 10 (1965) 127.
- [125] D. O'Connell, et al. *A new remotely controlled unit for the treatment of uterine carcinoma*, Lancet 2 (1965) 570.
- [126] D. O'Connell, C. A. Joslin, N. Howard, N. W. Ramsey, W. E. Liversage: *The treatment of uterine carcinoma using the Cathetron Part I. Technique*. Br. J. Radiol. 40 (1967) 882.
- [127] W. E. Liversage, P. Martin-Smith, N. W. Ramsey: *The treatment of uterine carcinoma using the Cathetron. Part II. Physical measurements* Br. J. Radiol. 40 (1967) 887.
- [128] C. A. Joslin, D. O'Connell, N. Howard: *The treatment of uterine carcinoma using the Cathetron. Part III. Clinical considerations and preliminary reports on treatment results* Br. J. Radiol. 40 (1967) 895.
- [129] P. M. Devlin, R. A. Cormack, C. L. Holloway, A. J. Stewart, eds.: *Brachytherapy: applications and techniques*, Demos Medical Publ., New York (2016).

- [130] R.F. Mould: *Invited review: The early years of radiotherapy with emphasis on X-ray and radium apparatus* Br. J. Radiol. 68 (1995) 567.
- [131] L. Brualla, M. Rodriguez, A.M. Lallena: *Monte Carlo systems used for treatment planning and dose verification* Strahlenther. Onkol. 193 (2017) 243.
- [132] Particle Therapy Co-Operative Group. <https://www.ptcog.ch/index.php/patient-statistics>.
- [133] J. Bourhis, et al.: *Treatment of a first patient with FLASH-radiotherapy*, Radiother. Oncol. 139 (2019) 18.
- [134] D. L. Dewey, J. W. Boag: *Modification of the oxygen effect when bacteria are given large pulses of radiation*, Nature 183 (1959) 1450.
- [135] C. D. Town: *Effect of high dose-rates on survival of mammalian cells* Nature 215 (1967) 847.
- [136] B. Lin, et al.: *FLASH radiotherapy: History and future*, Front. Oncol. 11 (2021) 644400.
- [137] L. Whitmore, et al.: *Focused VHEE (very high energy electron) beams and dose delivery for radiotherapy applications*, Sci. Rep. 11 (2021) 14013.
- [138] J.T. Parsons: *Hyperfractionation for head and neck cancer*, Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 14 (1988) 649.
- [139] H.D. Thames: *On the origin of dose fractionation regimens in radiotherapy*, Sem. Radiat. Oncol. 2 (1992) 3.
- [140] L.J. Peters, K. K. Ang, H. D. Thames: *Accelerated fractionation in the radiation treatment of head and neck cancer*, Acta Oncol. 27 (1988) 185.
- [141] H. Kohler: *Zur roentiefentherapie mit massendosen*, MMW Fortschr. Med. 56 (1909) 2314.
- [142] W. Yan, et al. *Spatially fractionated radiation therapy: History, present and the future*, Clin. Translat. Radiat. Oncol. 20 (2020) 30.
- [143] S. Gholami, et al.: *Is grid therapy useful for all tumors and every grid block design?* J. Appl. Clin. Med. Phys. 17 (2016) 206.
- [144] L. Eling, et al.: *Ultra high dose rate Synchrotron Microbeam Radiation Therapy. Preclinical evidence in view of a clinical transfer*, Radiother. Oncol. 139 (2019) 56.
- [145] Y. Prezado, et al.: *Transfer of Minibeam Radiation Therapy into a cost-effective equipment for radiobiological studies: a proof of concept*, Sci. Rep. 7 (2017) 17295.
- [146] F.A. Dilmanian, et al.: *Charged particle therapy with minisegmented beams*, Front. Oncol. 5 (2015) 269.



Marta Anguiano: è professoressa associata di Fisica Atomica, Molecolare e Nucleare presso l'Università di Granada (Spagna). Le sue principali linee di ricerca sono legate a la fisica nucleare teorica, in particolare lo studio della struttura nucleare, e fisica medica, specialmente nel campo della simulazione Monte Carlo del trasporto delle radiazioni.

Antonio M. Lallena: è professore ordinario di Fisica Atomica, Molecolare e Nucleare presso l'Università di Granada (Spagna) e si interessa di vari argomenti di fisica nucleare teorica (scattering nucleare di sonde elettrodeboli, struttura nucleare) e fisica medica (simulazione Monte Carlo simulazione del trasporto di radiazioni, immagine radiologica, dosimetria Monte Carlo in tele e brachiterapia).

Marta Anguiano: is associate professor of Atomic, Molecular and Nuclear Physics at the University of Granada (Spain). Her main lines of research are related to theoretical nuclear physics, in particular the study of nuclear structure, and medical physics, especially in the field of Monte Carlo simulation of radiation transport.

Antonio M. Lallena: is full professor in Atomic, Molecular and Nuclear Physics at the University of Granada (Spain) and he is interested in various topics in theoretical nuclear physics (nuclear scattering of electroweak probes, nuclear structure) and medical physics (Monte Carlo simulation of radiation transport, radiological image, tele and brachytherapy Monte Carlo dosimetry).

Le moderne tecniche di radioterapia

Maria Giuseppina Bisogni

*Dipartimento di Fisica "E. Fermi", Università di Pisa
Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, Sez. di Pisa, Pisa, Italia
Centro Pisano FLASH Radiotherapy CPFR, Pisa, Italia*

Fabio Di Martino

*Azienda Ospedaliero-Universitaria, Pisana, AOUP,
Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, Sez. di Pisa, Pisa, Italia
Centro Pisano FLASH Radiotherapy CPFR, Pisa, Italia*

Introduzione

Il cancro figura tra le principali cause di malattia e di morte a livello mondiale, con circa 19.3 milioni di nuovi casi all'anno e più di 10 milioni di morti collegabili alla malattia tumorale [1]. Sol tanto in Italia vengono diagnosticati ogni giorno quasi 1.000 nuovi casi di cancro. Si stima che nel nostro Paese vi siano nel corso dell'anno circa 377 mila nuove diagnosi di tumore, circa 195 mila fra gli uomini e 182 mila fra le donne. Lo affermano i dati dell'Associazione italiana registri tumori (AIRTUM) relativi al 2020 [2].

Sebbene l'incidenza del cancro sia in costante aumento, negli ultimi anni sono complessivamente migliorate le percentuali di guarigione: il 63% delle donne e il 57% degli uomini è vivo a cinque anni dalla diagnosi. Ciò si deve ad una massiccia adesione da parte della popolazione alle campagne di *screening*, che aiutano ad individuare la malattia ad uno stadio precoce, e alla maggiore efficacia delle terapie.

I medici hanno a disposizione diverse armi per combattere il cancro e tra le più potenti vi è la radioterapia ovvero il trattamento dei tumori per mezzo delle radiazioni ionizzanti (Per una visione storica dello sviluppo della radioterapia si veda l'articolo di M. Anguiano e A. M. Lallena

in questo numero di **Ithaca**).

Il trattamento dei tumori può essere locale, quando la lesione da trattare è particolarmente circoscritta, loco-regionale, quando ad esempio vi è un'infiltrazione del sistema linfatico adiacente, e sistemico, quanto il tumore si è diffuso dando origine a metastasi a distanza. La radioterapia (con l'eccezione della radioterapia metabolica), insieme alla chirurgia, costituisce un approccio terapeutico che ha l'obiettivo di controllare il tumore a livello locale e/o loco-regionale, mentre chemioterapia, ormonoterapia e terapia biologica agiscono in modo sistemico.

Circa il 60% dei pazienti affetti da tumore ha indicazione per un trattamento con radiazioni ionizzanti nel corso della malattia. Nei pazienti affetti da tumore suscettibili di guarigione definitiva, essa è determinata prevalentemente dalla chirurgia (60%), quindi dalla radioterapia (30%) e infine dalla terapia medica (10%).

Le radiazioni sono dirette contro la massa tumorale e danneggiano il DNA della cellula in fase di replicazione. La terapia è efficace sulle cellule cancerose che in questo modo non riescono più a proliferare.

Sebbene la radioterapia sia effettuata con sempre maggiore precisione, la radiazione diretta verso il tumore attraversa anche tessuti sani si-

tuati adiacenti alla zona malata. Gli sforzi della ricerca nel campo e i miglioramenti introdotti nella tecnologia sono pertanto tesi ad aumentare l'efficacia delle radiazioni nell'eradicare il tumore preservando il più possibile i tessuti sani circostanti.

Basi fisiche e biologiche della radioterapia

Le radiazioni ionizzanti sono quelle radiazioni che possiedono energia sufficiente per determinare la ionizzazione degli atomi con cui esse interagiscono. Nei tessuti biologici gli atomi ionizzati possono dar luogo a fenomeni fisici o chimici che influiscono sui processi biologici e i cui effetti vanno dalla modificazione cellulare fino alla morte delle cellule e alla produzione di effetti macroscopici (si vedano gli articoli di G. Co' e A. Del Guerra in questo numero di **Ithaca**).

Le radiazioni solitamente impiegate in radioterapia convenzionale con fasci esterni sono costituite da elettroni e fotoni prodotti da acceleratori lineari medicali (LINAC). L'intervallo di energia è di alcuni MeV per le sorgenti di elettroni mentre può arrivare fino a 15 MeV per sorgenti di fotoni. Nella terapia con particelle cariche pesanti, la radiazione ionizzante è costituita principalmente da protoni, accelerati mediante ciclotroni ad energie fino a 250 MeV, e da ioni carbonio (ed in via sperimentale anche particelle α), accelerati mediante sincrotroni fino ad energie di circa 400 MeV/u.

In questo intervallo di energie le radiazioni sono in grado di penetrare i tessuti umani per decine di cm permettendo di trattare tumori situati in profondità ma anche di provocare danni ai tessuti sani attraversati dal fascio terapeutico per raggiungere le zone da trattare.

Gli eventi successivi all'irradiazione sono classificati in fasi caratterizzate da una diversa durata temporale. Nella fase fisica le radiazioni interagiscono con gli atomi che compongono i tessuti provocando processi di ionizzazione ed eccitazione con conseguente trasferimento di energia al mezzo. Questa fase ha luogo entro 10^{-6} secondi dall'irraggiamento. Nella fase chimica, che ha luogo entro 10^{-3} secondi dall'irraggiamento, gli atomi ionizzati o eccitati danno luogo a

reazioni chimiche con altri componenti cellulari che portano alla rottura dei legami e alla formazione di radicali liberi. Nella fase biologica, che può avere durata da secondi a minuti, il trasferimento di energia dalle radiazioni alla cellula modifica l'equilibrio energetico e produce alterazioni strutturali e funzionali a carico di diverse parti della cellula, in particolare del DNA. Infine, gli effetti delle radiazioni possono manifestarsi a livello clinico con diverse caratteristiche ed impatto sul tumore ma anche provocare tossicità ai tessuti sani e complicazioni a lungo termine.

Una delle più importanti quantità fisiche che riguarda la radioterapia è la dose di radiazione [3]. Essa viene prescritta dai medici nel trattamento dei tumori, dagli esperti di radioprotezione per stabilire i limiti dei lavoratori, e dai radiobiologi per eseguire studi di irraggiamento sulle cellule. La dose D è definita come:

$$D = \lim_{\Delta m \rightarrow 0} \frac{\Delta E}{\Delta m} \quad (1)$$

che rappresenta l'energia ceduta dalla radiazione ad una quantità infinitesima di massa. La dose si misura in Gy dove $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$.

Realisticamente parlando, il deposito di energia avviene in un volume discreto di materia per cui il concetto di dose è meglio rappresentato come una media di eventi di deposito di energia in un volume finito. Ad esempio, una dose al corpo intero di 4 Gy ha il 50% di probabilità di uccidere una persona adulta in 60 giorni. D'altra parte, pazienti trattati con radioterapia ricevono dosi superiori a 40 Gy sul tumore, ma in questo caso il deposito di energia è localizzato entro un volume limitato.

La dose viene rilasciata al mezzo tramite le interazioni [4] delle particelle cariche. Le particelle neutre, come fotoni e neutroni (di questi ultimi, scarsamente impiegati in terapia, non parleremo), attraversano il mezzo indisturbate fintantoché non avviene un urto elastico o anelastico. Nelle interazioni anelastiche, l'energia viene trasferita alle particelle cariche sotto forma di energia cinetica. Le particelle cariche liberate dalla radiazione primaria neutra dissipano la loro energia nel mezzo circostante mettendo in moto altre particelle cariche o producendo radiazione neutra (*Bremmstrahlung* = radiazione di frenamento).

La radiazione carica, detta anche radiazione direttamente ionizzante, interagisce principalmente con gli elettroni del mezzo producendo fenomeni di eccitazione e ionizzazione. Nelle eccitazioni l'energia ceduta è inferiore a quella necessaria per espellere un elettrone dall'atomo (dell'ordine di 10 eV per gli elettroni di valenza). L'atomo passa così dallo stato fondamentale ad uno stato eccitato per salto di orbitale di uno o più elettroni. Nelle ionizzazioni l'energia ceduta dalla radiazione nell'interazione supera quella di legame dell'elettrone che viene quindi espulso dall'atomo. Si creano così un elettrone libero e uno ione positivo.

La radiazione principalmente utilizzata in radioterapia è costituita da raggi X che interagiscono con il mezzo tramite numerosi fenomeni, tra i quali i più importanti sono l'assorbimento fotoelettrico, l'effetto Compton e la produzione di coppie elettrone-positrone. Nell'assorbimento fotoelettrico il fotone interagisce con un elettrone atomico, generalmente appartenente ad un orbitale interno, e viene completamente assorbito con conseguente espulsione dell'elettrone dall'atomo.

Questo effetto è preponderante nei tessuti umani per energie della radiazione fino a qualche decina di keV. Al di sopra di tale energia, l'interazione dominante è l'effetto Compton, in cui il fotone interagisce con un elettrone degli orbitali esterni. I prodotti della reazione sono un elettrone ed un fotone secondario, che si propaga in direzione diversa da quella del fotone primario. L'elettrone ed il fotone secondario possono a loro volta interagire con la materia fino ad esaurire tutta la loro energia. Al di sopra di 10 MeV, l'interazione dominante nei tessuti è dovuta al fenomeno di creazione di coppie elettrone-positrone in cui un fotone scompare per dare origine alle due particelle. L'interazione può avvenire solo in presenza di un nucleo e al di sopra di una energia di soglia pari a 1.022 MeV (cioè a due masse elettroniche m_e secondo la nota relazione di Einstein per cui $E = m_e c^2$). L'energia del fotone primario oltre la soglia è distribuita in ugual misura tra le due particelle sotto forma di energia cinetica. L'elettrone interagisce tramite interazioni di eccitazione/ionizzazione e produzione di radiazione di frenamento. Il positrone, una volta dissipata tutta la propria energia nel

mezzo, annichila con un elettrone atomico producendo una coppia di raggi gamma di 0.511 MeV ciascuno e diretti in verso opposto.

La cessione di energia al mezzo non avviene in modo omogeneo ma dipende dalla natura e dall'energia della radiazione ionizzante, oltre che dalle caratteristiche del mezzo biologico attraversato. Il trasferimento di energia lineare o LET (*Linear Energy Transfer*) esprime l'energia trasferita per unità di percorso e solitamente viene espresso in keV/ μm per sottolineare la natura microscopica degli eventi di interazione radiazione-materia. Un valore elevato del LET è indice di elevata densità di ionizzazione ed è quindi correlato con la probabilità di danneggiare maggiormente un sito biologico. In base ai valori di tale grandezza è possibile distinguere radiazioni a basso LET, quali fotoni ed elettroni, ed ad alto LET, quali protoni, neutroni e ioni.

L'efficacia biologica relativa o RBE (*Relative Biological Effectiveness*) è una grandezza correlata con il LET in quanto esprime l'entità dell'effetto biologico di un dato tipo di radiazione a parità di dose fisica. In altre parole, radiazioni con uguale LET, pur rilasciando la stessa dose al tessuto, non producono gli stessi effetti biologici. La RBE è definita come:

$$\text{RBE} = \frac{D_X}{D_T} \quad , \quad (2)$$

dove D_X è la dose dovuta ad una radiazione di riferimento (per convenzione si utilizzano raggi X da 250 keV) necessaria a produrre un dato effetto biologico in un tessuto; D_T è la dose dovuta ad una radiazione di test T necessaria a produrre lo stesso effetto nello stesso tessuto. La RBE di radiazioni ad alto LET è sensibilmente maggiore di quella corrispondente a radiazioni a basso LET.

Nella materia biologica la radiazione ionizzante provoca danni alle macromolecole organiche tramite ionizzazione di un atomo della macromolecola oppure ad opera dei radicali liberi prodotti dalla radiolisi dell'acqua. I radicali liberi sono atomi neutri o molecole con un elettrone spaiato, particolarmente instabili e quindi molto reattivi dal punto di vista chimico. La capacità di viaggiare attraverso la cellula consente di trasportare energia e quindi causare danni anche a grandi distanze rispetto al punto di origine. In presenza

di ossigeno i radicali liberi possono combinarsi e liberare perossido di idrogeno, tossico per la cellula. L'ossigeno aumenta quindi l'effetto dovuto ai radicali liberi e quindi la radiosensibilità dei tessuti. Viceversa, tessuti scarsamente irrorati risultano maggiormente resistenti alle radiazioni ionizzanti, come alcuni tipi di tumore che si classificano come radioresistenti. Nella fase chimica si possono avere alterazioni o perdita delle basi del DNA e rotture di uno o entrambi i suoi filamenti. Il danno, potenzialmente letale, può essere riparabile dai sistemi enzimatici oppure in caso contrario può portare alla morte della cellula (danno letale). Essa può avvenire sia per un danno isolato (letale) sia a causa del cumulo di danni detti subletali, cioè non letali se avvengono singolarmente ma, se realizzati in sedi vicine, potenzialmente letali.

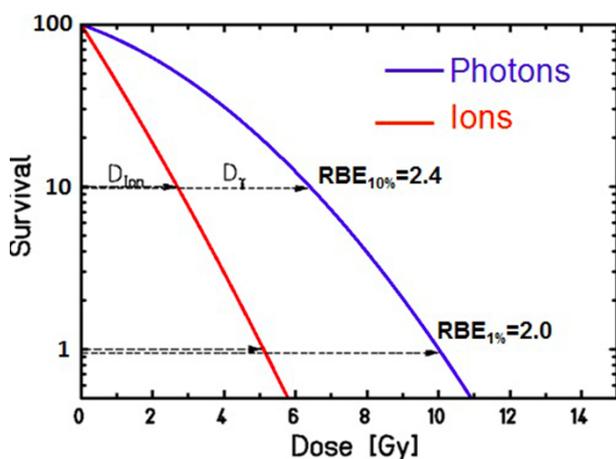


Figura 1: Curve di sopravvivenza clonogenica cellulare in seguito ad irraggiamento con ioni (curva rossa) e con fotoni (curva blu) [6].

La relazione tra la dose di radiazione ed effetto letale è di solito rappresentata tramite le curve di **sopravvivenza clonogenica** (capacità di riprodursi in modo indefinito) cellulare, in cui si riporta la frazione di cellule sopravvissute (in scala logaritmica) che sopravvivono alla dose impartita da una radiazione data in funzione della dose stessa. Le curve di sopravvivenza si ottengono irraggiando campioni cellulari e vengono descritte solitamente con un modello matematico detto lineare-quadratico [5]. In questo modello si ipotizza che la morte cellulare possa avvenire sia per danno letale, sia per danni subletali avvenuti in un tempo sufficientemente ravvicinato da non permettere la riparazione cellulare.

La curva di sopravvivenza è descritta quindi dalla funzione:

$$S(D) = e^{-(\alpha D + \beta D^2)} \quad (3)$$

In particolare, α rappresenta il rateo di danni dovuti, ad esempio, a rottura della doppia elica del DNA. È prevalente nelle linee cellulari con scarsa capacità di riparazione, con radiazioni ad alto LET e risente poco della suddivisione della dose in più sessioni (frazionamento). La componente β , invece, rappresenta il rateo di danni subletali. È prevalente nelle linee cellulari ad alta capacità di riproduzione e risente molto del frazionamento.

Nella Figura 1 è mostrato un esempio di curva di sopravvivenza clonogenica cellulare ottenuta in seguito ad irraggiamento con ioni (curva rossa) e con fotoni (curva blu) [6].

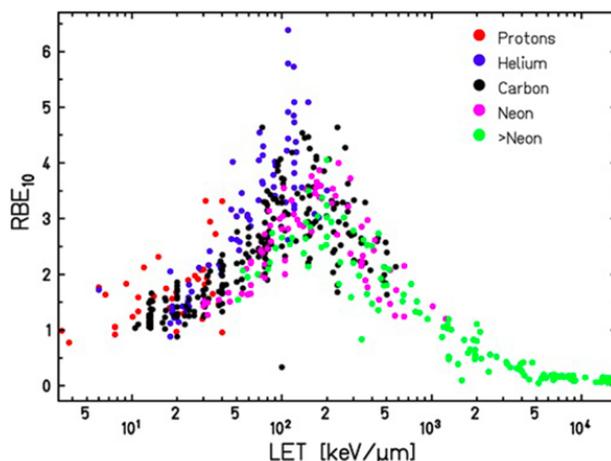


Figura 2: RBE al livello di sopravvivenza del 10 % in funzione del LET di diverse specie ioniche [7].

La gran parte delle linee cellulari esposte a radiazioni di basso LET, mostra una spalla iniziale (curva blu) che è indice dell'intervento di meccanismi di riparazione del danno da radiazione. L'ampiezza della spalla è un parametro di radiosensibilità ed è tanto più ampia quanto maggiore è la capacità di recupero del danno subletale da parte di una popolazione cellulare. Per esposizione a radiazioni di alto LET (curva rossa) la capacità di recupero del danno è assente e le curve assumono un andamento lineare. Come mostrato nell'esempio di Figura 1, affinché si abbia la stessa entità di danno biologico è necessario irraggiare il campione con valori diversi di dose assorbita a seconda del tipo di radiazione

utilizzata. Questi due tipi di radiazione (fotoni e ioni) hanno infatti RBE diversa e questa diversità è correlata al LET di ciascuna radiazione.

Nella Figura 2 si riportano i valori di RBE misurati al livello di sopravvivenza del 10% per alcune specie di ioni in funzione del LET [7]. La RBE aumenta con il LET fino ad un valore massimo oltre il quale decresce. Inoltre, è possibile osservare uno spostamento delle curve verso alti valori di LET al crescere della massa delle particelle.

Per tenere conto del tipo di radiazione utilizzata si introduce la grandezza **Dose Equivalente** [8]

$$D_{eq} = \sum_R w_R D(R) , \quad (4)$$

dove w_R indica un fattore di peso specifico per una data radiazione R e che dipende dalla sua RBE. La dose equivalente si misura in Sievert (Sv). A titolo di esempio, per fotoni ed elettroni w_R è uguale ad uno, per protoni raddoppia mentre per particelle α o ioni più pesanti è pari a 20.

La stessa dose equivalente in organi e tessuti diversi produce effetti diversi. Si introduce pertanto la grandezza **Dose Efficace**, ossia la dose equivalente pesata a seconda dell'impatto sul diverso organo o tessuto :

$$D_{eff} = \sum_T w_T \sum_R w_R D(R, T) , \quad (5)$$

dove la somma corre su tutti gli organi colpiti da una dose di radiazione D_{eq} e w_T è un fattore di peso dei diversi organi o tessuti relativamente alla loro sensibilità al danno da radiazione. Ad esempio, per il midollo osseo w_T è 0.12 in quanto tessuto molto radiosensibile, mentre per le ossa e la pelle è 0.01, valore che sta ad indicare minore suscettibilità al danno.

Principi della radioterapia

Il principio su cui si basa la radioterapia [9] è quello di somministrare, mediante l'utilizzo di radiazioni ionizzanti, in modo selettivo al bersaglio (tumore e sue eventuali infiltrazioni) una dose capace di provocare la morte clonogenica delle cellule tumorali, impedendone di conseguenza la proliferazione.

I limiti della radioterapia sono rappresentati dagli effetti collaterali causati dalla dose ricevuta

dagli organi sani. L'indice terapeutico di un trattamento radioterapico è definito come il rapporto tra la probabilità di controllo del tumore e quella di determinare un danno clinicamente rilevante ai tessuti sani.

Dal punto di vista radiobiologico, gli organi sono divisi in due categorie: quelli a **organizzazione seriale** e quelli a **organizzazione parallela**. I primi, per essere danneggiati in modo clinicamente rilevante, devono ricevere una dose molto alta anche in una frazione piccola del loro volume. Possono invece tollerare dosi medio-alte su ampi volumi. Sono quindi caratterizzati da una soglia in dose ma non da soglie sul volume da irradiare. I secondi invece non hanno problemi a tollerare alte dosi a piccole parti del loro volume ma non possono ricevere dosi anche medio-basse su ampi volumi. Sono quindi caratterizzati dal non avere soglie in dose ma, per ogni valore di dose, soglie in volume irradiato.

Organi seriali limitanti la radioterapia sono il midollo spinale, il nervo ottico, l'intestino e l'esofago, che si trovano spesso adiacenti a lesioni da trattare.

Organi paralleli limitanti la radioterapia sono i polmoni, il fegato, i reni e il cervello, sedi spesso di tumori primari e metastasi.

Le strategie adottate attualmente dalla radioterapia per massimizzare l'efficacia terapeutica, minimizzando gli effetti collaterali, sono sostanzialmente l'utilizzo del frazionamento del trattamento e l'utilizzo di tecniche di erogazione del fascio che permettono una sempre più spinta conformazione della distribuzione di dose (massima copertura del bersaglio e minima dose agli organi circostanti).

Il principio di funzionamento del frazionamento e i suoi schemi applicativi derivano dal modello radiobiologico lineare-quadratico presentato nel paragrafo precedente. La sopravvivenza di una popolazione cellulare irraggiata in modo frazionato dipende dai parametri con cui viene somministrata la dose (detti fattori dose-tempo) quali la dose totale ed il tempo globale di trattamento, la dose per frazione, il numero di frazioni e l'intervallo tra esse. I fattori dose-tempo sono cruciali per l'esito di un trattamento in quanto a parità di valori possono provocare diversi effetti biologici e clinici sui tessuti sani e neoplastici.

I principali fenomeni che si verificano con il frazionamento sono la differenza di riparazione del danno subletale, maggiore nei tessuti sani rispetto ai tumori; la redistribuzione delle cellule ciclanti la cui radiosensibilità è maggiore nella fase di meiosi e mitosi (fase M) e minima nella fase di crescita e duplicazione del DNA (fase S); la riossigenazione delle cellule ipossiche e il ripopolamento dei tessuti.

Il frazionamento *standard* prevede una dose di 2 Gy/giorno per 5 giorni settimanali. In caso di iperfrazionamento, si riduce la dose nella singola frazione somministrando più frazioni al giorno per una dose totale maggiore nel tempo, come per il trattamento dei melanomi. Nel caso di ipofrazionamento si aumenta la dose nella singola frazione, riducendo il tempo totale. Questa modalità è indicata nei trattamenti palliativi o di tumori a risposta lenta.

Purtroppo il frazionamento comporta disagi derivanti dall'allungare i tempi di trattamento quali maggior impiego di tempo macchina, maggior disagio per il paziente e infine maggior tempo dato alla malattia per continuare a proliferare.

La miglior conformazione possibile della distribuzione di dose è ottenuta in radioterapia utilizzando differenti tipi di radiazione (fotoni, elettroni, protoni e ioni più pesanti) con varie modalità:

- **Radioterapia a fasci esterni EBRT** (*External Beam RadioTherapy*) [9]: utilizza LINAC e rappresenta in assoluto la modalità più impiegata. Circa l'85% di tutti i trattamenti radioterapici vengono eseguiti con EBRT.
- **Brachiterapia** [10]: la sorgente di radiazioni (radioisotopo) viene direttamente collocata nella zona da irradiare o nelle sue immediate vicinanze. La brachiterapia interstiziale è ottenuta collocando la sorgente direttamente all'interno del tessuto tumorale, ad esempio nel trattamento della prostata o della mammella. Nella brachiterapia intracavitaria, invece, la sorgente è collocata all'interno di una cavità naturale del corpo e si usa, ad esempio, per il trattamento di tumori all'utero, all'esofago e ai bronchi. I trattamenti brachiterapici possono avere un rateo di dose

(dose erogata per unità di tempo) variabile, dato che è direttamente relazionato all'attività specifica del radioisotopo utilizzato. Si parla di brachiterapia LDR (*Low Dose-Rate*) per ratei di dose inferiori a 2 Gy/h, MDR (*Medium Dose-Rate*) per valori tra 2 e 12 Gy/h e HDR (*High Dose-Rate*) per valori superiori a 12 Gy/h. Un tipico trattamento di brachiterapia LDR è quello della prostata, che utilizza semi radioattivi di ^{125}I , mentre i trattamenti HDR vengono eseguiti, veicolando da remoto sulla zona da irradiare per pochi minuti mediante l'utilizzo di appositi cateteri, sorgenti di ^{192}Ir .

- **Radioterapia metabolica** [11]: la radioterapia metabolica utilizza sostanze radioattive (radiofarmaci) per trattare alcuni tipi di tumore, sfruttando la loro selettività nel legarsi alle cellule tumorali. È l'unico tipo di radioterapia che agisce in modo sistemico. È utilizzata prevalentemente a scopo antalgico nel trattamento delle metastasi ossee diffuse da tumore primario alla prostata e alla mammella (con ^{223}Ra , ^{177}Lu , ^{89}Sr , ^{153}Sm) e nei trattamenti neuro-endocrini (con ^{131}I).
- **Radioembolizzazione** [12]: è utilizzata per il trattamento di tumori epatici non operabili e chemio-resistenti. Si utilizzano sfere di ^{90}Y o di ^{166}Ho , che vengono veicolate all'interno della zona da trattare attraverso il flusso sanguigno con una procedura radiologo-interventista.

