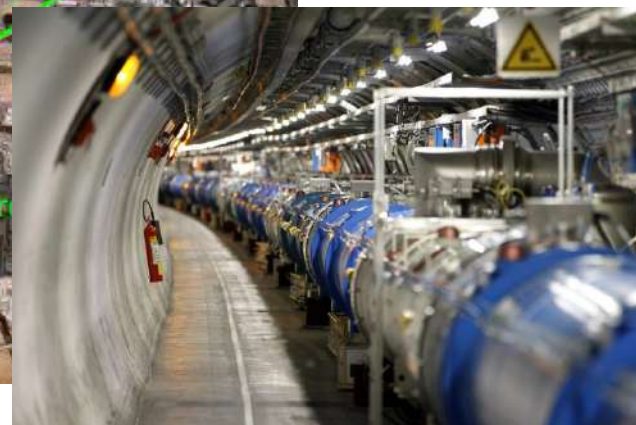
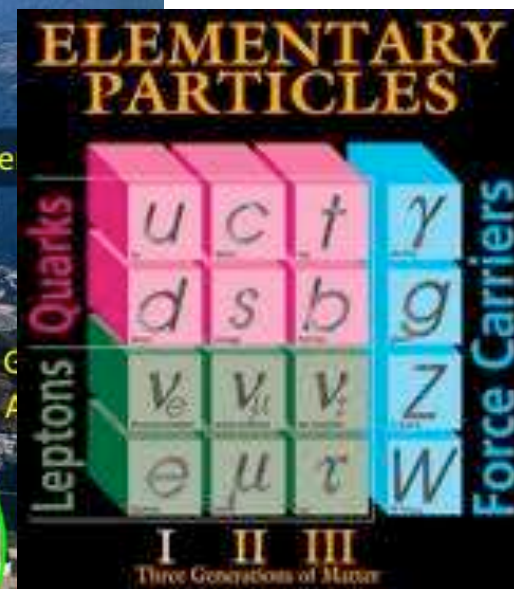
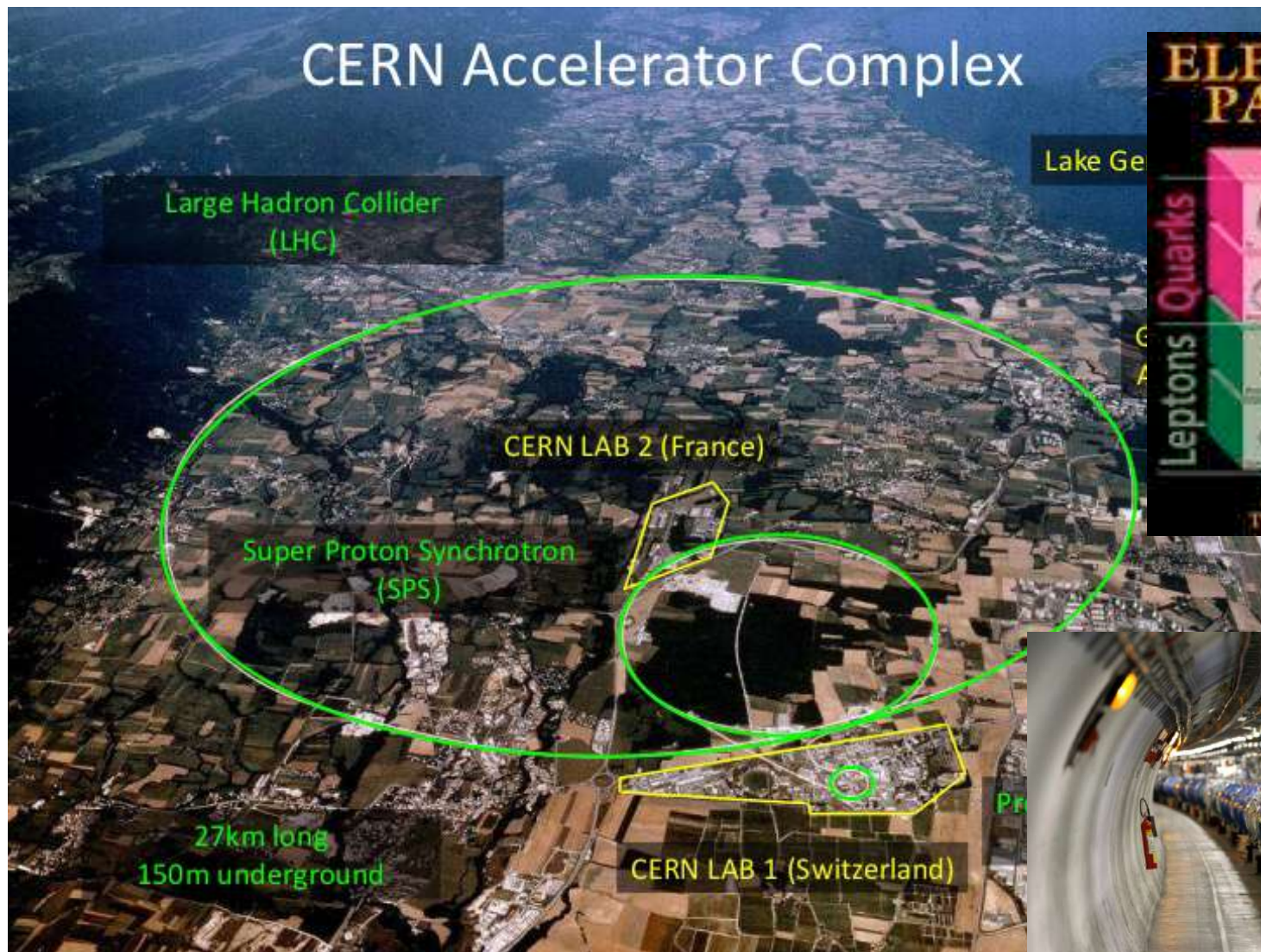


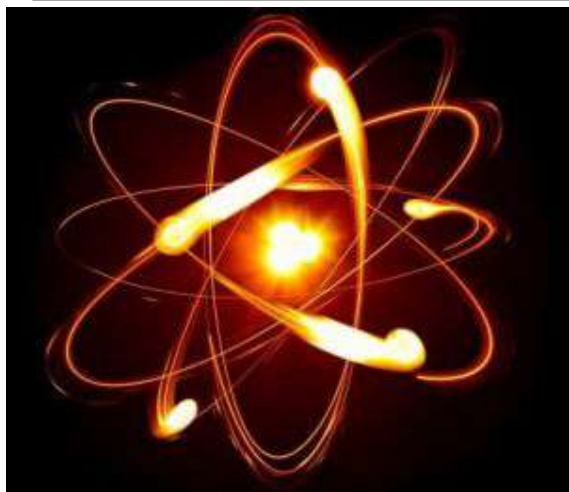
La fisica delle particelle in medicina

Giacomo Traini

INFN – Sezione di Roma

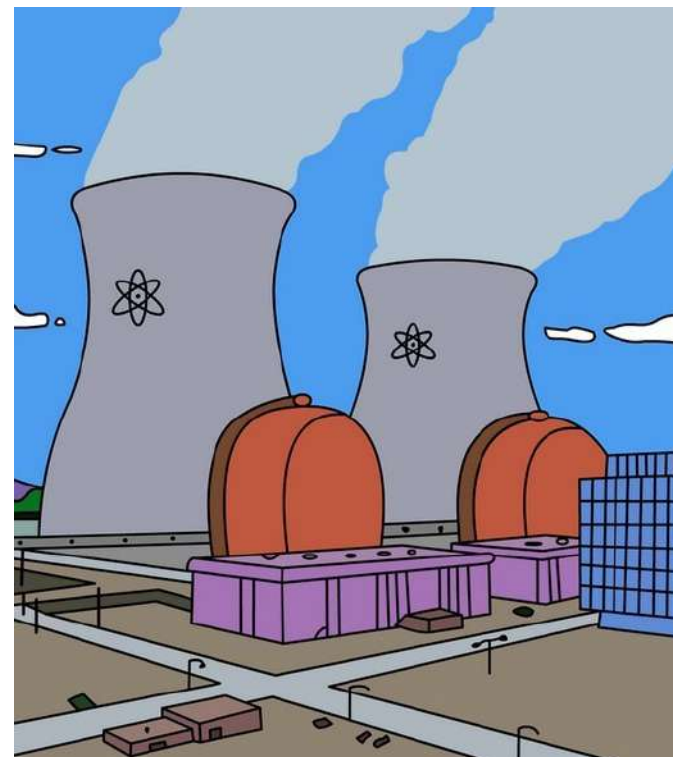
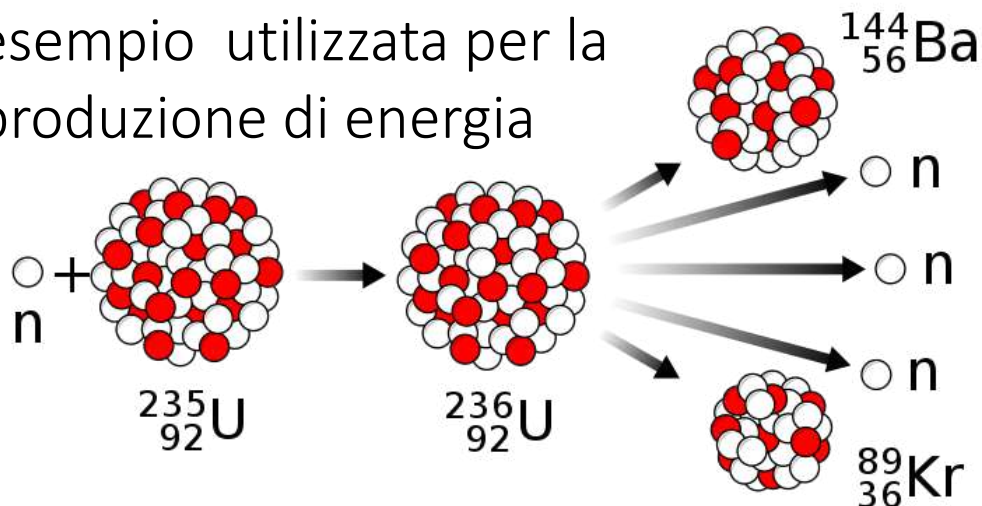
giacomo.traini@roma1.infn.it





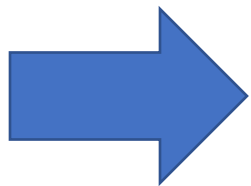
La fisica nucleare in particolare si occupa di studiare i nuclei atomici, i costituenti della materia che li compongono e le loro interazioni.

La fissione nucleare è ad esempio utilizzata per la produzione di energia



Conoscenza delle leggi fisiche
e delle proprietà della materia
e delle radiazioni

$$\begin{aligned}\mathcal{L} = & -\frac{1}{4}F_{\mu\nu}F^{\mu\nu} \\ & + i\bar{\Psi}\not{D}\psi \\ & + D_{\mu}\Phi^{\dagger}D^{\mu}\Phi - V(\Phi) \\ & + \bar{\Psi}_L\hat{Y}\Phi\Psi_R + h.c.\end{aligned}$$



Sviluppo di tecniche e
strumenti per la diagnosi
medica e per la terapia
(tumori)

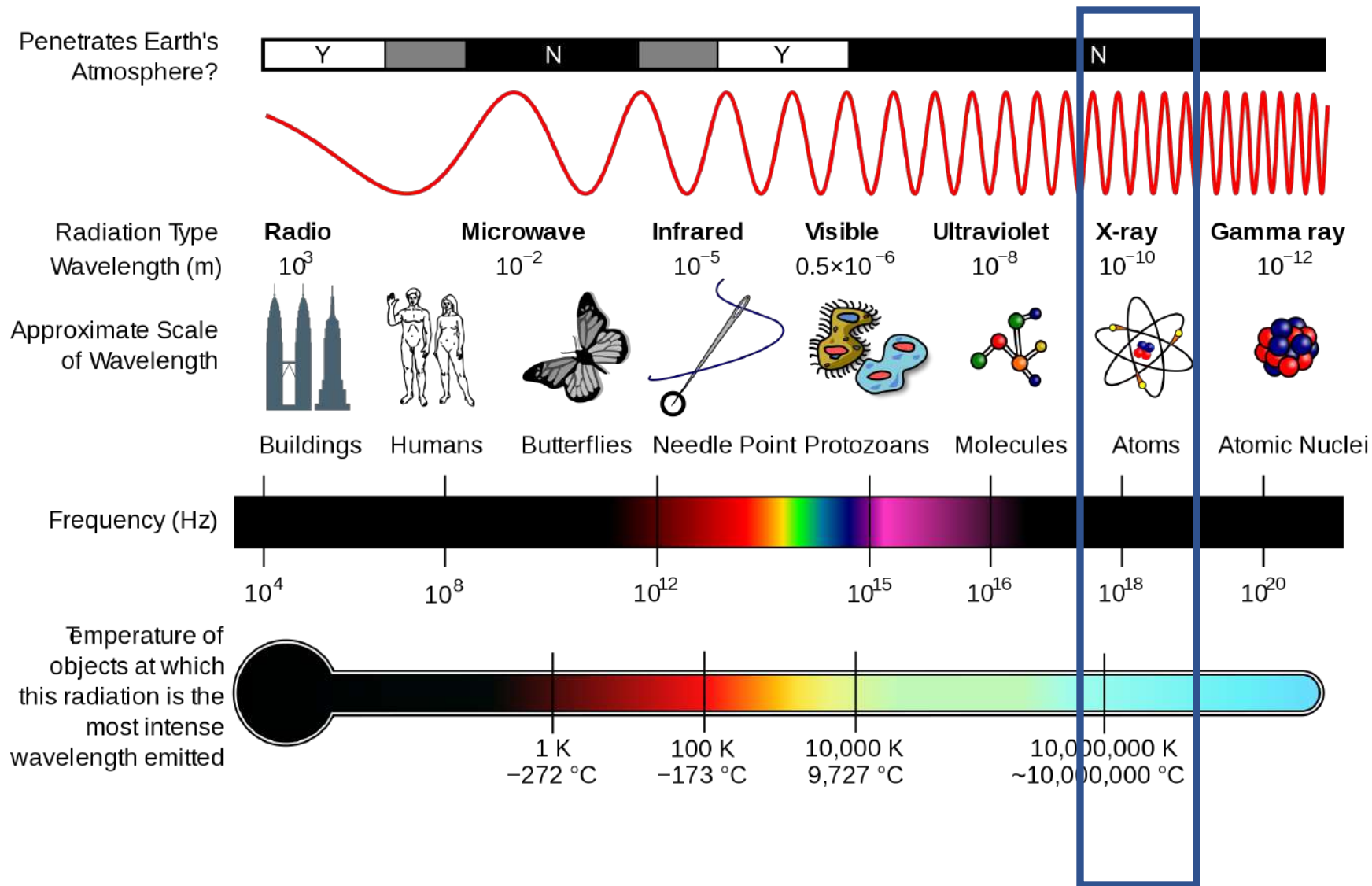
Sviluppo tecnologico
(acceleratori, rivelatori di
particelle)



La scoperta dei “raggi X” è in genere considerata l’inizio del contributo della fisica moderna alla medicina.

