

# Applicazioni della Fisica Quantistica e Nucleare alla Medicina Parte 2

*Associazione*  
**UNIVERSITA'  
DEL TEMPO LIBERO  
DI CARAVAGGIO** *aps*



*G. Battistoni*  
*INFN Milano*

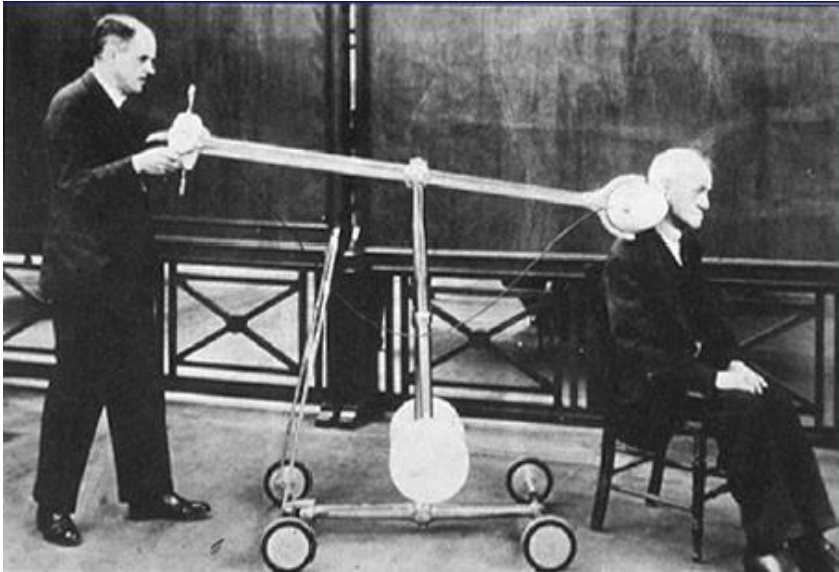
La cura con radiofarmaci non è l'unico modo per sfruttare vantaggiosamente l'effetto biologico delle radiazioni ionizzanti

**Possiamo indirizzare direttamente le particelle prodotte da un acceleratore sul corpo umano:**



**La Radioterapia Esterna**

# Storia della Radioterapia - 1



Si cominciò a fare radioterapia ben prima che si capisse cosa fossero le radiazioni ionizzanti e come utilizzarle correttamente

Victor Despeignes nel 1896 pubblicò il trattamento di una donna con un tumore avanzato nello stomaco

Leopold Freund nel 1897 utilizzò i raggi X per tentare di curare un "*nevus pigmentosus*" sulla schiena di una giovane donna

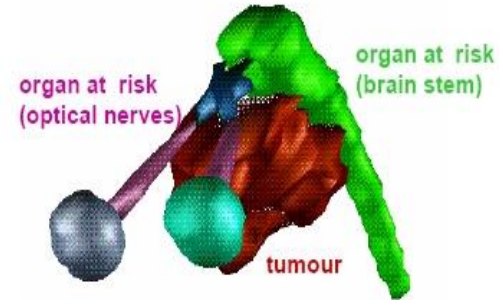
Marya Sklodowska-Curie, Pierre Curie nel 1903-1904 cominciarono a proporre l'uso del Radio-226 per il trattamento di pazienti con cancro sulla pelle e cancro uterino

# La radioterapia oncologica oggi

## Tipi di radiazione

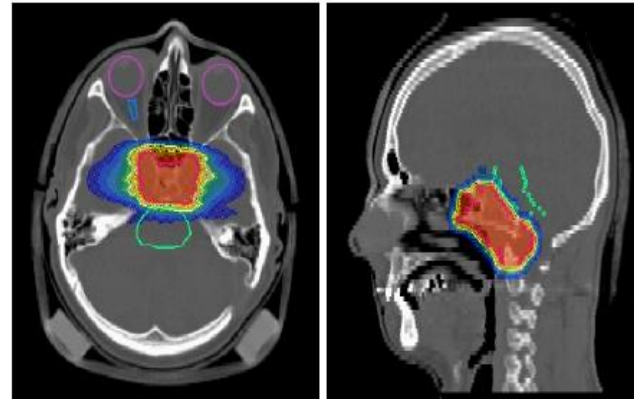
- "Convenzionale": fotoni e elettroni
- Adroterapia ("Particle Therapy"): protoni e ioni leggeri ( $Z < 18$ )

*Più direttamente connessa alle problematiche di fisica nucleare*



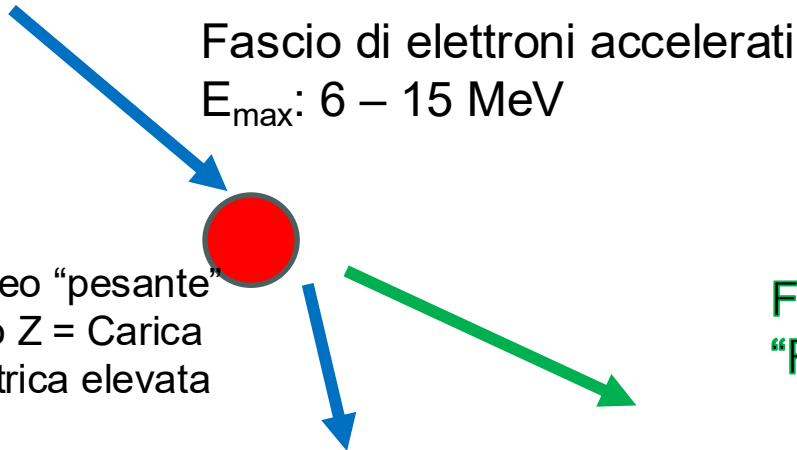
## Scopi

- Fornire un'elevata dose di radiazione nell'area tumorale
- Dose **conforme** sul tumore
- Evitare tessuti sani e organi a rischio



# Radioterapia esterna “convenzionale” con fotoni

Un altro modo per generare raggi X



Elettroni diffusi

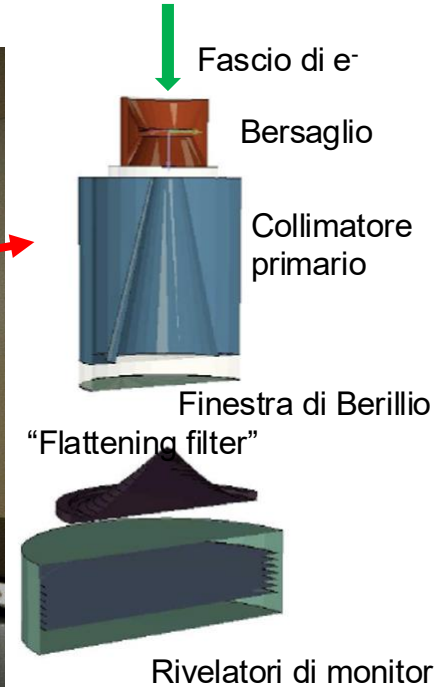
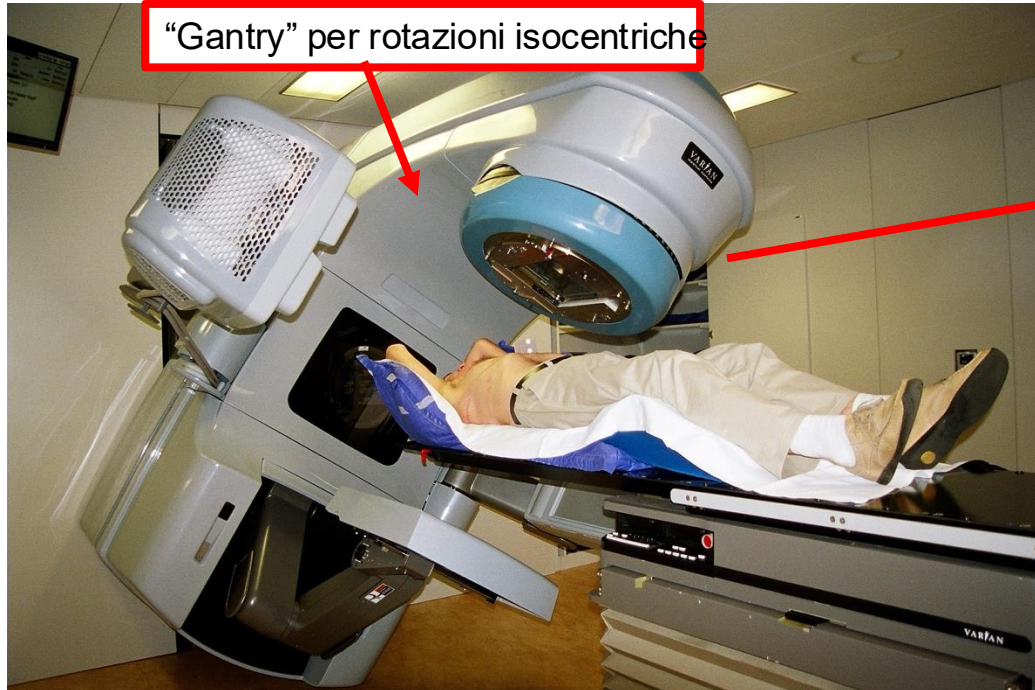
$E_e < E_{\max}$   
(vengono poi fermati da appositi  
assorbitori)

Fotoni X emessi per  
“Radiazione di Frenamento” (*bremmstrahlung*)  
 $0 < E_\gamma < E_{\max}$