Radioterapia a fasci esterni

Fotoni ed elettroni

La maggior parte dei trattamenti radioterapici vengono eseguiti mediante LINAC in grado di erogare raggi X da 6 a 15 MeV ed elettroni da 4 a 20 MeV; gli elettroni di questa energia penetrano solo pochi cm nel tessuto e vengono utilizzati solamente per il trattamento di tumori molto superficiali, quasi esclusivamente dermatologici.



Figura 3: LINAC di elettroni dedicato alla IORT.



Figura 4: LINAC medica di fotoni ed elettroni.

Una metodica radioterapica particolare che utilizza gli elettroni è la radioterapia intraoperatoria IORT (*Intra Operative Radio Therapy*) [13]. La IORT consiste nell'erogare l'intera dose di trattamento in un'unica frazione direttamente sul letto di un tumore appena

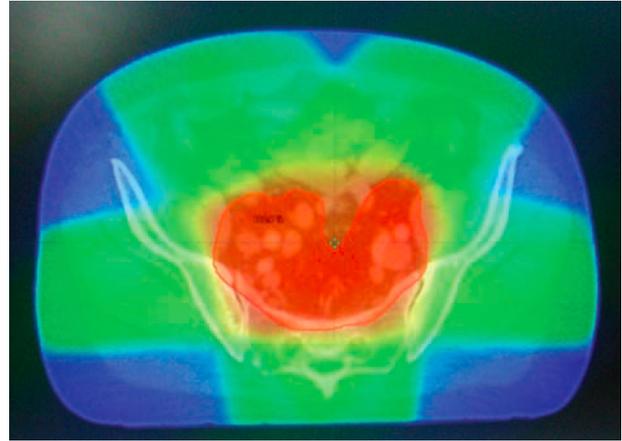


Figura 5: Distribuzione di dose ottenuta con tecnica 3D-conformazionale.

asportato chirurgicamente. Vengono utilizzati appositi LINAC dedicati (Figura 3), con energie di 4-12 MeV, un rateo di dose molto alto (fino a 30 Gy/min) e mobili, con la possibilità cioè di essere trasportati ed eseguire il trattamento direttamente in sala operatoria.

I raggi X da 6-15 MeV, invece, penetrano nel tessuto umano, permettendo di trattare anche tumori posizionati in profondità. Rappresentano quindi di gran lunga il tipo di radiazione più utilizzata.

Fornire una dose di radiazione uniforme, accurata e conformata nel miglior modo possibile alla lesione da trattare in EBRT con raggi X, è un processo complesso che richiede un team qualificato di medici e fisici. Il processo comprende le seguenti azioni.

- **TAC di centraggio:** viene eseguita una TAC (acronimo di Tomografia Assiale Computerizzata) del paziente al quale vengono tatuati sulla pelle tre punti che individuano al loro interno il punto su cui sarà centrato il paziente sul LINAC per il trattamento.
- **Contornazione:** il medico radioterapista, sulle immagini TAC acquisite precedentemente, contorna il tumore (*target*) e gli organi a rischio suscettibili di subire un danno clinicamente rilevante a causa del trattamento.
- **Pianificazione:** il fisico medico, mediante strumenti di calcolo computazionale denominati TPS (acronimo di *Treatment Planning*

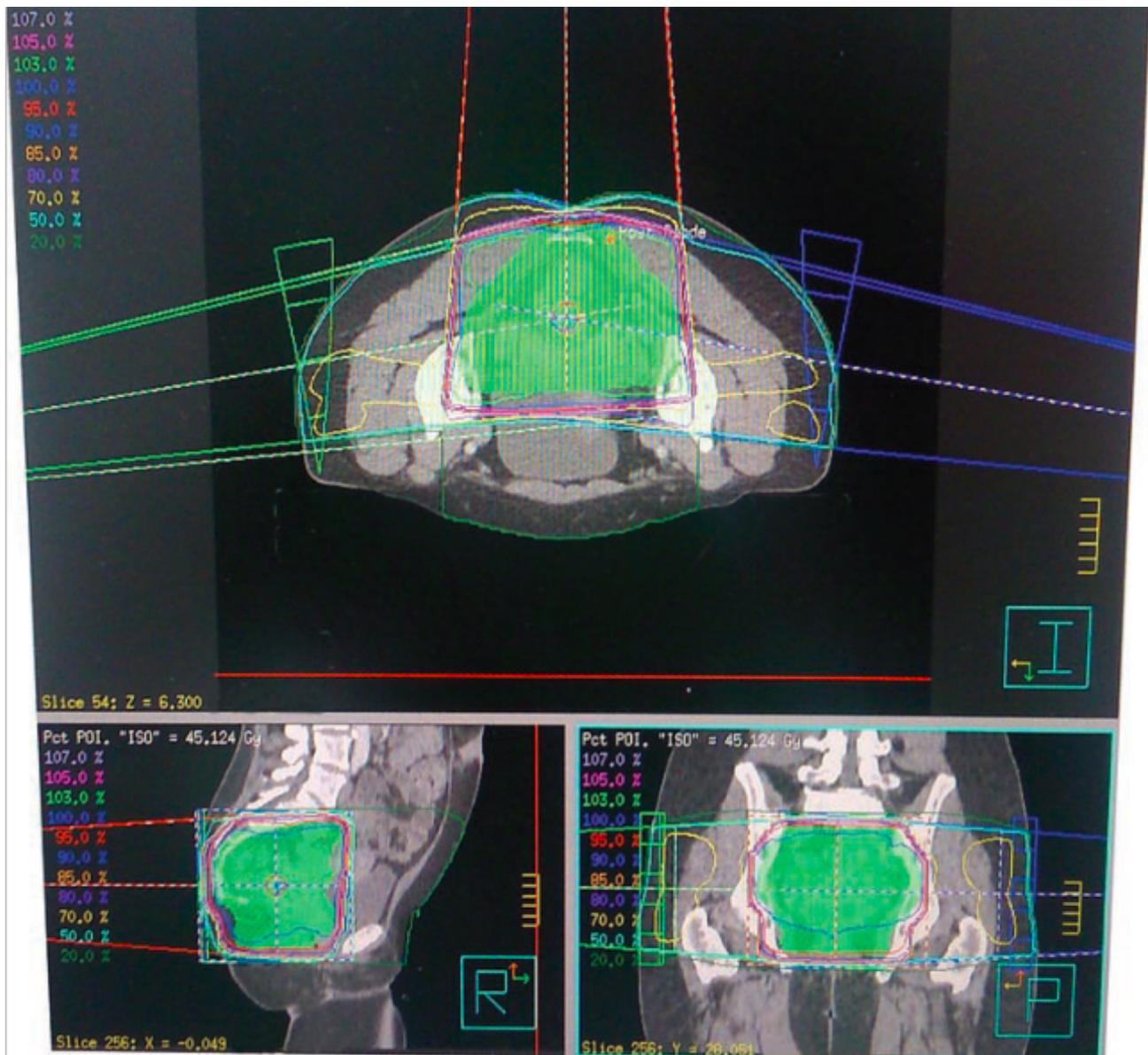


Figura 6: Distribuzione di dose ottenuta con tecnica IMRT (in alto vista assiale; in basso a sinistra vista sagittale; in basso a destra vista coronale).

System), ottimizza la distribuzione di dose. Il piano ottenuto viene poi discusso con il radioterapista e alla fine approvato per il trattamento.

- **Esecuzione del trattamento.**

Nel tempo e con l'avvento di LINAC sempre più evoluti (Figura 4) le metodiche di trattamento sono divenute sempre più conformazionali. Oggigiorno tecniche grossolane come l'utilizzo di 2 semplici campi contrapposti si applicano solo, e raramente, a scopo palliativo.

La radioterapia 3D-conformazionale utilizza campi multipli sagomati geometricamente in modo da adattarsi alla forma del *target* da

irradiare, mediante l'utilizzo di un collimatore multilamellare detto MLC (acronimo di *Multi Leaf Collimator*). Nella Figura 5 è rappresentata una distribuzione di dose ottenuta con tecnica 3D-conformazionale.

L'evoluzione di questa tecnica è la radioterapia a modulazione di intensità IMRT (*Intensity Modulated Radiation Therapy*) [14], in cui la conformazione della dose non è ottenuta solamente adattando la forma geometrica dei vari fasci utilizzati, ma anche la loro intensità. In Figura 6 è mostrata una distribuzione di dose ottenuta con tecnica IMRT (in alto vista assiale; in basso a sinistra vista sagittale; in basso a destra vista coronale). Questa tecnica è associata anche

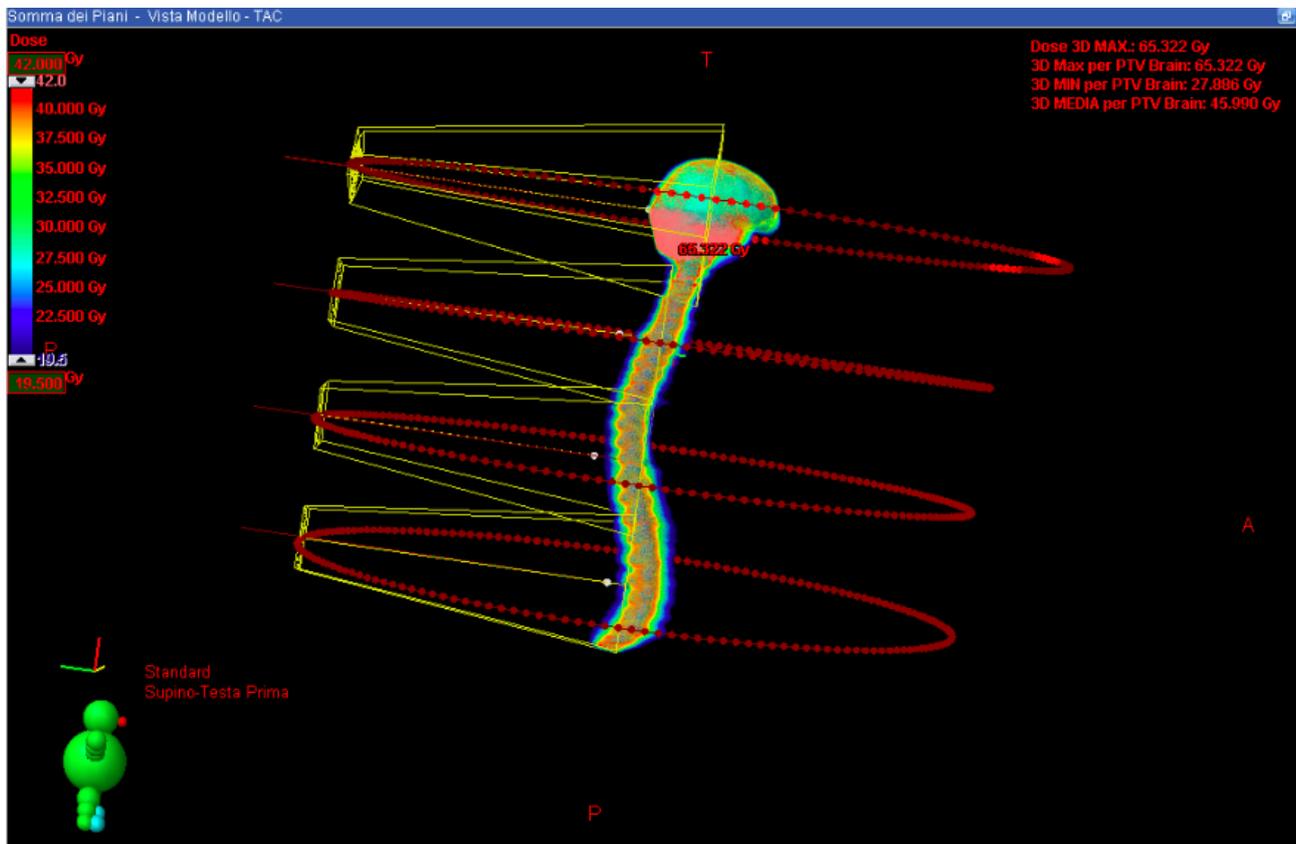


Figura 7: Distribuzione di dose di un piano cranio-spinale eseguito con tecnica VMAT.

a una nuova generazione di TPS, chiamati *inverse-planning*: questi TPS ricevono in ingresso i dati relativi alla distribuzione di dose ottimale che si vorrebbe ottenere e cercano di raggiungere l'obiettivo minimizzando un'opportuna funzione di costo¹.

Un'ulteriore evoluzione dell'IMRT è la arco terapia modulata in volume o VMAT (*Volumetric Modulated Arc Therapy*), in cui uno o più archi sono conformati geometricamente e modulati in intensità in modo continuo mentre ruotano intorno al paziente. In Figura 7 è riportato un esempio di distribuzione di dose ottenuta con tecnica VMAT. Una macchina dedicata a questa specifica modalità di trattamento è la Tomoterapia [15].

L'avvento di queste metodiche ultra-conformazionali ha permesso la realizzazione della radiochirurgia stereotassica, in cui è possibile somministrare altissime dosi per frazione (fino a 20-25 Gy) in trattamenti mono o

¹La funzione di costo è quella funzione matematica che si impiega nei problemi di ottimizzazione in modo da minimizzare ad esempio la dose agli organi a rischio massimizzando la dose al tumore



Figura 8: Cyberknife.

iperfrazionati, su lesioni di piccole dimensioni ma radioresistenti e difficili da raggiungere con la chirurgia tradizionale.

La radiochirurgia stereotassica è stata impiegata inizialmente per lesioni cerebrali per poi essere applicata anche a lesioni extracraniche (principalmente prostata e polmoni) con il nome di SBRT (*Stereotactic Body Radiation Therapy*) [16]. Una macchina dedicata specificatamente alla radiochirurgia stereotassica è il Cyberknife [17], mostrato in Figura 8. Il nome stereotassica deriva dal sistema di coordinate,

stereotassiche appunto, utilizzate per centrare il paziente con precisione millimetrica.

La precisione del centraggio in trattamenti conformazionali è infatti essenziale, perché garantisce la corrispondenza tra la distribuzione di dose pianificata e quella erogata. Fattori che limitano l'accuratezza del trattamento erogato sono dovuti a:

- movimenti volontari del paziente: pazienti che per vari motivi non riescono a stare completamente fermi durante l'erogazione del fascio,
- movimenti involontari di organi all'interno o nelle vicinanze del volume da irradiare (battito cardiaco, respirazione, ecc.),
- modifiche morfologiche del paziente durante il trattamento: per trattamenti con tante frazioni (che possono durare anche più di un mese) i pazienti, debilitati dalla malattia, spesso dimagriscono vistosamente modificando gli spessori delle superfici attraversate dai fasci e, di conseguenza, le distribuzioni di dose. Inoltre, tumori radiosensibili possono rispondere in corso di terapia riducendosi e quindi non rendendo più necessario l'irraggiamento dell'intero loro volume iniziale.

Per venire incontro a queste esigenze, i moderni LINAC sono dotati di sistemi di *imaging* integrati che permettono di fare verifiche prima, durante e dopo l'erogazione del trattamento tramite IGRT (acronimo di *Image Guided Radio Therapy*) [18].

Il sistema di acquisizione di immagini detto *kV*, in quanto utilizza tubi a raggi X, viene utilizzato prima del trattamento al fine di verificare l'esatto posizionamento del paziente e per valutare eventuali spostamenti attraverso l'acquisizione e il confronto di immagini acquisite in diverse fasi del trattamento.

Il sistema di acquisizione di immagini detto *MV* è montato alla base della *gantry*, su un braccio robotizzato, controllato da *computer*, che può ruotare solidalmente con essa. In questo modo l'intensità dei fotoni che esce dal paziente può essere raccolta e retroproiettata per stimare la distribuzione di dose che viene erogata realmente al paziente (dosimetria in vivo). È possibile

quindi monitorare durante il trattamento la corrispondenza tra le distribuzioni di dose pianificate e quelle erogate e, se necessario, ri-pianificare il trattamento (radioterapia adattiva).

Sempre utilizzando i sistemi di acquisizione e visualizzazione delle immagini integrati, avendo a disposizione anche un dispositivo per il controllo del movimento, è possibile erogare la terapia anche su bersagli mobili, sincronizzando l'irraggiamento con l'atto respiratorio del paziente (4D-Radiotherapy) [19]. Questo sofisticato sistema, detto anche *gating* respiratorio, registra il movimento degli organi e del bersaglio dovuto alla normale attività respiratoria, traducendolo in un tracciato. Il medico radioterapista sceglie la fase della curva respiratoria in cui permettere alla macchina l'erogazione della dose, esattamente quando il target è più distante dagli organi critici. Ciò consente di aumentare l'efficacia terapeutica e di diminuire gli eventuali effetti collaterali. Le neoplasie particolarmente interessate a questo tipo di trattamento, e quindi soggette a movimento, sono quelle che interessano i distretti polmonari e addominali. Purtroppo, questa metodica aumenta significativamente la durata delle sedute di trattamento.

Protoni e ioni

La terapia con fasci ionici, o adroterapia, rappresenta una branca della radioterapia che impiega principalmente protoni e anche ioni più pesanti, quali ioni carbonio, per il trattamento di tumori solidi e radioresistenti (si veda l'articolo di M. Dosaniyh, M. Necchi, A. Degiovanni e E. Benedetto in questo numero di **Ithaca**). In seguito alla proposta di Wilson [20] di usare fasci di ioni per applicazioni mediche, la prima applicazione clinica è stata effettuata con protoni a Berkeley nel 1954 [21]. La prima struttura clinica per i protoni a Loma Linda ha iniziato a trattare pazienti nel 1990. Da allora le strutture dedicate all'adroterapia sono in continuo aumento; attualmente se ne contano, in funzionamento, 83 dedicate ai protoni e 12 agli ioni carbonio e molte altre sono in costruzione [22].

La ragione principale per utilizzare fasci di ioni in radioterapia è il loro profilo di dose in profondità che permette di massimizzare la dose al tumore e simultaneamente preservare i tessuti

sani circostanti. Inoltre, gli ioni più pesanti, quali il carbonio, hanno un ulteriore vantaggio dovuto alla loro elevata RBE, Eq. (2). Essi mostrano infatti un aumento della RBE verso le basse energie cioè nella regione in cui si arrestano in tessuto (nel cosiddetto picco di Bragg). La Figura 9 raffigura il profilo di dose in profondità (pannello in alto) per protoni (in verde) e ioni carbonio (in blu) confrontato con i fotoni (in nero) e la differenza (pannello in basso) tra la dose fisica (in blu) e la dose equivalente (in rosso). Inoltre, dato che la diffusione laterale degli ioni è ridotta se confrontata a quella dei protoni, si osserva un ulteriore risparmio di dose ai tessuti sani ai lati del campo di irraggiamento.

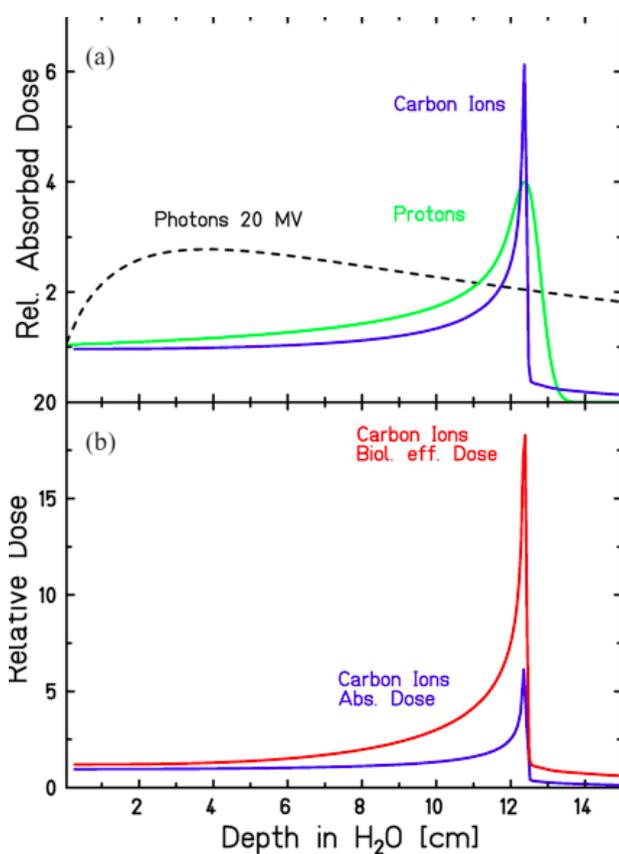


Figura 9: Profilo di dose in profondità (pannello in alto) per protoni (in verde) e ioni carbonio (in blu) confrontato con i fotoni (in nero) e la differenza (pannello in basso) tra la dose fisica (in blu) e la dose equivalente (in rosso).

Dato che l'estensione del picco di Bragg è dell'ordine di pochi mm e che i tumori hanno solitamente estensioni maggiori, è necessario sovrapporre numerosi picchi di Bragg (Figura 10 in alto) a differenti posizioni in profondità al fine di ottenere una copertura omogenea di un volu-

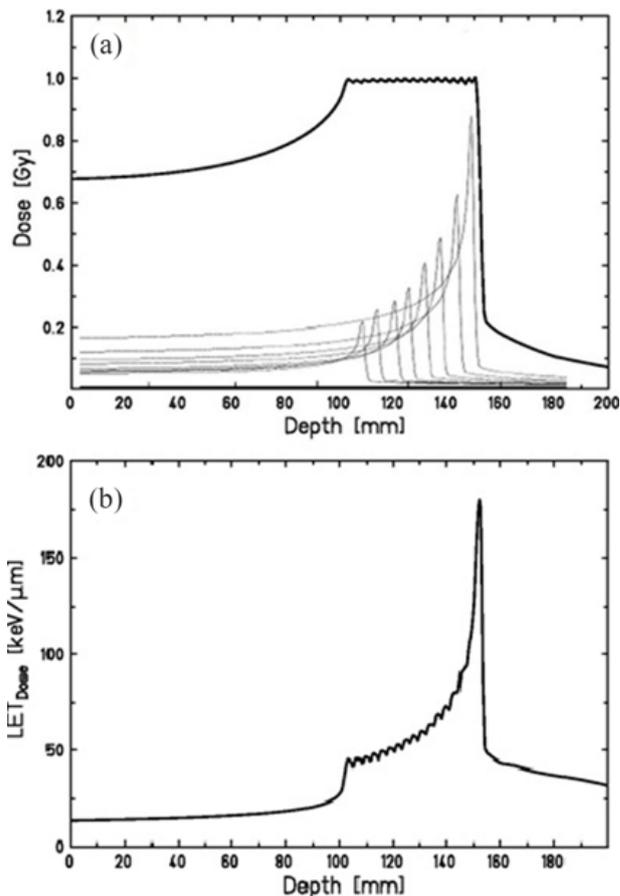


Figura 10: SOBP per l'irraggiamento di tumori estesi derivante dalla sovrapposizione di picchi di Bragg a diverse profondità. (In basso) LET in profondità in cui si evidenzia il massimo a fine percorso e quindi l'aumento corrispondente di efficacia biologica.

me tumorale ovvero realizzare uno SOBP (*Spread Out Bragg Peak*). La variazione in profondità si ottiene o con metodi passivi, utilizzando cioè filtri ridges² nel caso di protoni accelerati con ciclotroni, oppure variando attivamente l'energia del fascio nel caso di fasci prodotti da sincrotroni (sia protoni che ioni più pesanti). Inoltre, la conformazione laterale del campo di trattamento si ottiene utilizzando collimatori oppure scanzionando il fascio, ridotto ad un sottile pennello, tramite deflessione magnetica.

Sebbene di uso clinico da decenni, il potenziale dell'adroterapia non è stato ancora del tutto sfruttato. Aspetti sia fisici che biologici pongono tuttora sfide importanti all'attuazione di piani di trattamento di un ampio numero di patologie

²Filtri in materiale plastico utilizzati come modulatori del range degli ioni e sagomati in modo tale da ottenere uno SOBP.

tumorali. La determinazione accurata del percorso degli ioni in tessuto è fondamentale per il successo della terapia. L'adroterapia, infatti, è più sensibile della radioterapia convenzionale ad incertezze nel percorso delle particelle e ad errori di posizionamento del paziente. Sono state proposte varie soluzioni basate su tecniche innovative di *imaging* quali la TAC a doppia energia oppure la tomografia con fasci di ioni. Inoltre, per la verifica *in-vivo* del percorso delle particelle si sfruttano le interazioni nucleari del fascio con i tessuti del paziente e si vanno a rivelare i prodotti di tali reazioni quali fotoni, neutroni e frammenti nucleari carichi. Rispetto alla modellizzazione fisica dei fasci, gli algoritmi basati su simulazioni Monte Carlo rappresentano uno strumento accurato per la realizzazione di piani di trattamento. Essi sono infatti particolarmente adatti a rappresentare anche i processi di frammentazione nucleare e di diffusione.

In riferimento agli aspetti biologici, la sfida principale è rappresentata dalla realizzazione di piani di trattamento ottimizzati in modo da ottenere una copertura del tumore con una distribuzione omogenea di dose pesata in RBE. Questo richiede di ridurre la dose assorbita nella parte distale dello SOBP a fine di compensare l'aumento di efficacia biologica conseguente all'aumento del LET con la profondità di penetrazione (Figura 10 in basso).

Il trattamento di bersagli mobili, soprattutto per i sistemi di scansione attiva del fascio, è particolarmente complicato a causa della mutua interazione tra movimento del fascio e del bersaglio, che porta ad effetti di interferenza indesiderati. Le strategie di mitigazione di questi fenomeni vanno da tecniche di scansione ripetuta del bersaglio, irraggiamento solo in particolari finestre temporali in cui il movimento è minimo oppure metodi di tracciatura ottica del tumore sincronizzata con la scansione del fascio.

In anni recenti due modalità di trattamento hanno attratto notevole attenzione e dato luogo a numerose ricerche per stabilire la loro traslazione clinica. Esse si basano su fasci erogati con ratei di dose ultra-alti (nel cosiddetto regime FLASH, vedasi paragrafo seguente) e su campi focalizzati in piccole regioni (i cosiddetti *micro* e *mini-beam*) nella regione di ingresso del campo di trattamento.

L'idea di base della terapia con *mini-beam* consiste nel collimare il fascio tramite una griglia regolare all'entrata del corpo. In questo modo la pelle ed il tessuto sano prima del tumore subiscono un danno inferiore. Con l'aumentare della profondità, la diffusione del fascio porta ad una più omogenea distribuzione della dose nella zona tumorale. Questa nuova modalità, originariamente proposta con raggi X, trova un vantaggio nell'uso di ioni in quanto la loro ridotta diffusione consente di aumentare l'effetto conservativo sui tessuti sani.

Nel caso di fasci a rateo di dose ultra-alto, è stato osservato anche in adroterapia, così come in radioterapia con fotoni ed elettroni, un aumento della tolleranza dei tessuti sani circostanti che non ha compromesso l'efficacia sul tumore. Tuttavia, anche in questo caso il meccanismo radiobiologico alla base necessita di essere compreso in quanto negli esperimenti *in-vitro* non si sono osservate differenze tra irraggiamenti in modalità FLASH e convenzionale. Ulteriori studi sono necessari per stabilire la potenziale sinergia tra adroterapia e radioterapia FLASH sia dal punto di vista dell'efficacia biologica sia della tassabilità clinica legata soprattutto alla modalità di erogazione dei fasci.

Una prospettiva per la radioterapia del futuro: l'effetto FLASH

La radioterapia con fotoni nelle sue evoluzioni più avanzate ha raggiunto livelli di conformazione della dose che hanno permesso un incremento dell'efficacia terapeutica con un minor numero di complicazioni. Siamo arrivati però ad un plateau, dovuto al limite di precisione con cui è possibile riprodurre le distribuzioni teoriche nella pratica clinica.

Recenti evidenze sperimentali fanno tuttavia intravedere all'orizzonte un possibile cambio di paradigma nella radioterapia.

L'effetto FLASH [23] è un effetto radiobiologico che consiste in un sostanziale risparmio dei tessuti sani, mantenendo inalterata l'efficacia terapeutica: è stato verificato sperimentalmente *in-vivo*, su diversi organi (cute, cervello, intestino, polmoni) e su diversi modelli animali (topi,

gatti, maiali, pesci) utilizzando elettroni da 4-7 MeV ed erogando l'intera dose in un tempo inferiore a 200 ms con un rateo di dose superiore a 40 Gy/s.

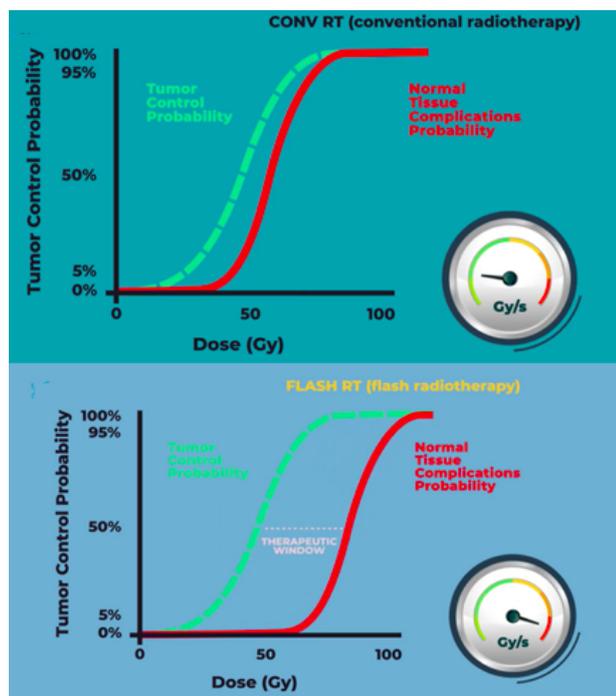


Figura 11: In alto: finestra terapeutica in trattamenti di radioterapia convenzionale; In basso finestra terapeutica allargata per irraggiamenti in modalità FLASH.