L’8 novembre 1895, il fisico tedesco [Wilhelm Conrad Röntgen](#), durante degli esperimenti con l’elettricità, scopre quel tipo di radiazione elettromagnetica meglio nota come **raggi X**. Scoperta per la quale riceve il Premio Nobel 1901



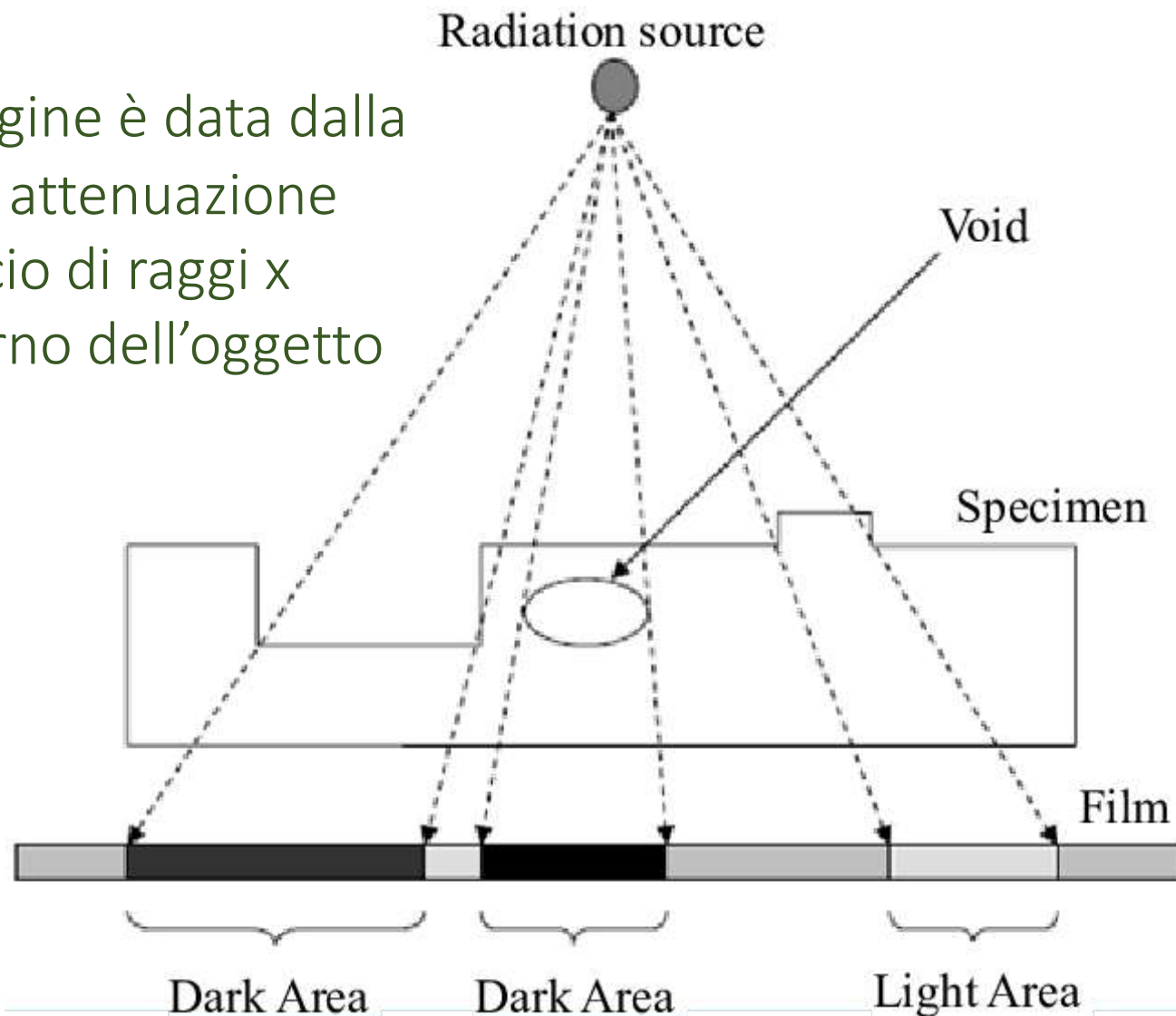


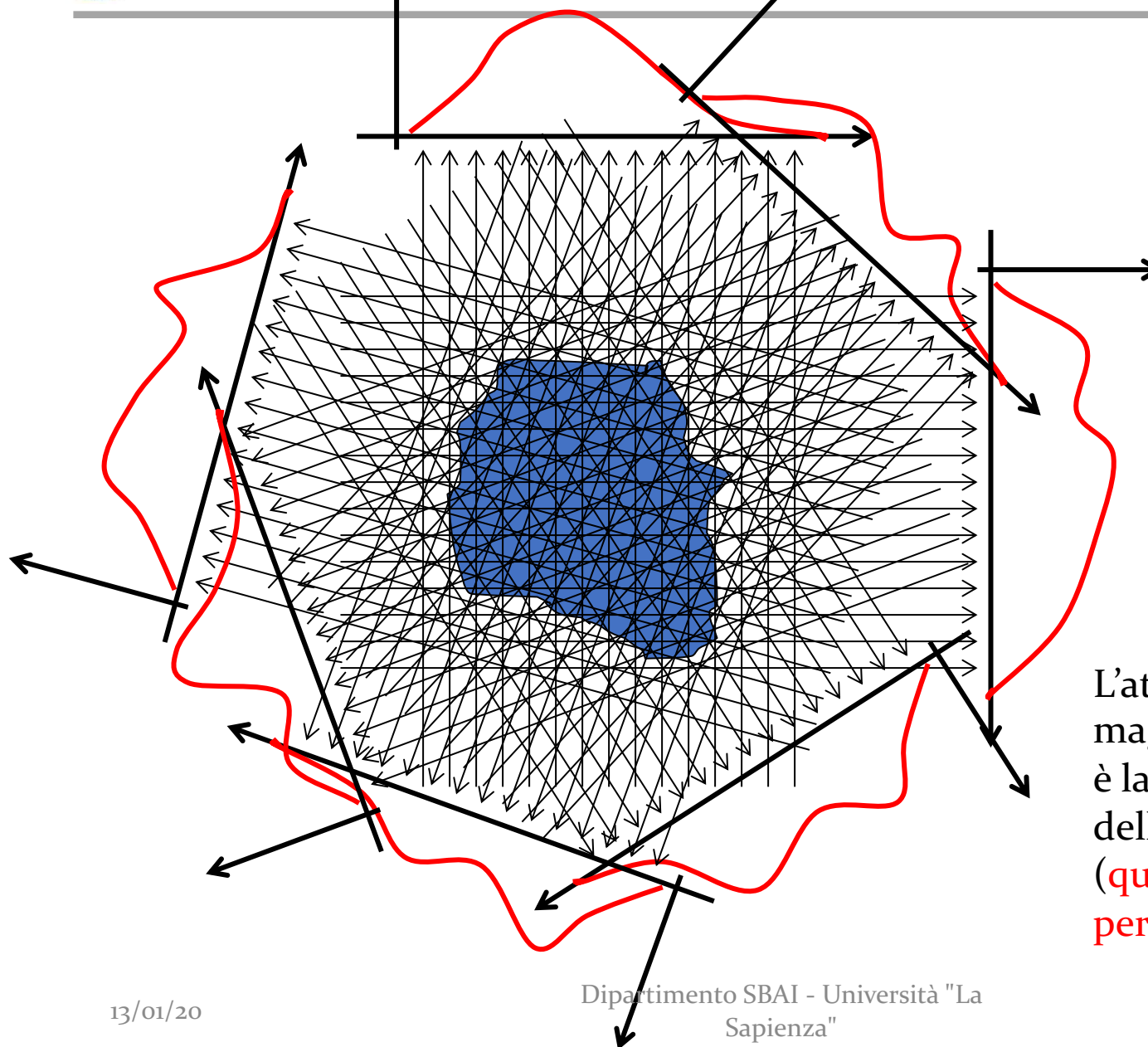
Quando l'elettrone di un fascio che attraversa un dato materiale interagisce con il campo elettrico dei nuclei di un atomo, decelera bruscamente emettendo raggi X (Bremsstrahlung).

Se invece interagisce con gli elettroni degli orbitali più interni, questi possono essere espulsi dall'atomo lasciando una lacuna, riempita dagli elettroni più esterni. A seguito di tale processo, l'atomo emette raggi X.



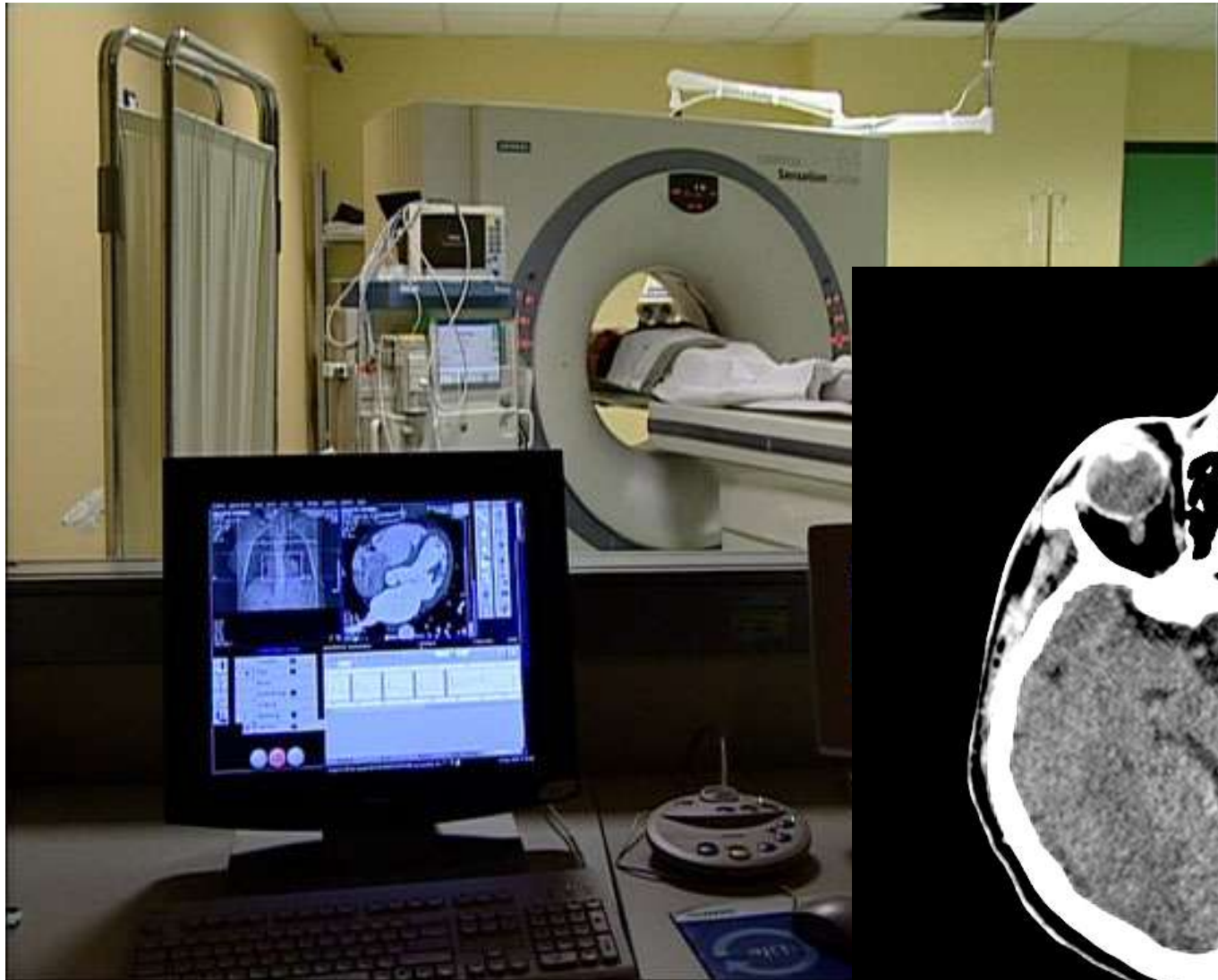
L'immagine è data dalla diversa attenuazione del fascio di raggi x all'interno dell'oggetto





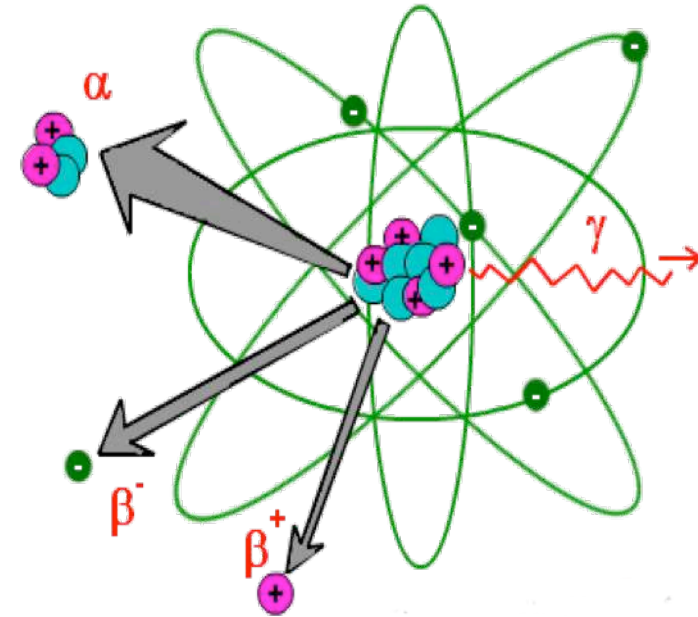
Si misura l'attenuazione di un fascio di raggi X che attraversa il corpo da tante direzioni diverse (facendo una rotazione del fascio)

L'attenuazione è tanto maggiore quanto maggiore è la **densità degli elettroni** della materia attraversata (**quanti elettroni ci sono per unità di volume**)



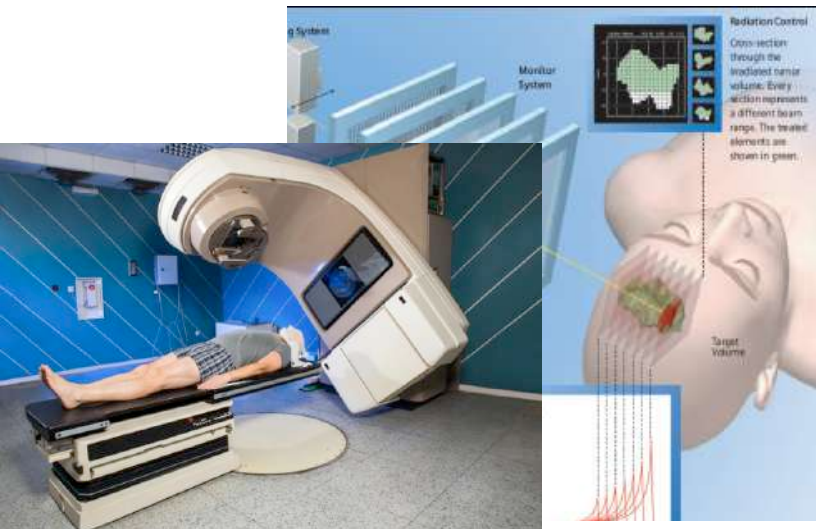
La Medicina Nucleare

Uso della radiazione prodotta dal decadimento nuclei radioattivi per diagnosi e terapia: SPECT, PET, Scintigrafia, Terapia Radiometabolica, Brachiterapia



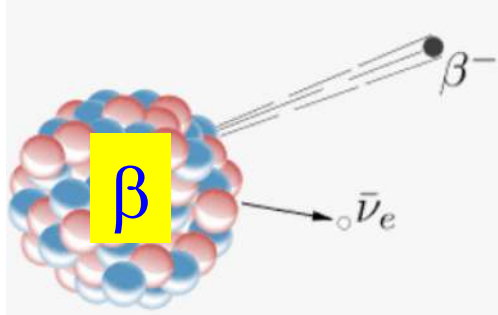
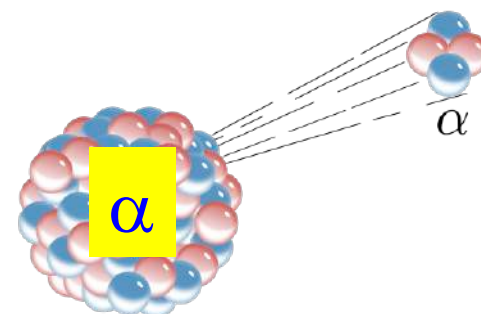
La Radioterapia

Uso di fasci di particelle subatomiche accelerate per la cura dei tumori: Radioterapia, Adroterapia



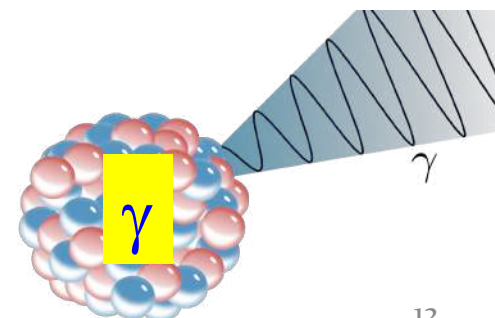
Quando un nucleo decade si diseccita o si trasforma e emette una radiazione, **che puo' essere emessa con eguale probabilita' in qualsiasi direzione**. Nei decadimenti nucleari d'interesse per la medicina le radiazioni sono particelle α , e^- , e^+ , o γ .