Utilizzati come “campo” di radiazione per i  
trattamenti terapeutici

# Acceleratore Lineare ("LINAC") di elettroni per produrre fotoni

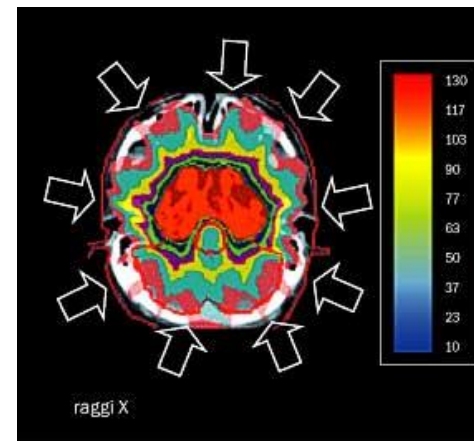
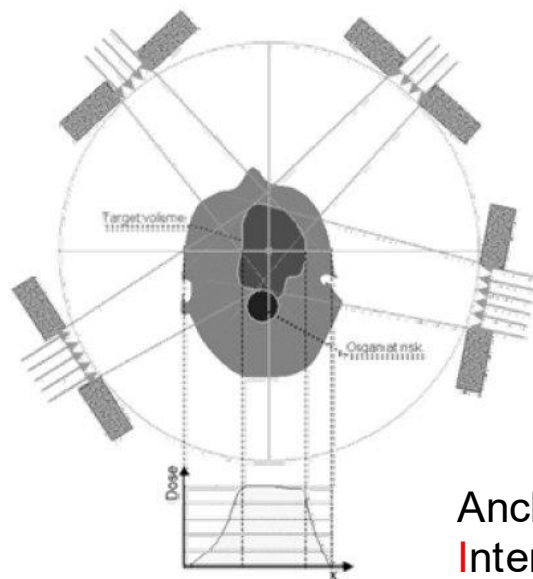
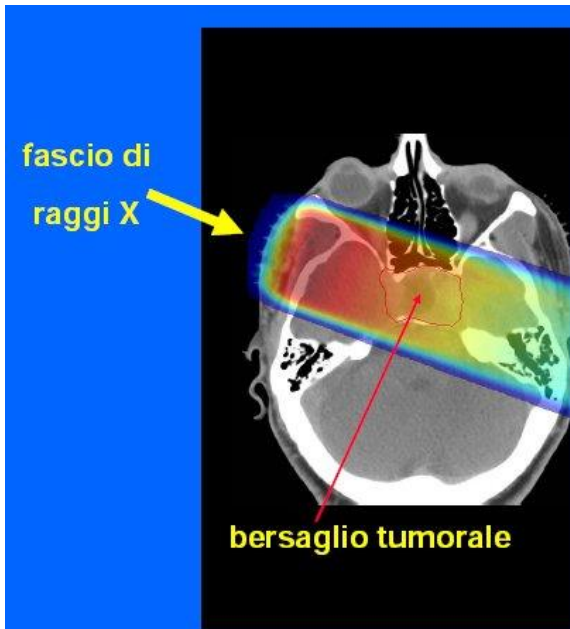
Acceleratori lineari di elettroni 6 – 15 MeV



+ *Collimatori secondari*

# Strategie della radioterapia

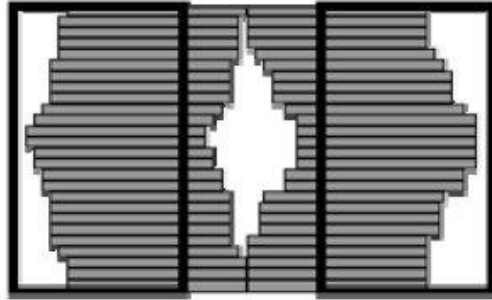
## Terapia conformazionale



Anche modulazione delle intensità:  
Intensity **M**odulated **R**adio **T**herapy  
(**IMRT**)

(fonte: Prof. U.Amaldi)

# Conformazione della dose

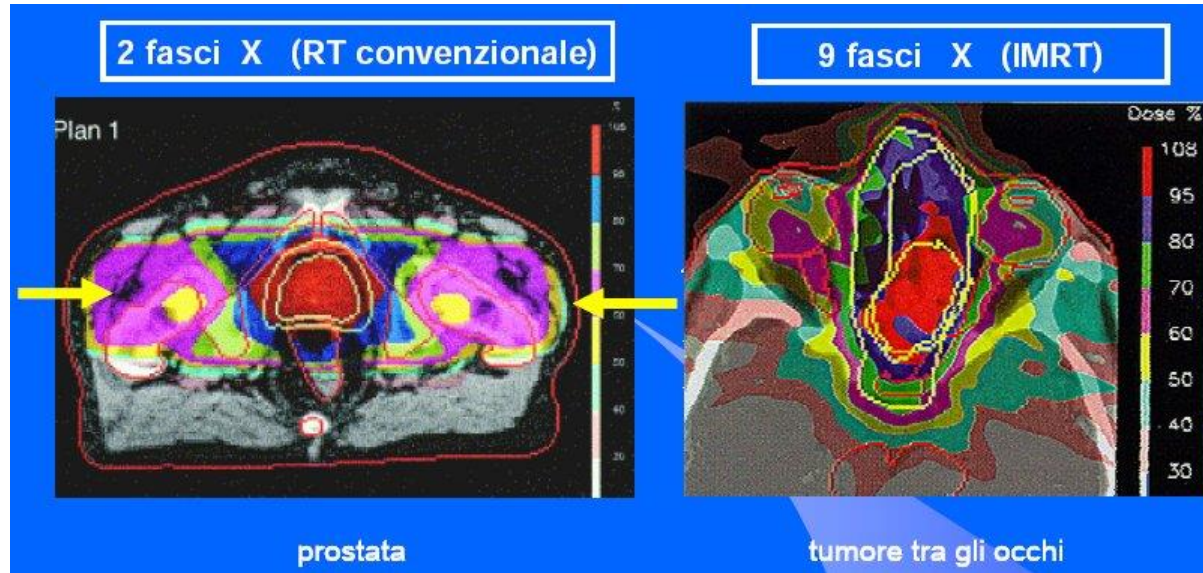


collimatore costituito da (50+50) lamelle che vengono retratte per lasciare un *foro* con forma uguale al tumore

**Collimatore  
multilamellare**



# Esempi di soluzioni diverse adottate dai radioterapisti



(fonte: Prof. U.Amaldi)

# Quanta dose di radiazione si impartisce in un trattamento?

Dipende da tanti fattori

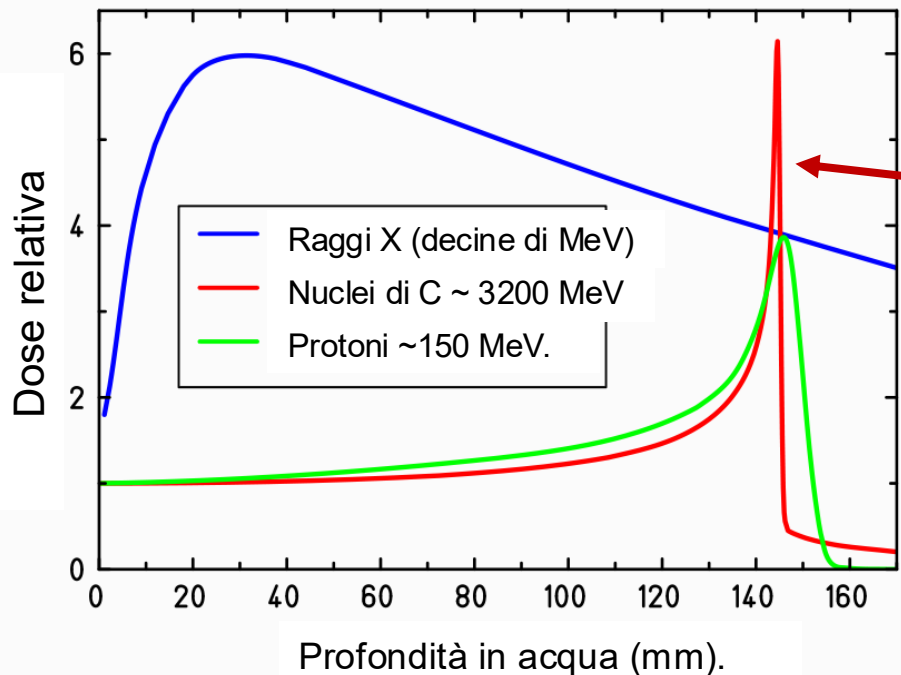
Un numero tipico è ~60 Gy, ma non tutta insieme:

Si divide in ~30 frazioni da 2 Gy:

- La divisione in frazioni permette il recupero del danno nei tessuti sani circostanti
- Nel ciclo cellulare solo una o due fasi sono particolarmente sensibili alle radiazioni. Il frazionamento aiuta le cellule a sincronizzarsi sulla fase favorevole

Possiamo pensare altre soluzioni per fare meno danno possibile ai tessuti sani e agli organi a rischio?