L'effetto ha subito attirato l'attenzione dei radioterapisti e in generale degli oncologi, in quanto, se traslato nella pratica clinica, l'effetto permetterebbe di allargare la finestra terapeutica (differenza in dose tra la curva di probabilità di controllo del tumore e quella di complicazioni ai tessuti sani), permettendo di trattare tumori ad oggi non trattabili in modo efficace, come i localmente diffusi (ad esempio metastasi cerebrali), e/o radioresistenti, all'interno o nelle vicinanze di un organo a rischio che limita quindi la possibilità di aumentare la dose (Figura 11).

Questo effetto è molto più promettente, ad esempio, di quanto lo siano i protoni e gli ioni, in quanto il vantaggio di questi ultimi è più di natura balistica, relativamente alla possibilità di conformare meglio la dose in un volume preciso grazie al picco di Bragg, che di natura radiobiologica. Il guadagno in RBE dovuto all'alto LET è sì un vantaggio in termini di efficacia sul tumore, ma allo stesso tempo è una limitazione per i possibili danni agli organi sani.

La traslazione dell'effetto FLASH nella pratica clinica necessita però di ulteriori ricerche di base e di soluzioni tecnologiche all'avanguardia.

- **LINAC FLASH medicali:** per raggiungere i ratei di dose richiesti è necessario produrre fasci con ratei di fluensa con ordini di grandezza superiori a quelli degli attuali LINAC per la radioterapia convenzionale. I raggi X necessitano di modulazioni spinte difficilmente compatibili con la necessità, per ottenere l'effetto FLASH, di erogare l'intero trattamento in una frazione di secondo. I protoni, nella terapia clinica, hanno bisogno di un SOBP per irradiare volumi sufficientemente grandi, e questo è ottenuto modulando in energia il fascio attraverso filtri meccanici o variando l'energia del fascio, con la conseguenza di attenuarlo (riducendone quindi la fluensa) e/o di introdurre tempi anche in questo caso difficilmente compatibili con quelli FLASH (Bourhis et al., 2019). Gli elettroni a bassa energia sono già prodotti in modalità FLASH e la loro traslazione clinica è vicina, ma il loro utilizzo è limitato a tumori superficiali e IORT. Per poter trattare in modalità FLASH anche tumori profondi, il mondo della ricerca sta cercando di realizzare LINAC FLASH ad altissima energia o VHEE (acronimo di *Very High Energy Electron*) nell'intervallo 100-250 MeV, sia con tecniche a radiofrequenza che guidate da LASER.
- **Dosimetria FLASH:** ad oggi non esiste un dosimetro di riferimento per fasci FLASH e tutti i dosimetri attivi, ovvero capaci di fornire l'informazione dosimetrica on-line, utilizzati in radioterapia convenzionale, ai valori di dose per impulso necessari per ottenere l'effetto FLASH ($>1\text{Gy}/\text{pulse}$), hanno enormi e non ancora risolti problemi di saturazione [24].
- I meccanismi radiobiologici alla base dell'effetto e molte delle sue dipendenze dai parametri del fascio sono ancora scarsamente conosciuti [23].

Conclusioni

La radioterapia è oggi una delle principali armi a disposizione della medicina nella lotta al cancro. Negli ultimi anni, lo sviluppo tecnologico dei LINAC ha permesso un progressivo incremento dell'efficacia terapeutica e la riduzione degli effetti collaterali della terapia; tecniche radioterapiche come l'IMRT, la VMAT e la chirurgia stereotassica, unite a sistemi di pianificazione della dose accurati e a sistemi di controllo del posizionamento, delle movimentazioni e dei cambiamenti morfologici del paziente (IGRT) hanno permesso l'erogazione e il controllo di distribuzioni di dose estremamente conformate sul target da trattare. Questo processo di miglioramento è arrivato a un punto di plateau, dato dal fatto che le precisioni richieste hanno raggiunto i limiti di riproducibilità tra trattamento pianificato e dose erogata.

Un nuovo effetto radiobiologico, denominato effetto FLASH, potrebbe rivoluzionare la radioterapia. Questo effetto, osservato sperimentalmente *in-vivo* erogando l'intera dose di trattamento in un tempo inferiore ai 200 ms, permette di risparmiare drasticamente il danno ai tessuti sani (fino al 100% di risparmio rispetto alla radioterapia con fasci a dose-rate convenzionali) mantenendo inalterata l'efficacia terapeutica: questo permetterebbe di incrementare le dosi su tumori particolarmente radioresistenti e ampliare i margini di trattamento per tumori localmente diffusi, permettendo di essere efficaci su tumori oggi a prognosi nefasta.



- [1] H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, F. Bray: *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. CA, A Cancer Journal for Clinicians, 71 (2021) 209.
- [2] G. Beretta, *I Numeri Del Cancro In Italia 2020*, G. Beretta, Ed.; AIRTUM 2020, Intermedia editore, Attigliano (Tr) (2020).
- [3] R. F. Laitano: *Fondamenti di dosimetria delle radiazioni ionizzanti*, ENEA, Roma (2015).
- [4] R. D. Evans: *The Atomic Nucleus*, John Wiley & Sons, New York (1995).
- [5] K. H. Chadwick, H. Leenhouts: *A molecular theory of cell survival*, Physics in Medicine & Biology, 18 (1973) 78.
- [6] M. Scholz: *State-of-the-Art and Future Prospects of Ion Beam Therapy*, Physical and Radiobiological Aspects. IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences, 4 (2019) 147. <https://doi.org/10.1109/trpms.2019.2935240>
- [7] T. Friedrich, U. Scholz, T. Elsässer, M. Durante, M. Scholz: *Systematic analysis of RBE and related quantities using a database of cell survival experiments with ion beam irradiation*, Journal of Radiation Research, 54 (2013) 494. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrs114>
- [8] ICRP Publication 105, J. Valentin (Ed.), Vol. 37, Annals of the ICRP, Elsevier, Amsterdam, (2007).
- [9] P. J. Hoskin, I. S. Bhattacharya, *HAEMATOLOGY AND ONCOLOGY Protons and more: state of the art in radiotherapy*, In Clinical Medicine, Vol. 14, Issue 6, (2014) s61
- [10] S. Buono, N. Burgio, M. Hamoudeh, H. Fessi, E. Hiltbrand, L. Maciocco, S. Mehier-Humbert: *Brachytherapy: State of the Art and Possible Improvements*. Anti-Cancer Agents, Medicinal Chemistry, 7 (2007) 411. <https://doi.org/10.2174/187152007781058640>
- [11] D. Volterrani, G. Mariani, P. A. Erba, (Eds.): *Fondamenti di medicina nucleare*, Springer Italia, Milano (2010). <https://doi.org/10.1007/978-88-470-1685-9>
- [12] R. Bastiaannet, S. C. Kappadath, B. Kunnen, A. J. A. T. Braat, M. G. E. H. Lam, H. W. A. M. de Jong: *The physics of radioembolization*, EJNMMI Physics, 5 (2018) 22. <https://doi.org/10.1186/s40658-018-0221-z>
- [13] T. Paunesku, G. E. Woloschak: *Future directions of intraoperative radiation therapy: A brief review.*, Frontiers in Oncology, 7 (2017) . <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00300>
- [14] D. M. Shepard, D. Cao: *Clinical Implementation of Intensity-Modulated Arc Therapy*, IMRT, IGRT, SBRT - Advances in the Treatment Planning and Delivery of Radiotherapy, 43 (2011) 80. <https://doi.org/10.1159/000322404>
- [15] P. Kupelian, K. Langen: *Helical Tomotherapy: Image-Guided and Adaptive Radiotherapy*, IMRT, IGRT, SBRT - Advances in the Treatment Planning and Delivery of Radiotherapy, 43 (2011) 165. <https://doi.org/10.1159/000322420>
- [16] B. D. Kavanagh, R. Timmerman, J. L. Meyer: *The Expanding Roles of Stereotactic Body Radiation Therapy and Oligofractionation: Toward a New Practice of Radiotherapy*, IMRT, IGRT, SBRT - Advances in the Treatment Planning and Delivery of Radiotherapy, 43 (2011) 370. <https://doi.org/10.1159/000322492>
- [17] S. Dieterich, I. C. Gibbs: *The CyberKnife in Clinical Use: Current Roles, Future Expectations*, IMRT, IGRT, SBRT - Advances in the Treatment Planning and Delivery of Radiotherapy, 43 (2011) 181. <https://doi.org/10.1159/000322423>
- [18] V. W. C. Wu, M. Y. Y. Law, J. Star-Lack, F. W. K. Cheung, C. C. Ling: *Technologies of Image Guidance and the Development of Advanced Linear Accelerator Systems for Radiotherapy*, IMRT, IGRT, SBRT - Advances in the Treatment Planning and Delivery of Radiotherapy, 43 (2011) 132. <https://doi.org/10.1159/000322414>

- [19] G. Li, D. Citrin, K. Camphausen, et al.: , *Advances in 4D Medical Imaging and 4D Radiation Therapy, Technology in Cancer Research Treatment* (7) 2008.67 <https://doi.org/10.1177/153303460800700109>
- [20] R. R. Wilson: *Radiological Use of Fast Protons*, *Radiology*, 47 (1946) 487. <https://doi.org/10.1148/47.5.487>
- [21] M. L. M. Boone, J. H. Lawrence, W. G. Connor et al.: *Introduction to the use of protons and heavy ions in radiation therapy: Historical perspective*, *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 3 (1947) 65. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(77\)90229-2](https://doi.org/10.1016/0360-3016(77)90229-2)
- [22] PTCOG. *Particle Therapy Facilities in Clinical Operation* Accessed: Oct. 2021. [Online]. <https://www.ptcog.ch/Index.Php/Facilities-Inoperation>
- [23] J. Bourhis, P. Montay-Gruel, J. Gonçalves et al.: *Clinical translation of FLASH radiotherapy: Why and how?*, *Radiotherapy and Oncology*, 139 (2019) 11. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.04.008>
- [24] F. Di Martino, P. Barca, S. Barone, et al.: *FLASH Radiotherapy With Electrons: Issues Related to the Production, Monitoring, and Dosimetric Characterization of the Beam*, *Frontiers in Physics*, 8 (2020) 481. <https://doi.org/10.3389/fphy.2020.570697>



Maria Giuseppina Bisogni: è professore associato di Fisica Medica presso il Dipartimento di Fisica "E. Fermi" dell'Università di Pisa e ricercatore associato alla sezione di Pisa dell'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN). Nella sua carriera si è sempre occupata di sviluppo di sistemi per l'*imaging* medico sfruttando tecniche derivati dalla Fisica Nucleare. Ha diretto numerosi progetti di ricerca tra i quali il progetto INSIDE, finanziato da MUR, INFN e CNAO e volto alla realizzazione di un sistema di *imaging* per la verifica in vivo dei trattamenti in adroterapia. INSIDE è attualmente in fase di sperimentazione clinica presso il CNAO.

Fabio Di Martino: è dirigente fisico presso l'azienda ospedaliera universitaria pisana (AOUP). Tra i massimi esperti di dosimetria in radioterapia e tra i primi in Italia ad occuparsi di radioterapia FLASH, è ideatore e responsabile del LINAC del neonato Centro pisano per la ricerca e l'implementazione clinica della Radioterapia FLASH (CPFR), centro scientifico multidisciplinare nato grazie ad un contributo della Fondazione Pisa come progetto speciale del Centro Integrazione della Strumentazione scientifica dell'Università di Pisa (CISUP), e composto da Radioterapisti,

Fisici Medici, Biofisici, Biologi e Fisici teorico-computazionali, dell'AOUP, dell'Università di Pisa, del Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR) e dell'INFN-sezione di Pisa. CPFR sarà dotato, a partire da aprile 2022, di un LINAC dedicato alla ricerca FLASH.

Nuovi approcci per la adroterapia basati su 100 anni di radioterapia e collaborazione

New approaches for Hadron Therapy leveraging 100 years of Radiotherapy and collaboration

Manjit Dosanjh

*CERN, Ginevra, Svizzera
Università di Oxford, Oxford, U.K.*

Monica Necchi

CNAO (National Centre of Oncological Hadrontherapy), Pavia, Italia

Alberto Degiovanni

ADAM, Ginevra, Svizzera

Elena Benedetto

SEEIIST Association, Ginevra, Svizzera

La lotta contro il cancro è una priorità assoluta per la nostra società. In particolare, c'è un urgente bisogno di sviluppare terapie contro il cancro che possano curare tumori altrimenti difficili da trattare. Oggigiorno circa il 50% dei pazienti riceve la radioterapia (RT) come parte del trattamento. L'utilizzo di fasci di particelle accelerate, protoni, ioni carbonio e altri ioni - adroni carichi - per trattare i tumori è la prossima frontiera nella lotta contro questa malattia. In adroterapia (in inglese Hadron Therapy, HT), chiamata anche terapia con particelle, terapia con fasci di ioni, i tumori vengono irraggiati con ioni da 70 a 430 MeV/u. Nonostante i 250 mila pazienti già trattati in tutto il mondo con protoni e 40 mila con ioni carbonio, l'HT è ancora un campo giovane e sono necessarie ulteriori ricerche e tecnologie di accelerazione nuove, economiche e compatte per rendere questa terapia più prontamente disponibile per tutti.

Introduzione

Il cancro è un problema sociale di non trascurabile criticità. Nel mondo, solo nel 2018, sono stati diagnosticati 18.1 milioni di casi, 9.6 milioni di persone sono morte e 43.8 milioni di persone vivevano con un tumore [1, 2]. Attualmente il cancro è la seconda causa di morte [3] dopo le malattie cardiovascolari, ma recenti estrapolazioni mostrano che potrebbe prendere il sopravvento e diventare la prima causa di morte [4]. I fattori demografici dell'aumento della popolazione, dell'aspettativa di vita e dell'invecchiamento della popolazione (in particolare nei Paesi ad alto reddito), insieme ai progressi contro molte altre cause di morte, implicano che il numero totale di decessi per cancro continua ad aumentare. Le attuali proiezioni prevedono 24,6 milioni di pazienti con nuova diagnosi e 13 milioni di decessi correlati entro il 2030 [5]. In questa sfida comune della lotta contro il cancro, alcuni paesi soffrono più di altri, anche a causa della mancanza di attrezzature diagnostiche e terapeutiche moderne e avanzate. In particolare, nel cuore dell'Europa,

The battle against cancer is a top priority for our society. In particular, there is an urgent need to develop cancer therapies that can kill tumours otherwise difficult to treat. Nowadays about 50% of the cancer patients receive radiotherapy (RT) as part of their treatment. Employing beams of accelerated particles, protons, carbon, and other ions - charged hadrons - to destroy tumours is the next frontier in fighting this disease. In Hadron Therapy (HT) - also called Particle Therapy, Ion Beam Therapy - tumours are irradiated with 70-430 MeV/u ions. Despite the 250,000 patients already treated worldwide with protons and 40,000 with carbon ions, HT is still a young field and more research as well as novel, cost-effective and compact accelerator technologies are needed to make this therapy more readily available to all.

Introduction

Cancer is a critical societal issue. Worldwide, in 2018 alone, 18.1 million cases were diagnosed, 9.6 million people died and 43.8 million people were living with cancer [1, 2]. Currently, it is the second leading cause of death [3] after cardiovascular diseases, but recent extrapolations show that it could take over and become the leading cause of death [4]. Demographic drivers of increasing population size, life expectancy and aging populations (particularly in higher-income countries), along with progress against many other causes of deaths, imply that the total number of cancer deaths continues to increase. Current projections anticipate an increase with approximately 24.6 million newly diagnosed patients and 13 million related deaths by 2030 [5]. In this common challenge of combatting cancer, some countries struggle more than others also because of the lack of modern, advanced diagnostics and treatment equipment. In particular, in the heart of Europe, in its South Eastern Europe (SEE) region, the mortality rates from tumours are 40% higher

nell'area dell'Europa sudorientale (SEE), i tassi di mortalità per tumori sono superiori del 40% rispetto al resto d'Europa [4]. Il cancro non solo ha un impatto negativo sulla salute di un individuo, ma ha anche un costo molto elevato per l'economia. Il cancro costa all'Unione europea (UE) circa 126 miliardi di euro con un'assistenza sanitaria pari a 51 miliardi di euro, perdite di produttività dovute a morte prematura stimate in 43 miliardi di euro, giornate lavorative perse stimate in 9 miliardi di euro e cure informali stimate in 23 miliardi di euro [6].

Terapia con le radiazioni

L'obiettivo della terapia con le radiazioni è quello di erogare la dose di radiazioni necessaria per distruggere il tumore, riducendo al minimo il danno ai tessuti sani.

Le radici della RT risalgono alla scoperta dei raggi X e del radio fatte da Roentgen e dai Curie negli anni 1895-1897. Per quanto riguarda la RT con raggi X (detta anche RT convenzionale), mentre le sorgenti a chilovoltaggio erano già utilizzate dall'inizio del 1900, intorno al 1950 furono costruiti i tubi a megavoltaggio e le bombe al cobalto entrarono nella pratica clinica. Il risultato sorprendente è stato che, grazie ai percorsi più lunghi degli elettroni, queste radiazioni ad alta energia risparmiavano la pelle molto meglio dei raggi X ad ortovoltaggio.

Dopo un breve periodo in cui i raggi X di energia superiore a 5 MeV sono stati prodotti con betatroni ad uso medico, i LINAC (acceleratori lineari) per elettroni sono diventati lo strumento preferito. Va notato che ciò che viene comunemente chiamato "raggi X", in fisica sono raggi gamma o fotoni ad alta energia. Il primo LINAC per elettroni di energia superiore a 1 MeV fu costruito negli anni '50 a Stanford da Bill Hansen e dai suoi collaboratori per scopi di ricerca ed era alimentato da un klystron prodotto dalla Varian Associates (fondata da Russel e Sigurd Varian, insieme a Hansen e Ginzton).

Oggi, oltre 18.000 LINAC [8] sono installati negli ospedali di tutto il mondo e oltre la metà dei pazienti con diagnosi di cancro trarrebbe beneficio dalla RT. Inoltre circa il 50% di tutti i malati di cancro guariti ha la RT come parte del loro trattamento. In questo scenario, qualsiasi miglio-

comparato to the rest of Europe [4]. Cancer not only has a negative impact on an individual's health but also comes at a very high cost to the economy. Cancer costs the European Union (EU) circa € 126 billion with health care accounting for € 51 billion, productivity losses due to early death estimated at € 43 billion, lost working days estimated at € 9 billion and informal care estimated at € 23 billion [6].

Radiation Therapy

The goal of radiation therapy (RT) is to deliver the necessary radiation dose to destroy the tumour while minimizing the damage to healthy tissues.

The roots of RT date back to the discoveries of X-rays and radium made by Roentgen and the Curies in the years 1895-1897. As far as X-ray radiotherapy is concerned, while kilovoltage sources were already used since the beginning of the 1900s, around 1950 megavoltage tubes were built and cobalt bombs entered clinical practice. The surprise was that, due to the longer electron ranges, these high-energy radiations spared the skin much better than orthovoltage X-rays.

After a short period in which X-rays of energy larger than 5 MeV were produced with medical betatron electron LINACs became the instrument of choice. It should be noted that what is commonly referred to as "X-rays", in physics are gamma rays or high-energy photons. The first electron LINAC of energy above 1 MeV was built in the 1950s at Stanford by Bill Hansen and collaborators for research purposes and was powered by a klystron produced by Varian Associates (founded by Russel and Sigurd Varian, along with Hansen and Ginzton).

Today, over 18,000 LINACs [8] are installed in hospitals all over the world and over half of the patients diagnosed with cancer would benefit from RT, and about 50% of all cured cancer patients have RT as part of their treatment. In this scenario, any significant improvements in RT could have a dramatic impact on patient survival,

ramento significativo della RT potrebbe avere un impatto notevole sulla sopravvivenza del paziente, sulla qualità di vita e sui costi economici [9, 10, 11].

In tutto il mondo sono state impiegate risorse in ambito di ricerca e sviluppo per migliorare l'efficacia della RT. L'obiettivo principale del trattamento radioterapico avanzato è massimizzare il danno delle radiazioni ionizzanti alle cellule tumorali, riducendo al minimo l'esposizione del tessuto sano circostante e degli organi critici, per aumentare la probabilità di guarigione del paziente, minimizzando contemporaneamente gli effetti collaterali del trattamento. Per raggiungere questo obiettivo, la RT ha compiuto notevoli progressi con lo sviluppo di nuove tecnologie e metodologie in grado di aumentare la conformità della dose somministrata ai tumori profondi. Mentre le moderne modalità di RT più frequentemente utilizzate si basano ancora su raggi X ad alta energia (MeV), c'è un interesse crescente nei confronti degli adroni carichi accelerati (protoni e ioni più pesanti come il carbonio) per i correlati effetti curativi.

La curva blu di Figura 1 mostra la distribuzione di dose di un fascio di raggi X in funzione della profondità nei tessuti: dopo aver raggiunto un massimo a pochi cm di profondità (la cosiddetta regione di *build-up*), è caratterizzata da un andamento di attenuazione e assorbimento della dose quasi esponenziale, e di conseguenza la dose massima viene erogata vicino alla regione di ingresso del fascio, e quantità significative di energia continuano ad essere depositate a distanze che vanno oltre il bersaglio tumorale, fino a quando il fascio non esce dal corpo del paziente.

Questa terapia con adroni (**adroterapia** o HT) è in grado di offrire una distribuzione della dose maggiormente conforme al tumore (per **conforme** si intende la capacità di modellare la dose sulla dimensione e forma del volume tumorale) con un numero di campi di irraggiamento ridotto rispetto alla RT convenzionale con raggi X, principalmente a causa della favorevole deposizione di dose degli ioni in profondità nei tessuti, come mostrato in Figura 2 e 3. Tuttavia, nonostante i notevoli progressi recenti dell'adroterapia, numerose sfide e nuove opportunità devono ancora essere affrontate per massimizzare l'esito clinico e il rapporto costo-beneficio di questa moda-

quality of life and economic costs [9, 10, 11].

Research and innovation efforts have been carried out worldwide to improve the effectiveness of RT. The main goal of advanced radiotherapy treatment is to maximize the damage of ionizing radiation to the tumour cells while minimizing exposure of the surrounding normal tissue and critical organs, to enhance the likelihood of patient cure while the side effects of the treatment are minimized. To achieve this goal, RT has considerably progressed with the development of new technologies and methodologies able to increase the conformity of the dose delivered to deep-seated tumours. While the most frequently used modern RT modalities still rely on high energy (MeV) X-rays, there is a rapidly growing interest in the curative effects of accelerated charged hadrons, i.e., protons and heavier ions such as carbon.

As shown by the blue curve of Figure 1, the depth, dose distribution of a conventional X-rays beam, after reaching a maximum at a few cm depth (the so-called *build-up* region), is characterized by an almost exponential attenuation and absorption of the dose, and consequently delivers the maximum dose near the beam entrance, but continues to deposit significant amounts of energy at distances beyond the cancer target until it exits.

This therapy with hadrons (**hadrontherapy** or HT) can offer superior tumour-dose conformality (**conformality** or **conformity** stands for the dose shaped to the shape of the tumour size and volume) with a reduced number of treatment fields (i.e. irradiation delivered from different angles) compared to conventional X-ray radiation, mainly due to the favourable depth-dose deposition of ions in tissue, presented in Figure 2 e 3. However, despite the considerable recent progress of HT, numerous challenges and new opportunities are yet to be addressed to maximize clinical outcome and cost-effectiveness of this advanced RT modality for improved and

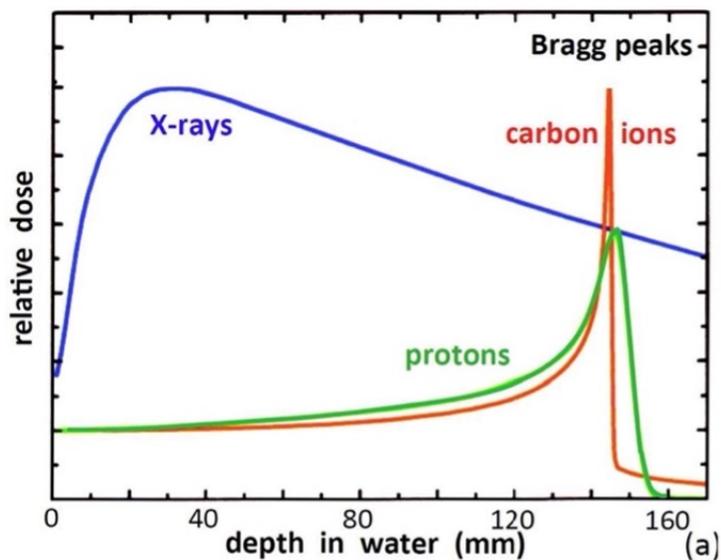


Figura 1: Confronto dei profili di dose in funzione della profondità di fasci di fotoni ad alta energia (raggi X, in blu), protoni (verde) e ioni carbonio (rosso). L'ascissa è la profondità in acqua o in un tessuto molle. Comparison of depth dose profiles of high-energy photons (X-rays, in blue), protons (green), and carbon ions (red) beams. The abscissa is the depth in water or in a soft tissue.

lità di RT avanzata per un'assistenza sanitaria migliore e più accessibile. uniformly accessible healthcare.

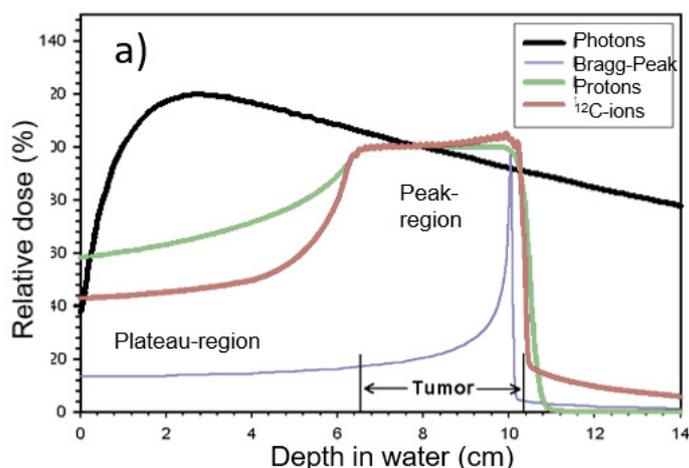


Figura 2: Profili di dose in funzione della profondità in acqua [12, 13] per fotoni, protoni e ioni ^{12}C . Si prega di notare lo Spread Out Bragg Peak (SOBP), confrontato con il singolo picco di Bragg in Figura 1. Per poter allargare il picco di dose e renderlo idoneo a coprire la profondità del volume tumorale, viene creato il cosiddetto Spread Out Bragg Peak (SOBP) ottenuto sommando singoli picchi a varie energie e intensità opportunamente calcolate per produrre una regione di dose piatta e livellata. (È necessaria una dose uniforme per coprire l'intero volume tumorale).

Depth dose profiles in water comparing photons, protons and ^{12}C ions. Please, note the Spread Out Bragg Peak (SOBP), compared with the single Bragg Peak in Figure 1. To widen the treatment depth range, a 'Spread Out Bragg Peak' is created by varying the energy of the incident proton beam, using various energies with appropriate weighting to produce a flat, level SOBP. (Such a uniform dose covering the tumour is required).

Adroterapia

Hadron therapy

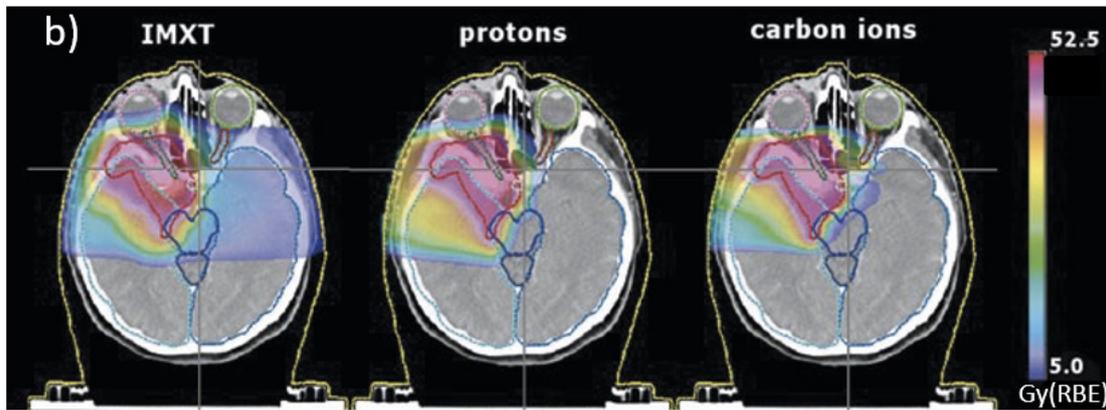


Figura 3: Piani di trattamento [12, 13] ottenuti combinando fasci da diversi angoli che confrontano i fotoni, erogati con la più avanzata RT a raggi X a intensità modulata (IMXT), protoni e ioni ^{12}C . Si noti la maggiore conformità di dose al tumore ad opera degli ioni grazie al caratteristico SOBP.
Treatment plans achieved by combining beams from several angles [12, 13] comparing photons, delivered with the most advanced intensity modulated X-ray RT (IMXT), and state-of-the-art scanned protons and ^{12}C ions, showing the increased tumour-dose conformity of ion therapy due to the characteristic SOBP.