In un decadimento α il nucleo emette un nucleo di ${}^4\text{He}$ (particella α), massivo, molto ionizzante che si ferma subito nella materia



In un decadimento β il nucleo emette un elettrone, leggero e mediamente penetrante, e un neutrino, che non interagisce col paziente

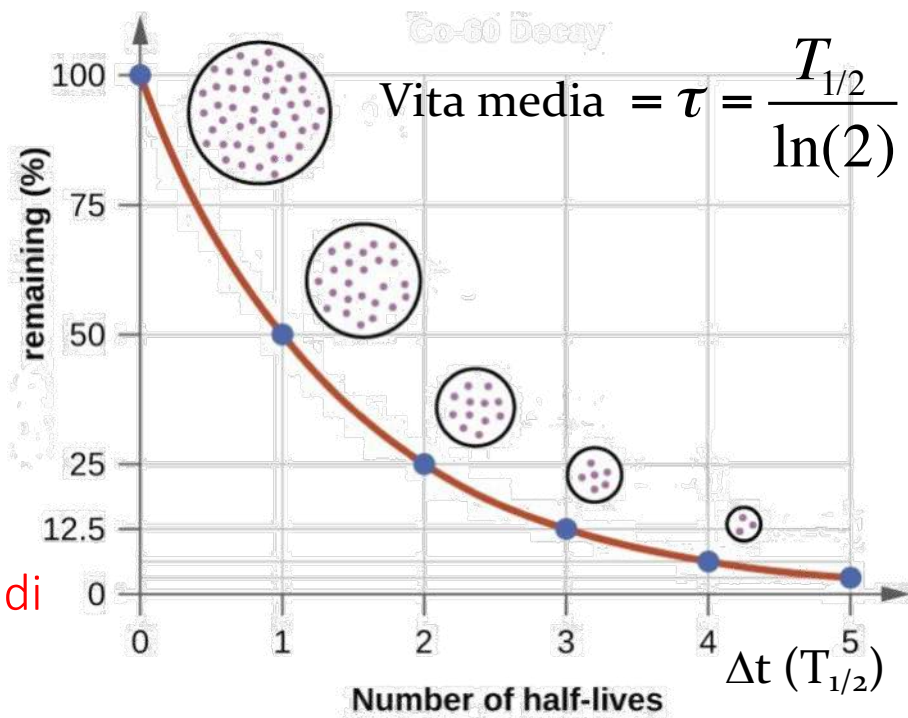
In un decadimento γ il nucleo emette un fotone, senza massa e penetrante, che fuoriuscendo dal corpo puo' essere rivelato



All'interno di un materiale radioattivo la quantità di nuclei radioattivi diminuisce esponenzialmente col passare del tempo, così come il numero di decadimenti

$$N(\Delta t) = N_{t=0} \exp\left(-\ln(2) \frac{\Delta t}{T_{1/2}}\right)$$

Ogni elemento radioattivo ha il suo tempo di dimezzamento $T_{1/2}$



Se aspetto un tempo $DT = T_{1/2}$ sopravviverà metà della sostanza radioattiva e metà sarà decaduta. Se aspetto $2T_{1/2}$, ne rimane $\frac{1}{4}$, se aspetto $3T_{1/2}$ solo $\frac{1}{8}$ e così via.

Se $T_{1/2}$ è breve il numero di decadimenti al secondo (Attività=Bq) è elevato e quindi la sostanza è più radioattiva e potenzialmente più pericolosa, anche se decadrà più velocemente e quindi sarà necessario schermarla per un tempo inferiore.

Nell'Imaging un **nucleo radioattivo** viene inserito in una molecola che il **metabolismo** umano porta dove noi vogliamo guardare: un tumore, una lesione, o semplicemente un organo per analizzarne il funzionamento.

Il nucleo decade e emette una radiazione (di solito raggi gamma) che, se:

- ✓ Esce dal paziente
- ✓ Viene rivelata da un apposito detector
- ✓ Ne viene determinata la direzione



ci puo' dare informazioni sull'organo dove si e' localizzato il radiofarmaco. La SPECT, la scintigrafia e la PET usano questi "fari" radioattivi.

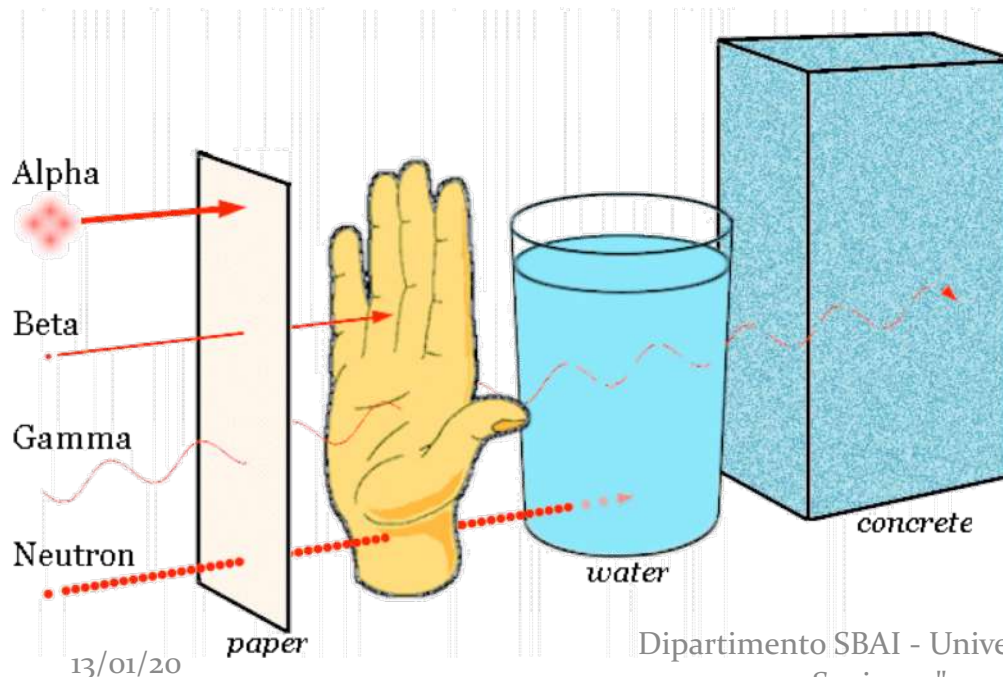


Diverse radiazioni, differenti modi di interagire

Radiationi cariche direttamente ionizzante	Radiazioni neutre indirettamente ionizzante
Elettroni, protoni, muoni, alfa	Raggi X , raggi γ Neutroni
Tante interazioni ma piccole	Tutto o niente
La radiazione interagisce con la materia quasi continuamente rilasciando un po' di energia per volta	C'e' una certa probabilita' che la radiazione interagisca lungo un certo cammino e rilasci energia. Altrimenti la radiazione prosegue indisturbata

I decadimenti nucleari (α, β, γ) producono particelle α , γ , e^- , e^+

- ✓ Un foglio di carta ferma una particella α
- ✓ Un e^+/e^- generato da un decadimento β non attraversa una mano.
- ✓ Ci puo' essere bisogno di schermi di cemento per fermare una radiazione γ particolarmente penetrante



Un raggio cosmico (muone) puo' attraversare una montagna

La terra intera viene attraversata dai neutrini

Un radiofarmaco deve soddisfare diverse condizioni, oltre a quella di **essere portato dal metabolismo del paziente nel posto giusto:**

- ✓ L'elemento atomico relativo al nucleo radiattivo non e' dannoso per l'organismo
- ✓ Ha un $T_{1/2}$ abbastanza lunga perche' il metabolismo del paziente lo porti nell'organo d'interesse ($T_{1/2} > 1h$)
- ✓ Ha una $T_{1/2}$ abbastanza breve da poter "scompare" entro qualche giorno ($T_{1/2} \sim 12h$)
- ✓ Il γ di decadimento ha energia sufficiente per uscire dal tessuto del paziente ($E_\gamma > 100 \text{ KeV}$)
- ✓ Il γ di decadimento ha energia non troppo grande, cosi' da poter essere contenuta dal detector ($E_\gamma < 1000 \text{ KeV}$)



Esempi di questi preziosissimi traccianti sono : ^{99}Tc , ^{18}F , ^{131}I , ^{67}Ga





Il radiofarmaco principe: ^{99m}Tc

Il ^{99m}Tc è usato in 20 milioni di procedure diagnostiche nel mondo ogni anno. Circa l'85% delle procedure di imaging in medicina nucleare utilizzano il ^{99m}Tc .

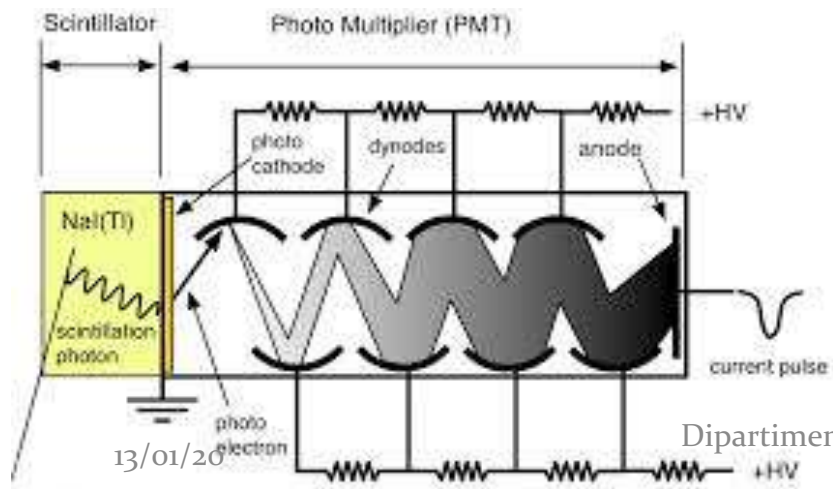
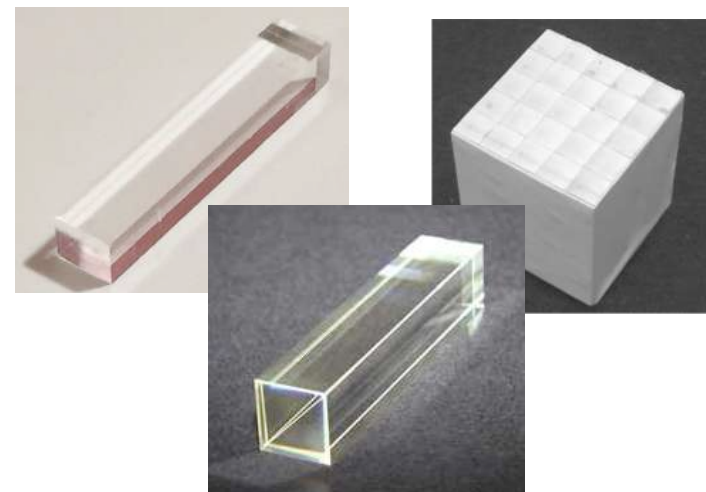
- ✓ Prodotto tramite un radionuclide ^{99}Mo che decade in ^{99m}Tc con un tempo di dimezzamento di 66h
- ✓ Prodotto in alcuni speciali **reattori nucleari** ne è adesso difficile l'approvvigionamento, per la chiusura di alcuni centri di produzione.
- ✓ In tutto il mondo si stanno studiando strategie alternative per la produzione mediante **acceleratori**

Faro	E_γ (keV)	$T_{1/2}$
^{99m}Tc	140	6 h
^{131}I	364, 637	8 d
^{123}I	159	13 h
^{111}In	172, 247	2.8 d
^{201}Tl	70, 167	3 d
^{67}Ga	93, 185, 300	3.3 d

L'IMAGING medico sfrutta i γ emessi all'interno del paziente e dipende crucialmente dalla capacità di rivelare questi fotoni.

Le macchine per IMAGING usano dispositivi tipici della fisica nucleare: rivelatori a cristalli scintillanti. (NaI, LYSO, CsI)

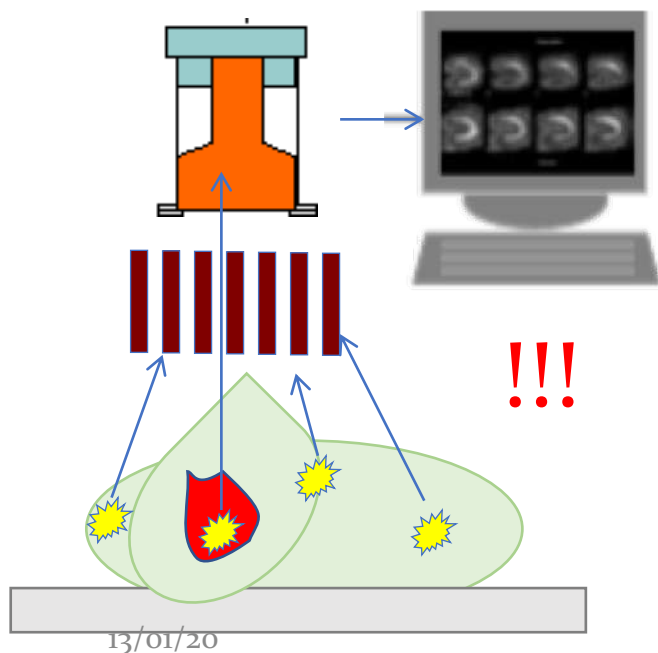
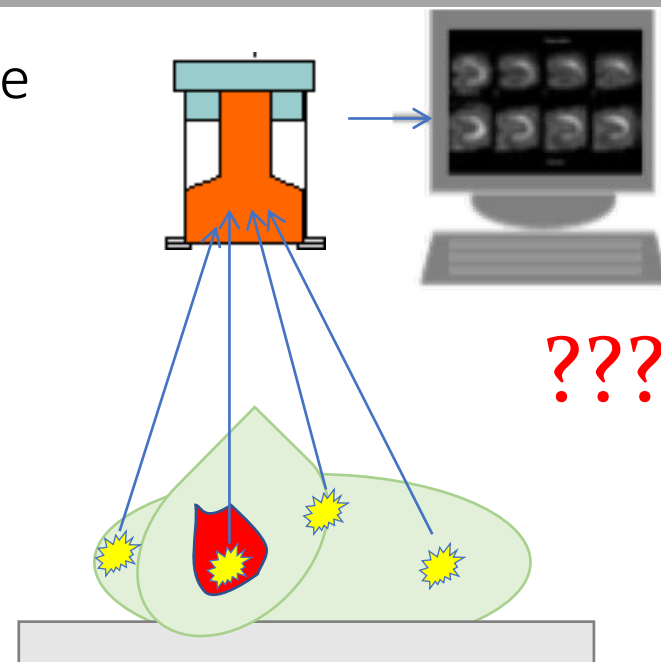
- ✓ Il γ cede tutta (effetto fotoelettrico) o parte (effetto Compton) della sua energia a un elettrone che a sua volta la cede al cristallo.
- ✓ L'energia eccita gli atomi del cristallo che emettono luce visibile



- ✓ La luce attraversa il cristallo (trasparente) fino a un dispositivo (fotomoltiplicatore) che la trasforma in segnale elettrico
- ✓ I segnali vengono inviati a un sistema di acquisizione che li analizza

Il radiofaro si localizza preferenzialmente sulla zona d'interesse (es. il tumore) ma si distribuisce in parte anche nel resto del corpo

Bisogna identificare la direzione di emissione dei fotoni che il rivelatore a scintillazione cattura

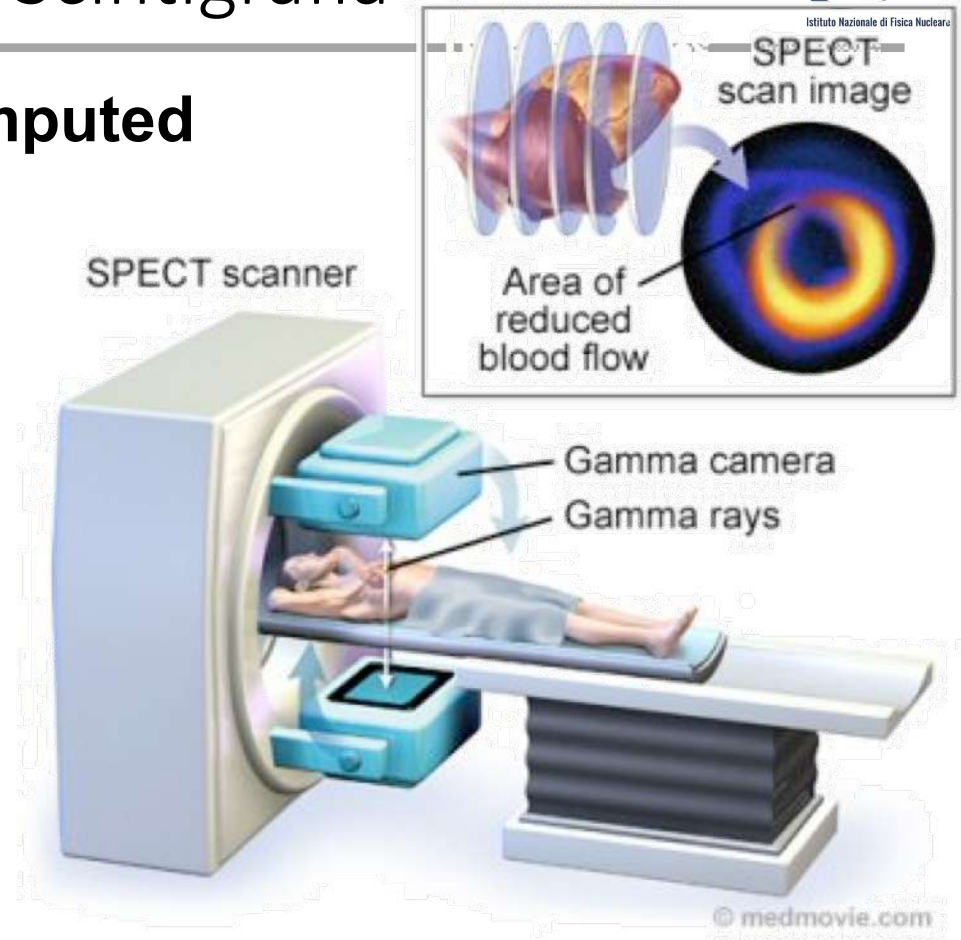
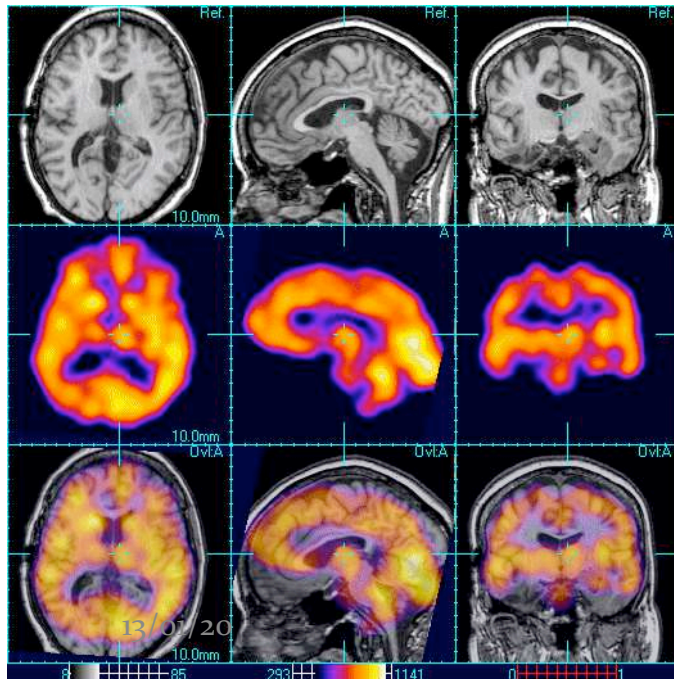