# Cosa succede se invece di usare raggi X usiamo particelle cariche pesanti (“adroni”)



protoni o nuclei ionizzati

Il Picco di Bragg

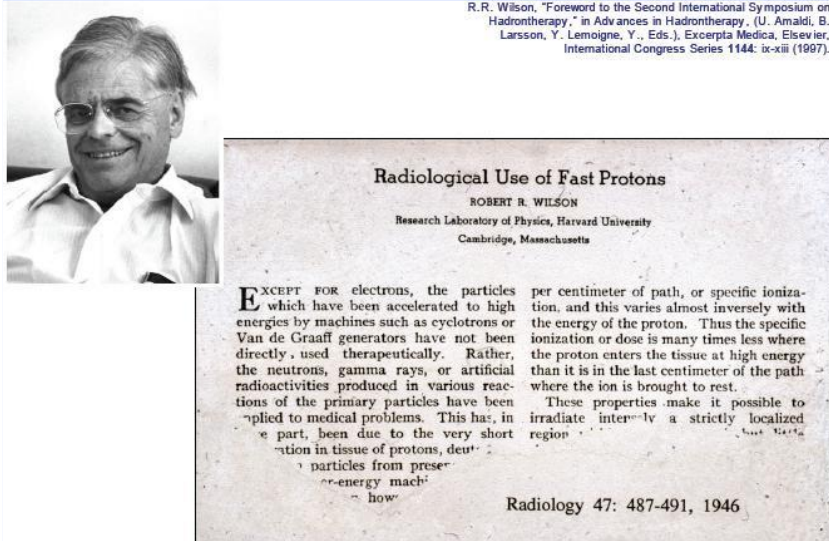
Scoperto da W. H. Bragg nel 1903

Gli adroni carichi possono quindi essere utilizzati per fare una radioterapia localizzata e di precisione!

Direzione del fascio di radiazioni nella materia

# Adroni per la terapia

1946, R. Wilson: la prima proposta



Servono acceleratori di particelle più complessi e più grandi rispetto a quelli utilizzati per la radioterapia convenzionale:

- Ciclotroni
- Sincrotroni

1954 – Berkeley tratta il primo paziente e comincia studi sistematici

1957 – Primo paziente trattato in Europa con protoni (Uppsala, Svezia)

1961 – Collaborazione tra Harvard Cyclotron Lab. e il Massachusetts General Hospital

1993 – Prima struttura ospedaliera dedicata con protoni a Loma Linda (California, USA)

1994 – Prima struttura con ioni carbonio a HIMAC (Giappone)

2009 – Prima struttura clinica Europea protoni+ioni carbonio in Europa (Heidelberg, Germania)

## Con quali macchine?

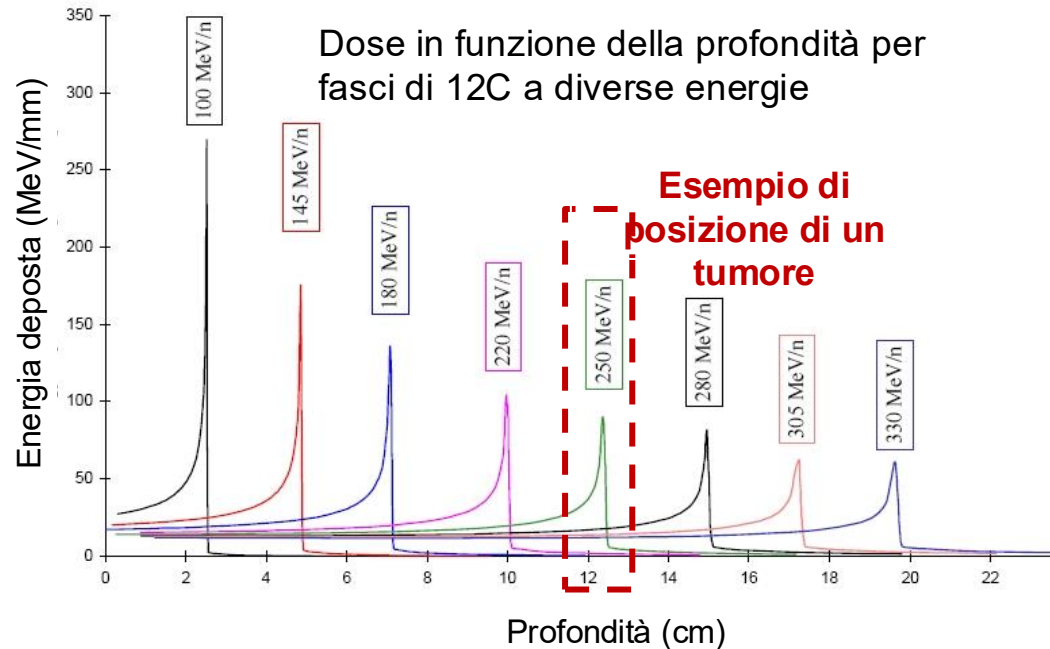
Servono acceleratori di particelle come quelli usati per gli esperimenti di fisica

Rispetto agli acceleratori di elettroni ospedalieri:

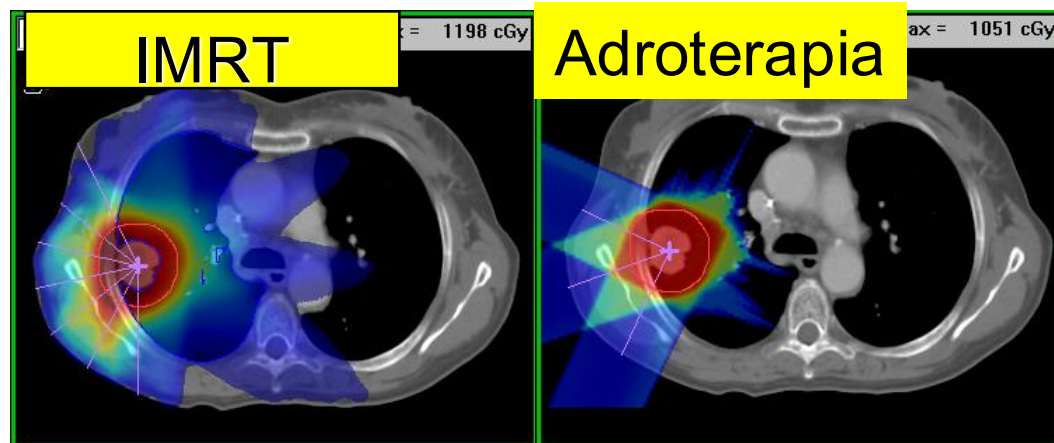
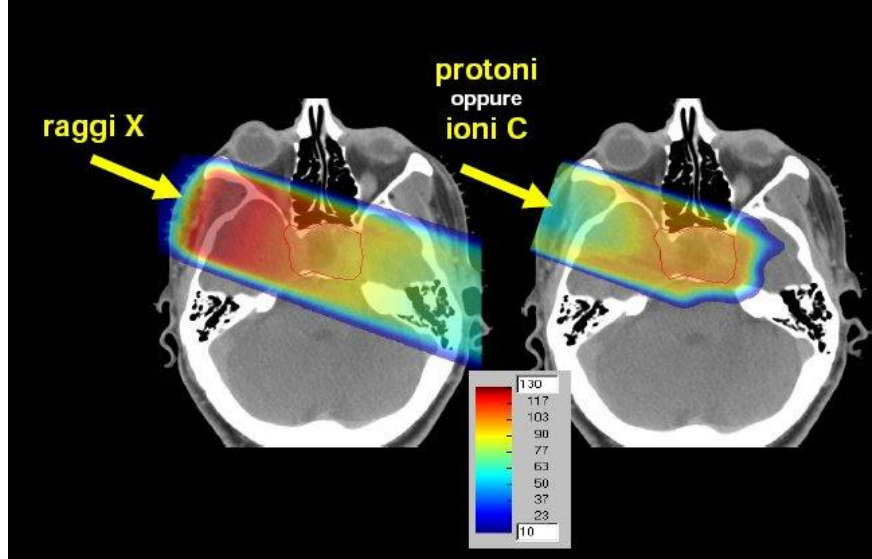
- *Energie maggiori*
- *Dimensioni molto maggiori*
- *Uso e manutenzione più complessa*
- *Maggior numero di addetti e loro qualificazione*
- *Aspetti più complessi di radioprotezione*

# La strategia della terapia con adroni carichi

Fasci di **energia diversa** depositano energia a **profondità diverse** nel tessuto → **rilascio di dose modulato** lungo la direzione del fascio