L'idea dell'adroterapia risale al 1946, quando Robert Wilson, fisico e fondatore del Fermilab, fu il primo a proporre l'utilizzo degli adroni per la cura del cancro [14]. Il primo paziente fu curato con protoni a Berkeley dai fratelli Lawrence e i loro collaboratori nel settembre 1954, lo stesso mese e anno in cui fu fondato il CERN [15]. Si ritiene che la terapia con particelle abbia un vantaggio anche rispetto ai più moderni metodi di somministrazione dei raggi X grazie alle proprietà fisiche delle particelle cariche, che depositano la parte principale della loro dose nel picco di Bragg, riducendo al minimo la dose al tessuto nel canale di ingresso, senza praticamente erogare dose oltre il **bordo distale** (cioè la parte più lontana dal picco) del picco di Bragg. Gli effetti prodotti alla fine del percorso (in corrispondenza del picco di Bragg) sono maggiori e qualitativamente differenti da quelli prodotti dalle radiazioni gamma e possono controllare tumori che normalmente sono resistenti ai raggi X grazie alla loro maggiore Efficacia Biologica Relativa (RBE). Inoltre, il profilo della dose può essere modellato in modo più preciso utilizzando fasci estremamente sottili e focalizzati a profondità di penetrazione variabile, raggiungendo così una migliore efficacia del trattamento per il paziente e una ridotta esposizione alle radiazioni rispetto ai raggi X. A causa della maggiore densità di eventi di ionizzazione lungo la traccia delle

The idea of hadron therapy dates back to 1946 when Robert Wilson, physicist, and founder of Fermilab, was the first to propose using hadrons for cancer treatment [14]. The first patient was treated with protons in Berkeley by the Lawrence brothers and collaborators in September 1954, the same month and year that CERN was founded [15]. Particle therapy is believed to have an advantage over even the most modern X-ray delivery methods due to the physical properties of charged particles, which deposit the main portion of their dose in the Bragg peak, minimizing the dose to tissue in the entrance channel and delivering virtually no dose beyond the **distal edge** of the Bragg peak (i.e. the part farther away from the peak, at a greater depth). The effects produced at the end of the range (at the location of the Bragg peak) are higher and qualitatively different from those produced by gamma radiation and can control tumours that are normally resistant to X-rays because of their higher Relative Biological Effectiveness (RBE). Furthermore, the dose profile can be more precisely shaped using narrowly focused and scanned pencil beams of variable penetration depths, thus reaching better treatment effectiveness for the patient and reduced radiation exposure compared to X-rays. Due to the higher density of ionization events along the particle track, heavier ions, such as carbon, exhibit a higher RBE than X-rays or pro-

particelle, gli ioni più pesanti, come il carbonio, mostrano una RBE più elevata rispetto ai raggi X o ai protoni, specialmente nella regione del picco di Bragg, rendendoli i primi candidati per il trattamento dei tumori radioresistenti. A Berkeley [16] è stata condotta una parte importante dell'iniziale ricerca scientifica e del razionale per l'uso di particelle cariche ad alta energia nella terapia del cancro.

Sono stati molti i centri che hanno confermato il successo della terapia con protoni dopo il trattamento del primo paziente a Berkeley (1954): l'acceleratore di Uppsala in Svezia (dove fu curato il primo paziente in Europa nel 1957), l'Harvard Cyclotron a Boston, MA, gli stabilimenti di Dubna, ITEP e San Pietroburgo in Russia, gli acceleratori a Chiba e Tsukuba in Giappone, la macchina di Clatterbridge in Inghilterra, il Paul Scherrer Institute in Svizzera. Il primo centro di protonterapia ospedaliero dedicato è stato costruito a Loma Linda, in California, con l'aiuto del Fermilab e il primo paziente è stato curato nel 1990.

Poco dopo, nel 1994, a Chiba, in Giappone, iniziò, per la prima volta in un ambiente clinico, il trattamento con ioni carbonio utilizzando un acceleratore per ioni pesanti dedicato a scopi medici, come parte di una strategia nazionale di 10 anni per il controllo del cancro [17]. Con questo crescente interesse nei confronti dell'adroterapia, Ugo Amaldi (CERN e fondatore della Fondazione TERA, Italia) e Meinhard Regler (MedAustron, Austria) hanno convinto la direzione del CERN ad avviare uno studio per identificare le tecnologie disponibili e da sviluppare per soddisfare le esigenze di questa tecnica di trattamento emergente. Ciò ha portato al **Proton Ion Medical Machine Study (PIMMS)**.

Il progetto PIMMS [15] è stato condotto sotto la guida tecnica del CERN e coordinato dal 1996-2000 da Phil Bryant in collaborazione con MedAustron e TERA. Il gruppo di studio ha lavorato per un periodo in collaborazione con GSI (Germania) ed è stato poi affiancato da Onkologie 2000 (Repubblica Ceca).

Il mandato del PIMMS era quello di progettare un centro di adroterapia con ioni leggeri costituito da una combinazione di sistemi, ottimizzati per l'applicazione medica, senza considerare alcuna limitazione finanziaria e/o di spazio. L'o-

tons, especially in the Bragg peak region, making them prime candidates for the treatment of radio-resistant tumours. A major part of the early scientific research and the rationale for the use of high-energy charged particles for cancer therapy was carried out at Berkeley [16].

There have been many centres showing the success of proton radiotherapy after the treatment of the first proton patient in Berkeley (1954): the Uppsala accelerator in Sweden (where the first patient in Europe was treated in 1957), the Harvard Cyclotron in Boston, MA, the Dubna, ITEP, and St. Petersburg facilities in Russia, the Chiba and Tsukuba accelerators in Japan, the Clatterbridge machine in England, the Paul Scherrer Institute in Switzerland. The first dedicated hospital-based proton therapy centre was built in Loma Linda, California with help of Fermilab and the first patient was treated in 1990.

Soon after, in 1994 carbon ions treatment began in Chiba, Japan, for the first time in a clinical setting with a dedicated heavy-ion accelerator for medical purposes as a part of a national 10-year strategy for cancer control [17].

With this increasing interest in hadron therapy, Ugo Amaldi (CERN and founder of TERA Foundation, Italy) and Meinhard Regler (MedAustron, Austria) convinced CERN management to establish a study to identify the technologies available and to be developed to meet the needs of this emerging treatment modality. This resulted in **Proton Ion Medical Machine Study (PIMMS)**.

The PIMMS project [15] was carried out under the technical leadership of CERN and coordinated from 1996-2000 by Phil Bryant in collaboration with MedAustron and TERA. The study group worked for a while in collaboration with GSI (Germany) and was later joined by Onkologie 2000 (Czech Republic).

The PIMMS mandate was to design a light-ion hadrontherapy centre made of a combination of systems, optimized for the medical application, without considering any financial and/or space limitation. The primary aim was to identify and

biiettivo principale era identificare e progettare una struttura in grado di erogare trattamenti conformi di tumori di forma complessa in tre dimensioni con precisione sub-millimetrica, mediante scansione attiva del tumore con fasci di protoni e ioni carbonio.

Gli ioni carbonio, più pesanti, sono accelerati più facilmente da un sincrotrone che da un ciclotrone, poiché il sincrotrone dà la possibilità di variare l'energia necessaria allo *scanning* attivo ad ogni estrazione. Il progetto PIMMS prevedeva un centro basato su un sincrotrone. Il risultato di questo studio di quattro anni è stato un progetto che combinava molte caratteristiche innovative, capaci di fornire un fascio di particelle la cui energia può essere modificata dal sistema di controllo, che è molto uniforme nel tempo e può essere facilmente regolato nella forma.

design a facility that could perform conformal treatment of complex-shaped tumours in three dimensions with a sub-millimetre accuracy by active scanning of the tumour with proton and carbon ion beams.

The heavier carbon ions are more easily accelerated in a synchrotron than a cyclotron and, since the synchrotron also provides the spill-to-spill energy variation needed for active scanning, the PIMMS design was in favour of a synchrotron-based facility. The outcome of the four-year study was a design that combined many innovative features, capable of providing an extracted pencil beam of particles whose energy can be varied electronically, is very uniform in time and can be easily adjusted in shape.

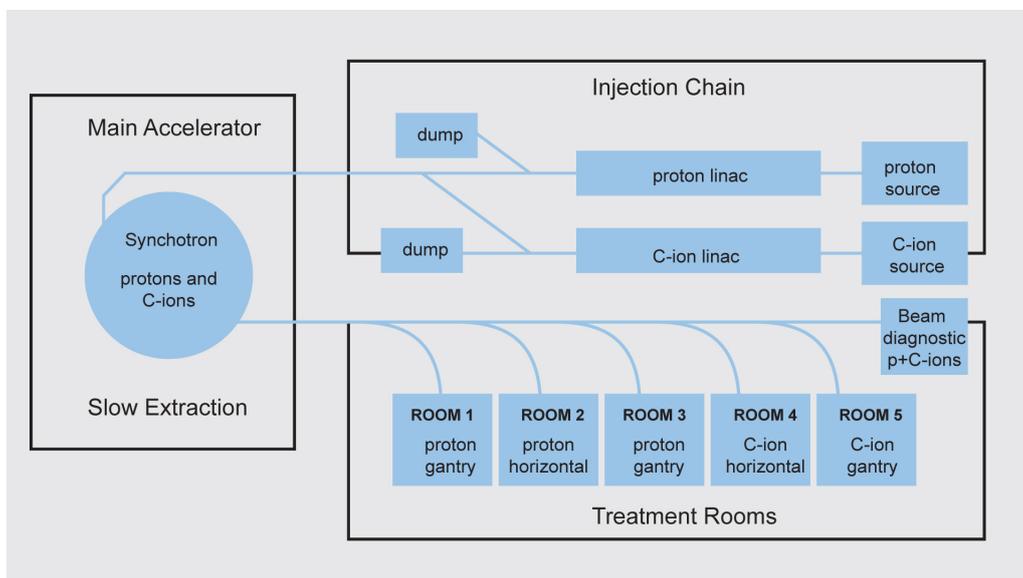


Figura 4: Schema del PIMMS coordinato dal CERN dal 1996 al 2000.

Schematics of the PIMMS design study from 1996-2000 co-ordinated by CERN from 1996-2000.

Il progetto del PIMMS include diversi elementi di base e la struttura generale è mostrata in Figura 4. I fasci sono generati da due sorgenti di ioni che producono protoni e ioni carbonio e pre-accelerati all'energia di 7 MeV/u da un acceleratore lineare (LINAC) che fa da iniettore. Successivamente, i fasci vengono iniettati nel sincrotrone che ha un diametro di circa 25 m e accelera i fasci all'energia prestabilita, che va da 60 a 250 MeV per i protoni e da 120 a 400 MeV/u per gli ioni C ($^{12}\text{C}^{6+}$).

Lo studio del PIMMS prevedeva tre sale per la

The PIMMS design includes several basic elements and the general structure of the complex is shown in Figure 4. The beams are generated by two ion sources producing protons and carbon ions and pre-accelerated to energy 7 MeV/u by a linear accelerator (LINAC) injector. Next, the beams are injected into the synchrotron which has a diameter of about 25 m and accelerates the beams to the pre-set energy, ranging from 60 to 250 MeV for protons and 120 to 400 MeV/u for fully stripped C ions ($^{12}\text{C}^{6+}$).

The PIMMS study envisaged three rooms for



Figura 5: Il Centro CNAO di Pavia, progettato sulla base del PIMMS, ha iniziato a trattare i pazienti nel 2011. <https://fondazionecnao.it/>
 The CNAO facility in Pavia based on the PIMMS design started treating patients in 2011. <https://fondazionecnao.it/>



Figura 6: Il centro MedAustron, anche esso progettato sulla base del PIMMS, ha trattato il primo paziente nel Dicembre del 2016. <https://www.medaustron.at/en>
 The MedAustron Facility also based on the PIMMS design treated its first patient in December 2016. <https://www.medaustron.at/en>

terapia con protoni e due sale per l'irradiazione dei tumori profondi con ioni carbonio, una di queste dotata di una cabina rotante, denominata gantry Riesenrad [15].

I Centri italiano e austriaco hanno basato il loro design sui risultati degli studi del PIMMS, design che è stato ulteriormente ottimizzato da TERA e poi implementato nei due centri di trattamento: CNAO (Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica) di Pavia (Italia), aperto nel 2011 [18], e MedAustron a Wiener Neustadt (Austria), che ha curato il suo primo paziente nel 2016 [19]. Entrambi i progetti sono stati realizzati attraverso reti di collaborazioni nazionali e internazionali. Le Figure 5 e 6 mostrano le due implementazioni del PIMMS.

Mentre veniva portato avanti lo studio del

proton therapy and two rooms for the irradiation of deep tumours with carbon ions. One of them features a rotating cabin referred to as the Riesenrad gantry [15].

The Italian and Austrian facilities have based their design on the results of the PIMMS studies, which was further optimised by TERA and then implemented at two treatment centres: CNAO (Centro Nazionale Adroterapia Oncologica) in Pavia (Italy), which opened in 2011 [18], and MedAustron in Wiener Neustadt (Austria), which treated its first patient in 2016 [19]. Both projects have been accomplished through networks of national and international collaborations. Figures 5 and 6 show the successful outcome of the PIMMS study.

While the PIMMS study was being pursued,

PIMMS, prendeva vita il progetto pilota del GSI (GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung) di Darmstadt (Germania) per un sistema di irraggiamento per il trattamento sperimentale di pazienti utilizzando l'acceleratore di ioni pesanti SIS e nel dicembre 1997 furono trattati i primi due pazienti, utilizzando la tecnica di scansione *raster* del GSI [20, 21]. Il GSI ha successivamente progettato e costruito il centro Heidelberg Ion Therapy (HIT) [21], che è basato su un sincrotrone circa 10 metri più compatto rispetto a PIMMS e con un numero ridotto di componenti di hardware. Il centro, il cui layout è presentato nella Figura 7, è diventato operativo nel 2009 ed il suo disegno è stato ripreso e ottimizzato dall'industria per costruire un quarto centro Europeo, a Marburg, sempre in Germania.

the GSI's (GSI Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung) in Darmstadt (Germany), pilot project for irradiation unit for experimental patient treatment using the heavy ion accelerator SIS was well underway and in December 1997 the first two patients were treated using GSI's raster scanning technique [20, 21]. After the successful pilot project, GSI designed and built the Heidelberg Ion Therapy centre [21], which is based on a synchrotron about 10 meters shorter than the PIMMS one with a reduced number of hardware components (see Figure 7). The centre became operational in 2009 and its design has been adopted and optimized by industry to build a fourth European centre in Marburg.

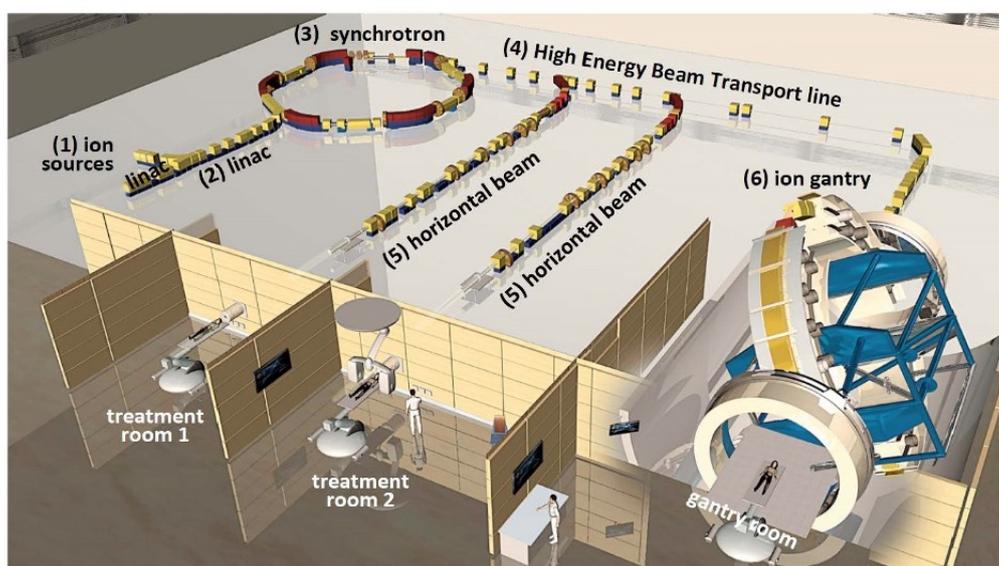


Figura 7: Schema del Centro Heidelberg Ion Therapy (HIT) ad Heidelberg [21].
Layout of the Heidelberg Ion Therapy (HIT) Centre in Heidelberg [21].

ENLIGHT: la chiave è la collaborazione

L'European Network for Light Ion Hadron Therapy (ENLIGHT) [22] ha tenuto il suo incontro inaugurale al CERN nel febbraio 2002. A questo primo incontro hanno partecipato circa 70 specialisti di diverse discipline, tra cui la biologia delle radiazioni, l'oncologia, la fisica e l'ingegneria [23]. A quel tempo, multidisciplinarietà non era ancora una parola d'ordine e la rete ENLIGHT era un vero pioniere nel campo [24].

ENLIGHT: collaboration is key

The European Network for Light Ion Hadron Therapy (ENLIGHT) [22] had its inaugural meeting at CERN in February 2002. About 70 specialists from different disciplines, including radiation biology, oncology, physics, and engineering attended this first gathering [23]. At that time, 'multidisciplinarity' was not yet a buzzword and the network was a real pioneer in the field [24].

The idea of creating a multi-disciplinary and transnational platform for researchers and ex-

L'idea di creare una piattaforma multidisciplinare e transnazionale per ricercatori ed esperti coinvolti nella radioterapia, inclusa l'adroterapia, è nata nel 2001, quando è stato presentato il PIMMS e quando l'idea di creare centri specializzati in grado di offrire più modalità di irraggiamento stava decollando in Europa [25]. Quello era il momento in cui anche ESTRO (la Società Europea di Radioterapia e Oncologia) iniziava a sentire l'importanza di considerare altre opzioni di radiazioni; allo stesso tempo, al CERN, Ugo Amaldi stava spingendo per coinvolgere maggiormente l'organizzazione nella terapia adronica e nelle applicazioni dei progressi degli acceleratori nella fisica medica. La creazione di ENLIGHT è stata, infatti, il risultato del lavoro di poche persone visionarie che hanno avuto la lungimiranza di identificare il potere della collaborazione e della condivisione della conoscenza.

Clinici, fisici, biologi e ingegneri con esperienza e interesse nei confronti della terapia con particelle si sono riuniti per la prima volta nel quadro di ENLIGHT. In effetti, la rete ha funzionato come uno strumento collaborativo aperto ed è servita da piattaforma multidisciplinare comune per tutte le comunità coinvolte. Fin dalla sua fondazione, ENLIGHT per sfruttare il pieno potenziale della terapia con particelle ha fatto affidamento sulla varietà di competenze dei suoi membri per essere in grado di identificare e affrontare le sfide tecniche, formare giovani ricercatori, sostenere l'innovazione e fare pressioni per finanziamenti, coinvolgendo partner industriali e centri clinici (vedi Figura 8).

Una delle iniziative più illuminanti che la rete ha sostenuto è stata l'organizzazione di convegni dedicati a fondere background scientifici e competenze con l'obiettivo di creare una nuova cultura di collaborazione e condivisione. La prima di tali conferenze è stata la *Physics for Health in Europe* (PHE), tenutasi nel 2010 al CERN, seguita dall'ICTR-PHE (*International Conference on Translational Research*). Sebbene, a prima vista, grandi acceleratori e rivelatori giganteschi non sembrano avere molto in comune con gli strumenti precisi di cui la medicina ha bisogno, non è una novità per la fisica quella di offrire applicazioni per le scienze della vita. Diversi tipi di rivelatori sono utilizzati negli

perts involved with radiation therapy, including hadrontherapy, was born in 2001, when the Proton-Ion Medical Machine Study (PIMMS) was presented and the whole idea of setting up specialised centres providing multiple radiation modalities was taking off in Europe [25]. That was the time when ESTRO (the European Society for Radiotherapy and Oncology) was also starting to see the importance of considering other radiation options; at the same time, at CERN, Ugo Amaldi was pushing to get the organisation more heavily involved with hadron therapy and applications of accelerator advances in medical physics. The creation of ENLIGHT was, indeed, the result of the work of a few visionary people who could see the power of collaboration and knowledge sharing.

Clinicians, physicists, biologists and engineers with experience and interest in particle therapy were gathering for the first time under the network's umbrella. In fact, the network has worked as an open collaborative tool and has served as a common multidisciplinary platform for all the communities involved. Since its foundation, ENLIGHT in order to harness the full potential of particle therapy has relied on the variety of skills of its members to be able to identify and tackle the technical challenges, train young researchers, support innovation and lobby for funding involving industrial partners and clinical centres (see Figure 8).

One of the most enlightening initiatives that the network supported was the organization of conferences devoted to blending scientific backgrounds and expertise with the aim of creating a new culture of collaboration and sharing. The first of such conferences was *Physics for Health in Europe* (PHE), held in 2010 at CERN followed by ICTR-PHE (*International Conference on Translational Research*). Although, at first sight, large accelerators and giant detectors do not seem to have much in common with the sharp tools that medicine needs, physics is not new to producing applications for life sciences. Several detection techniques are used in diagnostic instruments, and radio and hadron therapy were born

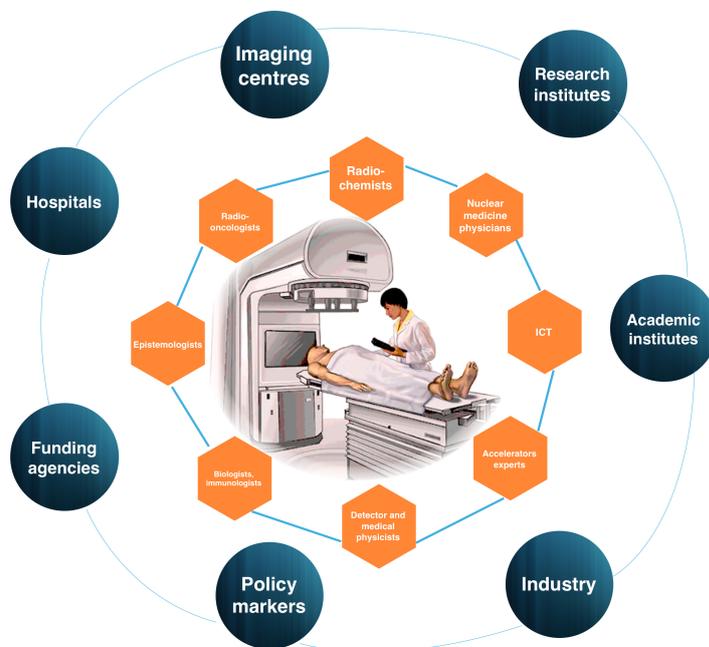


Figura 8: ENLIGHT è una rete di collaborazione multidisciplinare che riunisce fisici, medici, radiobiologi, ingegneri ed esperti di tecnologia dell'informazione, nonché la collaborazione tra partner accademici, di ricerca e industriali nella terapia delle particelle.
 ENLIGHT is a multidisciplinary collaboration network bringing together physicists, physicians, radiobiologists, engineers, and information technology experts, as well as collaboration between academic, research, and industrial partners in particle therapy.

strumenti diagnostici e sia la RT con raggi X che l'adroterapia sono nate nei laboratori di fisica (si veda l'articolo di A. Del Guerra in questo volume di **Ithaca**).

Quando è nato ENLIGHT erano pochissime le iniziative di questo tipo in Europa, ora il campo è fiorente e vi sono 30 centri operativi in Europa (vedi Figura 9).

Alla fine del 2020, il numero di pazienti trattati era cresciuto fino a 290 mila (250 mila con protoni, 40 mila con ioni carbonio - vedi Figura 10). Ciò è dovuto principalmente alla maggiore disponibilità di centri, sebbene fino a poco tempo fa fossero stati avviati pochissimi studi randomizzati per confrontare i risultati della terapia adronica con la RT convenzionale.

Il futuro di ENLIGHT

È chiaro che il fulcro della ricerca in adroterapia si è spostato a partire dalla nascita di ENLIGHT, se non altro perché il numero di centri clinici (in particolare per i protoni) è notevolmente aumentato (vedi Figura 10). Attualmente in Europa ci sono circa 30 centri e una tendenza simile si riflette a livello globale dove attualmente ci sono circa

in physics laboratories (see the article of A. Del Guerra in this issue).

When ENLIGHT started there were very few initiatives in Europe, now the field is blooming and there are 30 centres in operation in Europe (see Figure 9).

At the end of 2020, the number of treated patients had grown to 290,000 (250,000 with protons, 40,000 with carbon ions – see Figure 10). This is due primarily to the greater availability of centres, although until recently, very few randomized studies had been initiated to compare the results of hadron therapy with conventional X-ray therapy.

The future for ENLIGHT

It is clear that the focus of R&D for hadron therapy has shifted since the birth of ENLIGHT, if only for the simple reason that the number of clinical centres (in particular for protons) has dramatically increased (see Figure 10). Currently in Europe, there are around 30 centres and a similar trend is reflected globally where currently



Figura 9: Numero di Centri di adroterapia e loro diffusione in Europa nel 2020.
Number of Particle therapy centres and their distribution in Europe in 2020.

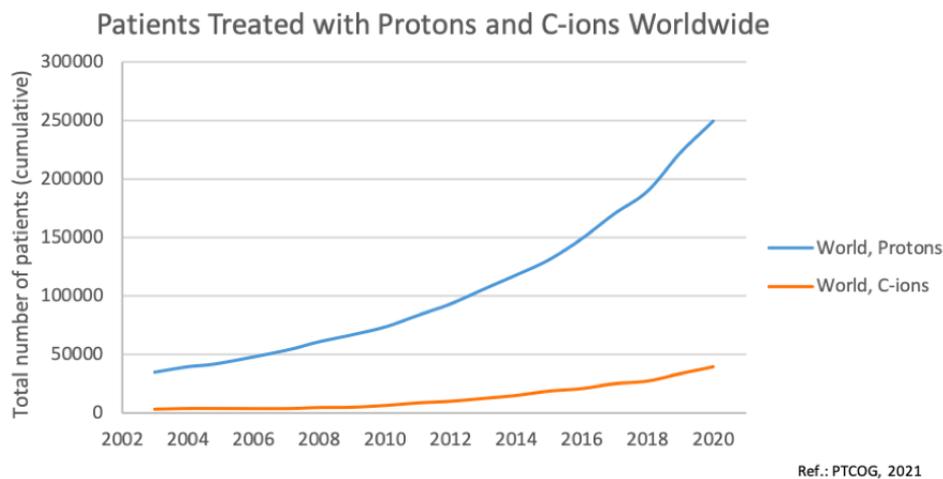


Figura 10: Numero di pazienti trattati con protoni e ioni carbonio nel mondo alla fine del 2020 (www.ptcog.com) [26].
Number of patients treated worldwide with protons and carbon ions at the end of 2020 (www.ptcog.com) [26].

150 centri (di cui solo 13 sono centri carbonio e 4 di questi che si trovano in Europa).

È importante notare che, sebbene siano ancora necessari sviluppi tecnologici per garantire un trattamento più sicuro ed economico, la terapia con protoni è ora saldamente nelle mani dell'industria. L'avvento delle strutture a stanza

there are around 150 centres (out of these only 13 are carbon centres and 4 of these are located in Europe).

It is important to note that, while technology developments are still needed in order to ensure safer and more cost-effective treatment, proton therapy is now solidly in the hands of industry.

singola sta portando la terapia con protoni negli ospedali e nei centri clinici più piccoli.

Dal punto di vista clinico, la sfida maggiore nei prossimi anni sarà quella di catalizzare gli sforzi collaborativi nella definizione di una tabella di marcia per gli studi randomizzati (*random trials*) e nello studio in dettaglio dell'RBE. Per quanto riguarda gli sviluppi tecnologici, continueranno gli sforzi per garantire la qualità attraverso l'*imaging* e per la progettazione di acceleratori compatti e *gantry* per ioni più pesanti dei protoni. Le tecnologie dell'informazione saranno al centro della scena, poiché la condivisione e l'analisi dei dati, nonché i sistemi di supporto decisionale diventeranno argomenti chiave. La formazione e l'istruzione dovranno essere al centro dell'attenzione nei prossimi anni, poiché il numero crescente di strutture richiederà personale sempre più specializzato. L'obiettivo sarà quello di formare professionisti altamente qualificati nella loro specialità, ma allo stesso tempo familiari con gli aspetti multidisciplinari dell'adroterapia.

Nei suoi 20 anni di vita, ENLIGHT ha mostrato una notevole capacità di reinventarsi, mantenendo i suoi capisaldi di multidisciplinarietà, integrazione, apertura, attenzione alle generazioni future, ed è pronta ad affrontare le sfide in continua evoluzione di una disciplina di frontiera come l'adroterapia. Oggi, ENLIGHT continua a svolgere un ruolo centrale nello sviluppo e nella diffusione dell'adroterapia e nel soddisfare le esigenze della comunità per la formazione di professionisti specializzati.