Il COLLIMATORE e' un fitto pettine di materiali molto densi (Cu, Pb) che assorbono tutti i gamma che non vengono da un unica direzione

La Gamma Camera permette di sapere da che direzione provengono i fotoni rivelati

Single Photon Emission Computed Tomography

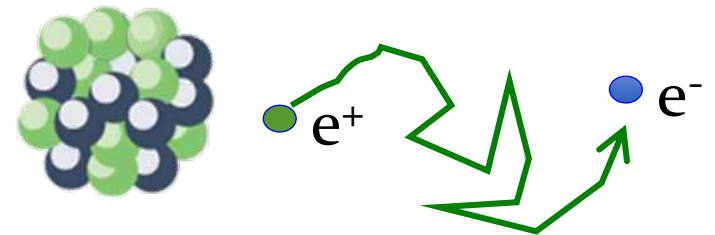
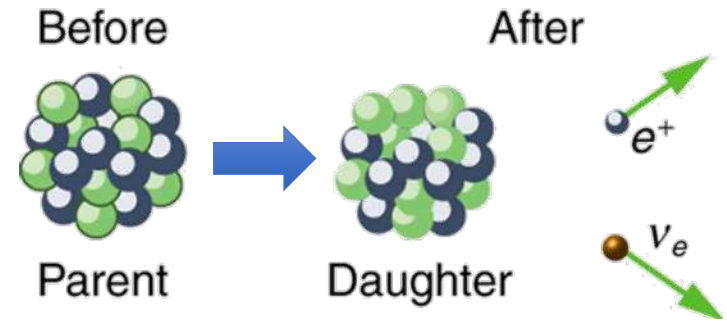
In queste diagnosi le informazioni delle gamma camere acquisite da diverse angolazioni vengono processate da algoritmi complessi per fare il “miracolo”



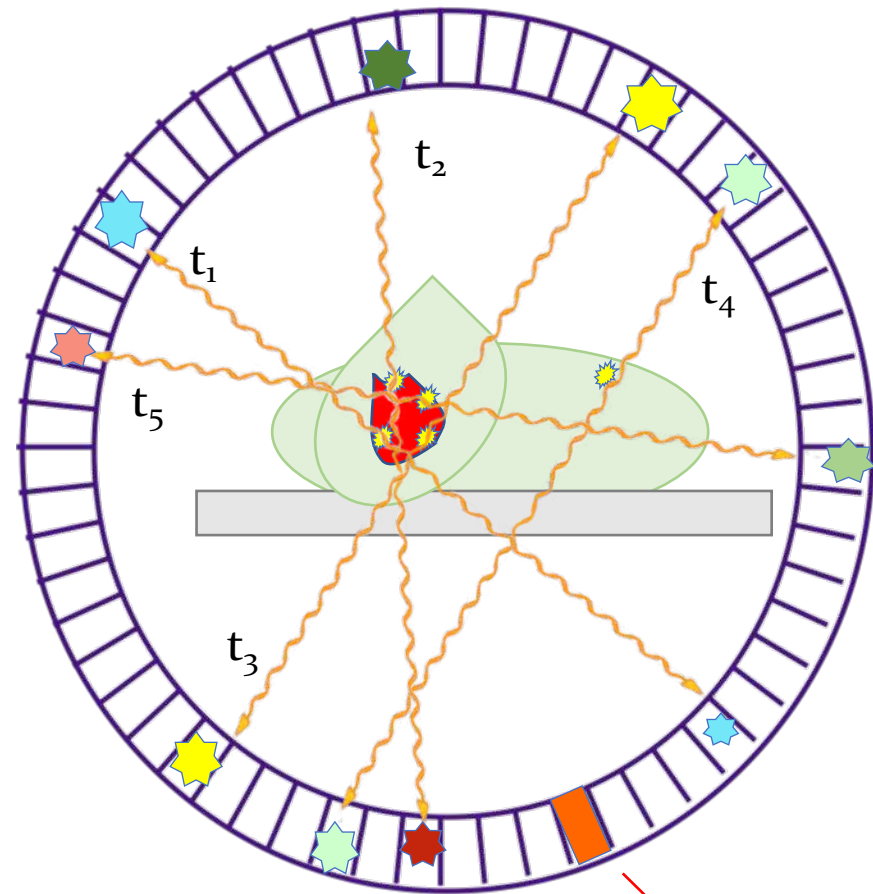
Scintigrafia ossea, renale , tiroidea, miocardica permettono di **localizzare tumori**, **verificare il funzionamento di organi**, **visualizzare il flusso sanguigno all'interno del cuore** o **addirittura diagnosticare l'Alzheimer**

Decadimento β^+

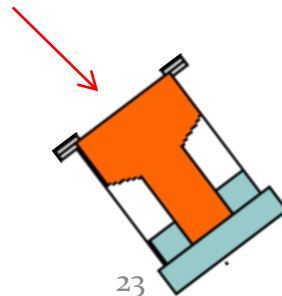
- Un “radiofaro” può decadere emettendo un positrone: l'antiparticella dell'elettrone.
- Il positrone perde energia nel tessuto del paziente: se emesso con poca energia si ferma vicino al nucleo che l'ha emesso
- Da fermo il positrone si annulla (annichila!) con uno degli elettroni del paziente.
- Vengono emessi due fotoni, che partono in direzione opposta, ciascuno con energia pari alla massa dell'elettrone/positrone



- Nell'imaging PET un emettitore b^+ viene usato come radiofaro
- Due γ **simultanei** rivelati definiscono una retta che passa a pochi mm dal punto di decadimento del tracciante
- Molte rette ricostruite grazie ai g passano dalla zona dove si accumula il radiofaro
- Un complesso algoritmo e una notevole potenza di calcolo trasformano le linee in un'immagine diagnostica

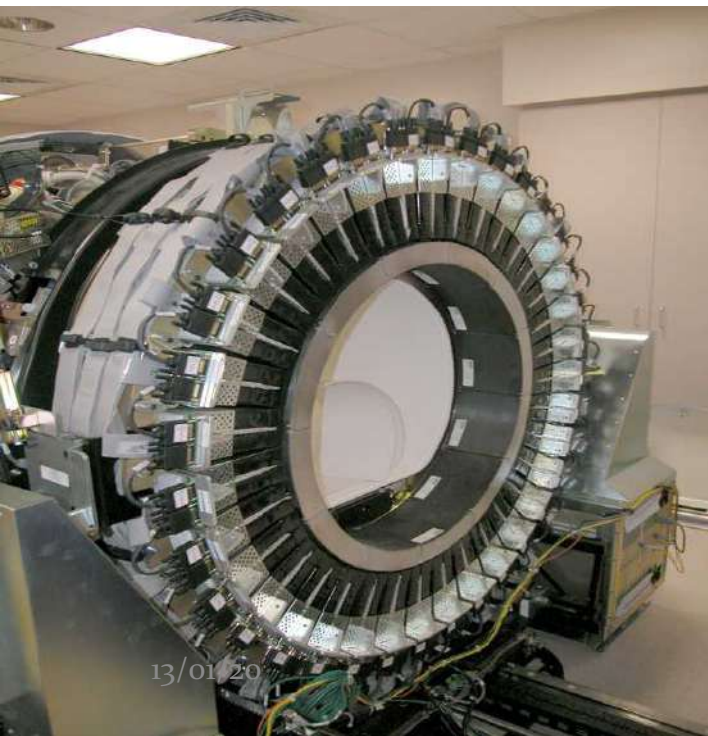
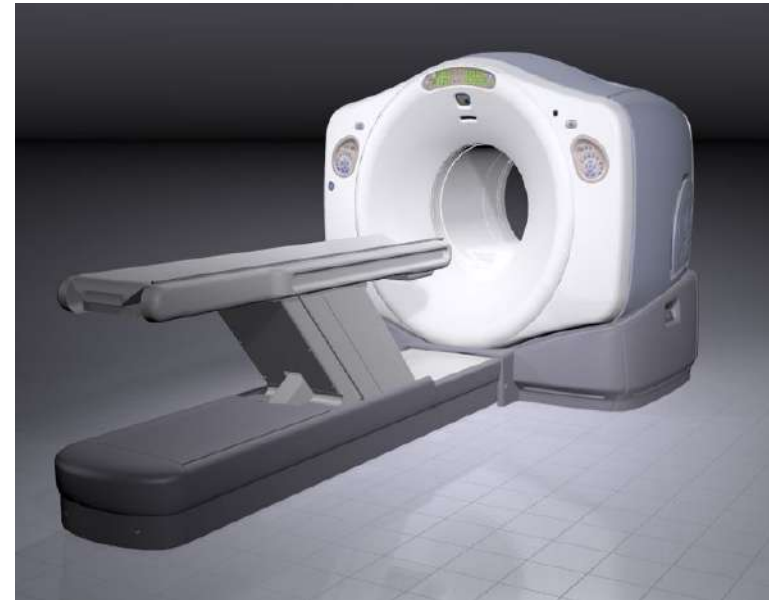


PET scanner: corona di rivelatori di gamma: cristalli scintillanti + fotomoltiplicatori



Faro β^+	$T_{1/2}$ (min)	Range (mm)
^{18}F	110	0.6
^{11}C	20	1.1
^{68}Ga	68	2.9
^{15}O	2	2.5

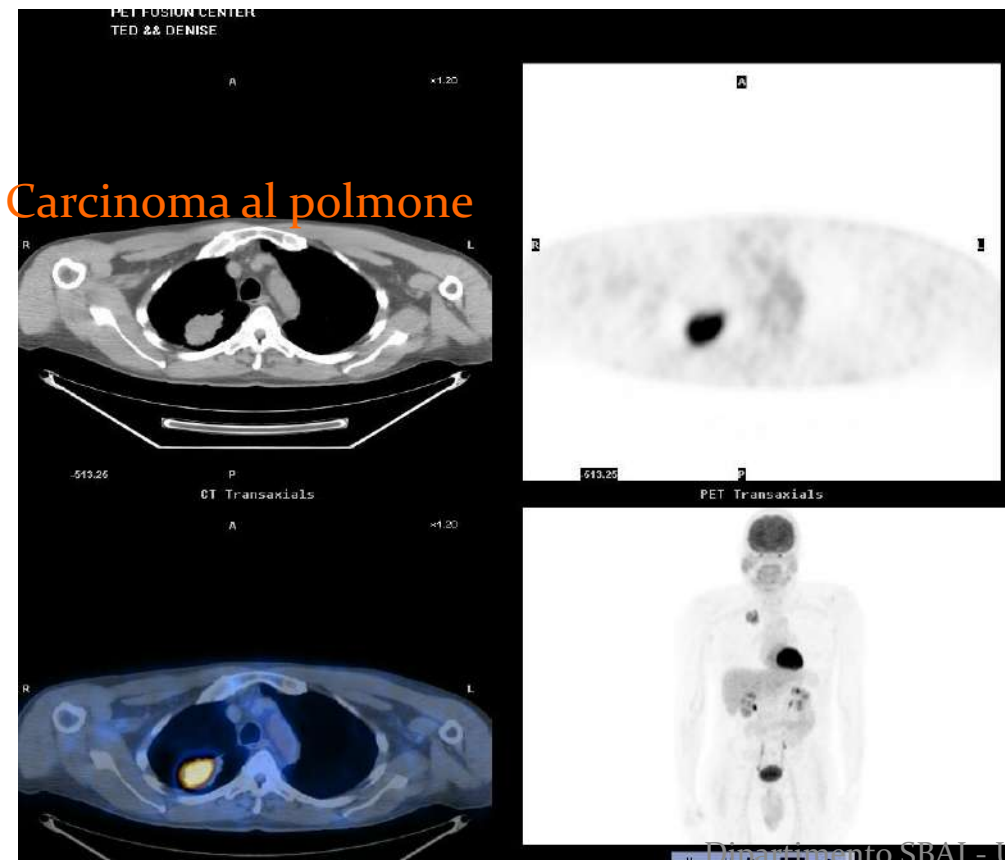
La PET e' usata
per diagnosi
oncologiche,
cardiologiche,
neurologiche, e
altro ancora...



E' un tipo di imaging meno accurato di
NMR o TAC, ma permette di vedere il
funzionamento degli organi sotto
indagine, non solo la morfologia

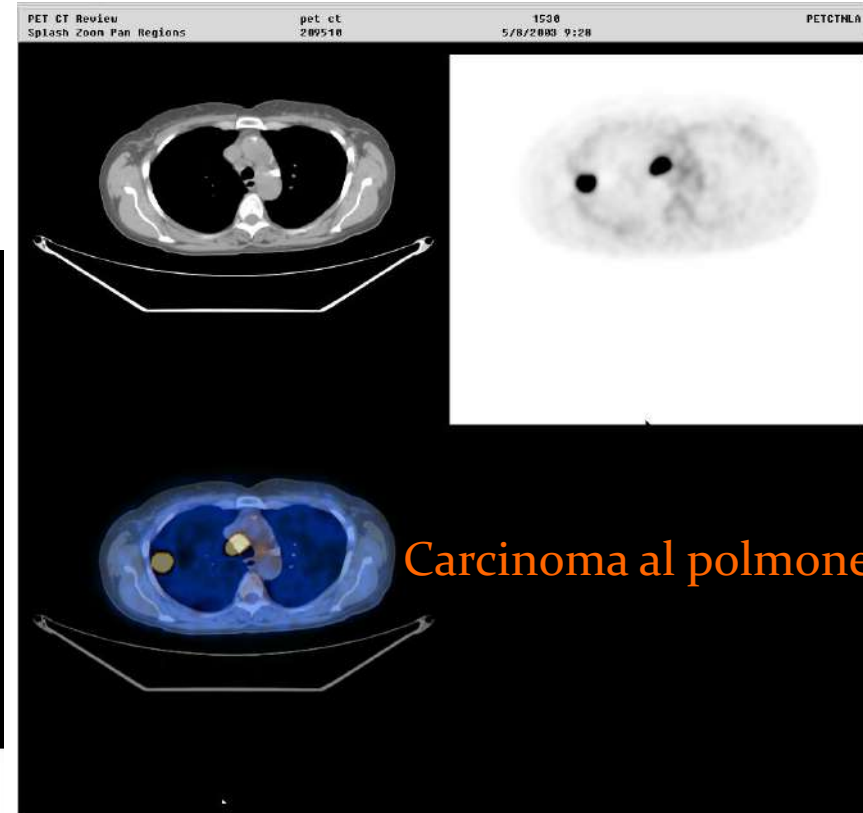
L'imaging moderno si basa sempre di
piu' su macchinari doppi dove il paziente
viene indagato da PET/CT o PET/NMR

I tumori sono avidi di zucchero e assorbono molto ^{18}F , ma anche altri organi perfettamente sani.