**Variando l'energia siamo in grado di posizionare il picco di Bragg alla profondità della zona tumorale**

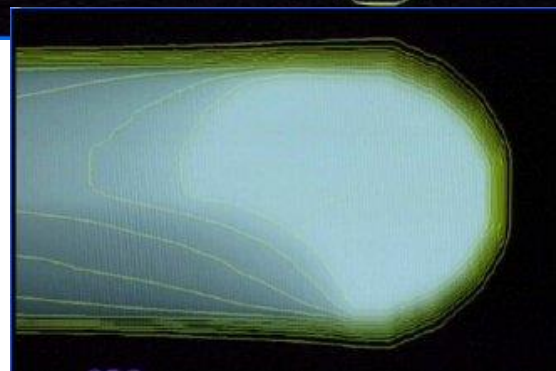


# Modulazione conformazionale in 3-D

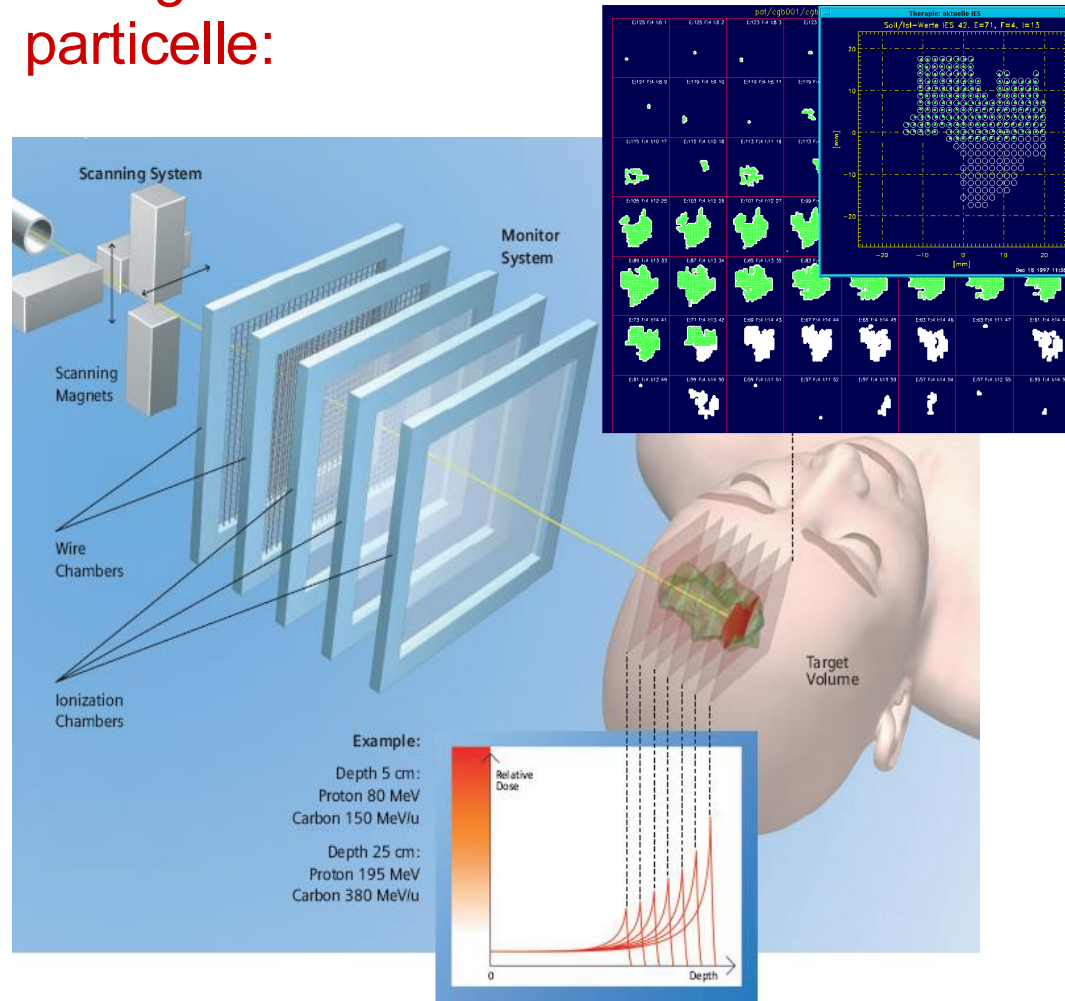


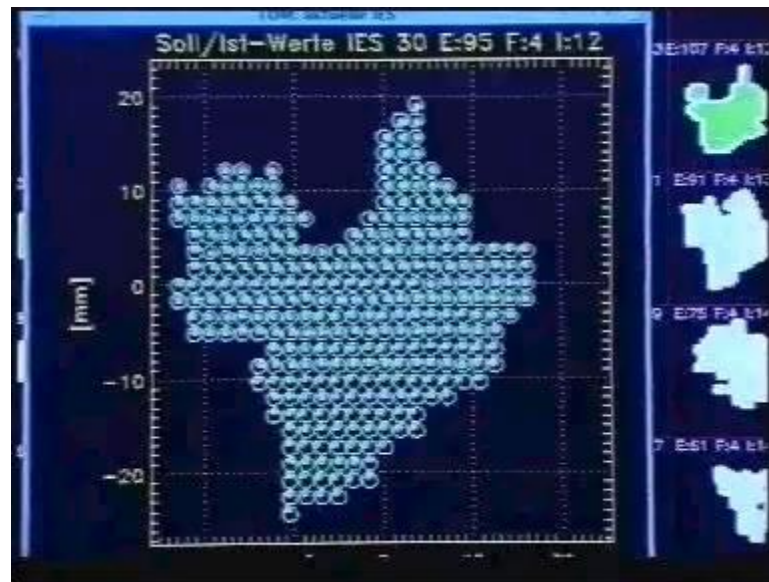
muovendo il fascio in **X,Y** e  
variandone l'**energia** (profondità raggiunta)

tutto il bersaglio puo' essere efficacemente  
irradiato



# “raster scanning” del fascio di particelle:





# Perché e quando usare nuclei di Carbonio invece di protoni?

I nuclei di carbonio hanno carica elettrica 6 volte più grande di un protone:  
Il loro potere ionizzante è 36 volte maggiore!



La probabilità di creare lesioni complesse al DNA è più alta



**Ideali per tumori “radioresistenti”**

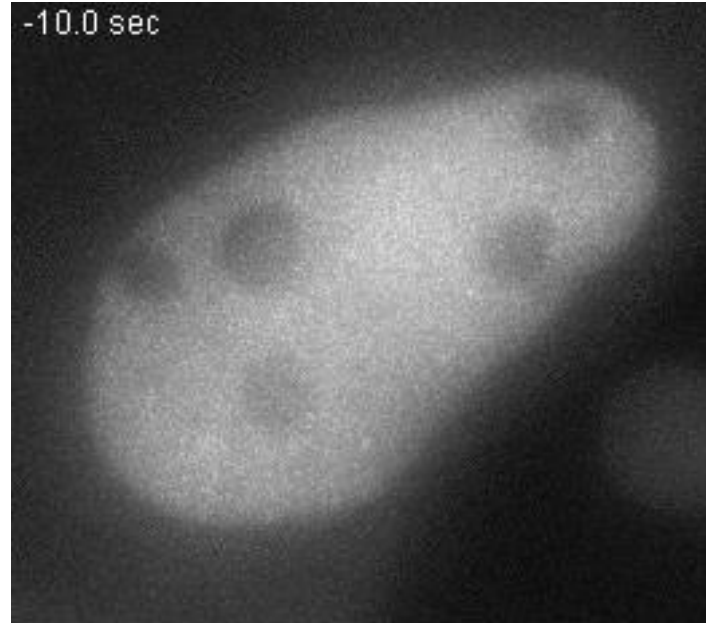
Inoltre:

- hanno un picco di Bragg più stretto dei protoni
  - hanno minor deviazione laterale
- ⇒ **Potenzialmente più precisi**

Però:

- Serve energia ~20 volte maggiore: macchine acceleratrici più grandi e complesse
  - Provocano delle reazioni nucleari che producono altre particelle che vanno più lontano.
- Non si possono usare in certe situazioni
- Calcolo dei trattamenti più complesso

# Imaging di nuclei cellulari attraversati da nuclei di C



Jakob *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2009; *Nucl. Acids Res.* 2011

# Dose e frazionamento con i protoni e gli ioni carbonio

## Radioterapia con protoni:

- clinicamente hanno un peso superiore ai raggi X solo del 10%, quindi si usa ~lo stesso schema della radioterapia con i raggi X

## Radioterapia con gli ioni carbonio:

- hanno un peso decisamente superiore ai raggi X (2-3 volte più efficaci).
- Sono sufficienti ~la metà delle frazioni rispetto a protoni o raggi X
- Calcolo della dose più complesso.

Altri nuclei invece del C?

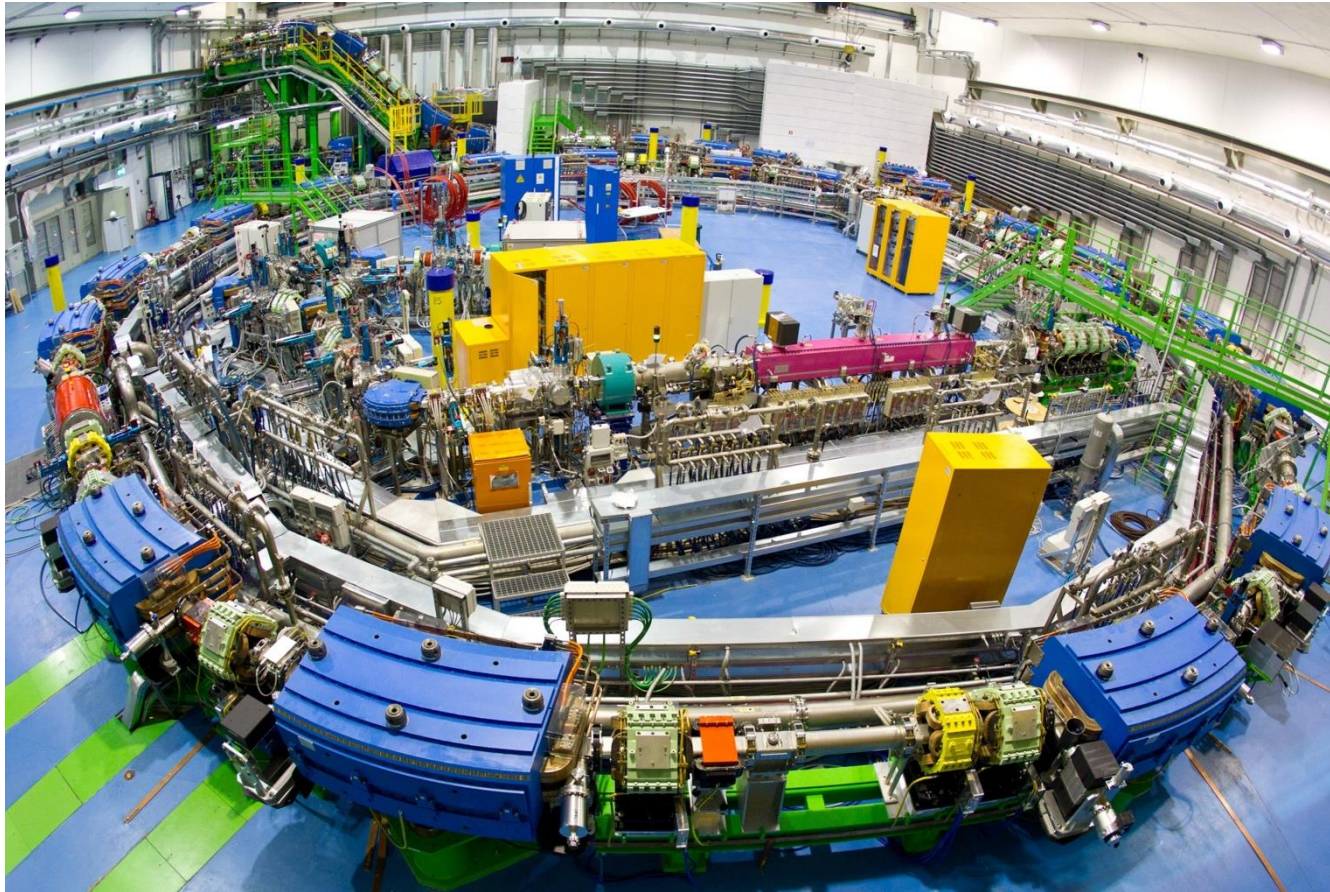
Sì: Elio, Ossigeno, ...