Panorama di attuale interesse nei confronti di RT e adroterapia

Recentemente sono emerse nuove opportunità per migliorare i risultati del trattamento in correlazione con nuovi meccanismi biologici, al fine di potenziare l'efficacia delle radiazioni riducendo il danno al tessuto sano o ampliando il ventaglio di tipologie di radiazioni utilizzabili, oltre ai protoni e agli ioni carbonio.

Il recente interesse e i progressi nell'ambito della terapia FLASH (tramite irradiazione FLASH ultraveloce [28]), dei minifasci (con fasci di dimensioni sub-millimetriche) e dei fasci radioattivi (teragnostica per visualizzazione e trattamento simultanei) potrebbero costituire una vera svolta

The advent of single-room facilities is bringing proton therapy to smaller hospitals and clinical centres.

From the clinical standpoint, the major challenge in the coming years will be to catalyse collaborative efforts in defining a roadmap for randomised trials and in studying in detail the issue of RBE. Concerning technology developments, efforts will continue on quality assurance through imaging and on the design of compact accelerators and gantries for ions heavier than protons. Information Technologies will take centre stage, as data sharing, data analytics and decision support systems will become key topics. Training and education will have to be a major focus in the coming years, as the growing number of facilities will require more and more specialised personnel. The aim will be to train professionals who are highly skilled in their specialty, but at the same time are familiar with the multidisciplinary aspects of hadrontherapy.

Over its 20 years of life, ENLIGHT has shown a remarkable ability to reinvent itself, while maintaining its cornerstones of multidisciplinarity, integration, openness, attention to the future generations, and it is ready to face the evolving challenges of a frontier discipline such as hadron therapy. Today, ENLIGHT continues to play a central role in the development and diffusion of hadrontherapy and meeting the needs of the community for the education of specialised professionals.

Current hot topic for RT and HT

New opportunities for improved treatment outcome have recently emerged in connection with new biological mechanisms for potentiating the radiation effectiveness, decreasing the normal tissue damage (FLASH) or expanding the portfolio of usable radiation qualities beyond protons and carbon ions.

The recent interest and advances in FLASH (via ultra-fast FLASH irradiation [28]), Minibeams and Radioactive beams (theragnostics for simultaneous visualisation and treatment) could be real break-through in the field and push it forward beyond current state-of-the-art to optimally and effectively deliver PT.

in questo campo e spingerlo oltre lo stato attuale per una adroterapia erogata in modo ottimale ed efficace.

Nelle sezioni seguenti si volge lo sguardo al futuro, sia per le strutture esistenti, che implementeranno nuovi dispositivi e adotteranno nuove opzioni di trattamento, sia per le strutture emergenti e di nuova concezione, sfruttando la storia già raccontata dai centri di adroterapia operativi nel mondo.

In the following sections a glance to the future is presented, both for existing facilities, which are going to implement new devices and adopting novel treatment options, and for emerging and new conceived facilities, profiting of the history already depicted by the HT running centres.



Figura 11: La linea di fascio dedicata alla ricerca al CNAO: qui è presentata la fase finale delle procedure di test all'interno della sala sperimentale.
The CNAO experimental beam line in the last phase of the commissioning in the experimental room.

Il Progetto di Espansione di CNAO

La realizzazione del CNAO è stata resa possibile grazie a un gruppo di esperti interni alla Fondazione e tramite una fitta rete di collaborazioni a livello nazionale e internazionale (la Collaborazione CNAO), che ha seguito le specifiche, la realizzazione, l'installazione e la messa in funzione di ogni singolo sistema, integrato in un complesso organico ed efficiente.

La missione del CNAO è duplice, da un lato, curare i pazienti affetti da tumori solidi utilizzando fasci di protoni e ioni carbonio; dall'altro,

The CNAO Expansion Project

The CNAO construction was made possible by setting up a group of internal experts within the Foundation and a dense network of collaborations at National and International level (the CNAO Collaboration), following the specification, implementation, installation, and start-up of each single system integrated in an organic and efficient complex.

The CNAO mission is twofold, on the one hand, treating patients with solid tumours by using protons and carbon ions; on the other hand, de-

lo sviluppo della ricerca clinica, radiobiologica e translazionale all'interno della sala sperimentale, in aree dedicate e nei laboratori, offrendo formazione d'eccellenza in diversi campi. In dieci anni di attività clinica CNAO ha acquisito un ruolo di spicco e visibilità di rilievo nella comunità internazionale dell'adroterapia e della radioterapia di precisione.

La linea sperimentale di CNAO: un'opportunità unica per attività di ricerca in vari ambiti

Grazie alla collaborazione con l'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN), è stata realizzata una linea di fascio dedicata alla ricerca, mostrata in Figura 11, che è entrata in funzione recentemente. Tale linea di fascio garantisce la possibilità di svolgere ricerche precliniche in più settori, in un'area completamente dedicata, corredata di laboratori, accesso indipendente e tempo di fascio disponibile. In totale all'anno, in piena operatività, saranno dedicate alle attività di ricerca una media di 500 ore fascio. Sebbene CNAO sia principalmente dedicato all'irradiazione clinica, la linea sperimentale offre grandi opportunità per svolgere varie ricerche in ambiti scientifici e industriali relativi alla biofisica delle radiazioni, alla radiobiologia, alla ricerca spaziale e allo sviluppo di rivelatori.

Nell'arco di 10 anni, grazie all'utilizzo dei fasci durante i turni notturni e nei fine settimana all'interno delle sale di trattamento, più di 2500 ore sono state dedicate alle attività di gruppi di ricerca esterni provenienti da tutto il mondo. In questa prima fase della realizzazione, le caratteristiche del fascio sono molto simili a quelle disponibili nelle sale di trattamento. La distribuzione del fascio nella sala sperimentale viene eseguita con lo stesso sistema di scansione attivo in uso nelle sale di trattamento. Al fine di sfruttare al meglio lo spazio disponibile, la parte di linea all'interno della sala sperimentale può essere assemblata in varie configurazioni. Nel primo caso il punto di irraggiamento è il più a valle possibile per ottenere il massimo campo di irraggiamento. Nella configurazione opposta, il punto di irraggiamento è proprio all'ingresso del fascio nella stanza, lasciando lo spazio massimo a valle per misure di Tempo di Volo; questa configurazione richie-

veloping clinical, radiobiological, and translational research in the experimental room, in dedicated areas and in laboratories, and providing excellent training in several fields. In ten years of its clinical activity CNAO has acquired outstanding profile and visibility on the international community of hadrontherapy and precision radiotherapy.

The CNAO Experimental beam line: a unique opportunity for research activities in various sectors

Thanks to the collaboration with the National Institute of Nuclear Physics (INFN), a beam line (shown in Figure 11) dedicated to research has been realized and recently started operation. It ensures the possibility to perform preclinical research in multiple sectors, in a completely dedicated area with laboratories, independent access and available beam time. In total operatively an average of 500 hours of beam time per year will be devoted to research activities. Although CNAO is mainly dedicated to clinical irradiation, the experimental beamline provides great opportunities to perform various research for scientific and industrial topics related to radiation biophysics, radiobiology, space research and detector development.

Over the period of 10 years, thanks to night and weekend shifts usage of the treatment rooms, more than 2500 hours of beam time were devoted to the activities of external research groups coming from all over the world. In this first phase of the realization the beam characteristics are very similar to those available in the treatment rooms. The beam distribution in the experimental room is performed with the same active scanning system in use in the treatment rooms. In order to make the best use of the available space, the part of beamline inside the experimental room can be assembled in various configurations. In the first case the irradiation point is as downstream as possible in order to get the maximum irradiation field. In the opposite case, the irradiation point is just at the beam entrance into the room, leaving the maximum space downstream for Time of Flight measurements; this configuration requires to remove the whole beam line starting with the scanning magnets. An intermediate irradiation

de di rimuovere l'intera linea di fascio a partire dai magneti di scansione. Di *default* è stata scelta una posizione di irraggiamento intermedia, lasciando quasi 2 m di spazio libero a valle dei punti di irraggiamento e consentendo comunque un campo di irraggiamento di $135 \times 135 \text{ mm}^2$. Completa le possibilità una quarta configurazione, che consente il monitoraggio del fascio nella posizione più a monte. Come verrà descritto nelle sezioni seguenti, questa linea di fascio sarà presto potenziata con l'aggiunta di una terza sorgente. L'aggiunta di una terza sorgente di ioni consentirà sia di aumentare l'effettiva intensità di corrente del fascio, in modo da ridurre i tempi di trattamento, sia di rendere disponibili altre specie ioniche. La nuova sorgente sarà collegata al sistema attuale di produzione e trasporto dei fasci tramite una nuova linea di fascio a bassa energia, come illustrato in Figura 12.

La terza sorgente sarà inizialmente utilizzata nella sala sperimentale per attività di ricerca. Uno degli obiettivi sarà quello di validare adroni diversi da protoni e ioni carbonio nella pratica clinica e di disporre di una modalità di trattamento sempre più preciso e personalizzato.

position has been chosen as default leaving almost 2m free space downstream the irradiation points and still allowing an irradiation field of $135 \times 135 \text{ mm}^2$. A fourth configuration allowing beam monitoring in the most upstream position completes the possibilities.

As it will be outlined in the following sections, the beam line will be soon upgraded with the addition of a third source. The addition of a third ion source will allow both to increase the actual beam current intensity, so as to reduce treatment time, and to make other ion species available. A new low energy beam line will allow the insertion of the third source within the present layout of CNAO as illustrated in Figure 12.

The third source will initially be used in the experimental room for research activities. One of the objectives will be to validate hadrons different from protons and carbon ions in clinical practice and to have an increasingly precise and personalized treatment.

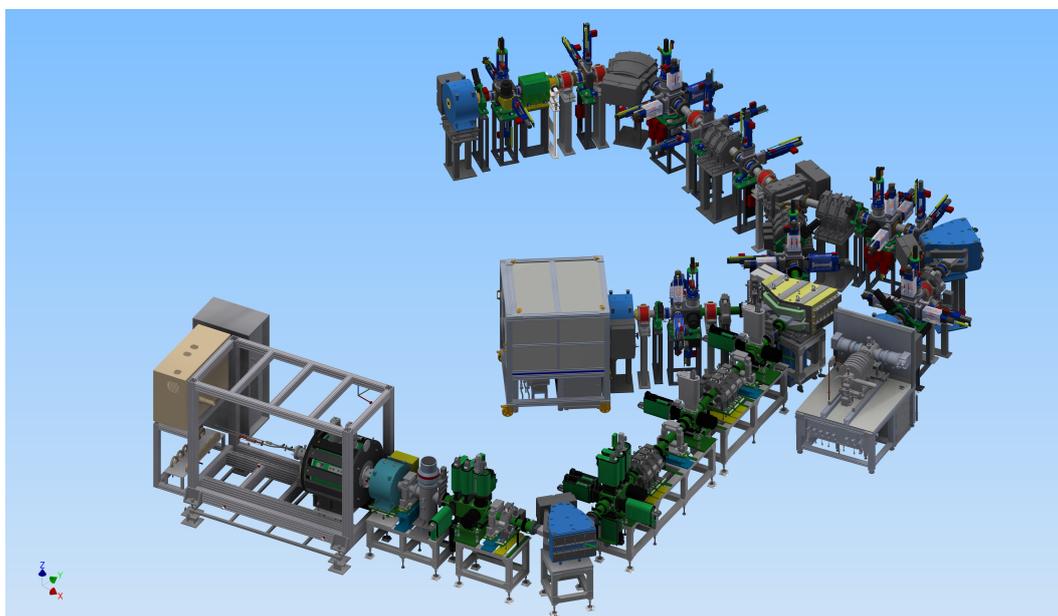


Figura 12: Rappresentazione schematica della disposizione delle tre sorgenti (la nuova sorgente in basso a sinistra) all'interno di CNAO.
The layout representing the third ion source (on the left bottom in this picture) included in the present CNAO sources area.

Il nuovo edificio e il più ampio scenario delle terapie con particelle al CNAO

The new building and the wider scenario of particle therapies at CNAO

La legge italiana 145, del 30 dicembre 2018, ha fornito al CNAO nuove risorse finanziarie per fornire nuove opportunità di trattamento e per svolgere attività di ricerca [29]. Nei prossimi due anni la sede del CNAO si ingrandirà con la realizzazione di un nuovo edificio attiguo ed integrato con quello esistente (vedi Figura 13), che ospiterà un moderno impianto per protoni, con le più moderne tecnologie e un'area riservata alla ricerca oncologica. In particolare, per la prima volta in Italia verrà installato un piccolo acceleratore di particelle per la produzione di fasci di neutroni, in uno spazio dedicato alla ricerca clinica e medica. Questa tecnologia sarà messa a disposizione da Tae Life Sciences (TLS), una società statunitense. L'acceleratore di neutroni, parte del sistema Alphabeam™ Neutron utilizzato per erogare la *Boron Neutron Capture Therapy* (BNCT) una forma avanzata di radioterapia che consente la generazione di una reazione fisica localizzata, in grado di distruggere le cellule tumorali, risparmiando quelle normali. Complessivamente la nuova area si svilupperà su quattro piani, di cui due interrati, per un totale di circa 4000 mq e prevede, complessivamente, un'area verde di 6200 mq. Il Progetto di Espansione rappresenta, inoltre, un'opportunità unica per potenziare e ampliare l'attuale area dedicata alla ricerca. Il nuovo layout del CNAO prevede infatti, al primo piano, la realizzazione di un'area di ricerca, dove saranno a disposizione laboratori, attrezzature e spazi per ricercatori e gruppi esterni, che effettueranno esperimenti di irraggiamento nella sala sperimentale e nella sala della BNCT riservata alle attività di ricerca. Saranno realizzati spazi e verranno installate attrezzature dedicati alla ricerca; in particolare il laboratorio di radiobiologia prevede nuovi locali per una superficie complessiva di circa 250 mq e varie strumentazioni per l'utenza, tra cui cappe a flusso laminare, incubatori, microscopi, centrifughe, banchi di lavoro ecc.

Un gantry per protoni per trattamenti ottimizzati

Nell'ambito del Progetto di Espansione, il primo passo in termini di implementazione dell'alta tecnologia presso il CNAO prevede l'installazione di una sala per protonterapia dotata di un

The Italian law 145, dated 30th December 2018, provided CNAO with new financial resources to provide new treatment opportunities and to perform research activities [29]. In the following two years CNAO premises will get larger with the construction of a new building next to and integrated with the existing one (see Figure 13), which will house a modern system for protons, with the latest gantry technology and an area reserved to the oncological research. In particular, for the first time in Italy a small particle accelerator for the production of neutron beams will be installed in a space dedicated to clinical and medical research. It will be made available by Tae Life Sciences (TLS), a USA company. The neutron accelerator, part of TLS's Alphabeam™ Neutron System, will be used to deliver Boron Neutron Capture Therapy (BNCT), an advanced form of radiotherapy that allows the generation of a localized physical reaction, capable of destroying cancer cells, sparing normal ones. Overall, the new area will be developed over four floors, including two levels underground, for a total of approximately 4,000 square meters and will foresee, as a whole, a green area of 6,200 square meters. The Expansion Project represents, also, a unique opportunity to implement the actual area devoted to research. Actually, the new CNAO layout foresees, on the first floor, the construction of a research area, where laboratories, equipment and spaces will be available for researchers and external groups, who will carry out irradiation experiments in the experimental room and in the BNCT room reserved to research activities. Dedicated spaces and tools for research will be implemented; in particular, the radiobiology laboratory foresees new premises for a total area of about 250 square meters and various equipment for users, including laminar flow cabinets, incubators, microscopes, centrifuges, work benches etc.

A proton gantry for optimized treatments

In the framework of the Expansion Project, the first step in terms of high technology implementation at CNAO foresees the installation of a proton therapy room equipped with a synchrotron accelerator and a rotating gantry.



Figura 13: *Un'immagine del nuovo edificio contiguo a quelli esistente come si presenta da Strada Campeggi.
The layout of the new CNAO building next to the existing one.*

sincrotrone e di una linea di fascio rotante. La forza trainante di questa decisione è stata quella di sfruttare l'esperienza di CNAO nei sincrotroni e di poter, contemporaneamente, disporre del massimo campo di irraggiamento, come migliore opzione di trattamento per svariati tipi di tumori. Le varie opzioni presentate dalle ditte che hanno offerto la loro tecnologia sono state accuratamente esaminate, sulla base dei criteri di selezione precedentemente delineati da CNAO. In effetti, un parametro molto rilevante per valutare le prestazioni del sistema è stato rappresentato dal campo di irraggiamento massimo: nel caso dell'opzione offerta dalla ditta giapponese Hitachi, è pari a $30 \times 40 \text{ cm}^2$, particolarmente indicato, sia nel trattamento di lesioni pelviche estese sia nei trattamenti pediatrici, con particolare riferimento all'irradiazione cranio-spinale. Ad esempio, il *gantry* che verrà realizzato a CNAO è particolarmente indicato per l'irraggiamento di organi in movimento e per patologie estese, che richiedono un ampio campo di trattamento. Ciò implica una minore probabilità di tumori secondari radio-indotti o che possono verificarsi anche molti anni dopo il trattamento con radiazioni. Infine, una volta fissata la dose integrale e la dose ammessa al di fuori delle schermature, i principali parametri che dimensionano le schermature per un nuovo impianto contenente un acceleratore sono la corrente di esercizio

The driving force behind this decision has been to exploit the CNAO expertise in synchrotrons and to handle the maximum irradiation field as the best treatment option for several kinds of tumours.

A number of options was examined among the received offers and the Hitachi option was selected according to CNAO main criteria. Actually a very relevant parameter for evaluating the performance of the system has been represented by the maximum irradiation field: in the case of the Hitachi option, it is equal to $30 \times 40 \text{ cm}^2$, particularly suitable, both in the treatment of extensive pelvic lesions and in paediatric treatments, with particular reference to cranio-spinal irradiation. As an example, the gantry that is going to be implemented in CNAO is particularly indicated for the irradiation of moving organs and for extended pathologies that require a wide treatment field. This means a lower probability of secondary radiation-induced tumours or those that can occur even many years after radiation treatment.

Finally, once fixed the integral dose and the accepted dose rate outside the radiation shielding, the main parameters that size the shielding for a new accelerator installation are the operating current and the integral current accelerated over the course of a year. Given the lower currents involved, material activation problems are minor

e la corrente integrale nel corso di un anno. I sincrotroni rispetto ai ciclotroni mostrano minori problemi di attivazione dei materiali, considerate le correnti più basse coinvolte. Ma va qui ricordato che, al fine di consentire la collocazione dei nuovi sistemi all'interno dei locali di CNAO, le schermature corrispondenti devono essere più imponenti rispetto a quelle solitamente proposte dai produttori, perché bisogna considerare sia i vincoli progettuali particolarmente restrittivi richiesti dalla normativa italiana sia il fatto di trovarsi in un'area in cui è già presente il sincrotrone di CNAO.

Boron Neutron Capture Therapy: un approccio innovativo

Un'interessante possibilità per un'efficace lotta contro il cancro è rappresentata da quelle che costituiscono un nuovo insieme di radioterapie innovative, il cui obiettivo è innanzitutto migliorare la qualità di vita dei pazienti e curare alcuni tumori che in precedenza non erano curabili.

Le terapie con protoni e ioni carbonio offrono un nuovo approccio per raggiungere l'obiettivo terapeutico ideale di distruggere il tumore senza danneggiare il tessuto sano (si veda la Figura 2 per riferimento). In queste tecnologie, i fasci (costituiti di particelle cariche) possono essere modellati e diretti in modo più preciso e (come tutti gli adroni carichi) le particelle perdono energia interagendo con la materia (cioè il corpo) fino a quando non si fermano, riducendo il danno ai tessuti sani a monte del bersaglio e con quasi nessun danno ai tessuti a valle.

Le nuove terapie con particelle, inclusa la Boron Neutron Capture Therapy (BNCT), risultano mantenere le promesse di trattare alcuni tumori cosiddetti difficili, in particolare quelli che in genere offrono più radioresistenza sia intrinsecamente che in virtù del supporto del loro microambiente. Questi includono tumori della testa e del collo, melanomi, sarcomi, alcuni tumori cerebrali e tumori che tipicamente non rispondono al trattamento con RT convenzionale con raggi X. Chiaramente, in riferimento a tumori difficili e alcuni casi in cui le metastasi cerebrali diventano una malattia cronica, sono necessarie modalità terapeutiche rivoluzionarie, piuttosto

for synchrotrons than for cyclotrons. It should also be remembered that the shielding of all these systems, in order to allow to locate them within the CNAO premises, must be more important than those usually proposed by the producers, because they must consider both the particularly restrictive design constraints required by the Italian authorities and the fact of being in an area in which the CNAO synchrotron is already present.

Boron Neutron Capture Therapy: a fresh approach

A new wave of exciting radiotherapies for cancer treatment has the potential to combat cancer more effectively, improve patient quality of life and treat some cancers that were previously untreatable.

Proton and carbon ion therapies offer a fresh approach to achieve the ideal treatment objective of destroying the tumour while not harming healthy tissue (see Figure 2 for reference). In these technologies, the beams (being charged) can be more precisely shaped and directed, and (as all charged hadrons) the particles lose energy interacting with the matter (the body) until they stop, reducing healthy tissue damage upstream of the target and with almost no damage to the tissues downstream.

New particle therapies including Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) hold promise for certain hard-to-treat cancers, especially those that typically offer more radioresistance, either intrinsically or by virtue of support from their microenvironment. These include head and neck cancers, melanomas, sarcomas, certain brain cancers and cancers that have not responded to conventional radiation treatment. Clearly, with difficult cancers and some cancers including brain metastases becoming a chronic disease, revolutionary – rather than evolutionary – therapy modalities are needed.

Boron Neutron Capture Therapy BNCT is a

che in evoluzione.

La BNCT è un tipo di terapia avanzata che utilizza le particelle (i neutroni), immaginata per la prima volta subito dopo la scoperta del neutrone; essa sta attirando a sé un interesse significativo grazie alla disponibilità di una nuova tecnologia di produzione di fasci di neutroni basata su acceleratori. La prospettiva allettante di combinare un fascio di neutroni a bassa energia con un farmaco bersaglio per creare un sistema di puntamento ha spinto i ricercatori a lavorare allo sviluppo e al perfezionamento di tale soluzione sin dagli anni '70. Lo sviluppo di questa tecnica è stato frenato dal fatto che, in passato, erano necessari enormi reattori per produrre neutroni, che dovevano essere collocati al di fuori delle strutture sanitarie. Il recente sviluppo di sorgenti di neutroni basate su acceleratori molto più piccoli ha permesso a questa tecnica di diffondersi in molti paesi (diverse macchine sono in fase di sperimentazione in Russia, Giappone, Regno Unito, Argentina e Stati Uniti) [30].

La BNCT è una procedura unica, biologicamente mirata, non invasiva, che prevede due fasi. Al paziente viene dapprima somministrato per infusione un farmaco a base di boro-10 (^{10}B) non tossico e non radioattivo, che si accumula preferenzialmente nel tessuto tumorale. Dopo l'infusione, il paziente viene esposto a un fascio di neutroni e, di conseguenza, il tumore viene irradiato con neutroni a bassa energia (8.5 keV), che generano una reazione all'interno delle cellule. Questa reazione di cattura dei neutroni genera litio-7 (^7Li) e particelle α (cioè nuclei ^4He). Le particelle α sono altamente ionizzanti e hanno un percorso molto breve (meno di un mm), portando così alla morte delle cellule tumorali (apoptosi) attraverso una rottura del doppio filamento di DNA, limitando i danni alle cellule dei tessuti sani circostanti che non contengono boro-10.

Attraverso la sua precisione biologica, la BNCT rappresenta anche un'opportunità per trattare metastasi non rilevate nell'intorno del tumore durante la stessa sessione di trattamento, il che è improbabile per la RT convenzionale perché richiederebbe un aumento della dimensione del volume di trattamento, depositando una dose eccessiva di radiazioni alle cellule sane.

Questa modalità presenta una riduzione del

type of advanced particle therapy first envisioned right after the discovery of the neutron that is gaining significant interest with the availability of new accelerator-based neutron technology. The tantalizing prospect of combining a focused low-energy neutron beam with a target drug to create a "homing system" has kept researchers working on development and refinement of such a solution since the 1970s. The development of this technique was held back by the fact that, in the past, huge reactors were needed to produce neutrons, which had to be located outside health-care structures. The recent development of neutron sources based on much smaller accelerators has allowed this technique to spread in many countries (several machines are being tested in Russia, Japan, United Kingdom, Argentina, and United States) [30].

BNCT is a unique biologically-targeted, non-invasive, two-step procedure. A patient is first infused with a non-toxic, non-radioactive boron-10 (^{10}B) drug, which preferentially accumulates in tumour tissue. After the infusion, the tumour is irradiated with low energy (8.5keV) neutrons, which generate a reaction inside the cells. This neutron capture reaction generates ^7Li and α -particles (i.e., ^4He nuclei). α particles are highly ionizing and have a very short range (less than a mm), thus leading to tumour cell death (apoptosis) through a DNA double strand break while limiting damage to the surrounding healthy tissue cells that contain no boron-10.

Through its biological targeting, BNCT also has the potential to treat undetected metastases in the local region of the tumour during the same treatment session, which is unlikely for conventional radiotherapy because it requires the treatment volume to be enlarged, delivering too much radiation to healthy cells.

These modalities should reduce the risk to

rischio per il tessuto sano del paziente, distruggendo in modo più selettivo le cellule tumorali, comprese le cellule metastatiche distaccate, consentendo altresì di abbreviare il ciclo di trattamento senza ricovero ospedaliero e migliorare la qualità di vita del paziente. In un ambiente ospedaliero, le dimensioni complessive del sistema da installare sono critiche, dal momento che la nuova tecnologia va integrata in un centro esistente. Attualmente si vedono i primi risultati positivi ottenuti dalle industrie che producono acceleratori di piccole dimensioni per realizzare una sorgente di neutroni. CNAO, in qualità di pioniere in Italia con la BNCT, installerà una sorgente di neutroni compatta, basata su un acceleratore tandem e altri componenti che offrono una soluzione completa per l'erogazione del trattamento di BNCT. Il sistema è progettato per essere installato in ambienti ospedalieri e in CNAO sarà configurato con due sale irraggiamento per soddisfare le diverse esigenze sia cliniche che di ricerca e del carico di lavoro associato: la prima sala di irraggiamento sarà riservata ai trattamenti dei pazienti, la seconda sarà dedicata alle attività di ricerca. Entrambe le sale riceveranno un fascio fisso di neutroni, sono dotate di un sistema di sagomatura del fascio e di un lettino robotico montato a soffitto per un posizionamento ottimale del paziente [31].

Per consentire il consolidamento del ruolo di CNAO e la sua ulteriore crescita in futuro è necessario che siano assicurati investimenti in ambito di ricerca e sviluppo, così da farne un punto di riferimento di assoluto valore in un panorama globale di crescita dell'interesse nei confronti dell'adroterapia in generale e della terapia con ioni in particolare. Con l'implementazione delle nuove tecnologie incluse nel Progetto di Espansione, CNAO si propone di offrire un insieme di terapie tra le più avanzate ed efficaci contro i tumori difficili e di sfruttare collaborazioni di ricerca a livello internazionale in diversi campi, dalla clinica alla radiobiologia, alla biofisica delle radiazioni, fino allo sviluppo di rivelatori, allo studio dei materiali e, non ultimo, nel settore aerospaziale.

LINAC ad alta frequenza per la terapia con protoni e LIGHT

the patient's healthy tissue, more selectively destroy cells and tumours including breakaway metastatic cells, shorten the treatment cycle without hospitalization, and improve the patient's quality of life. In a clinical setting the overall size of the accelerator is of crucial importance, since it has to be integrated in an existing center; actually, industry efforts to create compact accelerators for a neutron source are currently bearing fruit. CNAO, as a pioneer in Italy with the BNCT, will install a compact neutron source based on a tandem accelerator and other components offering a complete solution for BNCT delivery. The system is designed to be installed in hospital environments and in CNAO will be configured in a double-room BNCT center to meet various clinical, research and capacity needs: the first irradiation room will be reserved to patient treatments, the second one will be devoted to research activities. Both the treatment rooms include a fixed beam, a beam "shaping" assembly and a ceiling mounted robotic couch for optimal patient positioning [31].

In order to enable the consolidation of the CNAO role and its further increase in the future it is necessary that investments in research and development are assured, so to make it a benchmark of absolute value in a global landscape of growth of interest in hadrontherapy in general and ion therapy in particular. With the implementation of the new technologies included in the Expansion Project, CNAO aims at offering the most advanced and effective therapy against difficult cancers and to leverage research collaborations at international level in several fields, from clinics to radiobiology, to radiation biophysics, up to detector development, study of materials and, not least, the aerospace industry research field.

High frequency LINACs for proton therapy and LIGHT

Un esempio dei recenti sviluppi nella tecnologia della terapia con protoni e adroni è rappresentato dagli acceleratori lineari (LINAC) ad alta frequenza in radiofrequenza (RF) per l'adroterapia, dove la stessa tecnologia usata per il LINAC di RT convenzionale è stata specificamente adattata allo scopo di accelerare protoni e ioni leggeri.

One example of recent developments in proton and hadron therapy technology is represented by high-frequency Radio Frequency (RF) LINAC for hadrontherapy, where the same technology used for conventional radiotherapy LINAC has been adapted and tailored for the purpose of proton and light ions acceleration.