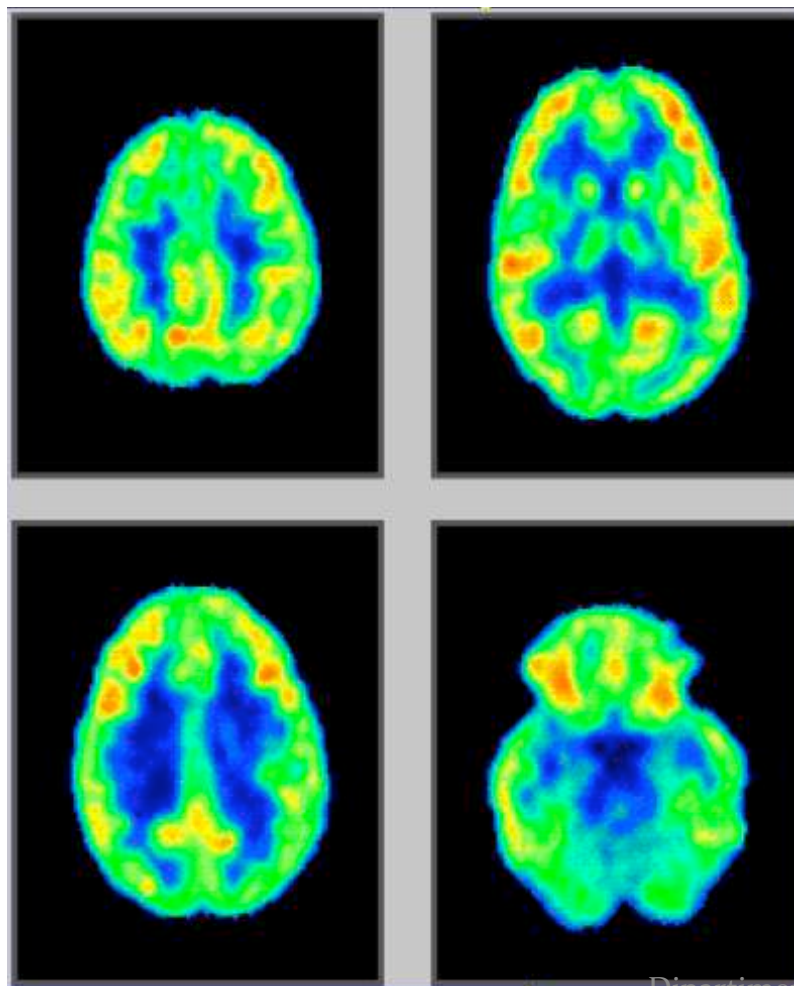
Carcinoma al polmone

Carcinoma al polmone

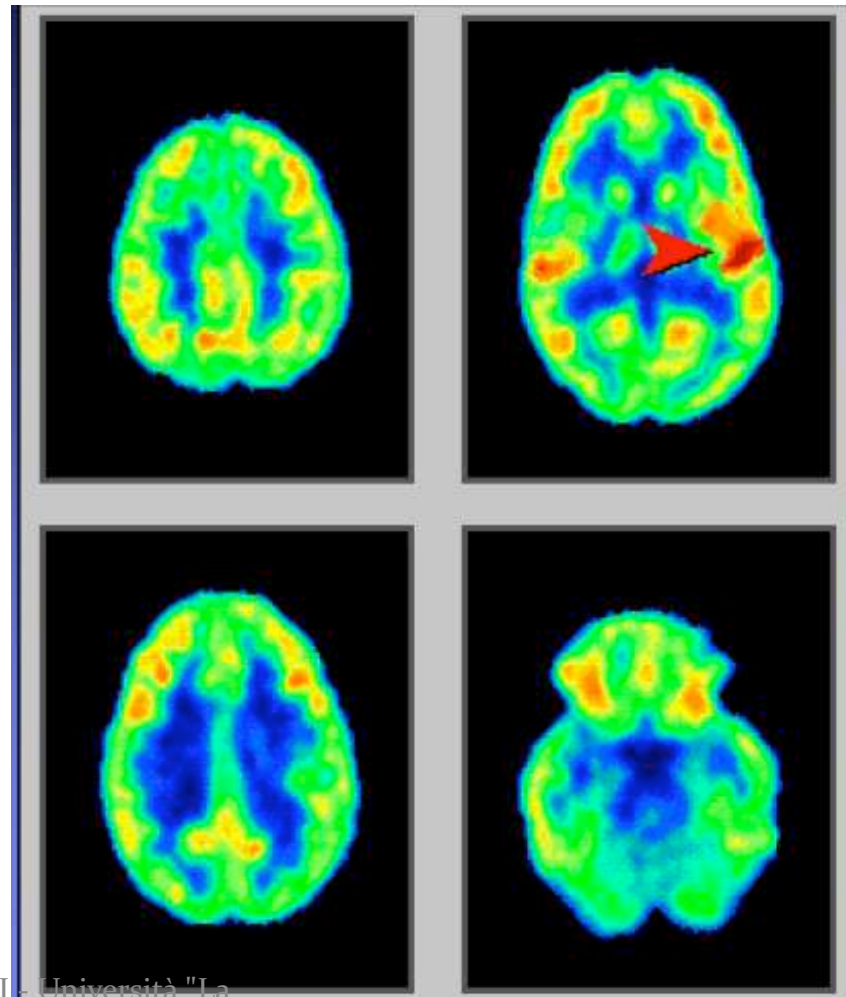


Un tipico esempio e' il cervello per il quale bisogna usare un tracciante b^+ diverso : ^{11}C

A riposo

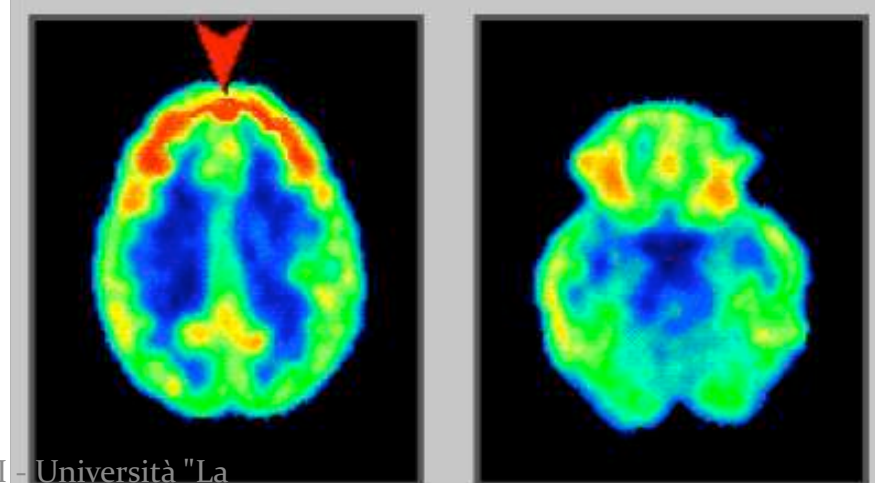
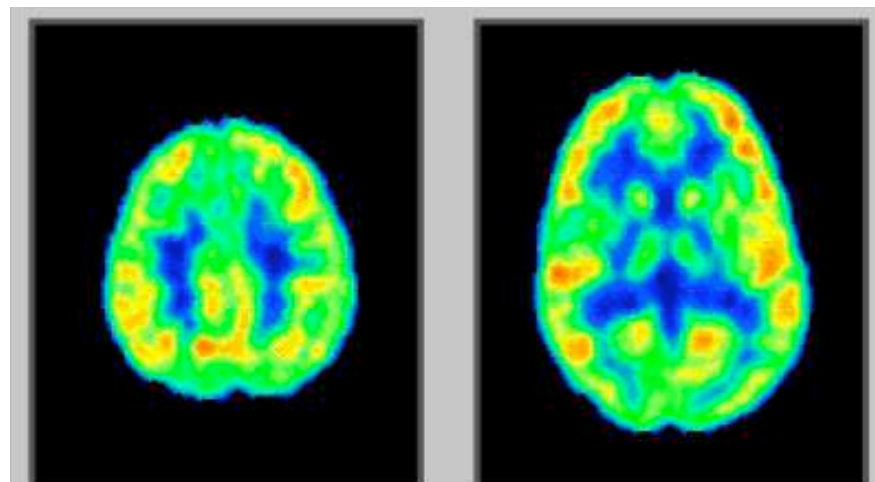
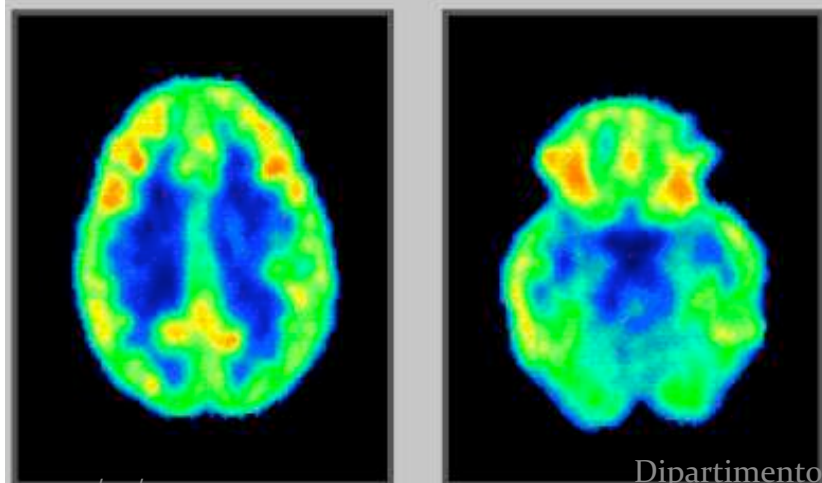
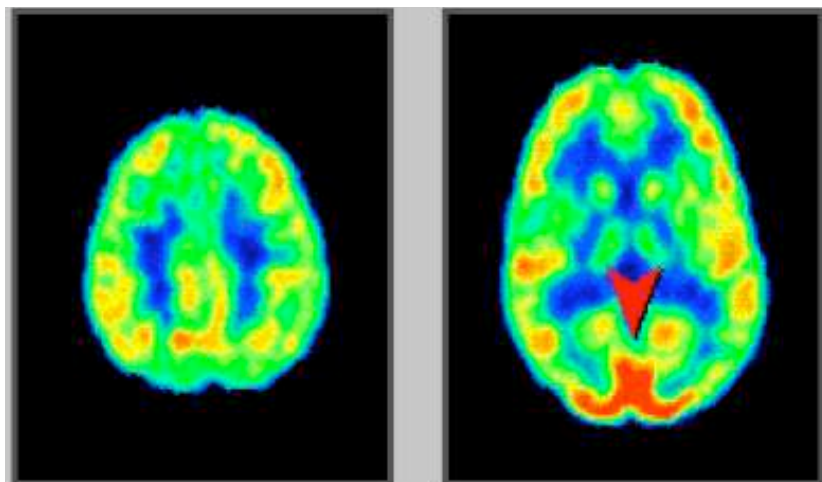


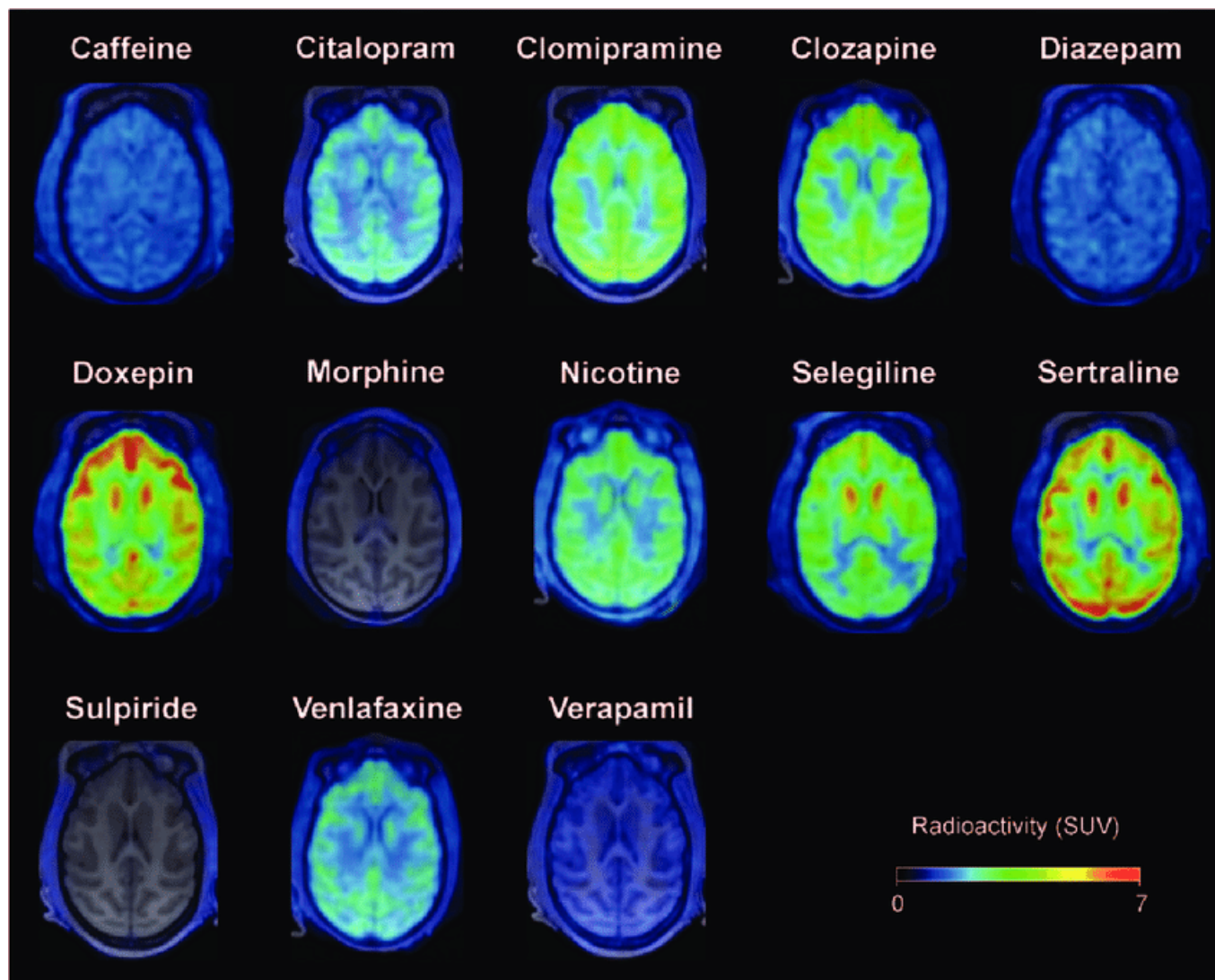
Ascoltando la musica



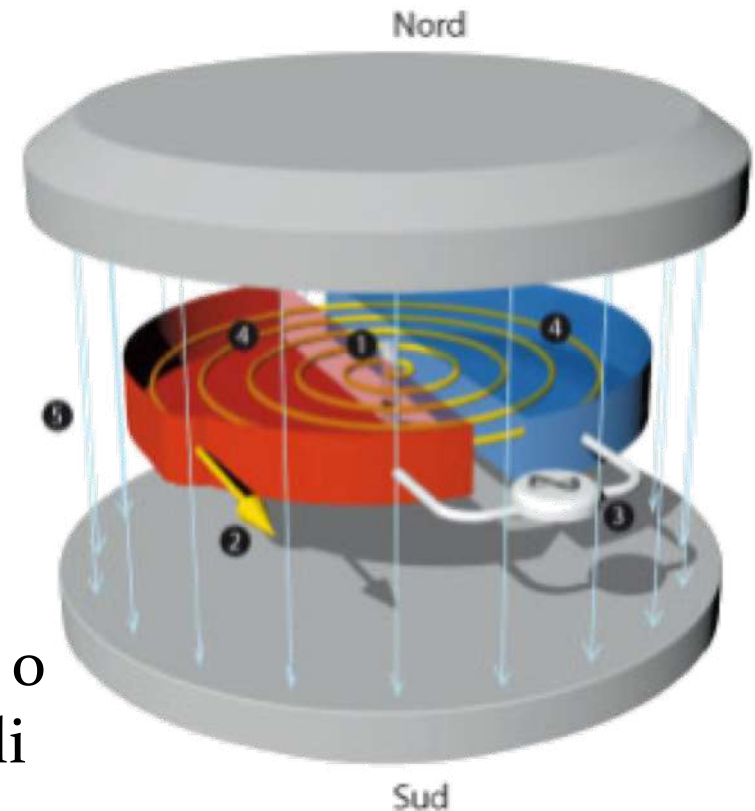
Con stimolo visivo

Attività' intellettuale





Inventati per la ricerca in fisica nucleare nel 1929, oggi il 30% di queste macchine è impiegato per scopi medicali

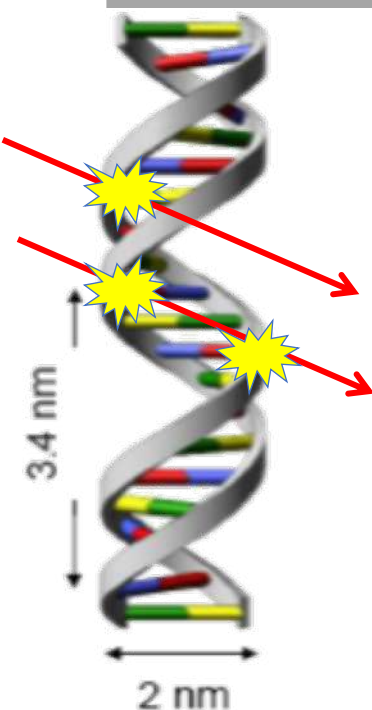


Per la produzione di ^{18}F , $^{99\text{m}}\text{Tc}$, ^{123}I , ^{11}C o analoghi radionuclidi, molti ospedali gestiscono ciclotroni.