# CNAO - Pavia

## Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica



# Il “sincrotrone” del CNAO (INFN-CERN)

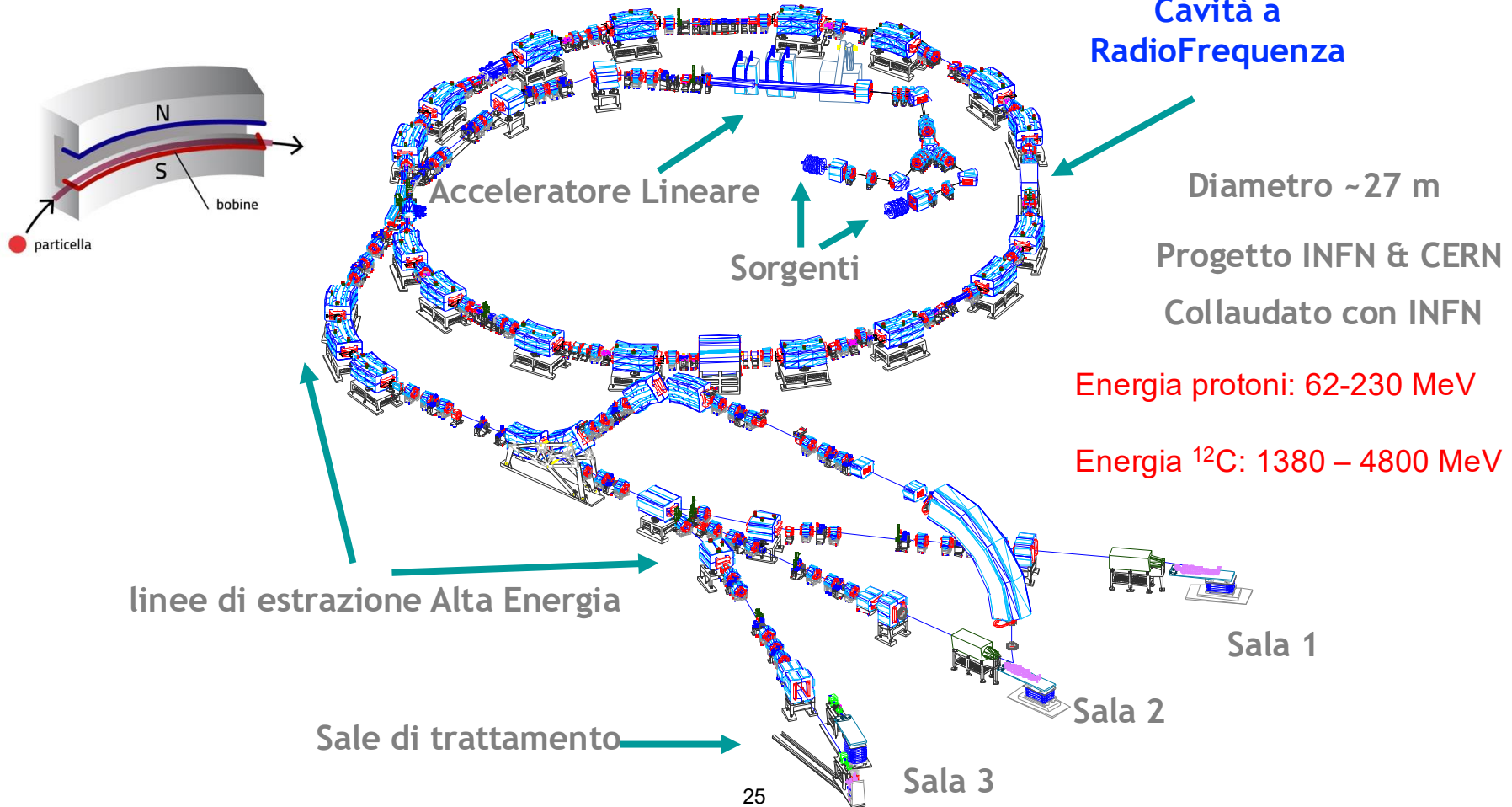


Accelera sia  
Protoni che nuclei di  $^{12}\text{C}$ :

**Sta per cominciare ad  
erogare anche nuclei  
di Elio ( $^4\text{He}$ )**

In futuro:  $^{16}\text{O}$ , ...

# Il Sincrotrone del CNAO

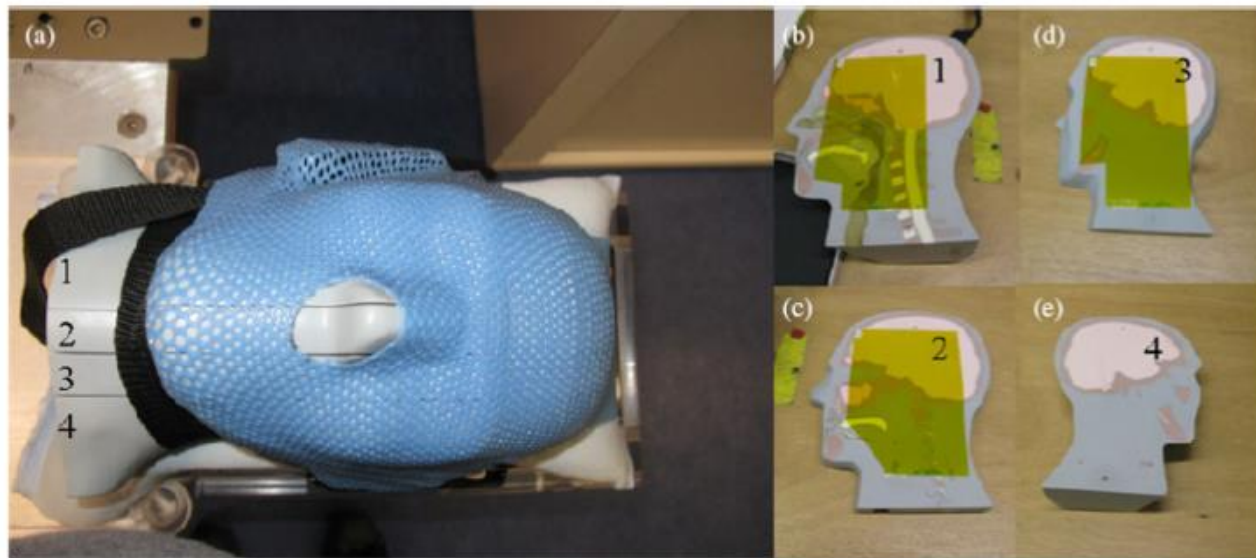


Imaging a raggi X  
Per controllare il  
posizionamento del  
paziente



**CNAO:**  
3 sale di trattamento  
+ 1 sala sperimentale

Dimesoni trasversali del campo di irraggiamento:  
20 x 20 cm<sup>2</sup>



# Tumori tipicamente trattati con adroterapia

Solo tumori solidi, e tipicamente primari, che non siano trattati più efficacemente con le forme di radioterapia convenzionale

Consultare per esempio:

<https://fondazionecnao.it/patologie-trattabili>

## Esempi di casi trattati con fasci di Protoni

- Tumori base del cranio e colonna (cordomi e condrosarcomi)
- Meningiomi intracranici
- Tumori Solidi Pediatrici
- Melanoma Occhio

*In Italia molti si trattano a Trento*

## Esempi di casi trattati con fasci di carbonio

- Cordomi e condrosarcomi del basi-cranio e della colonna vertebrale classificati come radioresistenti
- Sarcomi della regione testa-collo, del tronco, degli arti
- Tumori pelvici
- Tumori delle ghiandole salivari maggiori