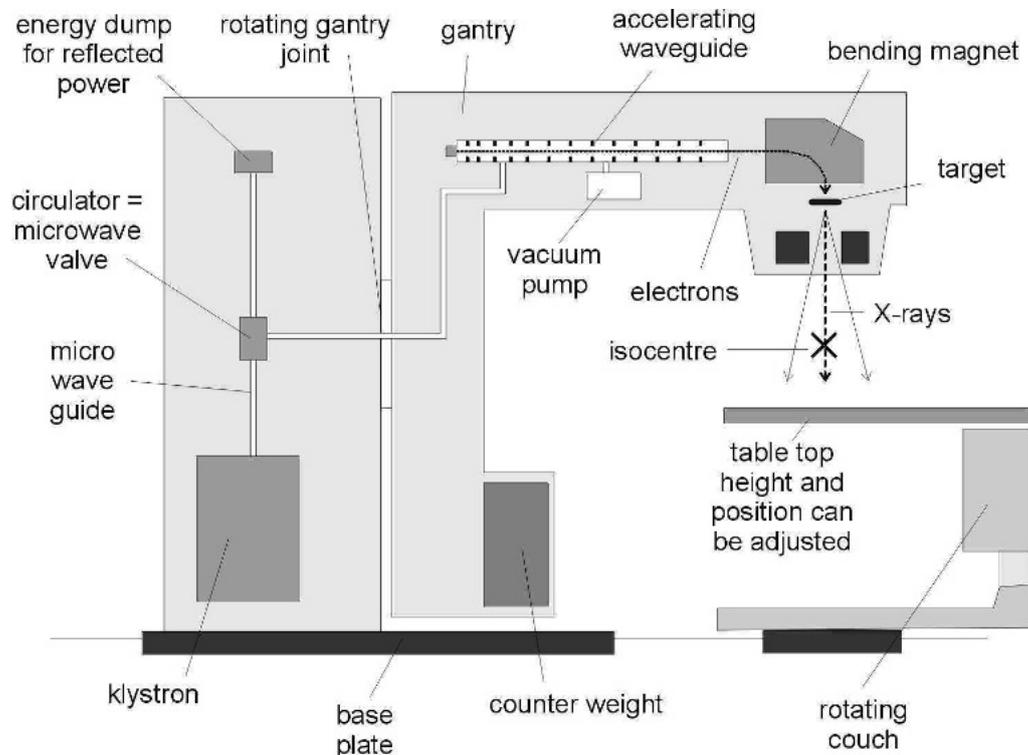


Figura 14: Rappresentazione schematica dei moderni LINAC per RT con raggi X montati su una struttura rotante (gantry) - (fonte IAEA).
Schematic representation of modern radiotherapy LINACs mounted on a gantry (source IAEA)

Il razionale dei LINAC ad alta frequenza per i protoni

Oltre 18000 LINAC [8] sono attualmente in uso in tutto il mondo negli ospedali per produrre raggi X per trattamenti di RT, come discusso nella sezione introduttiva. Sono per lo più basati su strutture acceleranti a RF funzionanti ad una frequenza di circa 3 GHz, come quella originariamente sviluppata da Hansen insieme ai fratelli Varian alla fine degli anni '40 [32]. In tali LINAC, cavità di rame sono usate per accelerare elettroni fino a 12-18 MeV. Gli elettroni colpiscono poi un bersaglio fatto di materiale ad alto Z (tipicamente una lega di tungsteno) per produrre fasci di raggi X di qualche MV (Figura 14).

Le frequenze usate per i LINAC di protoni nei

The rationale of high frequency LINACs for protons

More than 18000 [8] LINACs are used worldwide in hospitals to produce X-rays for RT treatments, as discussed in the Introduction Section. They are mostly based on RF accelerating structures working at a frequency of about 3 GHz, as the one originally developed by Hansen together with the Varian brothers in the late '40s [32]. In such LINACs, normal conducting copper cavities are used to accelerate electrons up to 12-18 MeV. The electrons are then hitting a target made of high Z material (typically a tungsten alloy) to produce megavoltage X-rays beams (Figure 14).

Frequencies used for proton LINACs in research

laboratori di ricerca sono state limitate a poche centinaia di MHz. Questo perché sono progettati per applicazioni ad alta corrente e tipicamente richiedono una grande apertura per il fascio. Tuttavia, per la terapia dei tumori sono necessarie correnti medie di fascio molto piccole, dell'ordine di 1 nA per i protoni e 0,2 nA per gli ioni carbonio. Questo permette la scelta di fori di piccolo diametro (5-8 mm) e l'uso di strutture RF ad alta frequenza. A partire da questa considerazione iniziale, la stessa tecnologia delle macchine di RT convenzionale è stata proposta per l'uso con fasci di protoni e di ioni.

In termini di energia del fascio, le energie massime tipiche utilizzate nei trattamenti di adroterapia sono di 230 MeV per i protoni (e 430 MeV/u per gli ioni carbonio). Invece di una sola struttura acceleratrice (come nei LINAC di RT convenzionale), i LINAC di protonterapia sono composti da diversi moduli acceleranti che sono progettati per seguire l'aumento di velocità dei protoni dall'energia iniziale dalla sorgente fino a circa il 60% della velocità della luce (alla massima energia). Un design basato su cavità RF a conduzione normale, con frequenze alte come i tipici 3 GHz usati nei LINAC per elettroni (e in certi casi anche più alte), permette di mantenere le dimensioni trasversali dei moduli piuttosto ridotte e di raggiungere gradienti acceleranti tipici dell'ordine di 15-20 MV/m. Con tale gradiente all'interno delle cavità di rame, e tenendo conto di un fattore di riempimento delle strutture acceleranti lungo il LINAC di circa il 70% (cioè la frazione di spazio occupata dalle cavità RF rispetto alla lunghezza totale del LINAC), il fascio può essere accelerato fino alla sua piena energia in una lunghezza di circa 20-25m.

Dalla ricerca all'industria

Lo sviluppo di LINAC per la terapia con protoni è iniziato nei laboratori di ricerca come proposta di ricerca e sviluppo e ha proseguito attraverso *test* di piccole unità e prototipi. Dai primi prototipi di sub-unità e moduli, si è poi passati all'industria e le prime macchine integrate sono ora in fase di messa a punto.

Alla fine degli anni '80 e nei primi anni '90, sono state fatte alcune proposte per la progettazione di soluzioni basate sui LINAC per la

laboratories have been limited to few hundred MHz. This is because they are designed for high current applications and typically require a large bore hole aperture. However, for tumour therapy very small average beam currents are needed, of the order of 1 nA for protons and 0.2 nA for Carbon ions. This allows the choice of small-bore hole diameters (5-8 mm) and the use of high frequency RF structures. Starting from this initial consideration, the same technology of conventional radiotherapy machine has been proposed for the use with proton and ion beams.

In terms of beam energy, the typical maximum energies used in hadrontherapy treatments are of 230 MeV for protons (and 430 MeV/u for carbon ions). Instead of one accelerating structure (as in the radiotherapy LINACs), the proton therapy LINACs are made of several accelerating modules that are designed to follow the increase of speed of the protons from the initial energy from the source up to about 60% of the speed of light (at maximum energy). A design based on normal conducting RF cavities with frequencies as high as the typical 3 GHz used in electron LINACs (and in certain cases even higher), allows to keep the transverse size of the modules rather small and to achieve typical accelerating gradients of the order of 15-20 MV/m. With such gradient inside the copper cavities, and accounting for a filling factor of accelerating structures along the LINAC of about 70% (i.e. the fraction of space occupied by the RF cavities with respect to the total LINAC length), the beam can be accelerated up to its full energy in a length of about 20-25m.

From research to industry

The development of proton therapy LINACs is being initiated in research laboratories as an R&D proposal and has developed through small unit testing and prototyping. From the first prototype sub-units and modules, it has then passed to industry and the first integrated machines are now being commissioned.

In the late 80's and early 90's, few proposals were made for the design of LINAC solutions for proton therapy [33, 34]. At the end of the 90's

terapia protonica [33, 34]. Alla fine degli anni '90 la Fondazione TERA ha costruito il primo prototipo di LINAC protonico ad alta frequenza in collaborazione con il CERN e le sezioni INFN di Milano e Napoli [35]. Questo modulo di prova di principio - chiamato LIBO (Linac BOoster) - era basato su un progetto di LINAC accoppiato a celle funzionante a 3 GHz ed era composto da 4 piccole sezioni di accelerazioni (*tank*), in cui il campo accelerante medio era di 16 MV/m. In tale modulo i protoni potevano essere accelerati in circa 1 m da 62 a 74 MeV. Il modulo fu testato sperimentalmente con fascio in un *setup* ciclotrone+LINAC formato dal ciclotrone superconduttore dell'INFN di Catania e LIBO [36].

the TERA Foundation built the first prototype high-frequency proton LINAC in collaboration with CERN and the INFN Sections of Milano and Naples [35]. This proof of principle module - called LIBO (LINAC BOoster) - was based on a 3 GHz Cell Coupled LINAC design and was made of 4 "tanks", in which the average accelerating field was 16 MV/m so that protons would be accelerated in about 1 m from 62 to 74 MeV. The module was tested experimentally with beam in a cyclotron+ LINAC setup formed by the INFN superconducting cyclotron in Catania and LIBO [36].

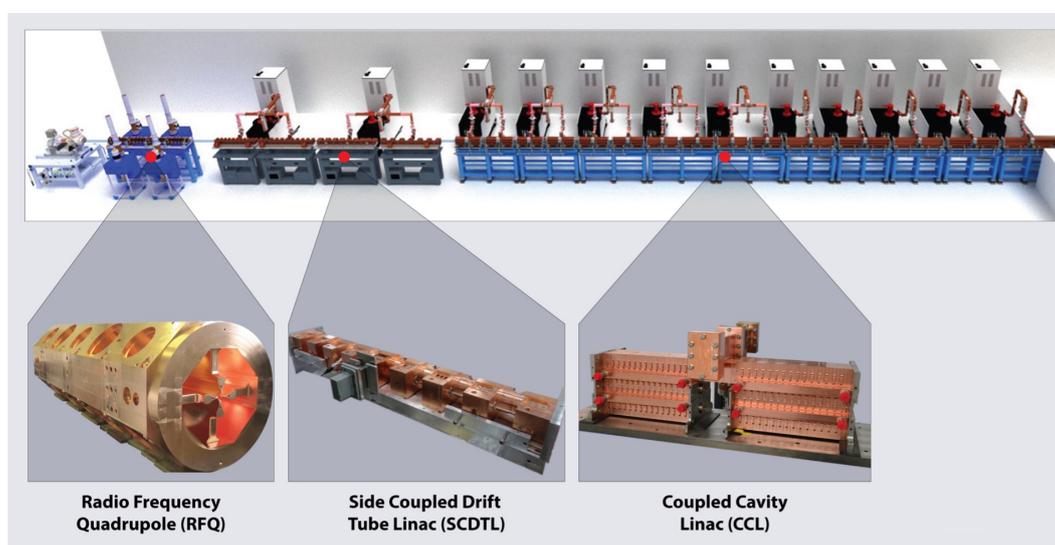


Figura 15: Le principali sezioni acceleranti del LINAC LIGHT [38].
The main sections of the LIGHT LINAC [38].

In seguito a questa prima dimostrazione, sono stati avviati diversi studi di progettazione e costruzione. Attualmente tre macchine in scala reale sono in fase di messa in servizio. Il gruppo di Picardi sta costruendo IMPLART (Intensity Modulated Proton Linear Accelerator for Therapy) nei laboratori ENEA di Frascati, dove nel 2020 i protoni sono stati accelerati a 35 MeV [37]. Nel sud Italia, vicino a Bari, la società LinearBeam (spin-off di ITEL) ha sviluppato e implementato ERHA (Enhanced Radiotherapy with Hadrons), un innovativo sistema di protonterapia per il trattamento del cancro.

Infine la società Applications of Detectors and Accelerators to Medicine (ADAM-Ginevra) - filiale di Advanced Oncotherapy (AVO-Lon-

Following this first demonstration, several designs and construction projects have been launched. At present three full scale machines are being commissioned. The group of Picardi is constructing IMPLART (Intensity Modulated Proton Linear Accelerator for Therapy) in the ENEA laboratories in Frascati, where in 2020 protons have been accelerated to 35 MeV [37]. In southern Italy, near Bari, the company LinearBeam (spin-off from ITEL) has developed and implemented ERHA (Enhanced Radiotherapy with Hadrons), an innovative proton therapy system for cancer treatment. Finally the company Applications of Detectors and Accelerators to Medicine (ADAM-Geneva) - a subsidiary of Advanced Oncotherapy (AVO-London) - is building LIGHT

dra) - sta costruendo LIGHT (Linac for Image Guided Hadron Therapy) il primo LINAC commerciale ad alta frequenza per la protonterapia ispirato alle tecnologie sviluppate da TERA e CERN [38]. Un primo prototipo funzionante [39] è stato messo in funzione a Ginevra nel 2018 fino a un'energia di 52 MeV e attualmente una macchina in scala reale è in costruzione e messa in funzione a Daresbury (UK) nel campus dei laboratori del Science and Technology Facility Council (STFC).

La macchina LIGHT (mostrata in Figura 15) utilizza tre tipi di strutture RF per accelerare il fascio di protoni a diverse energie: in primo luogo, un quadrupolo a radiofrequenza (RFQ); quindi, una sezione di LINAC a tubi di deriva ad accoppiamento laterale (*side coupled drift tube LINAC* o SCDTL); infine, una sezione di LINAC a celle accoppiate (*cell coupled LINAC* o CCL) che porta il fascio alla sua energia finale di 230 MeV.

In LIGHT, il RFQ (usato per accelerare i protoni fino a 5 MeV) è basato su un design molto compatto realizzato dal CERN e lavora alla frequenza record di 750 MHz [40]. I seguenti moduli LINAC ad alta frequenza di SCDTL e CCL sono alimentati indipendentemente da klystrons a 3 GHz. Questa modularità permette di ottenere fasci di energia variabile alla fine delle cavità CCL. L'energia del fascio può essere modulata in modo attivo tra 70 e 230 MeV senza la necessità di un assorbitore o di un *degrader* impulso per impulso (su una scala temporale di pochi ms).

Caratteristiche e sfide future dei LINAC ad alta frequenza di protoni

I LINAC ad alta frequenza hanno alcune caratteristiche specifiche che li rendono adatti all'uso nella terapia protonica che possono essere identificate nei seguenti punti i) modulazione di energia veloce e attiva, ii) emittanza del fascio piccola e simmetrica, iii) necessità di schermatura ridotta.

Il principale vantaggio dei LINAC, che sono impulsati a 200 Hz, è che l'energia in uscita può essere continuamente variata da un impulso all'altro (cioè ogni 5 ms). Questa possibilità di accelerare il fascio ai livelli di energia richiesti - senza l'uso di *degrader* (pezzi di materiale assorbitore che nel caso di macchine a energia fissa vengo-

(LINAC for Image Guided Hadron Therapy) the first commercial high-frequency LINAC for proton therapy inspired by technologies developed by TERA and CERN [38]. A first working prototype [39] has been commissioned in Geneva in 2018 up to an energy of 52 MeV and at present a full-scale machine is under construction and commissioning in Daresbury (UK) on the campus of the Science and Technology Facility Council (STFC) laboratories.

The LIGHT machine (shown in Figure 15) uses three types of RF structures to accelerate the proton beam at different energies: first, a radio frequency quadrupole (RFQ); secondly, a side coupled drift tube LINAC (SCDTL) section; at last, a cell coupled LINAC (CCL) section bringing the beam to its final energy of 230 MeV.

In LIGHT the RFQ (used to accelerate the protons up to 5 MeV) is based on a very compact design made by CERN and works at the world record frequency of 750 MHz [32]. The following high frequency LINAC modules of SCDTL and CCL are powered independently by 3 GHz klystrons. This modularity allows to achieve variable energy beams at the end of the CCL cavities. The beam energy can be actively modulated between 70 and 230 MeV without the need for an absorber or degrader in a pulse to pulse basis (on a time scale of few ms).

Features and future challenges of proton high frequency LINACs

High frequency LINACs have some specific features that make them suitable for use in proton therapy that can be identified as i) fast and active energy modulation, ii) small and symmetric beam emittance, iii) reduced shielding needs.

The main advantage of LINACs, pulsing at 200 Hz, is that the output energy can be continuously varied on a pulse-to-pulse basis (i.e. every 5 ms). This possibility to accelerate the beam to the required energy levels - without the use of degrader (pieces of absorbing material that in the case of fixed energy machines are inserted mechanically along the beam path to reduce the beam energy) - and to change very quickly be-

no inseriti meccanicamente lungo il percorso del fascio per ridurne l'energia) - e di passare molto rapidamente da un livello di energia all'altro (in pochi ms) aprirà in futuro la possibilità di eseguire scansioni rapide del fascio in tre dimensioni con tracciamento del tumore. Inoltre, l'alto tasso di ripetizione di 200 Hz (che in futuro potrebbe essere spinto a valori ancora più alti di 400-1000 Hz) può essere usato per applicare tecniche di mitigazione del movimento tumorale come la scansione volumetrica e il *multi-painting* (cioè visitare più volte il volume bersaglio con fasci molto piccoli, come se fossero piccole pennellate) [41].

Un'altra importante caratteristica del fascio è la ridotta emittanza del fascio. A causa della loro natura, le dimensioni trasversali dei fasci prodotti nei LINAC sono molto piccole rispetto a quelle che si possono ottenere con altri tipi di acceleratori, dove per esempio la necessità di avere un sistema di iniezione e di estrazione aumenta notevolmente le emittanze trasversali e longitudinali del fascio. Questo permette la produzione di fasci di dimensioni ridotte ed evita la necessità di grandi aperture nei magneti di curvatura delle linee di fascio a valle e nei quadrupoli, permettendo una riduzione significativa del costo delle linee di trasporto del fascio e delle strutture rotanti (*gantry*), grazie alle quali il fascio arriva al paziente da vari angoli di incidenza, tra 0 e 360°. Inoltre, una ridotta emittanza del fascio permette di produrre fasci con dimensioni sub-millimetriche (i cosiddetti *mini-fasci*) [42, 43].

In un LINAC non ci sono né complessi sistemi di iniezione o estrazione (tipici dei sincrotroni e delle macchine a Gradiente Alternato a Campo Fisso) né Sistemi di Selezione dell'Energia (*Energy Selection System* o ESS), necessari per variare l'energia del fascio di un ciclotrone. L'assenza di assorbitori passivi e di dispositivi meccanici di collimazione è un vantaggio in termini di affidabilità e protezione dalle radiazioni. Infatti, gli assorbitori non solo riducono l'energia del fascio, ma producono anche sostanziali perdite di protoni e concomitanti radiazioni parassite, nonché un significativo ingrandimento laterale del fascio, da cui la necessità dell'uso di collimatori.

Maggiori dettagli sul rationale e sul concetto

tween energy levels (in few ms) will open up in the future the possibility to perform spot scanning in three dimensions with tumour tracking. Furthermore, the high repetition rate of 200 Hz (that in future could be pushed to even higher values of 400-1000 Hz) can be used to apply tumour motion mitigation technique as volumetric rescanning and *multi-painting* (i.e. visiting multiple times the target volume with small pencil-like beams) [41].

Another important beam characteristics is the reduced beam emittance. Due to their nature, the transverse dimensions of the beams produced in LINACs are very small compared to other acceleration approaches, where the need of injection and extraction increase greatly the transverse and longitudinal beam emittances. This facilitates the production of narrow pencil like beams and avoids the necessity for large apertures in downstream beam line bending magnets and quadrupoles, allowing a significant reduction in the cost of beam transport lines and gantries. Furthermore, a reduced beam emittance allows to produce very narrow pencil beams (so-called *mini-beams*) [42, 43].

In a LINAC there are neither complex injection or extraction systems (typical of synchrotrons and Fixed Field Alternating Gradient machines) nor the *Energy Selection System* (ESS), needed to vary the beam energy of a cyclotron. The absence of passive absorbers and mechanical collimating devices is an advantage in terms of reliability and radiation protection. In fact, the absorbers not only reduce the beam energy but also produce substantial losses of protons and concomitant stray radiation as well as a significant lateral spreading of the beam, thus the use of collimators.

More details about the rationale and the basic

di progettazione di base dei LINAC per la terapia adronica sono descritti in [44]. Per il futuro, ci sono ancora opportunità di miglioramento per i linac per la protonterapia, in particolare per ridurre il consumo di energia (con l'uso di sviluppi tecnologici all'avanguardia su klystrons ad alta efficienza) o per sfruttare appieno la capacità di modulazione veloce dell'energia (combinando il linac con linee di trasferimento ad alta accettazione in quantità di moto).

Inoltre sono state proposte nuove idee in cui l'uso dell'approccio LINAC, insieme ai recenti sviluppi nelle tecnologie RF ad alto gradiente e ad alta frequenza per la fisica delle particelle, permette di prevedere progetti compatti di centri di terapia con protoni e ioni carbonio. Per esempio, un possibile sviluppo consiste nella progettazione di una macchina duale a protoni e ioni carbonio basata su strutture RF ad alto gradiente combinate con fonti di potenza RF ad alta efficienza. Un'altra linea di sviluppo potrebbe essere la riduzione del peso e delle dimensioni dei moduli del LINAC che coprono la gamma di energia tra 70 e 230 MeV in modo che possano essere montati su una struttura simile a un *gantry* per un centro dalle dimensioni molto ridotte con singola sala di trattamento.

In futuro, l'uso dei LINAC protonici può essere esteso anche per implementare l'irradiazione ultra-rapida (FLASH) [28] e per la RT protonica con fasci sub-millimetrici (*mini-beams*) [45, 46], che prevede la combinazione dei vantaggi derivanti dal fatto di ridurre la dose al tessuto normale (con fasci submillimetrici, separati spazialmente) e sfruttare la migliore concentrazione di dose nei tessuti tumorali tipica dei protoni.

SEEIIST (South East European International Institute for Sustainable Technologies): un progetto di "Scienza per la Diplomazia"

Il terzo esempio di sviluppo di strutture per la adroterapia è un istituto di ricerca e di cura che dovrà essere costruito nel Sud-Est dell'Europa. La creazione dell'istituto SEEIIST è stata proposta nel 2016 a Dubrovnik, al Congresso del-

design concept of hadron therapy LINACs are described in [44]. For the future, there are still opportunities for improvement for proton therapy LINACs, in particular to reduce the power consumption (by the use of cutting edge technological developments on high-efficiency klystrons) or to fully exploit the fast energy modulation capability (by combining the LINAC with high momentum acceptance transfer lines).

Furthermore new ideas have been proposed in which the use of the LINAC approach, together with the recent developments in high-gradient high-frequency RF technologies for particle physics allows to envisage compact designs of proton and carbon ion therapy centres. For example, a possible development consists in the design of a dual proton and carbon-ion machine based on high gradient RF structures combined with high-efficiency RF power sources. Another line of development could be the reduction of weight and size of the LINAC modules covering the energy range between 70 and 230 MeV such that they can be mounted on a gantry-like structure in a single-room facility setup.

Further in the future, the use of proton LINACs can be extended to implement proton FLASH irradiation [28] and for proton minibeam radiation therapy [45, 46], where the normal tissue sparing of submillimetric, spatially fractionated beams is combined with the improved dose deposition of protons.

SEEIIST (South East European International Institute for Sustainable Technologies): a project of "Science for Diplomacy"

The third example of hadrontherapy facility development is a medical and research centre to be constructed in South Eastern Europe. The creation of SEEIIST has been proposed in 2016, at the Workshop of the World Academy of Art

la Word Academy of Art and Science, da Herwig Schopper, ex-Direttore Generale del CERN e uno dei padri fondatori di SESAME [47], ed è stato promosso a livello politico da Sanja Damjanović, fisica ed ex- Ministra delle Scienze del Montenegro.

Il SEEIIST è stato ufficialmente riconosciuto come progetto regionale nell'Ottobre 2017 con una Dichiarazione di Intenti per collaborazioni future firmata al CERN da Albania, Bosnia e Erzegovina, Bulgaria, Kosovo, Montenegro, Nord Macedonia, Serbia e Slovenia; anche la Croazia si è unita mentre la Grecia ha scelto di partecipare come osservatore. Nel Gennaio 2018 è stato formato il Comitato Direttivo Internazionale (International Steering Committee) del SEEIIST e S. Damjanović è stata nominata Presidentessa. I suoi membri hanno selezionato all'unanimità come fulcro dell'istituto un centro per la ricerca sul cancro e di cura con fasci di ioni, che dedichi il 50% del tempo alla ricerca bio-medica e il 50% alla cura dei tumori, studi clinici compresi [48].

Dalla Figura 9 si può vedere chiaramente che nel Sud-Est dell'Europa non c'è nessun centro per l'adroterapia, nonostante una popolazione di più di 40 milioni di abitanti e nonostante il numero di questi centri stia crescendo ovunque, rendendo quindi necessario inviare all'estero i pazienti che hanno bisogno di questo trattamento.

Sette sui dieci stati che fanno parte del SEEIIST sono paesi a medio-reddito e si trovano ad affrontare difficoltà comuni nella lotta contro il cancro, dovute a una mancanza di strategie nazionali e regionali, di programmi di screening per la diagnosi precoce dei tumori, di strumentazioni adeguate per la diagnostica e la cura, di trattamenti avanzati. SEEIIST vuole promuovere lo sviluppo di ricerca e tecnologie per rispondere a queste sfide [49]. Soprattutto però, bisogna tenere presente che il SEEIIST è molto più che un centro per la ricerca e la cura dei tumori, basato su un acceleratore di particelle.

Scienza per la diplomazia

Il SEEIIST segue lo stesso modello di "Scienza per la pace" e "Scienza per la diplomazia" del CERN e di SESAME, che sono centri scientifici di larga scala per promuovere la pace, la collabo-

and Science in Dubrovnik, by Herwig Schopper, former CERN Director General and one of the founding fathers of SESAME [47], and was brought to the political level by Sanja Damjanović, physicist and former Minister of Science of Montenegro.

The SEEIIST was officially marked as a regional project in October 2017 with a Declaration of Intent for future collaboration signed at CERN between Albania, Bosnia and Herzegovina, Bulgaria, Kosovo, Montenegro, North Macedonia, Serbia and Slovenia; Croatia also joined while Greece participated as an observer. In January 2018, the International Steering Committee of the SEEIIST was formed and S. Damjanović appointed as chairperson. Its members unanimously selected as core of the Institute a facility for cancer research and therapy with heavy ion beams, devoting 50% of its time to biomedical research and 50% to cancer treatment, including clinical trials [48].

From Figure 9, one can clearly see that there are no hadron-therapy centres in South East Europe with a population of over 40 million even though the number of such facilities is growing worldwide. Therefore, patients needing such a treatment have to be sent abroad.

Seven out of the ten countries in the SEEIIST initiative are middle-income countries and are facing common challenges in fighting cancer due to the lack of national and regional strategies, organized reliable screening programs for early cancer detection, adequate state-of-the-art diagnostic and treatment equipment, advanced treatment. SEEIIST will foster innovative RT research and technology in the region to address the current challenges [49]. However, SEEIIST is much more than an accelerator-based facility for research and cancer treatment.

Science for diplomacy

SEEIIST follows the same model of "Science for Peace" and "Science for Diplomacy" of CERN and SESAME, which are large-scale scientific infrastructure to promote peace, collaboration, and

razione e l'eccellenza scientifica. Il CERN è stato fondato dopo la seconda guerra mondiale, per richiamare in Europa gli scienziati emigrati in America e per far lavorare assieme ricercatori ed ingegneri provenienti dalla maggior parte delle nazioni europee. SESAME è stato creato nel 2004 in Giordania, con il supporto del CERN e di altri centri di ricerca europei [47], per promuovere la collaborazione di scienziati di diverse religioni e sistemi politici; i suoi stati membri comprendono tra gli altri Israele, lo Stato Palestinese e l'Iran.

Gli obiettivi principali del SEEIIST sono tre [50]:

- promuovere l'eccellenza scientifica e tecnologica nel Sud-Est dell'Europa e aiutare a contrastare, anzi invertire, la fuga dei cervelli,
- costruire una cultura di pace attraverso la collaborazione scientifica, in una regione dilaniata dalla guerra dei Balcani,
- sviluppare gli strumenti e le conoscenze per la lotta contro i tumori, a livello europeo.

Eccellenza in medicina, radiobiologia e tecnologia (per invertire la fuga dei cervelli)

L'operazione del SEEIIST sarà dedicata per il 50% del tempo alla ricerca e per il 50% alla cura dei tumori. Rispetto agli altri centri di adroterapia, per i quali tutto il periodo diurno è dedicato al trattamento di tumori, la caratteristica distintiva SEEIIST è che sarà anche un istituto di ricerca ed un centro di attrazione per una comunità di utilizzatori nel campo della radiobiologia, scienze dei materiali e ricerca in fisica medica, fornendo nello stesso tempo trattamenti di adroterapia ai pazienti del Sud-Est Europa.

La concezione tecnica della struttura tiene in conto questa doppia natura del centro ed è affidata ad un gruppo di esperti ospitati presso il CERN ed in collaborazione con l'iniziativa del CERN per gli acceleratori medici NIMMS (Next Ion Medical Machine Study). Quest'ultima iniziativa, nata nel 2019, quasi 20 anni dopo il completamento del progetto PIMMS [15] descritto in precedenza, ha come scopo quello di fornire una cassetta degli attrezzi di tecnologie e

scientific excellence. Indeed, CERN was founded after the 2nd World War, to call back scientists emigrated to the USA and to have researchers and engineers from most of the European nations working together. SESAME was created in 2004 in Jordan, with the support of CERN and other European centers [47], to have scientists with different creeds and political systems collaborating, its member states including Israel, Iran, and the Palestinian Authority.