Ma, ci sara' pericolo...?

Le radiazioni ionizzanti (γ, e, p, α) possono danneggiare il DNA delle cellule.

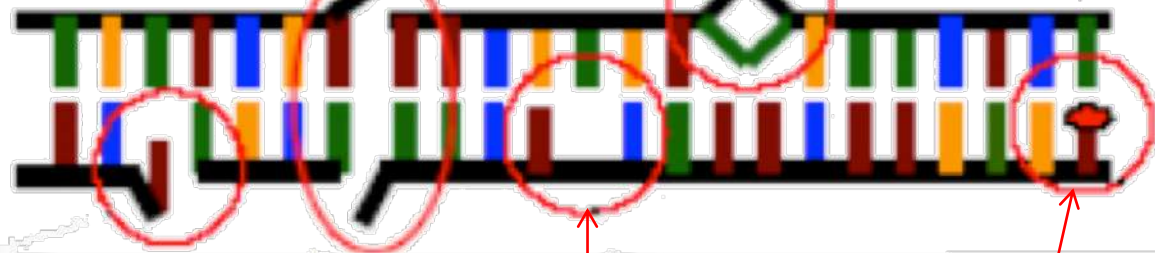
L'elica del DNA e' lunga (metri) e stretta (micron), ed e' impacchettata nei 5-10 μm del nucleo della cellula



Doppia rottura

Dimer

DNA Double Helix



Rottura singola

Perdita di una base

Cambio di base

Tipo di danno	frequenza (%)
Rottura singolo	88
Rottura doppia	3
Cross-link Proteina-DNA	4
Danno complesso	5

Il DNA auto-ripara in tempi di minuti-ore i danni delle radiazioni (se il danno non e' troppo complesso!)



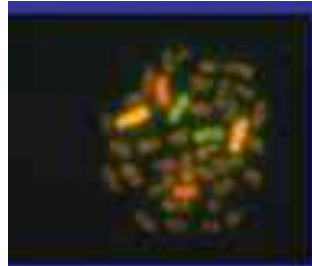
Espressione di gene

Un gene in seguito alla radiazione codifica una proteina che può essere protettiva o dannosa



Mutazione di gene

Un gene può mutare e non essere più in grado di produrre la sua proteina



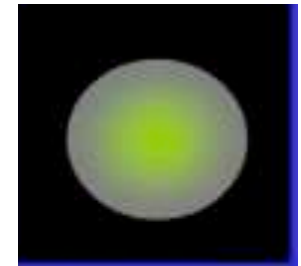
Aberrazione cromosomica

A volte l'intero cromosoma può essere riparato male producendo un'aberrazione



Instabilità genomica

I danni possono causare cambiamenti a lungo termine che contribuiscono all'insorgenza di tumori



Morte cellulare

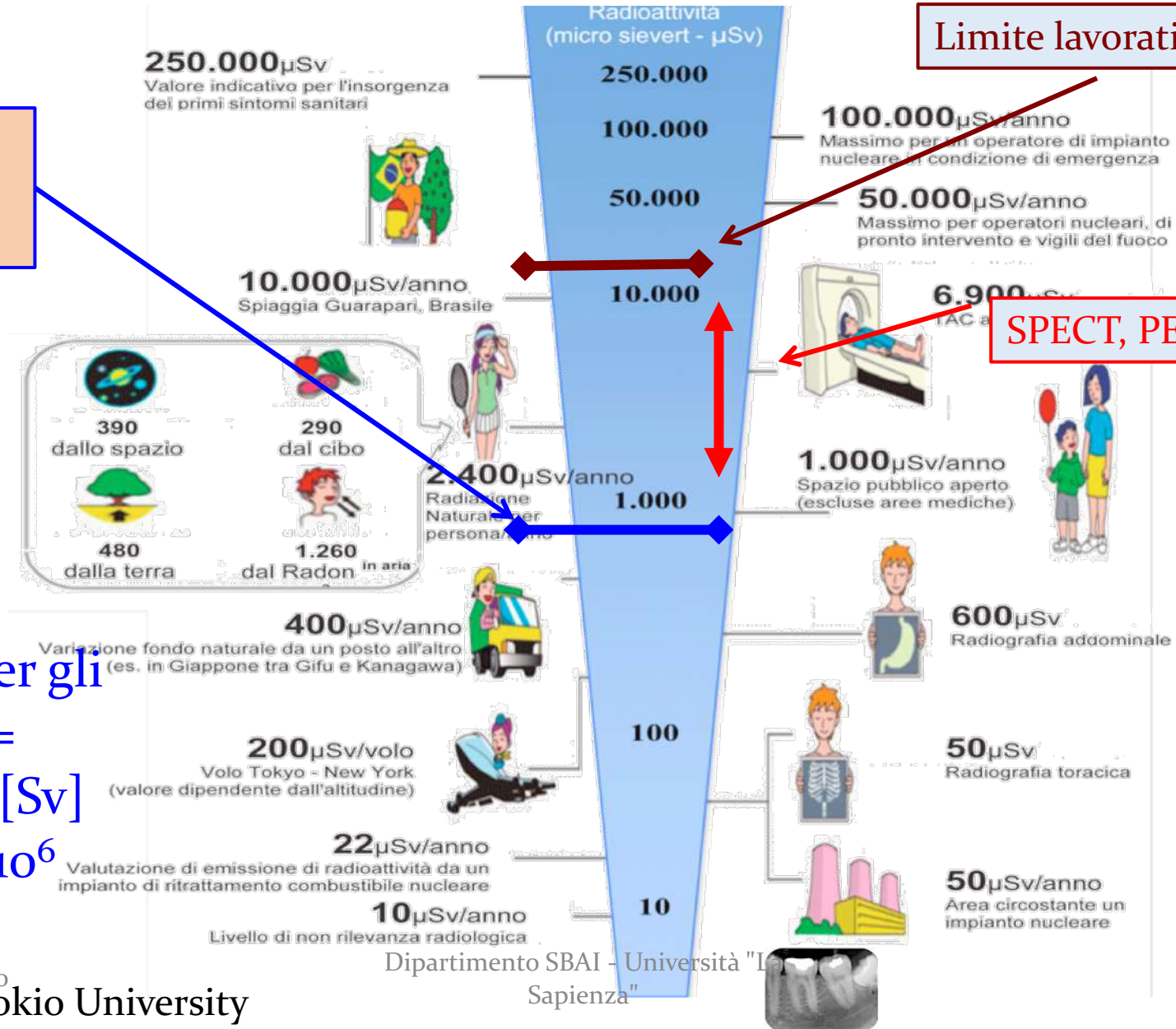
Se il danno è esteso porta alla morte della cellula. Questo può prevenire l'insorgenza di mutazioni future

In un organismo umano adulto attorno ai 50-70 miliardi di cellule muoiono ogni giorno per apoptosi. In un anno la massa delle cellule ricambiate è pari alla massa del corpo stesso. (Cit. Wikipedia)

Media
naturale
annua

Limite lavorativo annuo

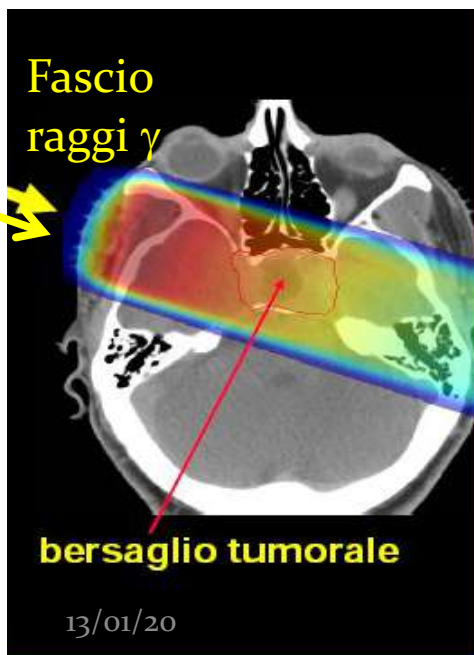
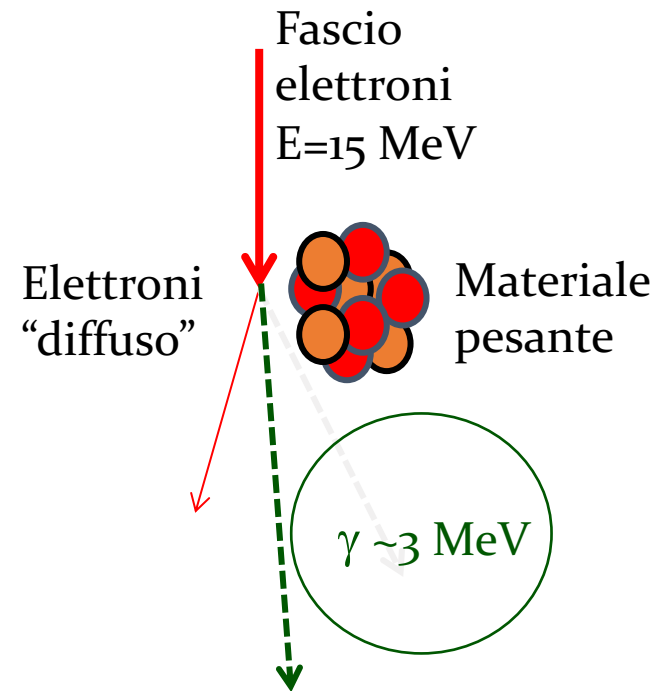
SPECT, PET, TAC



“dose” per gli
uomini =
 $\text{DE}/\text{Dm} [\text{Sv}]$
 $\mu\text{Sv} = \text{Sv}/10^6$

Si usa la capacità di uccidere le cellule della radiazione ionizzante per attaccare i tumori. la radioterapia convenzionale si effettua con raggi γ , sia emessi da nuclei radiattivi che prodotti da elettroni.

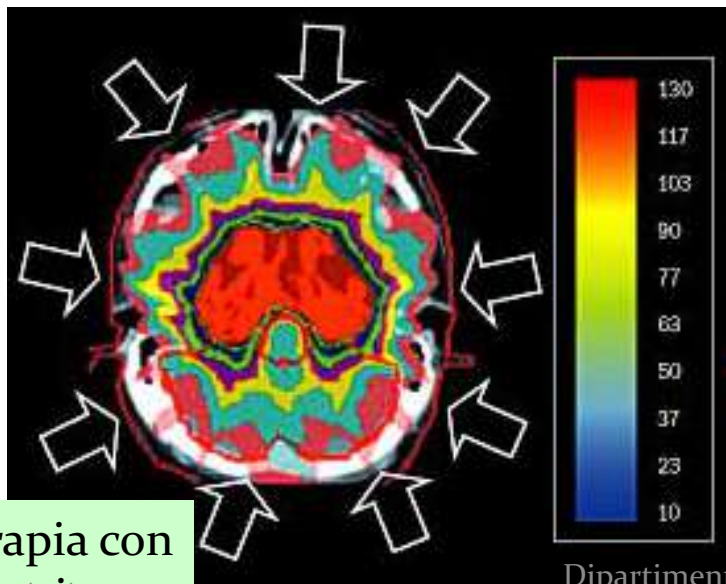
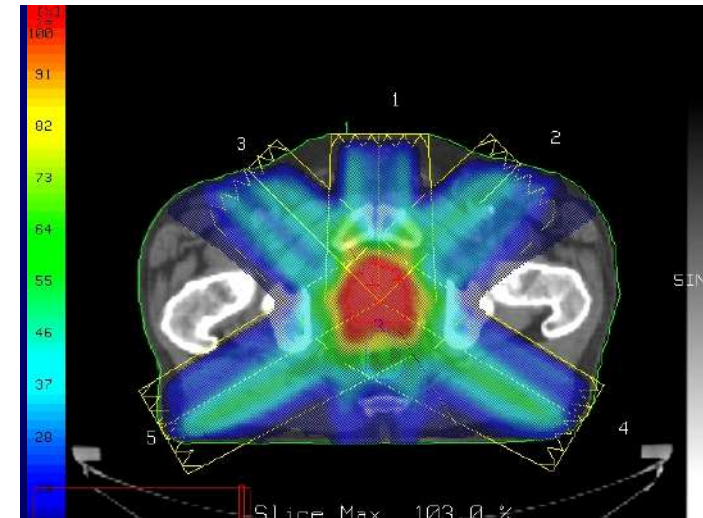
Gli elettroni vengono portati all'energia necessaria mediante una macchina acceleratrice: **acceleratore lineare (LINAC)**



La metà circa dei tumori sono trattati con radioterapia γ
In Italia circa 200000 pazienti all'anno

Concentrando piu' fasci si massimizza la dose rilasciata sul tumore rispetto a quella data ai tessuti sani attraversata dai fasci.

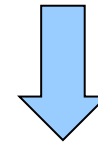
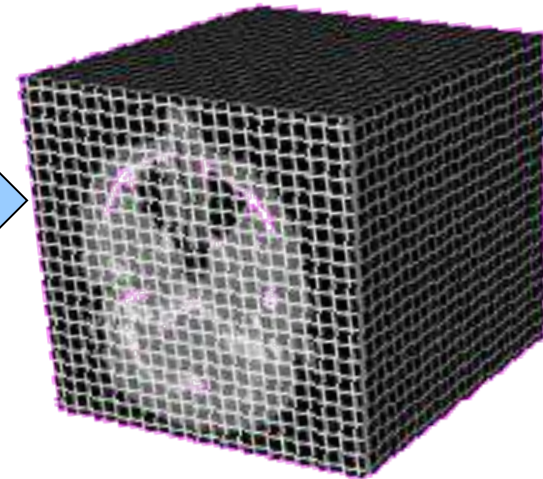
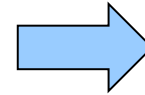
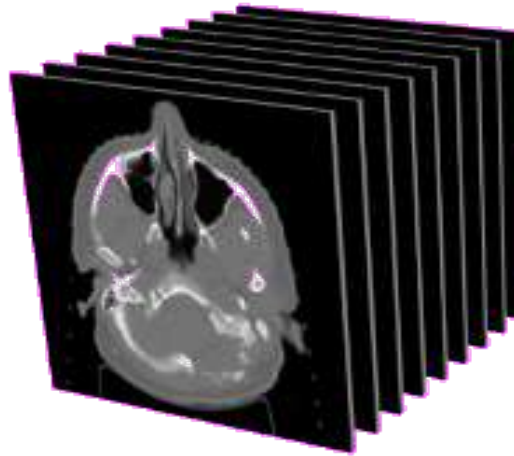
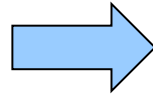
Modulando direzione e intensita' dei fasci si riesce a rilasciare dose conformemente al tumore



Terapia con
9 fasci

Archimede lo faceva con i raggi solari e le navi romane...