# ProtonTerapia di Trento



inizio terapia clinica a fine Ottobre 2014

# Il ciclotrone



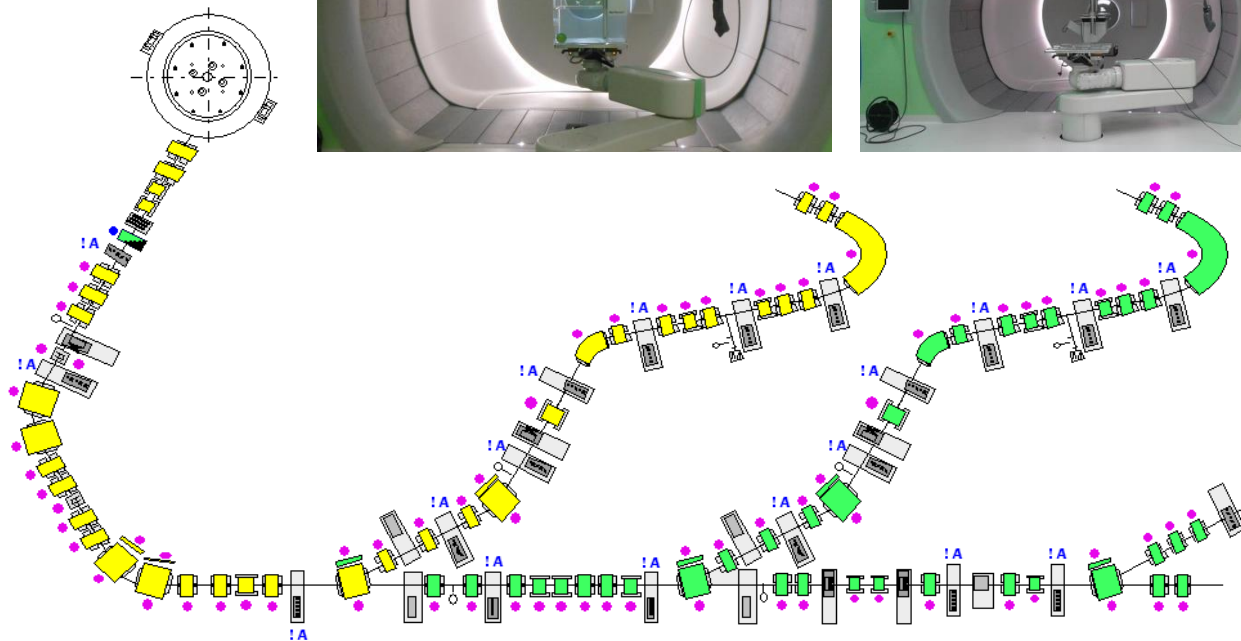
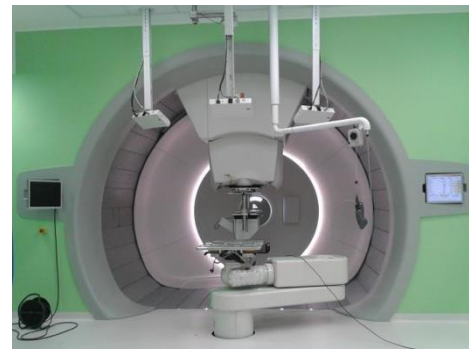
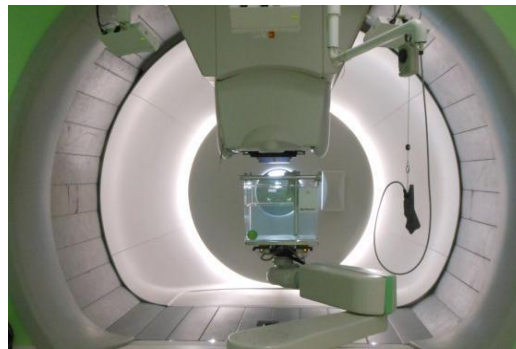
Prodotto commerciale (IBA, Belgio)

$E_{\max} = 226 \text{ MeV}$

Diametro ~2.5 metri, ~55 ton  
*(a seconda del modello i ciclotroni per queste energie possono arrivare anche a 6 m)*

# ProtonTerapia di Trento

2 sale di trattamento con gantry rotante 360°  
+ 1 sala sperimentale  
Energia utilizzata: 70 - 226 MeV

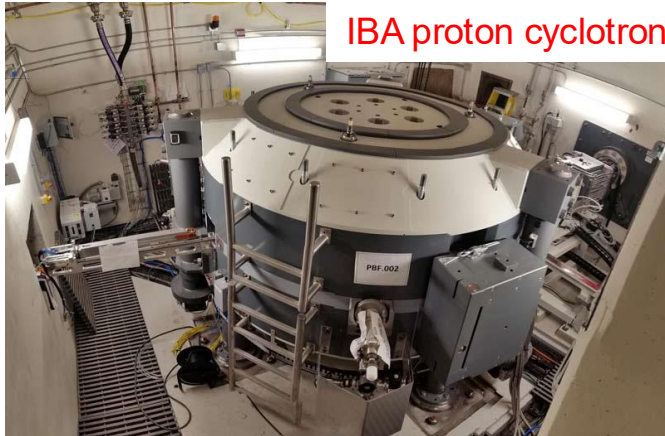


10-12 trattamenti al Giorno/Gantry

# IEO - Milano



IBA proton cyclotron



1 Sala di Trattamento con Gantry rotante  
IBA compact system Proteus One

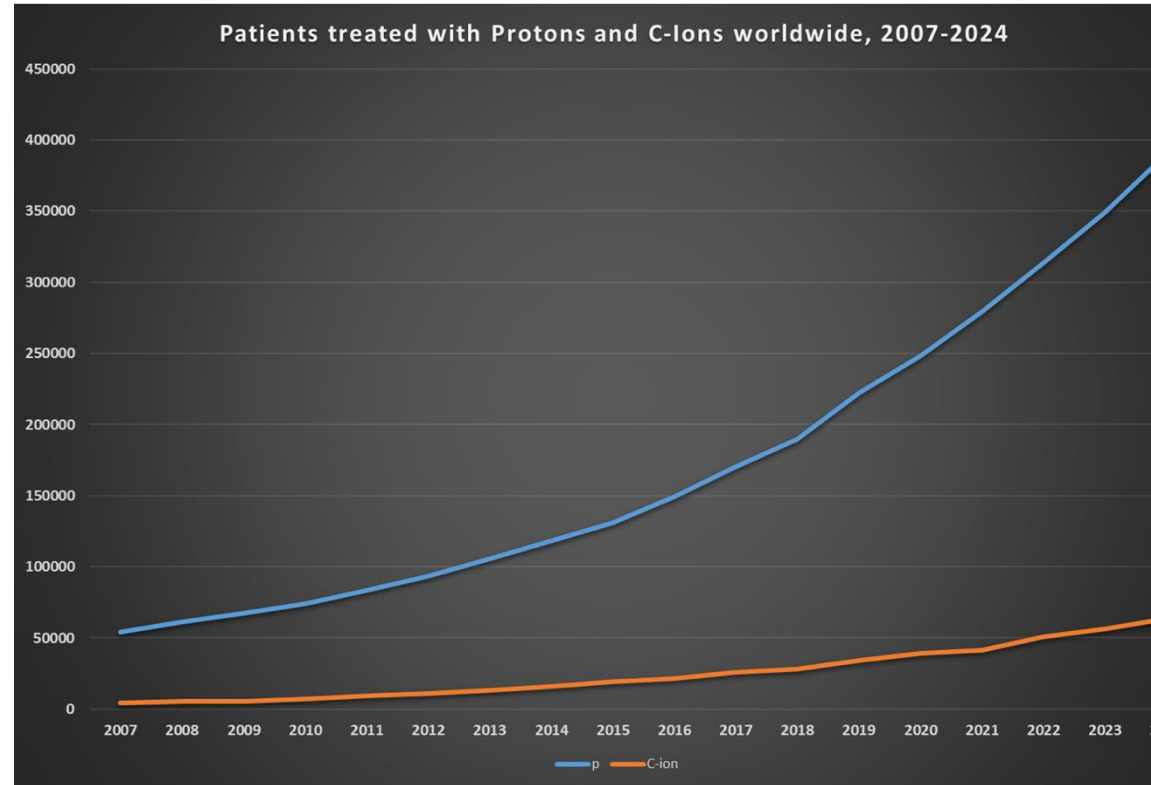


30.11.2023  
Primo paziente

# La terapia con adroni nel mondo

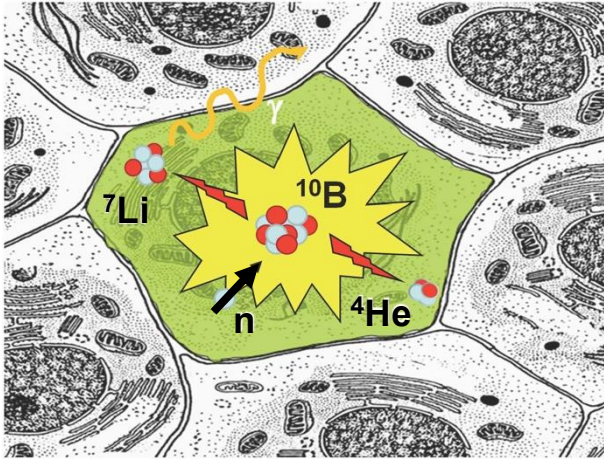
A fine 2024:

PARTICLES	PATIENTS TOTAL	DATES OF TOTAL
He	2085	1957-2024
Pions	1100	1974-1994
C-ions	63878	1994-2024
Other ions	433	1975-1992
Protons	390315	1954-2024
<b>Grand Total</b>	<b>457811</b>	1954-2024