The main goals of SEEIIST are three [50]:

- to foster scientific and technological excellence in South-Eastern Europe and help reverse the brain drain,
- to build a culture of peace through scientific collaboration in a region torn apart by the Balkan war,
- and to enhance the tools and knowledge needed to fight cancer at European level.

Excellence in medicine, radiobiology, technology (to reverse brain-drain)

SEEIIST is sharing daytime between 50% treatment and 50% research. Contrary to the other hadron therapy facilities, for which daytime is fully dedicated to treatment, SEEIIST distinctive characteristic is that it will be also a research institution, attracting a community of users in the field of radiobiology, material science and medical physics research, while providing radiation therapy to the patients in the SEE region.

The design of the facility considers its dual purpose and it is done by a team of experts hosted within the CERN premises, in collaboration with the CERN medical accelerator initiative NIMMS (Next Ion Medical Machine Study). This latest initiative, started in 2018, almost 20 years after the completion of PIMMS [15] described earlier in the text, aims at providing a toolbox of technologies and knowledge to build a next generation of medical accelerators and gantries, and

conoscenze per costruire una nuova generazione di acceleratori medici e *gantry*, più compatti, meno costosi, flessibili, efficienti in energia e *green* [51].

In aggiunta, diversi schemi di finanziamento e borse sono disponibili per attirare giovani ingegneri e fisici dalla regione del Sud-Est Europa, perché possano essere formati e poter costituire il nucleo del gruppo tecnico che costruirà il centro e ne assicurerà l'operazione.

make them compact, flexible, cheaper, energy efficient and "green" [51].

Moreover, several founding schemes are being put in place to attract junior engineers and physicists from the SEE region, so that they can receive training and eventually constitute the core of the technical team that will build and ensure the facility operation.



Figura 16: Vista 3D del centro SEEIIST [52].
General 3D view of the SEEIIST facility [52].

Il centro basato sull'acceleratore di particelle

La Figura 16 mostra la veduta complessiva del centro di ricerca di SEEIIST [52], e in Figura 17 il progetto previsto per il *bunker* dell'acceleratore, la cui area occupata è di circa 6500 m² [53].

Il concetto principale che è stato adottato è la completa separazione tra la zona clinica e quella sperimentale. Il centro avrà tre sale di trattamento equipaggiate con una linea di fascio orizzontale, una linea orizzontale e verticale ed un *gantry* per ioni carbonio [48]. Per la parte sperimentale, la soluzione scelta è una sala riconfigurabile con due linee di fascio e la possibilità di estenderle e/o di separarle ulteriormente con magneti e schermature addizionali riconfigurabili in base alle necessità degli esperimenti [52].

Il centro è basato su un sincrotrone avanzato, alimentato da un LINAC iniettore di 5-7 MeV/u

The accelerator-based facility

Figure 16 shows the overall view of the SEEIIST research centre [52], and Figure 17 the planned layout of the accelerator bunker whose footprint is about 6500 m² [53].

The main principle adopted is to separate the clinical and experimental area. The facility features three treatment rooms, equipped with a horizontal beamline, a horizontal and vertical beamline, and a Carbon-ion rotating gantry [48]. For the experimental part, the chosen solution is a reconfigurable hall with two beamlines and the possibility to extend them and/or split with further magnets and shielding blocks that can be rearranged according to the requirements of the experiments [52].

The facility is based on an advanced synchrotron, fed by a 5-7 MeV/u injector LINAC and three ion

- soluzioni di ripartizione del tempo efficace, per garantire il fascio per gli esperimenti e per il trattamento durante il giorno;
- la flessibilità di usare specie di ioni diverse.

Gli ultimi due punti implicano una commutazione rapida e sicura tra vari ioni e diverse destinazioni del fascio (alle tre sale di trattamento o alla sala sperimentale), che deve essere implementata dall'inizio nella concezione dei controlli e dell'*hardware*.

Il fattore > 10 dell'intensità del fascio nel sincrotrone è reso possibile grazie a sorgenti di ioni più performanti, un nuovo disegno per il LINAC e un sistema di iniezione multi-giri ottimizzata [50].

beam for experiments and for treatment during daytime.

- Flexibility of using different ion species.

The last two points imply a fast and safe switching between different ion types and different beam destinations (to the 3 treatment rooms or the experimental hall), which has to be implemented from the beginning, in the design of the controls and the hardware solutions.

The factor > 10 higher beam intensity is made possible thanks to a more performing ion source, a new LINAC design and an optimized multi-turn injection [50].

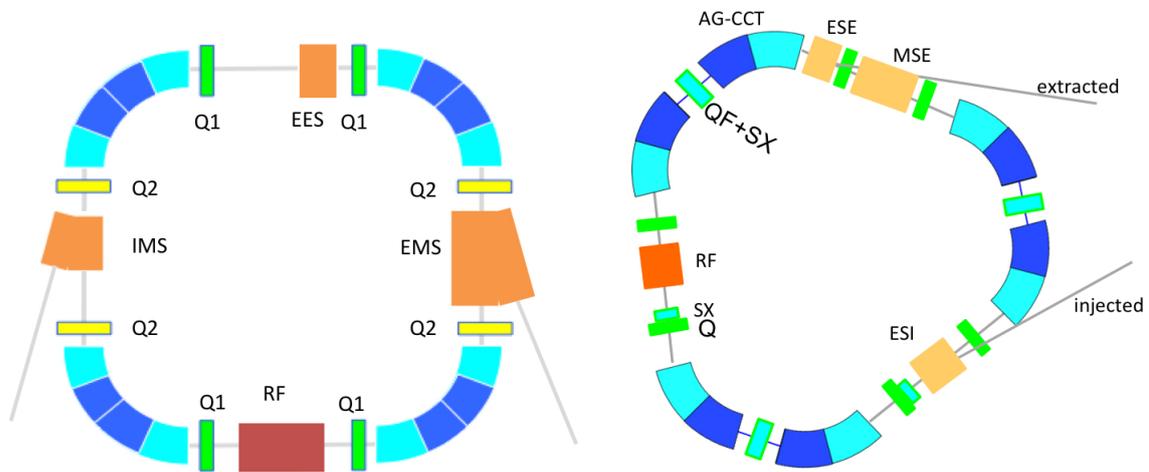


Figura 18: Due configurazioni possibili per il sincrotrone compatto con magneti superconduttori [55].
Possible layouts of the compact synchrotron, based on superconducting magnets [55].

Modalità flessibile di somministrazione della dose

La maggiore intensità di fascio a disposizione permette una modalità di somministrazione della dose più flessibile e potenzialmente trattamenti più veloci.

Per l'estrazione lenta sarà utilizzato il metodo di RF-Knock Out che consiste nell'eccitare le particelle del fascio con un *kicker* trasverso ed estrarle grazie ad una risonanza del terzo ordine. Questa scelta permette di accendere e spegnere facilmente il fascio e, ancora più importante, permette di estrarre a diversi livelli di energia durante lo stesso ciclo del sincrotrone [54]. Il

Flexible dose delivery

The higher available intensity will allow for a flexible dose delivery and a potentially faster treatment.

For the slow-extraction, the RF-Knock Out method will be used, which consists in heating the beam with a transverse kicker, and have particles extracted on the third order resonance. This choice allows to rapidly switching on/off of the beam and, most important, it makes it possible to extract at different energy levels within the same synchrotron cycle [54]. The time devoted to patient treatment is significantly improved, because now the energy between spills can be

tempo dedicato al trattamento del paziente può così essere notevolmente accorciato perché ora i cambiamenti di energia del fascio possono essere realizzati in 100-200 ms invece che in 1-2 secondi.

Oltre all'estrazione lenta, il sincrotrone deve essere pronto a produrre fasci per l'irradiazione rapida FLASH [28]. Per questo sarà possibile estrarre tutto il fascio accumulato nel sincrotrone in un giro, che corrisponde a circa 1 microsecondo, e si è cominciata a studiare la fattibilità di implementare un'estrazione lenta - veloce che duri meno di 500 ms.

La tecnologia dei magneti superconduttori

In parallelo con l'ottimizzazione del disegno di riferimento, il gruppo di esperti si è impegnato per lo sviluppo di configurazioni più avanzate e per esplorare l'utilizzo della tecnologia dei magneti superconduttori, nell'ambito di collaborazioni europee. Lo scopo è di ridurre le dimensioni ed il costo del centro, introducendo tecnologie al di là dello stato dell'arte.

Recentemente il disegno di un *gantry* compatto e di un sincrotrone basato sulla tecnologia dei magneti superconduttori è stato sviluppato dalla Fondazione TERA [55], basato su magneti di 90 gradi a 3-4 Tesla. Per questa specifica applicazione, i magneti CCT (Canted Cosin-Theta) che includono un gradiente alternato sono basati su uno sviluppo in corso a LBNL per i *gantry* a protoni [56].

La Figura 18 mostra due possibili configurazioni per il sincrotrone compatto che, grazie al campo magnetico più elevato dei magneti superconduttori [57], rendono possibile accelerare ioni carbonio fino a 430 MeV/u occupando un'area di 10 m × 10 m, da confrontare con un sincrotrone con magneti convenzionali di 25 m di diametro.

Entrambe le opzioni per il sincrotrone di SEEII-ST (con magneti convenzionali o con magneti superconduttori) prevedono l'utilizzo di un *gantry* innovativo e leggero per ioni carbonio. Il concetto è stato inizialmente sviluppato da una collaborazione tra la Fondazione TERA ed il CERN [55, 58] ed è ora portato avanti da varie collaborazioni e programmi europei.

Riassunto e conclusioni

varied within 100-200ms instead of a few seconds.

In addition to the slow extraction, the synchrotron has to be ready to deliver FLASH beams, at very high doses rates [28]. For it, it will be possible to extract all the stored intensity in one turn, which is in about 1 microsec, and studies have started on the feasibility to implement a fast-slow extraction within <500ms.

Superconducting magnet technology

In parallel with further optimization of the baseline, the accelerator team will engage in the development of more advanced layouts and explore the use of the superconducting magnets, in the frame of a wide European collaboration. The aim is to reduce the cost and footprint of the facility by introducing technologies that are presently beyond state-of-the-art.

Recently, the design of a compact gantry and synchrotron based on superconducting technology has been developed by the TERA foundation [55], based on 90-degree magnets at 3.5-4 T field. For this specific application, the CCT (Canted-Cosine-Theta) magnets including nested alternating-gradient quadrupoles for combined deflection and focusing (AG-CCT) are based on a development going on at LBNL for proton therapy gantries [56].

Figure 18 shows two possible layouts of the compact synchrotron, that thanks to the superconducting magnets higher field [57] make it possible to accelerate Carbon ions up to 430 MeV/u within a footprint of 10m × 10m, compared with a conventional warm-magnets synchrotron of 25-m diameter.

Both the warm-magnet and the superconducting-magnet accelerator options for SEEII-ST make use of a novel, lightweight superconducting gantry for Carbon ions. The concept has been originally developed in collaboration between TERA Foundation and CERN [55, 58], and is now developed within several European programs.

Summary and Conclusions

L'adroterapia ha vantaggi innegabili rispetto ai raggi-X grazie alla fisica dell'interazione delle particelle con la materia, il profilo di energia e la presenza del picco di Bragg. La terapia con protoni è ora un campo abbastanza maturo con circa 140 centri nel mondo ed un andamento in salita. L'uso di ioni carbonio è ancora in fase di ricerca e sviluppo con soli 13 centri in funzione nel mondo, di cui 4 in Europa.

I tre progetti presentati hanno orizzonte temporale, livello di maturità e scopo diverso. CNAO è uno dei grandi centri per adroterapia di prima generazione che ora sta implementando un ambizioso progetto di espansione, ed è uno dei partner chiave di ENLIGHT. L'acceleratore LIGHT, basato sulla soluzione di un acceleratore lineare per adroterapia, dopo essere stato concepito e sviluppato attraverso collaborazioni internazionali, viene ora portato a compimento nell'ambito industriale da un'impresa di piccole-medie dimensioni. SEEIIST sarà un grande centro per adroterapia di seconda generazione, che aiutato dalla collaborazione delle comunità mediche e scientifiche mira a diventare un centro di eccellenza per la ricerca e la medicina, promuovendo lo spirito della Scienza per la diplomazia nella difficile area del Sud-Est dell'Europa.

Il campo dell'adroterapia continua a creare nuove opportunità di sviluppo, costruendo sull'esperienza del passato e guardando al futuro facendo leva sulle collaborazioni multidisciplinari e internazionali.

HT has undeniable advantages over X-rays because of the physics of the interaction of particles with the matter, energy profile and the presence of the Bragg peak. Proton therapy is now a fairly mature field with around 140 centres globally and the numbers are increasing. The use of carbon and other ions is still in the research and development phase with currently only 13 functioning centres in the world 4 of which are in Europe.

The three projects outlined above demonstrate different timescales of implementation, maturity level and purpose. CNAO is one of the original first generation large HT centres, now going through extensive upgrades and expansion and is one of the longstanding key players in ENLIGHT network. The LIGHT machine, based on the LINAC solution, after being developed through international collaboration, is now being implemented by an SME. SEEIIST will be a second generation large hadrontherapy centre, helped by the collaboration of scientific and medical community to become a centre of excellence for research and a clinical facility in the spirit of Science for diplomacy in the politically challenging Balkan peninsula.

The field of HT continues to create new development opportunities, building on the experience from the past and looking at the future based on multi-disciplinary and international collaboration.



- [1] F. Bray et al.: *Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries*, CA Cancer J. Clin., 68 (2018) 394-424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>
- [2] C. Fitzmaurice et al.: *Global, Regional, and National Cancer Incidence*, JAMA Oncol., 5 (2019) 1749-1768.
- [3] <https://www.medicalnewstoday.com/articles/326341.php#1>
- [4] G. Degenais et al.: *Variations in common diseases, hospital admissions, and deaths in middle-aged adults in 21 countries from five continents (PURE): a prospective cohort study*, Lancet, 395 (2019) 785. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32007-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32007-0)
- [5] <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- [6] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/>
- [7] IAEA : International Atomic Energy Agency: *Directory of Radiotherapy Centres (DIRAC) September 2021*. <http://www-naweb.iaea.org/nahu/dirac>
- [8] <https://dirac.iaea.org/>
- [9] M. Barton et al.: *Estimating the demand for radiotherapy from the evidence: a review of changes from 2003 to 2012*, Radiother. Oncol., 112 (2014) 140. <https://DOI:10.1016/j.radonc.2014.03.024>

- [10] R. Atun et al.: *Expanding global access to radiotherapy*, *Lancet Oncol.*, 16 (2015) 1153. [https://doi:10.1016/S1470-2045\(15\)00222-3](https://doi:10.1016/S1470-2045(15)00222-3)
- [11] Y. Lievens, J. M. Borras, C. Grau: *Cost calculation: a necessary step towards widespread adoption of advanced radiotherapy technology*, *Acta Oncol.*, 54 (2015) 1275.
- [12] K. Parodi, J. Farr: *Current challenges and prospects in particle therapy*, *Med. Phys.*, 45 (2018) e923. <https://doi:10.1002/mp.13194>
- [13] M. Durante et al.: *Charged-particle therapy in cancer: clinical uses and future perspectives*, *Nat. Rev. Clin. Oncol.*, 14 (2017) 483.
- [14] R. Wilson: *Radiological use of fast protons*, *Radiology*, 47 (1946) 487. <https://doi:10.1148/47.5.487>
- [15] P. Bryant et al. : *Proton-Ion Medical Machine Study (PIMMS)*, CERN-Report, (2000) .<https://cds.cern.ch/record/385378> and <https://cds.cern.ch/record/449577>
- [16] J. H. Lawrence et al.: *Pituitary irradiation with high-energy proton beams: a preliminary report*, *Cancer Res.*, 18 (1958) 121.
- [17] Y. Hirao et al.: *Heavy ion, synchrotron for medical use - HIMAC project at NIRS-Japan*, *Nucl. Phys. A*, 538 (1992) 541. [https://doi:10.1016/0375-9474\(92\)90803-R](https://doi:10.1016/0375-9474(92)90803-R)
- [18] www.cnao.it
- [19] www.medastron.at
- [20] G. Kraft et al.: *First patient treatment at GSI with heavy ions*, *Proceedings of Joint Accelerator Conferences*, (1998) . <http://accelconf.web.cern.ch/AccelConf/e98/PAPERS/FRX02A.PDF>
- [21] J. Debus, K. Gross, M. Pavlovic Eds.: *Proposal for a Dedicated Ion Beam Facility for Cancer Therapy*, Darmstadt-GSI, Darmstadt (1998).
- [22] <https://enlight.web.cern.ch/enlight>
- [23] CERN Courier, Apr. 2002. <http://cerncourier.com/cws/article/cern/28632>.
- [24] M. K. Dosanjh et al.: *ENLIGHT: European Network for Light Ion Hadron Therapy*, *Radiotherapy and Oncology*, 128 (2018) 1.
- [25] M. K. Dosanjh, J. Bernier, J., Eds.: *Advances in Particle Therapy: A Multidisciplinary Approach*, CRC Press, Boca Raton, FL, USA (2018).
- [26] <https://www.ptcog.ch/>
- [27] <https://seeiist.eu/>
- [28] V. Favaudon et al.: *Ultrahigh dose-rate FLASH irradiation increases the differential response between normal and tumor tissue in mice*, *Sci. Transl. Med.*, 6 (2014) 245. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3008973>
- [29] S. Rossi: *The National Centre for Oncological Hadron therapy (CNAO): Present Status and Future Perspectives*, *Journal of the Korean Physical Society*, 77 (2020) 368.
- [30] <https://taelifesciences.com/>
- [31] www.nature.com/biopharmdeal
- [32] A. Degiovanni, U. Amaldi: *History of hadron therapy accelerators*, *Physica Medica*, 31 (2015) 322.
- [33] A. J. Lennox: *Hospital-based proton linear accelerator for particle therapy and radioisotope production*, *Nucl. Inst. Meth. B*, 56-57 (1991) 1197.
- [34] R. W. Hamm, K. R. Crandall, J. M. Potter: *Preliminary design of a dedicated proton therapy LINAC*, *Proceedings of PAC91-San Francisco, USA*, (1991) .
- [35] U. Amaldi et al.: *LIBO a linac-booster for protontherapy: construction and test of a prototype*, *Nucl. Inst. and Meth. A*, 521 (2004) 512.
- [36] C. De Martinis C. et al.: *Acceleration tests of a 3 GHz proton linear accelerator (LIBO) for hadrontherapy*, *Nucl. Inst. and Meth. A*, 681 (2012) 10.
- [37] L. Picardi et al.: *Beam commissioning of the 35 MeV section in an intensity modulated proton linear accelerator for proton therapy*, *Phys. Rev. Accel. Beams*, 23 (2020) 020102.
- [38] D. Ungaro, A. Degiovanni, P. Stabile: *LIGHT: A Linear Accelerator for Proton Therapy*, *Proc. of North American Particle Accelerator Conference (NAPAC'16) Chicago, IL, USA, October 9–14, (2017) 1282*. <https://doi:10.18429/JACoW-NAPAC2016-FRB1I002>
- [39] A. Degiovanni et al.: *Status of the commissioning of the LIGHT prototype*, *Proc. of the 9th International Particle Accelerator Conference (IPAC'18), Vancouver, BC, Canada, April 29–May 4, (2018) 425*. <https://doi:10.18429/JACoW-IPAC2018-MOPML014>
- [40] M. Vretenar et al.: *A Compact High-Frequency RFQ for Medical Applications*, *Proc. 27th Linear Accelerator Conference (LINAC'14), Geneva, Switzerland, (2014) 935-938*. <https://doi:10.18429/JACoW-NAPAC2016-FRB1I002>

- [41] P. Gut et al.: *Combining rescanning and gating for a time-efficient treatment of mobile tumours using pencil beam scanning proton therapy*, *Radiotherapy and Oncology*, 160 (2021) 82.
- [42] G. Datzmann et al.: *Preclinical Challenges in Proton Minibeam Radiotherapy: Physics and Biomedical Aspects*, *Front. Phys.*, 8 (2020) 568206.
- [43] J. B. Farr et al.: *Development, commissioning, and evaluation of a new intensity modulated minibeam proton therapy system*, *Med. Phys.*, 45 (2018) 4227.
- [44] U. Amaldi, S. Braccini, P. Puggioni: *High-frequency linacs for hadrontherapy*, *Rev. Acc. Sci. Tech.*, 2 (2009) 111.
- [45] Y. Prezado, G. R. Fois: *Proton-minibeam radiation therapy: A proof of concept*, *Med. Phys.*, 40 (2013) 031712.
- [46] A. Mazal et al.: *FLASH and minibeam radiation therapy: the effect of microstructures on time and space and their potential application to protontherapy*, *Br. J. Radiol.*, 93 (2020) 20190807.
- [47] <https://cerncourier.com/a/sesame-a-bright-hope-for-the-middle-east/>
- [48] U. Amaldi et al.: *A facility for tumour therapy and biomedical research in South-Eastern Europe*, CERN-2019-002, (2019). <https://doi.org/10.23731/CYRM-2019-002>
- [49] M. Ristova et al.: *Cancer patients in the countries of SEE (the Balkans) region and prospective of the Particle Therapy Center – SEEIIST*, *Advances in Radiation Oncology*, 6 (2021) 100772. <https://doi.org/10.1016/j.adro.2021.100772>
- [50] U. Amaldi et al.: *South East European International Institute for Sustainable Technologies (SEEIIST)*, *Front. Phys.*, (29 January 2021). <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphy.2020.567466/full>
- [51] M. Vretenar et al.: *The Next Ion Medical Machine Study at Cern: Towards a Next Generation Cancer Research and Therapy Facility with Ion Beams*, *Proc. of International Particle Accelerator Conference (IPAC'21)*, Brasil, virtual, (2021). <https://doi.org/10.18429/JACoW-IPAC2021-MOPAB413>
- [52] S. Damjanovic et al.: *A novel facility for cancer therapy and biomedical research with heavy ions for the South East European International Institute for Sustainable Technologies*, *Proc. of International Particle Accelerator Conference (IPAC'21)*, Brasil, virtual, (2021). <https://doi.org/10.18429/JACoW-IPAC2021-MOPAB414>
- [53] E. Benedetto et al.: *Comparison of Accelerator Designs for an Ion Therapy and Research Facility*, CERN-ACC-NOTE-2020-0068;, NIMMS-Note-001 (2020) .
- [54] Y. Iwata et al.: *Development of Carbon-Ion Radiotherapy Facilities at NIRS*, *IEEE Trans. Appl. Supercond.*, 28 (2018) 1.
- [55] E. Benedetto et al.: *A carbon ion superconducting gantry and a synchrotron based on Canted Cosine Theta magnets*, Submitted to *Nucl. Inst. and Meth. A.*, (2021)) arXiv:2105.04205.
- [56] L. Brouwer et al.: *Design of an Achromatic Superconducting Magnet for a Proton Therapy Gantry*, *IEEE Trans. Appl. Supercond.*, 27 (2016) 44001006.
- [57] L. Rossi et al.: *A European collaboration to investigate superconducting magnets for next generation heavy ion therapy*, *Proc. 15th European Conference on Applied Superconductivity, EUCAS 2021*, Moscow, Russian Federation, virtual, (2021) .
- [58] U. Amaldi et al.: *SIGRUM - A Superconducting Ion Gantry with Riboni's Unconventional Mechanics*, CERN-ACC-NOTE-2021-0014;, NIMMS-Note-002 (2021) .



Manjit Dosanjh: è l'ex consulente senior per le applicazioni mediche al CERN ed attualmente honorary scientist del CERN e Visiting Professor presso l'Università di Oxford. Ha coordinato la Rete Europea per la Terapia Adronica con Ioni Leggeri (ENLIGHT), una piattaforma multidisciplinare che adotta sin dal 2006 un approccio collaborativo alla ricerca sulla terapia con particelle in Europa ed è Project Leader per STELLA (Smart Technologies to Extend Lives with Linear Accelerators).

Monica Necchi: è attualmente la responsabile del Progetto di Espansione, sia come Project Manager del progetto complessivo che come esperta

Manjit Dosanjh: is the former senior advisor for medical applications and now honorary scientist at CERN and Visiting Professor at the University of Oxford. She has coordinated the European Network for Light Ion Hadron Therapy (ENLIGHT), a multidisciplinary platform that takes a collaborative approach to particle therapy research in Europe since 2006 and is the Project Leader for STELLA (Smart Technologies to Extend Lives with Linear Accelerators).

Monica Necchi: is the head of the Expansion Project, both as Project Manager of the overall project and as expert in particle therapy related technologies, at the National Centre of Oncolog-

nelle tecnologie relative alla terapia con particelle, presso il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO) di Pavia. La sua attività di ricerca si è incentrata per oltre 10 anni sui rivelatori di particelle, nell'esperimento CMS (Compact Muon Solenoid) al CERN (Ginevra); è co-autrice di numerosi articoli della collaborazione CMS. Dal 2009 è fisica senior al CNAO, dove si è specializzata nella scrittura e gestione di progetti di ricerca e dei *grants* per quasi 10 anni.

Alberto Degiovanni: è vice direttore tecnico e capogruppo per la fisica degli acceleratori presso A.D.A.M. Si occupa principalmente dello sviluppo e della progettazione di acceleratori per la fisica medica e in particolare per la terapia con protoni e ioni carbonio. Ha accumulato più di tredici anni di esperienza sia nel campo industriale che in quello della ricerca, incluso il lavoro al CERN sui test di strutture LINAC ad alta frequenza e il conseguimento di un dottorato di ricerca presso l'École Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL) in collaborazione con la Fondazione TERA e il CERN.

Elena Benedetto: è la coordinatrice tecnica per il disegno di SEEIIIST. Dopo oltre 10 anni di carriera al CERN come fisica degli acceleratori, nel 2018 si è inserita nella Fondazione TERA per lavorare sulle applicazioni mediche degli acceleratori e per iniziare gli studi per SEEIIIST, in collaborazione con il CERN e diversi partner europei. Dall'aprile 2021 è assunta direttamente dalla SEEIIIST Association.

ical Hadrontherapy (CNAO) in Pavia. She has been an experimental physicist for more than 10 years working on particle detectors, in the CMS (Compact Muon Solenoid) Experiment at CERN (Geneva). Since 2009 she's a senior physicist at CNAO, where she has been specializing in writing and managing research projects and grants for almost 10 years.

Alberto Degiovanni: is deputy technical director and group leader for accelerator physics at A.D.A.M. He is mainly involved in the development and design of accelerators for medical physics and in particular for proton and carbon ion therapy. He has accumulated more than thirteen years of experience in both industrial and research fields, including work at CERN on the testing of high-frequency linac structures and obtaining a PhD at the École Polytechnique Fédérale de Lausanne (EPFL) in collaboration with the TERA Foundation and CERN.

Elena Benedetto: is the coordinator of the SEEIIIST synchrotron facility design. After a >10 years career at CERN as accelerator physicist, she joined the TERA Foundation in 2018 to work on medical applications and to initiate the studies for SEEIIIST, in collaboration with CERN and several European partners. Since April 2021, she is hired directly by the SEEIIIST Association.

Un'escursione nell'universo in alta dimensione

Christian Genest

Department of Mathematics and Statistics, McGill University, Montréal (Québec)

Johanna G. Nešlehová

Department of Mathematics and Statistics, McGill University, Montréal (Québec)

Ben installati nel nostro mondo in 3D, ci è difficile immaginare e descrivere un universo in quattro o più dimensioni. Solleviamo il velo esplorando le proprietà del cubo e della sfera in alta dimensione.

Introduzione

Guardando un foglio di carta a quadretti, vi sarete forse già domandati a cosa potrebbe somigliare la vita per esseri confinati alla sua superficie. Avrebbero coscienza della terza dimensione? Potremmo convincerli della sua esistenza e fargliela immaginare? Domande di questo tipo sono state esplorate da un insegnante inglese dal nome di Edwin A. Abbott (1838–1926) in un'opera di finzione matematica intitolata *Flatland* [1], apparsa nel 1884 e disponibile in italiano sotto il titolo *Flatlandia* [2].

In quest'opera, un quadrato dotato di coscienza descrive la vita in un piano, immagina ciò che potrebbe essere su una retta e come potrebbe fare per convincere i suoi abitanti (che sono dei segmenti di retta) dell'esistenza di una seconda dimensione. Nel romanzo di Abbott, il quadrato riceve la visita di una sfera in 3D che tenta di

fargli comprendere che è più di un cerchio. Una volta che l'ha afferrato, il quadrato si avventura a immaginare, con maggior o minor successo, a cosa potrebbe assomigliare una quarta dimensione. Giudicato come eretico dai suoi simili, finisce in prigione.

Fortunatamente, i matematici ci danno l'agio di esplorare in tutta impunità le proprietà di un mondo con più di tre dimensioni spaziali. Non è, tuttavia, meno difficile rappresentarselo. È quello che tenteremo di fare qui esplorando le proprietà del cubo e della sfera in alta dimensione.

Il cubo e la sua costruzione

Il cubo è un oggetto che ci è familiare. Si pensi, per esempio, a un dado, che si chiamava *kubos* in greco antico. Chiamato anche esaedro, è uno dei cinque solidi regolari di Platone. Ha 6 facce, 12 spigoli e 8 vertici, come si può vedere nella Figura 1. Il cubo di lato c è un poliedro del quale tutti gli spigoli misurano c unità e il cui volume, di conseguenza, è eguale a c^3 .