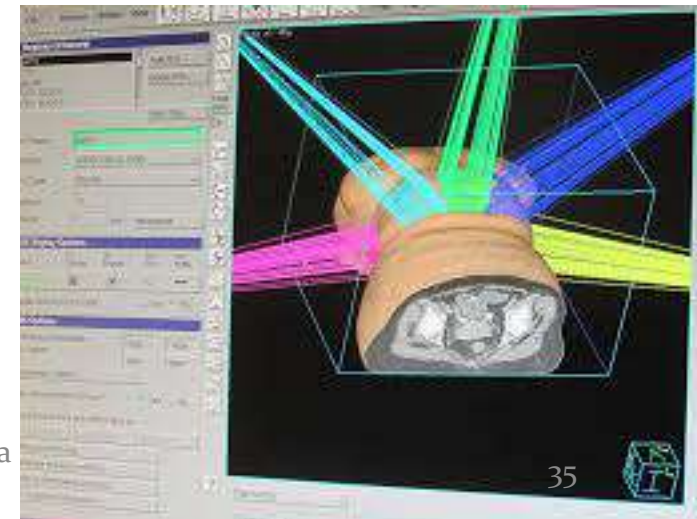


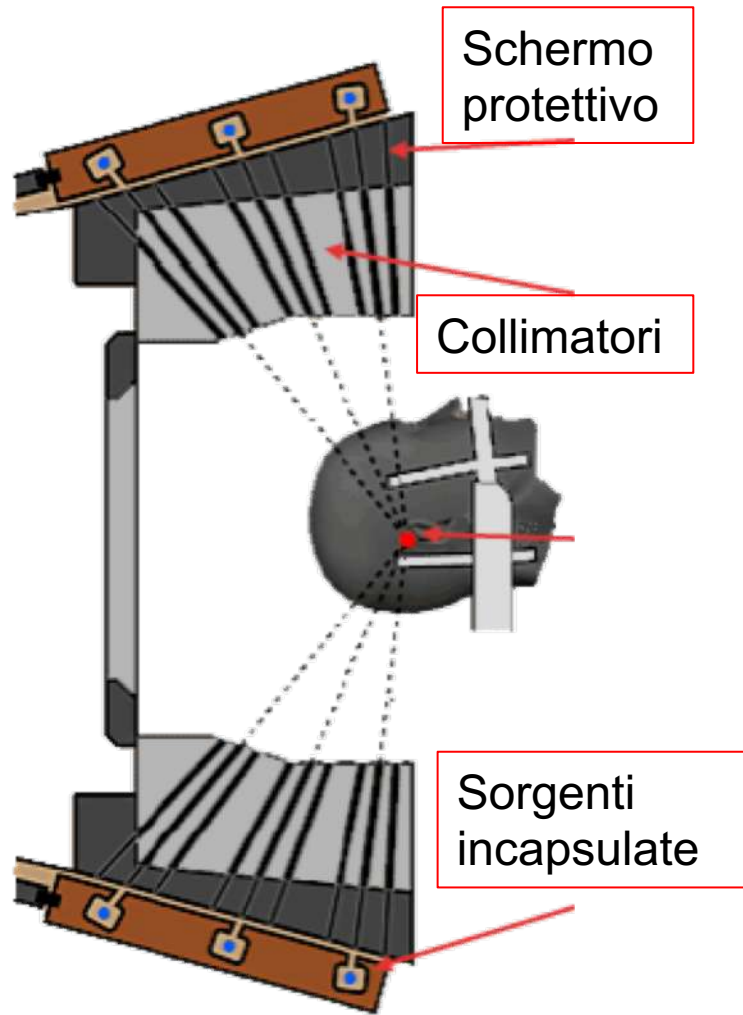


Il trattamento viene ottimizzato usando le informazioni dell'imaging del paziente (CT).

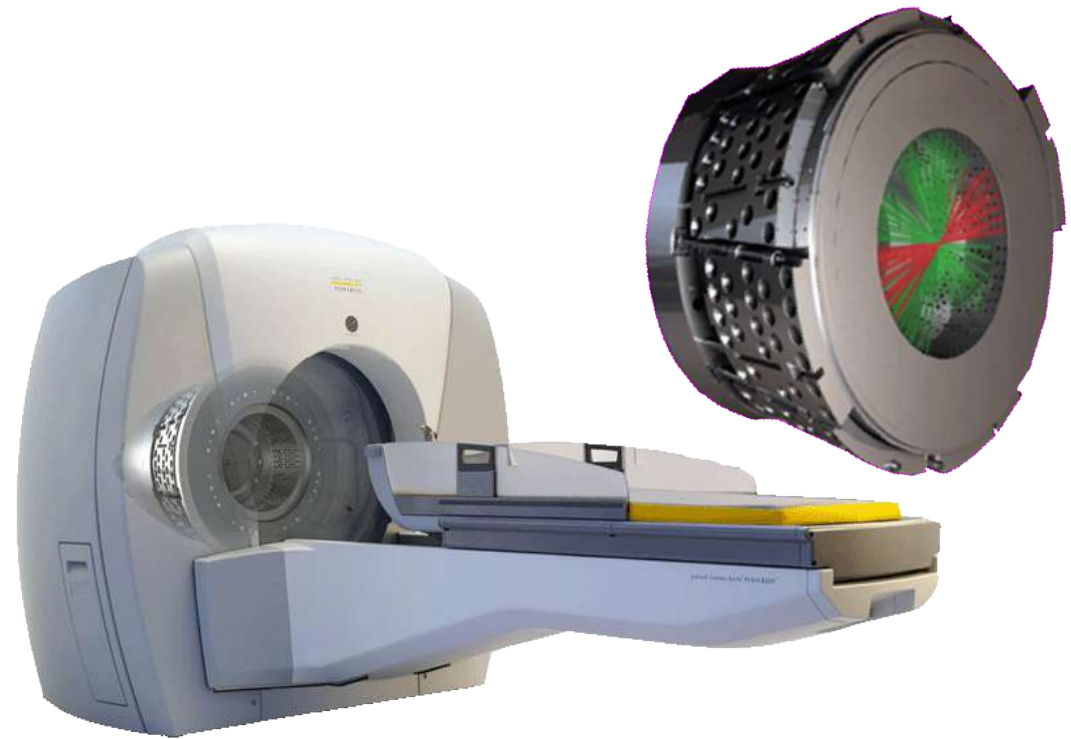
Il paziente viene modellizzato in tanti piccoli voxel (mattoncini Lego) nella memoria del computer

Un software complesso (Treatment Planning System) e' usato per decidere quale direzioni, intensita' e forma il linac deve dare ai fasci





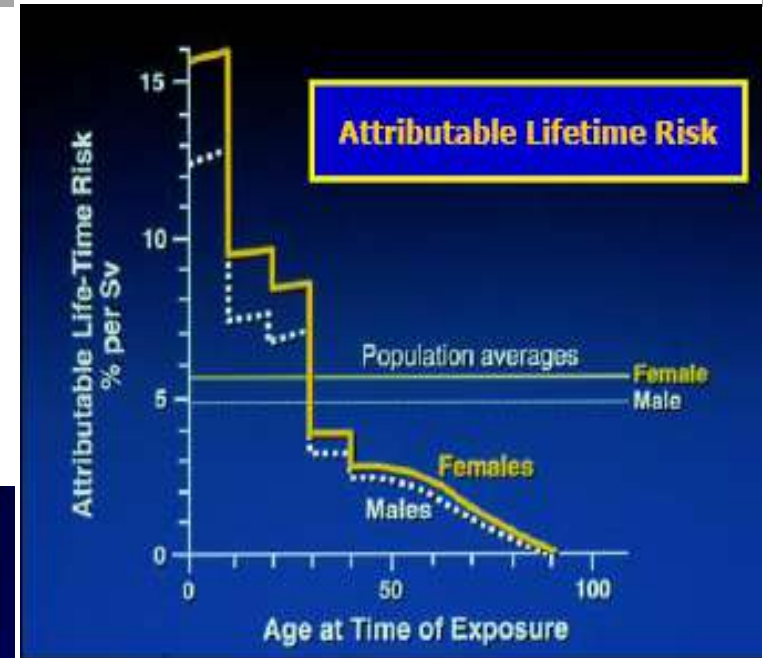
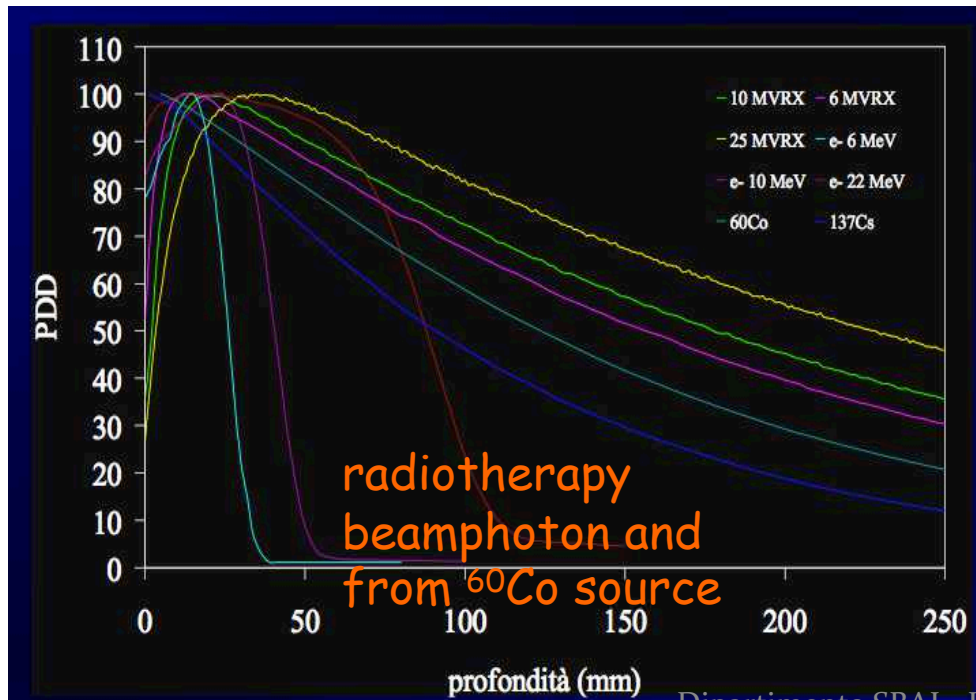
Usa ~200 sorgenti ^{60}Co (~1TBq totali). Il ^{60}Co nel suo decadimento emette anche 2 g di 1 MeV



Le sorgenti ^{60}Co hanno una $T_{1/2}$ di 5.7 anni... vanno sostituite

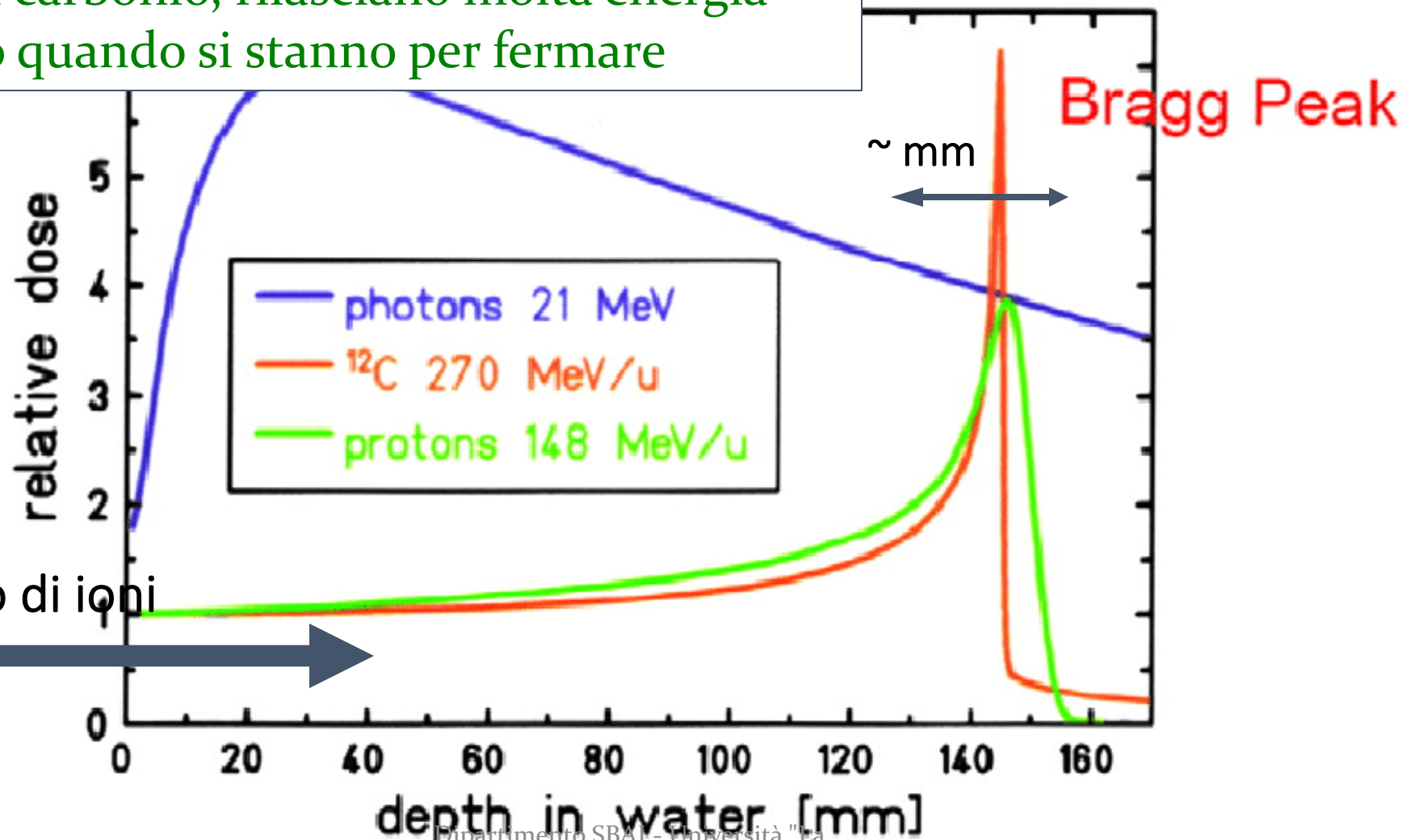
Ancora piu' radiazione sul tumore?

La dose escalation, e quindi l'efficacia, in radioterapia e' limitata dalla probabilita di insorgenza di tumore secondari nei tessuti sani attraversati da fascio.

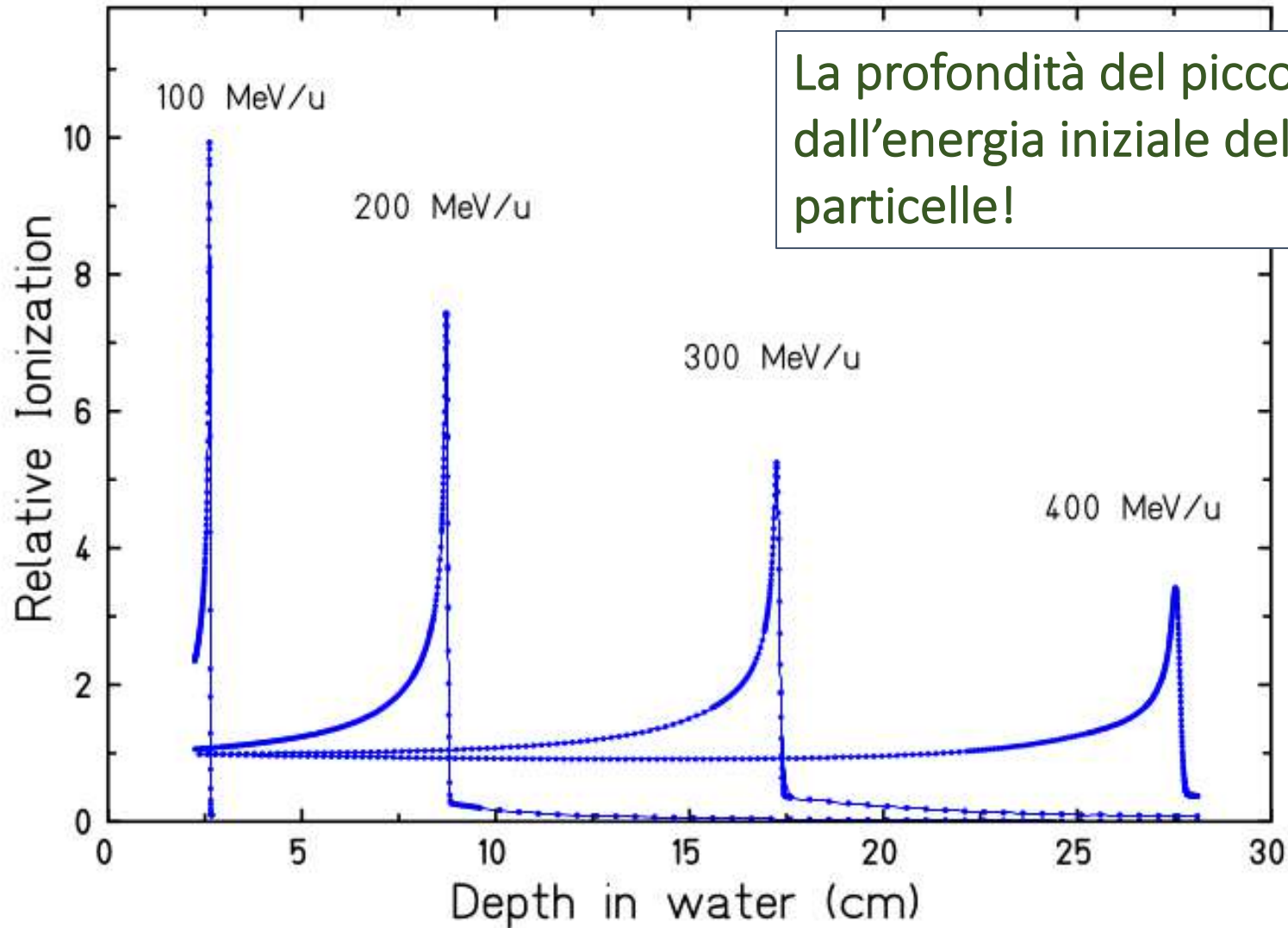


L'energia che il fascio di fotoni rilascia decresce man mano che penetra nel paziente: se il tumore e' in profondita' rilascio parecchia energia anche fuori