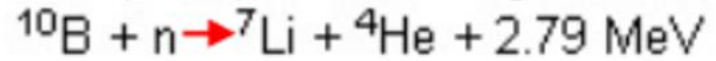


# La BNCT

## “Boron Neutron Capture Therapy”



La **B**oron **N**eutron **C**apture **T**herapy (**BNCT**) si basa su una reazione nucleare dove un neutrone viene catturato da un nucleo di  $^{10}\text{B}$  producendo 2 frammenti nucleari molto ionizzanti all'interno di una cellula: **una particella  $\alpha$  e un nucleo di  $^7\text{Li}$ .**



Meccanismo già proposto già nel 1936 (Gordon Locher)

# Boron neutron capture therapy

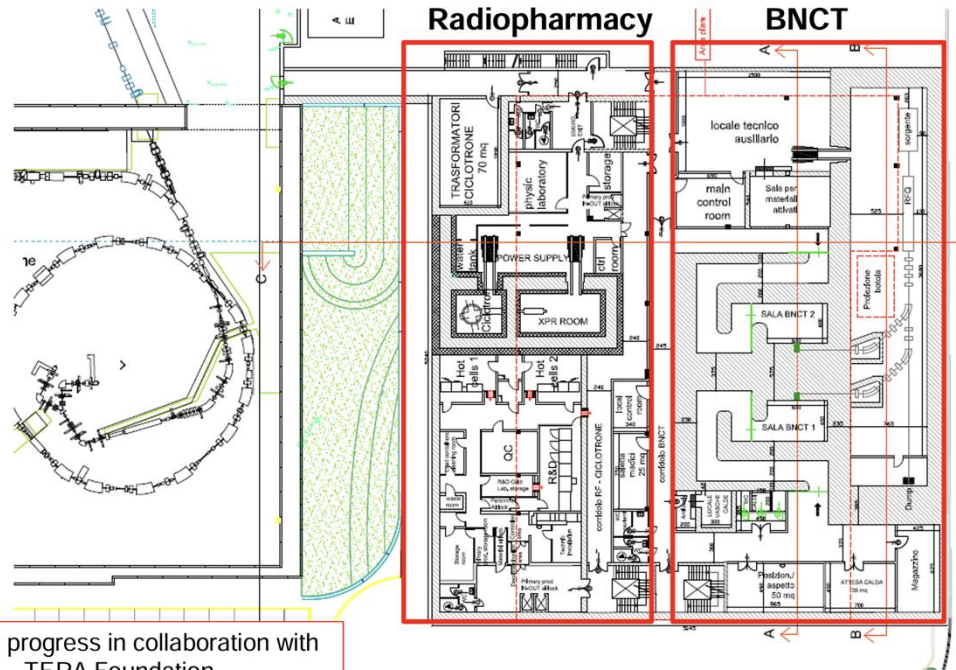
E' necessario un farmaco arricchito di  $^{10}\text{B}$  che sia captato dal tessuto tumorale

- Primo tentativo di BNCT in 1951 in USA
- Nel 1968 in Giappone, Hiroshi Hatanaka ottenne risultati notevoli in applicazioni cliniche
- Sempre in Giappone, nel 1987 Mishima applicò la BNCT per il melanoma maligno utilizzando come farmaco borato la Boro-Fenil-Alanina (BPA)
- Un complesso di BPA-fruttosio è stato usato nel 1994 per trattare glioblastomi
- Molte applicazioni di successo della BNCT anche in Finlandia, Cina, Taiwan e Argentina
- Ora ci sono 3 generazioni di composti con  $^{10}\text{B}$ . Il loro sviluppo è ancora oggetto di ricerca

Per i fisici il lavoro consiste nel produrre neutroni con acceleratori di particelle innovativi

# Boron neutron capture therapy @ CNAO

## Expansion Area 2



Work in progress in collaboration with TERA Foundation

# Una nuova frontiera: la radioterapia FLASH

La radioterapia FLASH è un nuovo approccio in cui si eroga la dose di radiazioni in un tempo ultraveloce

Nella radioterapia (anche con protoni e carboni) convenzionale:

- la velocità con cui si eroga la dose è  $\sim 0.03$  Gy/s
- il tempo di irraggiamento totale sono  $\sim$ minuti

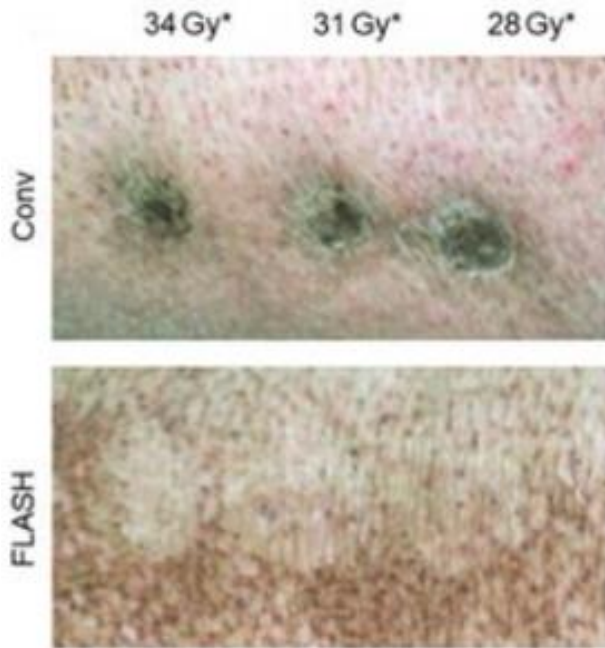
Nella radioterapia FLASH:

- la velocità con cui si eroga la dose è  $> 40$  Gy/s
- il tempo di irraggiamento totale diventa  $<100$  millisecondi

2014: si è scoperto che usando la modalità FLASH:

- la probabilità di danneggiare i tessuti sani diminuisce sensibilmente
- resta inalterata l'efficacia sui tessuti tumorali

# 2019: primi risultati in vivo su animali



Vozenin 2019

Studio su cavie dell'uso di elettroni a 4.5 MeV per studiare la risposta della pelle

- Convenzionale (5 Gy/min)
- FLASH (300 Gy/s)

Buoni risultati preliminari anche sui test clinici con cani e gatti

# Primo trattamento FLASH su umani



1a : Day 0



1b : 3 weeks



1c : 5 months

Bourhis 2019, Svizzera

- tumore ulcero-infiltrante 3.5 cm situato sull'avambraccio destro
- 15 Gy in 10 impulsi da 1  $\mu$ s (durata totale del trattamento 90 ms)

Da allora la casistica (sempre solo sperimentale!) sta aumentando molto rapidamente

# FLASH: tanti problemi ancora aperti (o con risposte non definitive)

E' una sfida anche per biologi e fisici:

- Perché funziona l'effetto FLASH?
- Quali sono esattamente le condizioni per avere questo effetto?
- Definire correttamente il tasso di dose
- Come costruire acceleratori adatti per questa finalità?
- Come misurare la dose in queste condizioni?
- ecc. ecc.

Grazie per  
l'attenzione!



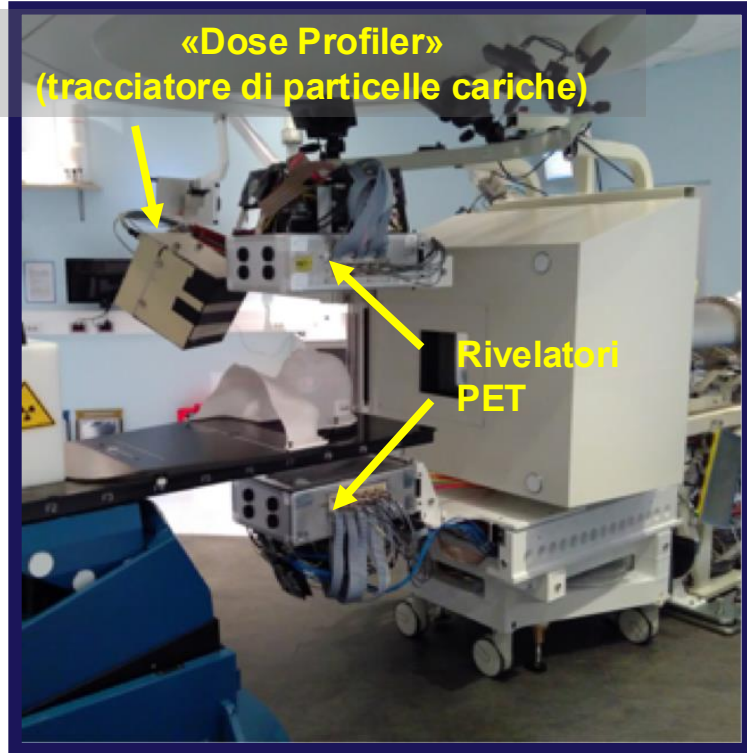
Per qualsiasi domanda sul tema:  
[giuseppe.battistoni@mi.infn.it](mailto:giuseppe.battistoni@mi.infn.it)