Nei mondi di dimensione 1 e 2, gli analoghi del cubo di lato c sono rispettivamente il segmento

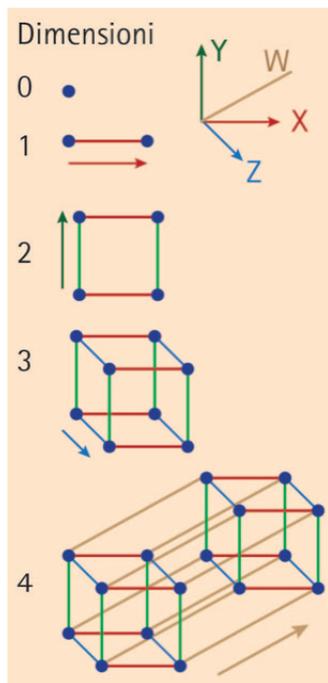


Figura 1: Procedimento di costruzione dell'ipercubo.

di lunghezza c e il quadrato di lato c . Anch'essi sono rappresentati nella Figura 1, che mostra per quale procedimenti si possa passare dall'uno all'altro per costruzione. Per costruire un quadrato a partire da un segmento di retta, per esempio, occorre far scivolare quest'ultimo su una distanza eguale alla sua lunghezza in una direzione perpendicolare alla sua orientazione.

Per un segmento di retta che vive in LineLand, è più facile a dirsi che a farsi perché il suo mondo è unidimensionale. Lui che può solo avanzare o retrocedere, non ha alcuna idea di cosa significhi il termine perpendicolare o l'espressione girare di 90 gradi. Nello stesso modo, come potrebbe un quadrato elevarsi perpendicolarmente dal suolo in un mondo planare, nel quale non vi è né basso né alto?

Il tesseracto e la sua rappresentazione

Si afferra veramente la difficoltà d'immaginare un mondo in dimensione alta solamente tentando di rappresentare il cubo in 4D, chiamato anche **tesseracto**. Perché, se la Figura 1 illustra il procedimento da seguire per costruirlo, essa non consente di visualizzarne il risultato, in mancanza di una 4^a dimensione.

La teoria della relatività (ristretta e generale) di Einstein (1879–1955) ha reso popolare l'idea che il tempo sia la 4^a dimensione. Tuttavia, l'analogia è imperfetta perché è difficile percepire in che cosa il tempo sarebbe ortogonale alle dimensioni spaziali. Inoltre, lo spazio-tempo è curvo e, quindi, radicalmente non-euclideo. E, in ogni modo, questa metafora non è di alcun aiuto per immaginare un mondo in dimensione 5 o più.

Per comprendere la natura del tesseracto o di qualsiasi oggetto in dimensione $d \geq 4$, si è dunque ridotti a contemplarne solo delle proiezioni, vale a dire l'ombra che proiettano nel nostro mondo quando sono illuminati da un sole immaginario posto sulla verticale dietro di essi.

Un quadrato di lato c che è proiettato su una retta parallela a uno dei suoi spigoli si riduce a un segmento di lunghezza c . Si può dunque vederne l'ombra in LineLand. Quando lo si fa girare attorno al suo centro, la sua ombra è ancora un segmento, ma la sua lunghezza oscilla continuamente tra c e $\sqrt{2}c$, raggiungendo il valore massimo ad un angolo di 45 gradi. Immaginate lo stupore di un segmento di retta di lunghezza costante che incontra un essere la cui lunghezza varia a piacere!

Tentare di descrivere le differenti proiezioni nel piano di un cubo che gira intorno al suo centro è un buon esercizio di geometria euclidea. Ma a cosa possono rassomigliare le proiezioni di un cubo in 4D? La questione ha appassionato molti scienziati e artisti, tra i quali il matematico e autore di fantascienza inglese Charles Howard Hinton (1853–1907), al quale si deve il termine tesseract (*tesseract* nell'originale inglese). La storica dell'arte americana Linda Darymple Henderson (1948–) ha dedicato un'intera opera [3] alla quarta dimensione e alla geometria non euclidea nell'arte moderna.

Due rappresentazioni 3D del tesseracto sono date in Figura 2. Quella in alto, chiamata diagramma di Schlegel, è una proiezione ottenuta da un punto dato attraverso una delle sue superficie; questa ha ispirato l'Arco della Difesa a Parigi. L'immagine al centro un dispiegamento 3D del tesseracto che il pittore Salvador Dalí (1904–1989) ha incorporato in un quadro intitolato *Corpus Hypercubus* (1954). Per confronto, il diagramma di Schlegel in 2D di un cubo 3D è presentato nella parte inferiore della Figura 2.

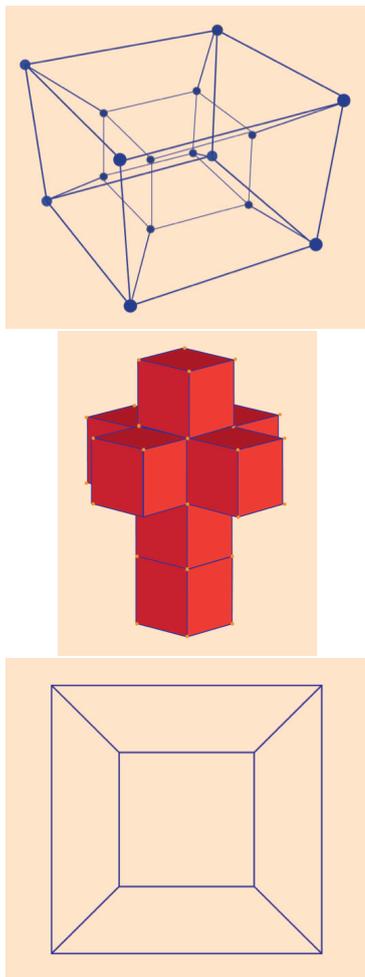


Figura 2: Diagramma di Schlegel 3D d'un tesseratto (in alto), sagoma cruciforme (al centro) e diagramma di Schlegel 2D d'un cubo (in basso).

Grazie al diagramma di Schlegel presentato in alto, nella Figura 2, si può verificare che il tesseratto ha 16 vertici, 32 spigoli, 24 facce piane quadrate e 8 facce tridimensionali cubiche. Queste ultime sono gli elementi costitutivi della sagoma cruciforme della parte centrale della Figura 2. Semplici calcoli permettono di verificare che il volume (in 4D) del tesseratto è c^4 , che la sua superficie esterna (in 3D) è $8c^3$ e che la sua area totale (in 2D) è $24c^2$.

Questi calcoli si estendono all'analogo del cubo in qualsiasi dimensione $d \geq 4$, chiamato **ipercubo**; essi fanno appello alle equazioni scoperte dal geometra tedesco Max Dehn (1878–1952) e estese dal matematico e astronomo scozzese Duncan Sommerville (1879–1934).

Il tedesco Manfred Mohr (1938–) è uno degli artisti che hanno tentato di rappresentare delle proiezioni dell'ipercubo, si veda la Figura 3. Cio-

nonostante, i legami tra l'ipercubo e l'ipersfera sono anch'essi rivelatori.

L'ipersfera inscritta nell'ipercubo

La sfera è un altro degli oggetti famigliari del nostro universo. È la superficie del pallone perfettamente rotondo della nostra infanzia. Matematicamente, è l'insieme dei punti a eguale distanza dal centro. Quanto al solido delimitato da questa superficie lo si chiama spesso **palla**. Le stesse definizioni valgono per qualsiasi dimensione, donde i termini **ipersfera** e **iperpalla**. Per alleggerire la presentazione parleremo semplicemente di **cubi**, **sfere** e **palle**, precisando quando necessario la dimensione.

In dimensione 1, l'analogo della palla di raggio c centrata nell'origine non è altro che il segmento $[-c, c]$ che coincide con il cubo di lato $2c$ con lo stesso centro. Così in Lineland, punto di differenza tra una palla e un segmento di retta! In 2D, la palla è il disco inscritto nel quadrato $[-c, c]^2$. Il termine *inscritto* fa qui riferimento al fatto che il cerchio è tangente ai lati (spigoli) del quadrato; si veda la parte in alto della Figura 4. Questo quadrato con centro nell'origine è anche il più piccolo che possa contenere il cerchio. La stessa costruzione è possibile in qualsiasi dimensione; si veda la parte in basso della Figura 4 per l'analogo in 3D.

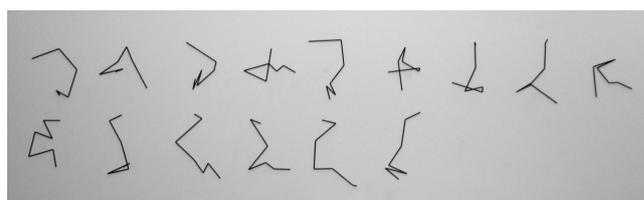


Figura 3: Opera P-499 della serie *Laserglyphs* realizzata nel 1993 da Manfred Mohr, fondata sulle proiezioni ortogonali in 2D del cubo unitario in dimensione $d = 6$, chiamato anche **eserat-to**. Le quindici linee spezzate rappresentano le $d(d-1)/2 = 15$ proiezioni di una delle $2^{d-1}d! = 23,040$ traiettorie possibili lungo gli spigoli che congiungono due vertici diametralmente opposti, vale a dire due vertici congiunti da una delle $2^{d-1} = 32$ diagonali di lunghezza \sqrt{d} [acciaio/pittura, 15 pezzi, 120 × 540 cm, riprodotta con il permesso dell'artista]

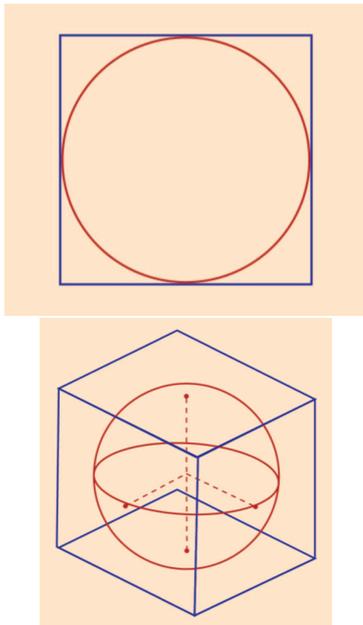


Figura 4: Cerchio inscritto in un quadrato (in alto) e sfera inscritta in un cubo (in basso).

È evidente che il volume della sfera di raggio c in dimensione d è sempre inferiore a quello del cubo di lato $2c$, poiché vi è inscritta. Sorprendentemente, la proporzione del cubo occupata dalla palla decresce a mano a mano che aumenta d . Per esempio, vale 1 in dimensione $d = 1$ (perché la palla e il segmento coincidono), $\pi/4$ in dimensione $d = 2$ e $\pi/6$ in dimensione $d = 3$. Alla fine diventa trascurabile in dimensione molto alta!

In effetti, immaginiamo di scegliere a caso un vettore (X_1, \dots, X_d) nel cubo $[-c, c]^d$. Per farlo si deve prendere un X_1 a caso nell'intervallo $[-c, c]$, poi fare lo stesso con X_2 , e così di seguito fino a X_d . Il vettore apparterrà anche alla palla se $X_1^2 + \dots + X_d^2 \leq c^2$. Osserviamo che ciò può accadere solo se tutti i termini della somma sono minori di $c^2/2$, tranne al più uno. In caso contrario, si avrebbe $X_1^2 + \dots + X_d^2 > 2c^2/2 = c^2$ e dunque il vettore non apparterebbe alla palla.

Ora, tenuto conto del fatto che, per ogni i , $\Pr(a \leq X_i \leq b) = (b - a)/(2c)$, si ha

$$\begin{aligned} & \Pr(X_i^2 > c^2/2) \\ &= 1 - \Pr\left(-c/\sqrt{2} \leq X_i \leq c/\sqrt{2}\right) \\ &= 1 - \left\{c/\sqrt{2} - (-c/\sqrt{2})\right\}/(2c) \\ &= 1 - 1/\sqrt{2} \approx 0.293. \end{aligned}$$

Pertanto, la probabilità che un vettore (X_1, \dots, X_d) appartenga alla palla sono minori di quella d'avere al massimo un fallimento in d prove indipendenti con probabilità di successo $1/\sqrt{2} \approx 0.707$. In termini matematici, si ha

$$\begin{aligned} & \Pr(X_1^2 + \dots + X_d^2 \leq c^2) \\ & \leq (0.707)^d + d(0.293)(0.707)^{d-1} \end{aligned}$$

e il termine a destra è una funzione decrescente di $d \geq 3$ che tende rapidamente a 0. Il suo valore è 0.009 quando $d = 20$ e 3.768×10^{-14} quando $d = 100$.

Tabella 1: Valore del rapporto S , Eq.(2), quando d varia da 1 a 9.

d	S	d	S	d	S
1	1	4	0.3084	7	0.0369
2	0.7854	5	0.1645	8	0.0159
3	0.5236	6	0.0807	9	0.0064

Facendo appello al calcolo integrale, si può infatti mostrare più precisamente che in dimensione d , il volume della palla di raggio c è eguale a

$$\text{Vol}(S_c) = c^d \pi^{d/2} / \Gamma(d/2 + 1), \quad (1)$$

dove $\Gamma(\cdot)$ è la funzione gamma di Eulero che generalizza la nozione di fattoriale. Di conseguenza la proporzione del volume del cubo occupata dalla palla è data dalla formula

$$S \equiv 2^{-d} \pi^{d/2} / \Gamma(d/2 + 1). \quad (2)$$

Il valore di questo rapporto è dato nella tavola 1 per i primi nove naturali. Si constata che tale rapporto diminuisce rapidamente e si verifica senza problemi che tende a 0 quando d tende all'infinito.

Un risultato contro-intuitivo

Un altro modo di vedere le cose, è che all'aumentare della dimensione d , la scatola minima necessaria per imballare una palla di volume 1 diventa sempre più grossa. La ragione è che i 2^d angoli del cubo $[-c, c]^d$ formano spazi vuoti sempre più grandi e numerosi a mano a mano che d aumenta. Pertanto, la scatola è piccola quanto

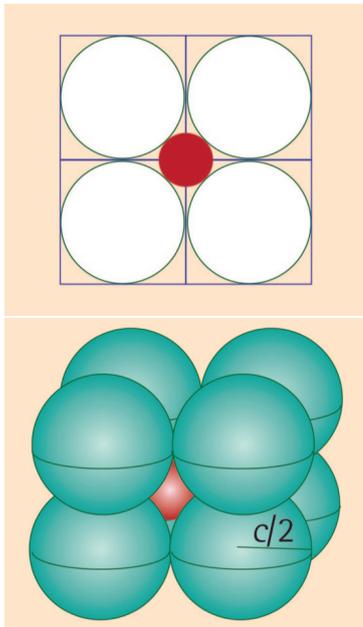


Figura 5: Pacchetti ben imballati. In alto: una palla rossa di raggio $(\sqrt{2}-1)c/2$ tangente a quattro cerchi di raggio c con centro in $(\pm c/2, \pm c/2)$. In basso: costruzione equivalente in 3D.

possibile e, se il suo contenuto è fragile — pensiamo a una palla di cristallo — si trova mal protetto nei punti di tangenza.

Per una spedizione postale in sicurezza in Flatlandia, supponiamo che un quadrato $[-c, c]^2$ sia diviso in quattro parti lungo gli assi e inscriviamo un cerchio di raggio c in ciascuna di esse, come illustrato nella parte in alto della Figura 5. Si può immaginare che questi quattro cerchi rappresentino dei dischi di polistirolo destinati a proteggere il disco centrale, il cui raggio è giusto abbastanza lungo da toccare i quattro cerchi e quindi ad evitare ogni spostamento nel corso della spedizione.

Poiché ognuno dei cerchi bianchi è inscritto in un quadrato di lato c , il suo diametro misura c unità. Inoltre la distanza tra l'origine e un qualsiasi vertice del quadrato è $\sqrt{2}c$ per il teorema di Pitagora. Il raggio della palla rossa è quindi la metà di $\sqrt{2}c - c$, ossia $(\sqrt{2}-1)c/2$.

È evidente che la stessa costruzione può essere realizzata in qualsiasi dimensione. Quando $d = 3$ si vede nella parte in basso della Figura 5 che ci sono otto palle di polistirolo di raggio c . Quindi, il raggio della palla rossa adesso è $(\sqrt{3}-1)c/2$ poiché la diagonale maggiore del cubo $[0, c]^3$ è la radice quadrata di $c^2 + c^2 + c^2$ per il teorema

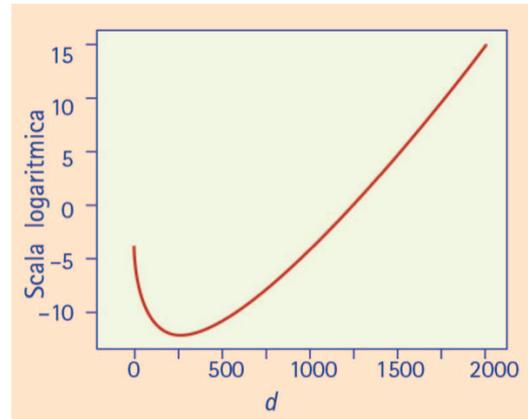


Figura 6: Grafico del logaritmo della frazione data (3) in funzione di d .

di Pitagora. In generale ci sono tante palle di polistirolo quanti spigoli del cubo, 2^d , e il raggio della palla rossa è $(\sqrt{d}-1)c/2$.

Fin qui tutto bene. Ma emerge un paradosso evidente quando ci si rende conto che in dimensione $d = 9$, la palla rossa diviene tangente all'ipercubo e che in ogni dimensione $d \geq 10$, una parte del suo volume si trova fuori della scatola. Addio all'imballaggio! Inoltre, il volume della palla rossa diventa definitivamente maggiore di quello del cubo. Buona notte all'intuizione! Infatti, quando $d \rightarrow \infty$,

$$\frac{\{\sqrt{\pi}(\sqrt{d}-1)/4\}^d}{\Gamma(d/2+1)} \rightarrow \infty, \quad (3)$$

come si può verificare per mezzo dell'approssimazione di Stirling. La Figura 6 mostra il comportamento del logaritmo di questa frazione in funzione di d . Il rapporto diventa maggiore di 1 intorno a $d = 1200$ e tende alla fine verso l'infinito.

Non cercate l'errore. Non ve ne sono. Il problema è nella vostra testa, non nella matematica. Per convincervene, guardate piuttosto la Figura 7, che dà due rappresentazioni dell'ipercubo in dimensione 16. Se la prima è ben conforme alla nostra intuizione, la seconda ha di che sorprendervi.

D'altro canto, si trova che una gran parte del volume della palla in dimensione d si trova lontano dall'origine. In effetti, data una crosta di spessore a alla periferia di una palla di raggio r , come rappresentato in Figura 8, la proporzione del volume occupato dall'anello è data dalla

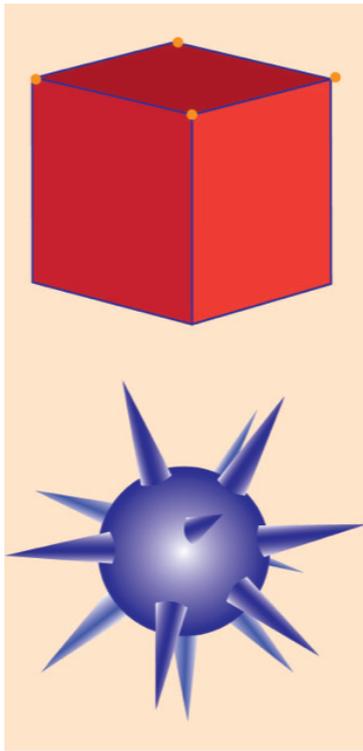


Figura 7: Due rappresentazioni in 3D dell'ipercubo in dimensione 16.

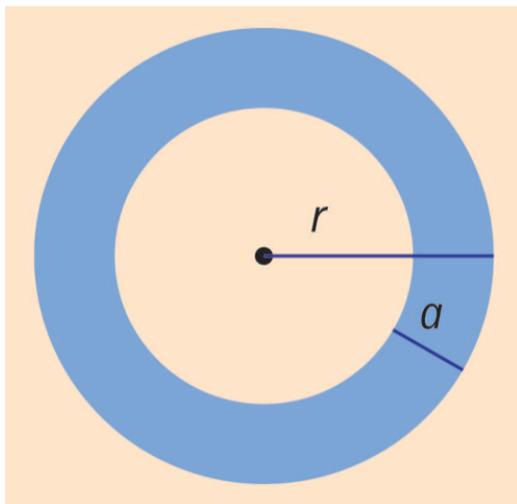


Figura 8: Crosta di spessore a estratta da una palla di raggio r .

formula

$$1 - \text{Vol}(S_{r-a})/\text{Vol}(S_r) = 1 - (r - a)^d/r^d. \quad (4)$$

Ora, quale che sia $a < r$, questa frazione tende a 1 quando d tende all'infinito. È questo fatto, unito alla natura dell'ipercubo rivelata dalla Figura 7, che elimina il paradosso.

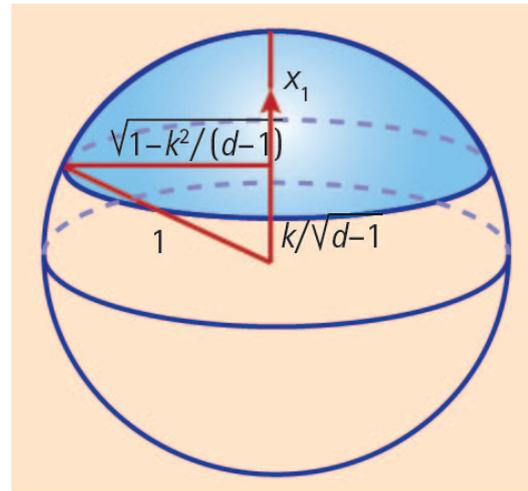


Figura 9: Rappresentazione 3D dell'emisfera H_d e dell'insieme A_d dei punti la cui prima coordinata x_1 è compresa tra $k/\sqrt{d-1}$ e 1.

Un altro risultato sorprendente

Si pensaste d'aver capito tutto, disilludetevi. Ecco un altro risultato paradossale che riguarda questa volta l'accumulazione di massa in una piccola fascia attorno all'equatore della sfera in grande dimensione.

Supponiamo senza perdita di generalità che la sfera sia di raggio 1. Fissiamo un numero $k > 1$ e per ogni dimensione $d \geq k^2 + 1$, consideriamo l'emisfero H_d costituito dall'insieme dei vettori (x_1, \dots, x_d) tali che $x_1 \geq 0$ e l'insieme A_d dei vettori (x_1, \dots, x_d) della sfera tali che $x_1 \geq k/\sqrt{d-1}$; si veda la Figura 9. L'insieme A_d si chiama una calotta sferica. Si deduce dalla formula (1) che

$$\begin{aligned} \text{Vol}(H_d) &= \frac{1}{2} \text{Vol}(S_d) = \text{Vol}(S_{d-1}) \frac{\sqrt{\pi} \Gamma\{(d+1)/2\}}{2\Gamma(d/2+1)}. \end{aligned}$$

D'altro canto, si può mostrare con l'aiuto del calcolo integrale che

$$\begin{aligned} \text{Vol}(A_d) &= \text{Vol}(S_{d-1}) \int_{k/\sqrt{d-1}}^1 (1 - x_1^2)^{(d-1)/2} dx_1, \end{aligned}$$

di modo che

$$\frac{\text{Vol}(A_d)}{\text{Vol}(H_d)} = \frac{2\Gamma(d/2 + 1)}{\sqrt{\pi} \Gamma\{(d + 1)/2\}} \int_{k/\sqrt{d-1}}^1 (1 - x_1^2)^{(d-1)/2} dx_1.$$

Grazie a questa espressione è possibile verificare che

$$\frac{\text{Vol}(A_d)}{\text{Vol}(H_d)} \leq \frac{2}{k} e^{-k^2/2}. \quad (5)$$

Si noti che questa limitazione è valida quale che sia la dimensione d . Quando $k < 1.096$ (si veda la Figura 10), essa è maggiore di 1 e dunque banale poiché è evidente che il rapporto $\text{Vol}(A_d)/\text{Vol}(H_d)$ è sempre minore di 1. Tuttavia, la limitazione tende esponenzialmente a 0 all'aumentare di k . Inoltre, per ogni valore fissato di k , il rapporto $k/\sqrt{d-1}$ diviene rapidamente trascurabile quando d tende all'infinito.

Ne segue che in dimensione molto grande, quasi tutto il volume della palla unitaria è situato in una fascia di larghezza piccola quanto si vuole attorno all'equatore! Per mostrarlo, si comincia con il darsi un valore di k sufficientemente grande perché la limitazione in (5) sia piccola a piacere. Per esempio, la limitazione vale 7.4×10^{-3} per $k = 3$. Per questa scelta di k , si ha che, per ogni dimensione $d \geq 10$, una proporzione di almeno il 99.26% della massa della semisfera si trova in una fascia delimitata dall'equazione $0 \leq x_1 \leq 3/\sqrt{d-1}$. La larghezza di questa fascia è di 0.3 per $d = 10$ ma solamente di 0.03 per $d = 10,000$, ecc. E ancora, non siamo al termine delle nostre sorprese, perché, per sim-

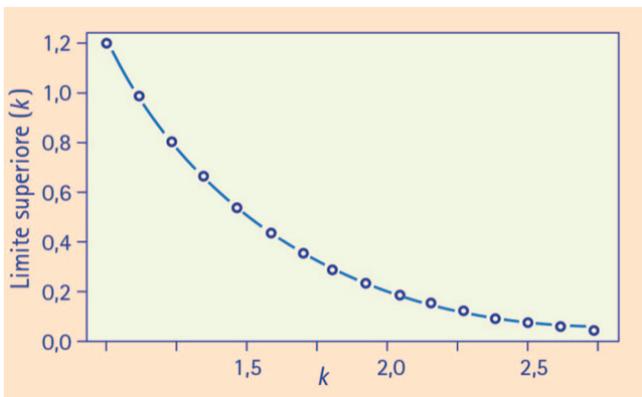


Figura 10: Comportamento della limitazione (5) in funzione di k .

metria, non importa quale diametro della palla unitaria costituisce un equatore! C'è da perdersi, vero?

Interpretazione probabilistica dei risultati

In termini probabilistici, la diseuguaglianza (5) permette di concludere che, se si scelgono a caso due vettori della palla unitaria in alta dimensione, la probabilità che il loro prodotto scalare sia minore di $k/\sqrt{d-1}$ in valore assoluto sono arbitrariamente vicine al 100%.

In effetti, una volta scelto il primo vettore (x_1, \dots, x_d) , si può effettuare una rotazione della palla per fare in modo che le componenti del vettore siano tutte nulle con l'eccezione della prima. Poi, dato un numero $\epsilon > 0$ arbitrariamente piccolo, si sceglie $k > 1$ abbastanza grande da avere $4e^{-k^2/2}/k < \epsilon$. Vi è allora una probabilità di almeno $1 - \epsilon$ che la prima componente del y_1 del secondo vettore (y_1, \dots, y_d) verifichi $|y_1| \leq k/\sqrt{d-1}$. In quel caso, il valore assoluto del prodotto scalare dei due vettori sarebbe minore di 10^{-m} dal momento che $d \geq 10^{2m} \times k^2 + 1$ poiché $|x_1 y_1| \leq |y_1|$.

In altre parole, è molto alta la probabilità che due vettori scelti a caso in S_d siano quasi ortogonali quando d è abbastanza grande. Inoltre, tenendo conto del risultato che scende dall'equazione (4), i due vettori hanno anche una grande probabilità di trovarsi in prossimità della superficie di S_d , vale a dire ai confini dell'iperpalla.

Questi risultati, che possono essere estesi a un campione di numerosità arbitraria, trovano diverse applicazioni in statistica [4] dove le componenti di un vettore corrispondono a differenti variabili misurate sullo stesso individuo. Una sfida che gli statistici debbono fronteggiare consiste nel caratterizzare un insieme di punti in alta dimensione trovandogli proiezioni in due o tre dimensioni che siano significative e rappresentative dei legami tra le variabili. In questo senso, il loro lavoro non è troppo differente da quello degli artisti e dei geometri affascinati dall'universo in grande dimensione. E, benché i matematici ci aiutino a vederci più chiaro, siamo, ahimè, qua-

si altrettanto sprovvisti di intuizione dei buoni abitanti di Flatlandia.



- [1] E. A. Abbott: *Flatland: A Romance of Many Dimensions*, Seeley & Co., Londra (1884).
- [2] E. A. Abbott: *Flatlandia*, Adelphi, Milano (1993).
- [3] L. D. Henderson: *The Fourth Dimension and Non-Euclidean Geometry in Modern Art*, MIT Press, Cambridge, MA, USA (2013).
- [4] A. Blum, L. Hopcroft, R. Kannan: *Foundations of Data Science*, Cambridge University Press, Cambridge, UK (2014).



Christian Genest: è professore di statistica e titolare di una cattedra di ricerca sui modelli di dipendenza stocastica all'Università McGill, Montréal, Canada. È stato presidente della Società di statistica del Canada (SSC) nel 2007-08 e redattore capo del *Journal of Multivariate Analysis* dal 2015 al 2019. Ha ricevuto la medaglia d'oro per la ricerca dalla SSC nel 2011 e il premio John L. Synge dalla Società reale del Canada nel 2020.

Johanna G. Nešlehová: è professoressa di statistica all'Università McGill, Montréal, Canada. È membro eletto dell'Istituto internazionale di statistica dal 2011, ha ricevuto il premio CRM - SSC in Statistica nel 2019 e, lo stesso anno, il premio Carrie M. Derick dell'Università McGill per la supervisione e l'insegnamento dei laureati. È anche *fellow* dell'Istituto di statistica matematica dal 2020.

Numero XVIII Anno 2021



Fisica, Matematica e Medicina (B)