## Su cosa ho lavorato io

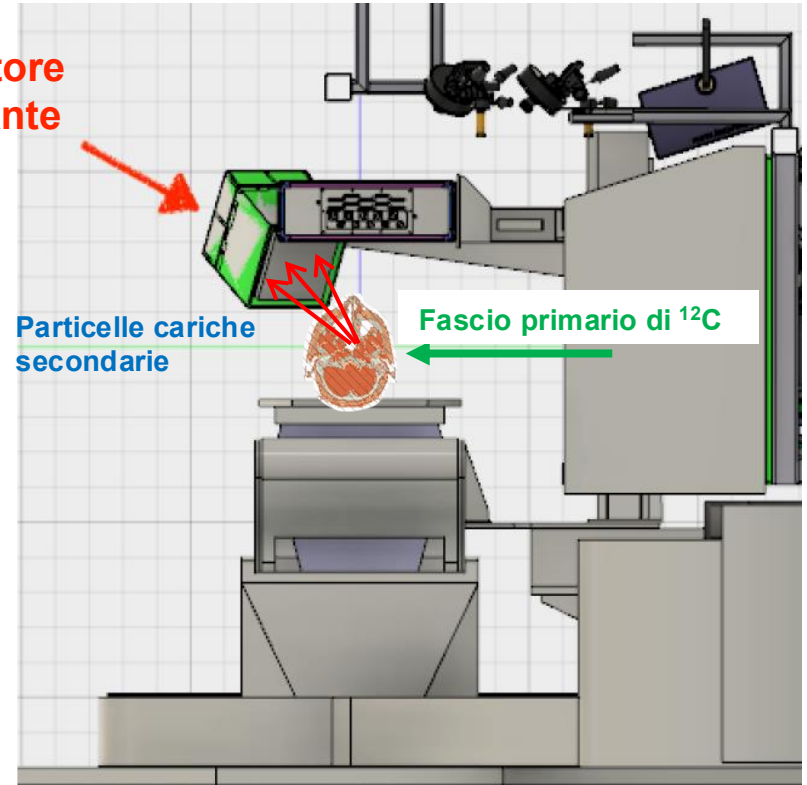
Realizzazione della  
sala sperimentale (e  
relativa linea di fascio)  
al CNAO



# Dipositivi per il monitoraggio in tempo reale di trattamenti adroterapici

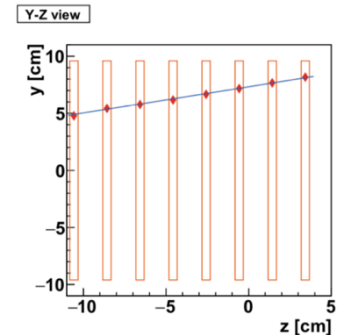
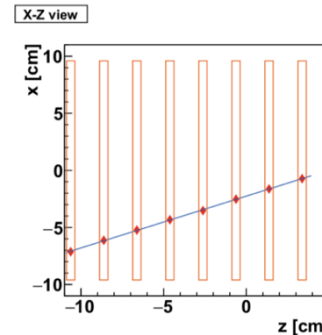
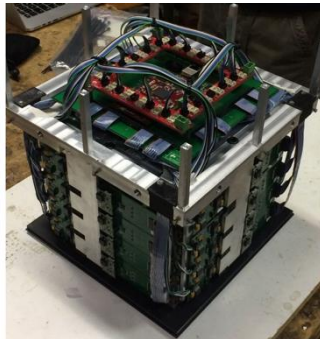
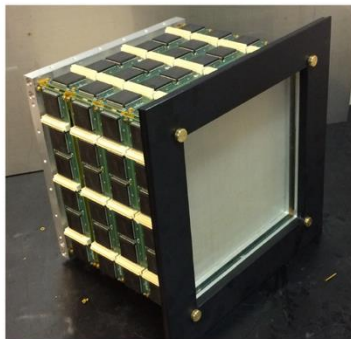
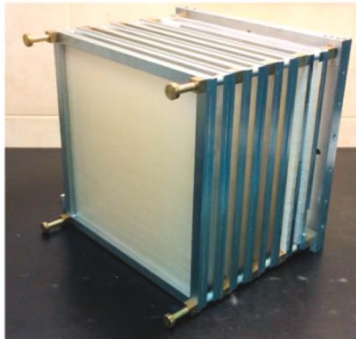
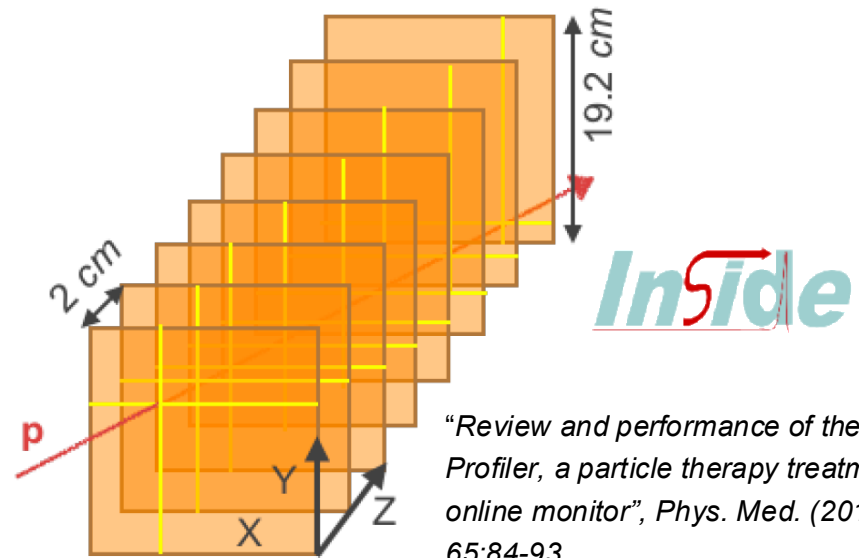


Rivelatore  
tracciante

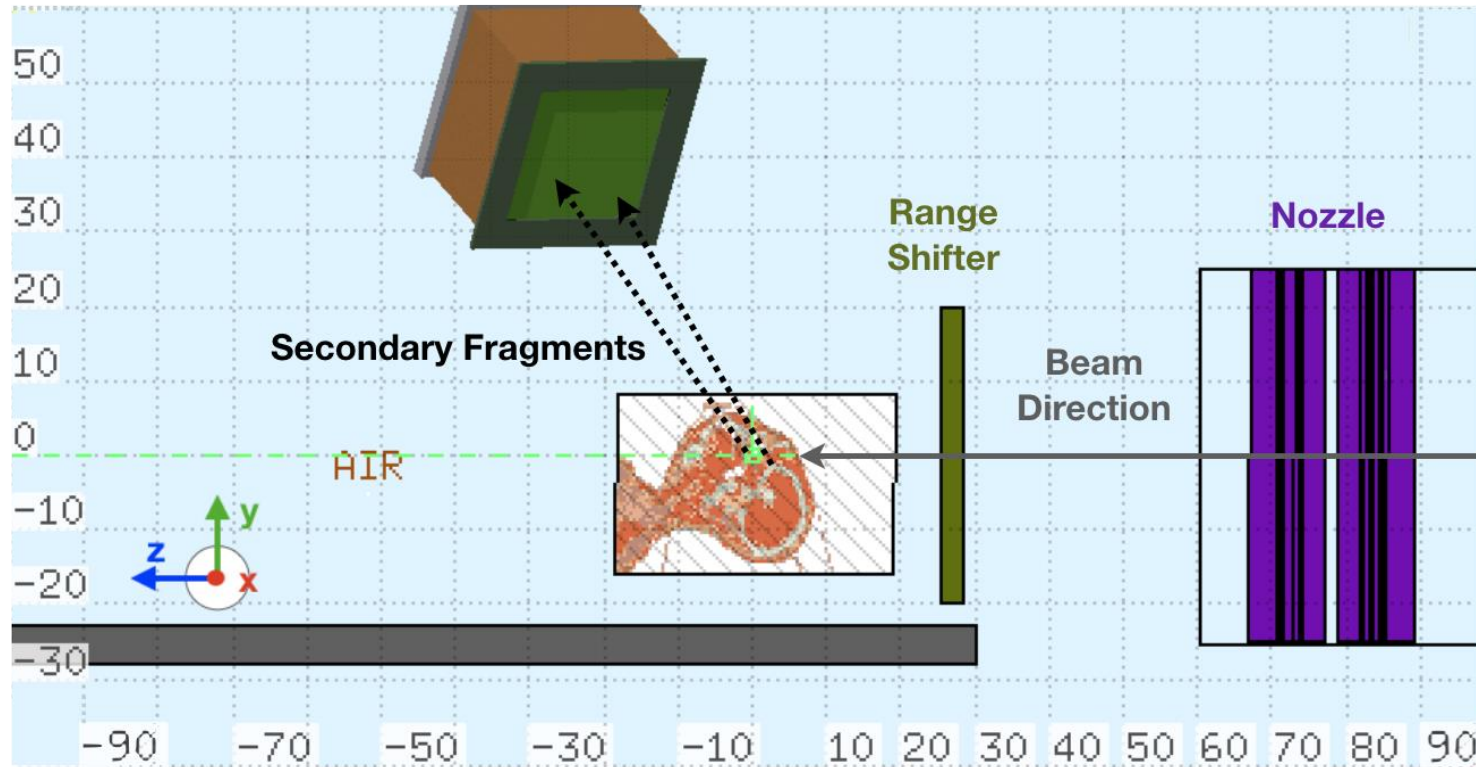


# Il Rivelatore Tracciante

- 8 piani di fibre scintillanti Ogni piano è composto da 2 strati di fibre scintillanti (sezione  $500 \mu\text{m}^2$ ) orientate ortogonalmente che generano luce letta da 3072 “Silicon PhotoMultipliers” ( $1 \text{ mm}^2$ )



# Simulazioni numeriche



# L'esperimento FOOT (FragmentatiOn Of Target)

*FOOT @CNAO (Nov. 2025)*

## **Obiettivi:**

FOOT è un esperimento di fisica nucleare applicata con lo scopo di misurare i processi di frammentazione nucleare di interesse per l'**adroterapia** e la **radioprotezione nello missioni spaziali**