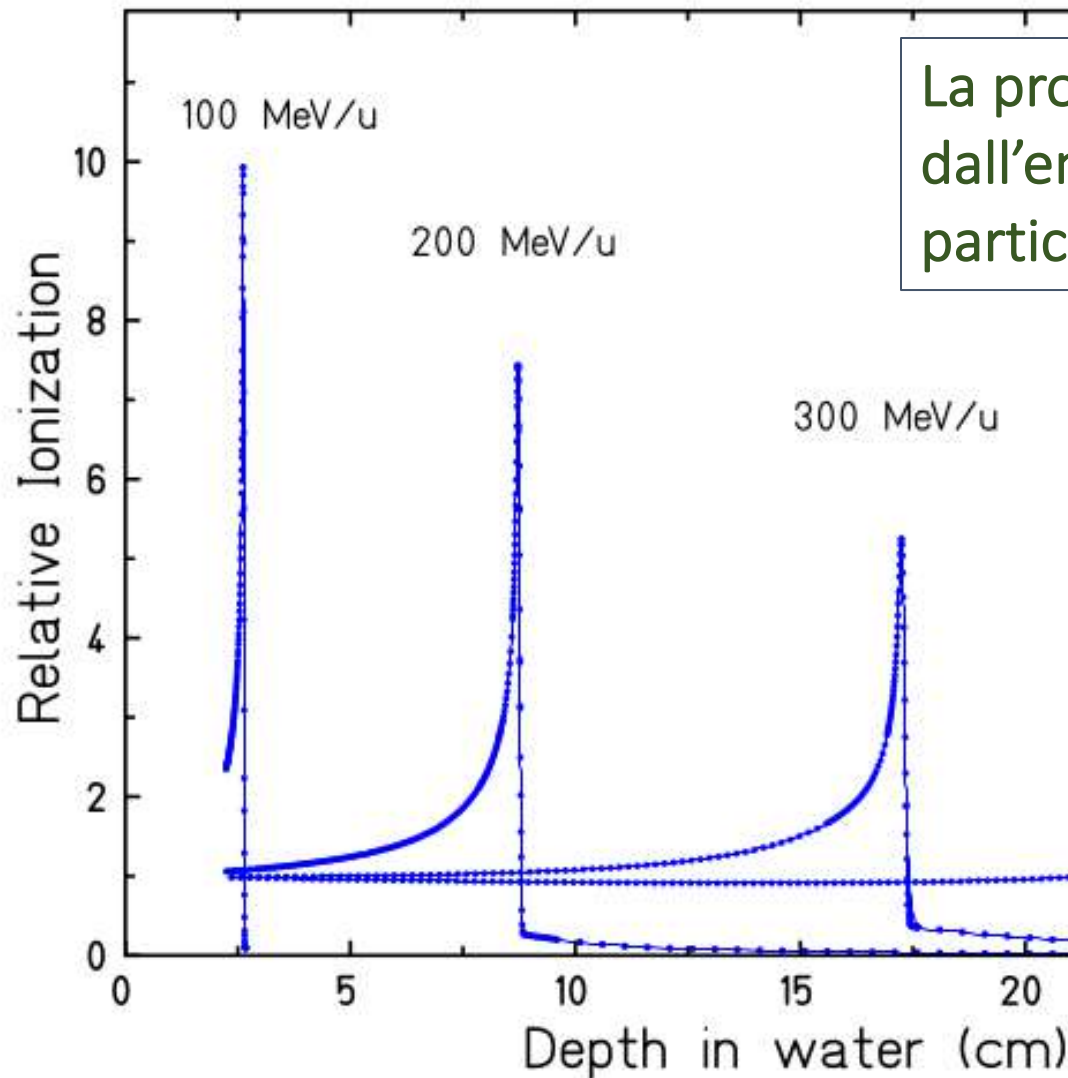
A differenza dei raggi γ , i protoni, o gli ioni carbonio, rilasciano molta energia solo quando si stanno per fermare



Picco di Bragg



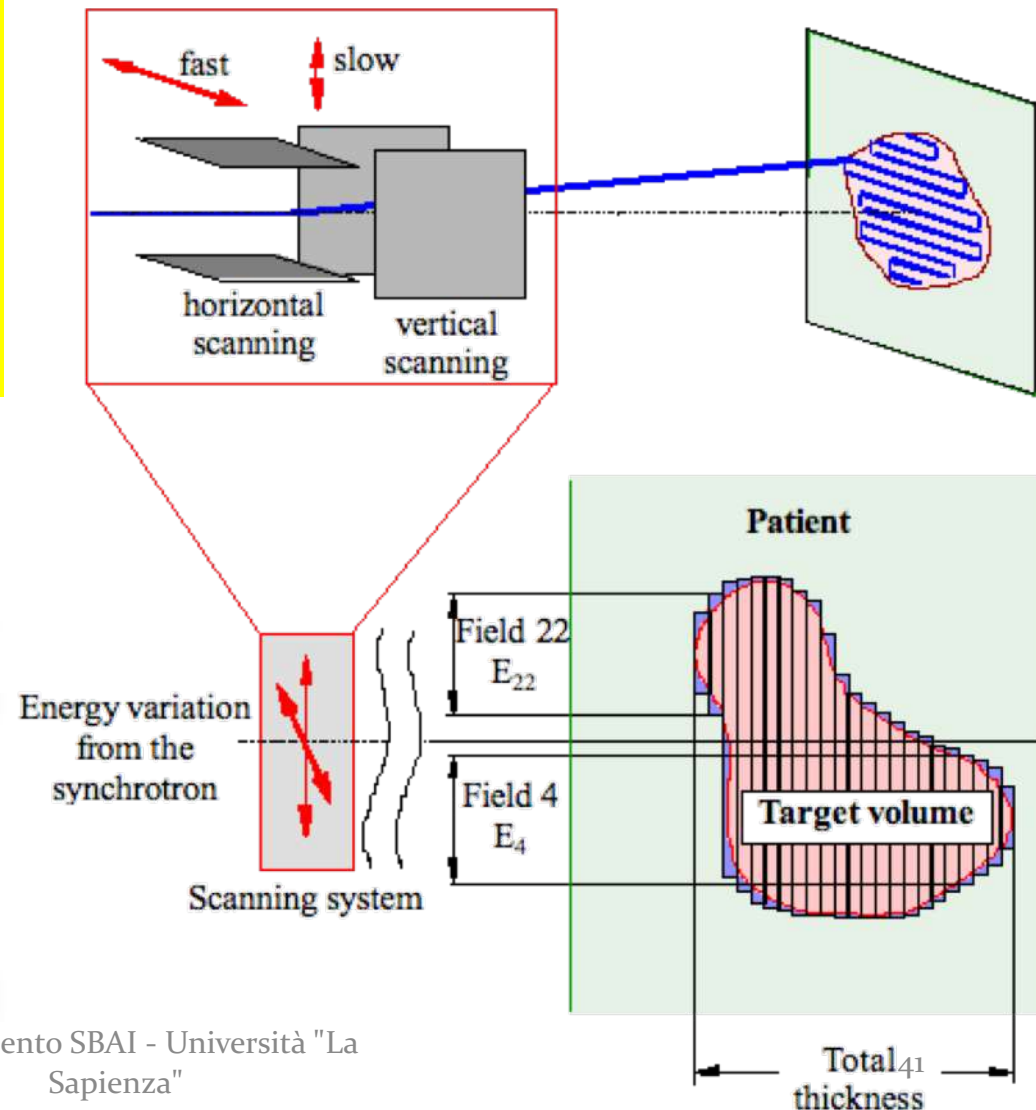
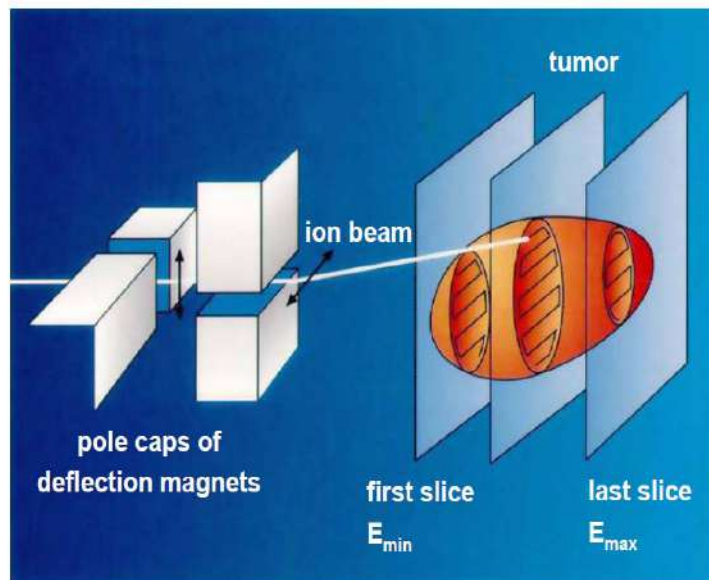
La profondità del picco dipende dall'energia iniziale del fascio di particelle!



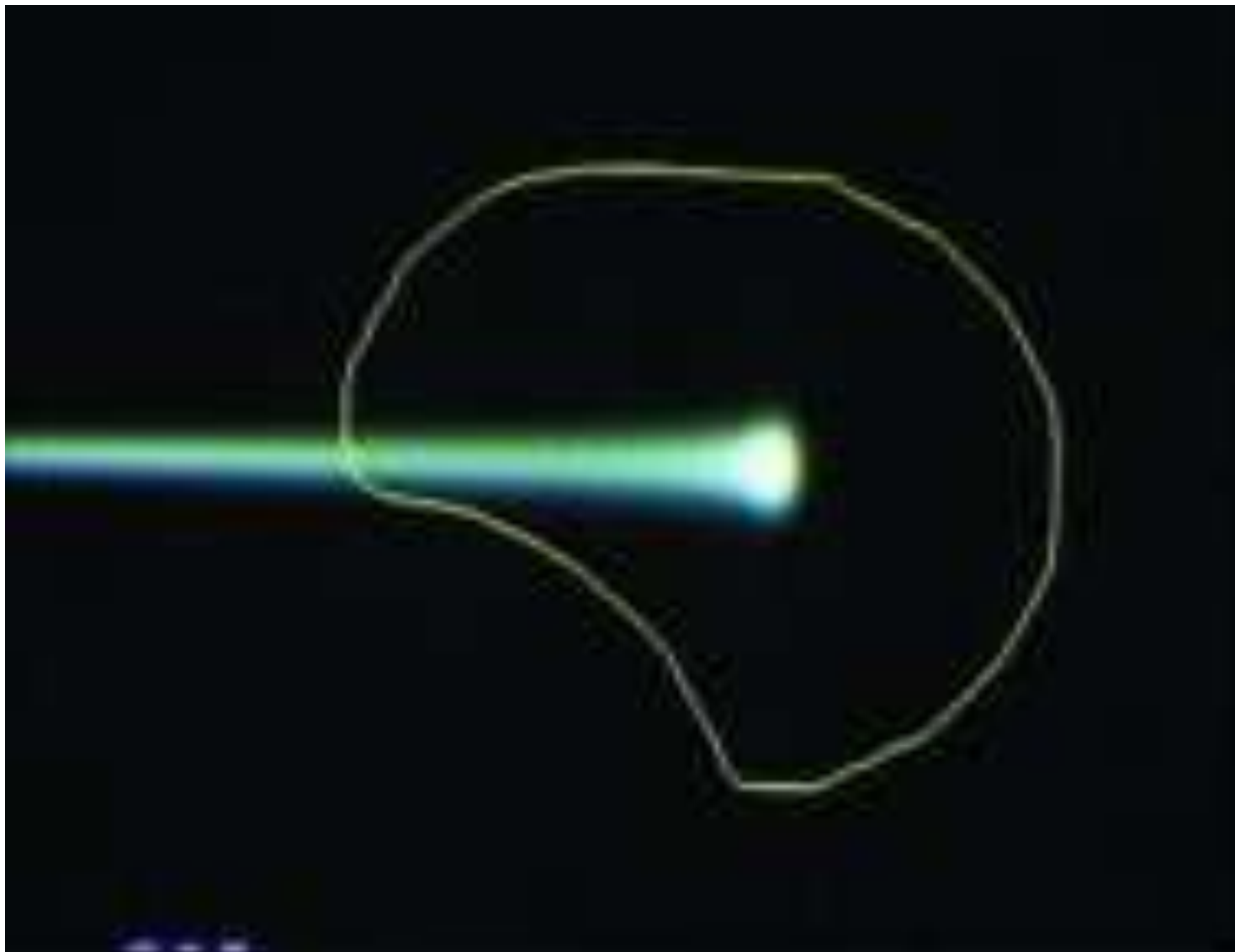
La profondità del picco dipende dall'energia iniziale del fascio di particelle

Acceleratori di particelle imprime la giusta energia a fasci di protoni per arrivare esattamente sul tumore e distruggerlo come una **bomba di profondità**, danneggiando poco i tessuti percorsi prima del tumore

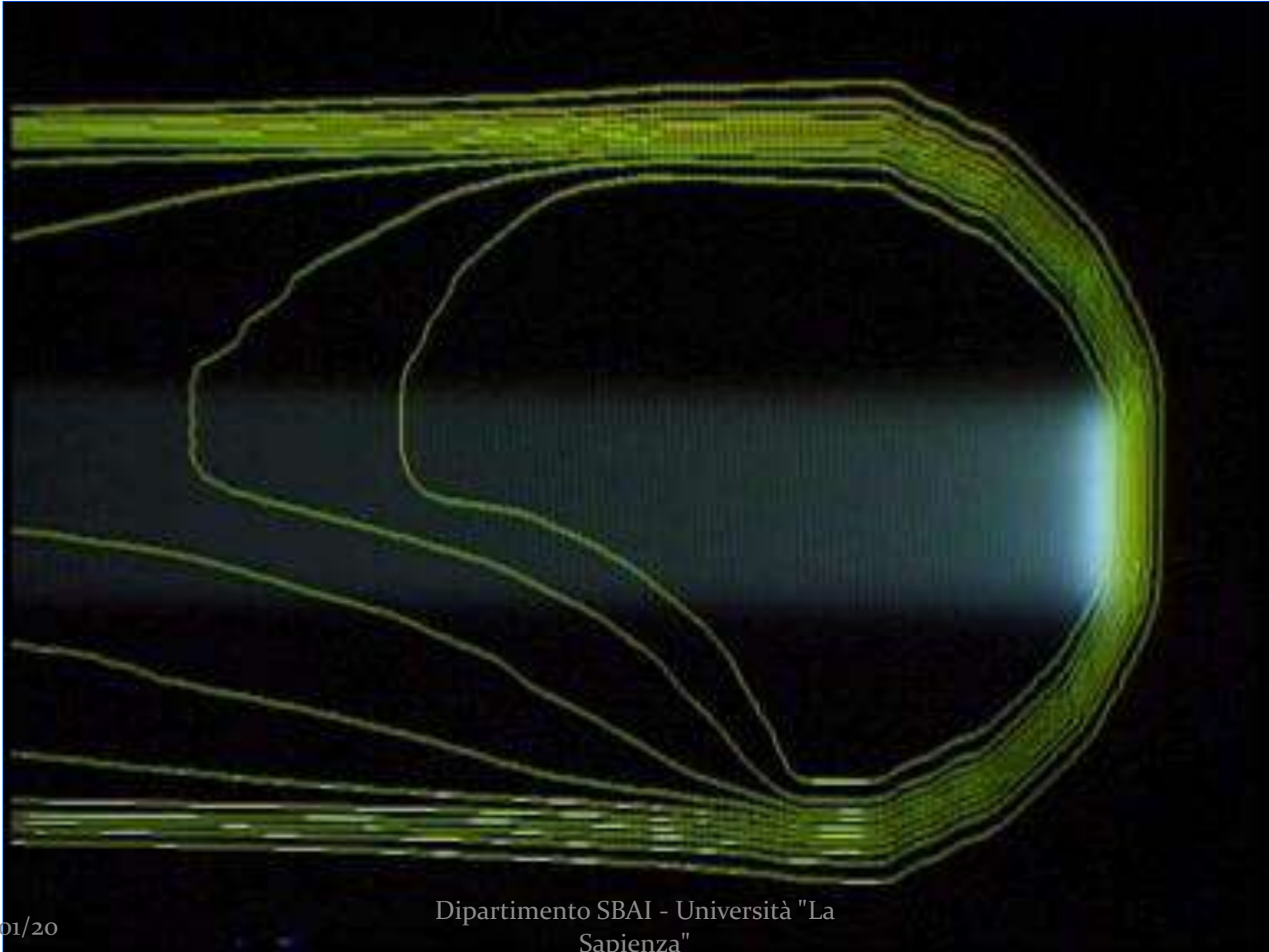
Il fascio di particelle cariche si può deflettere facilmente (come in un vecchio televisore) e cambiando l'energia del fascio si può "pennellare" di energia tutto il volume del tumore con precisione



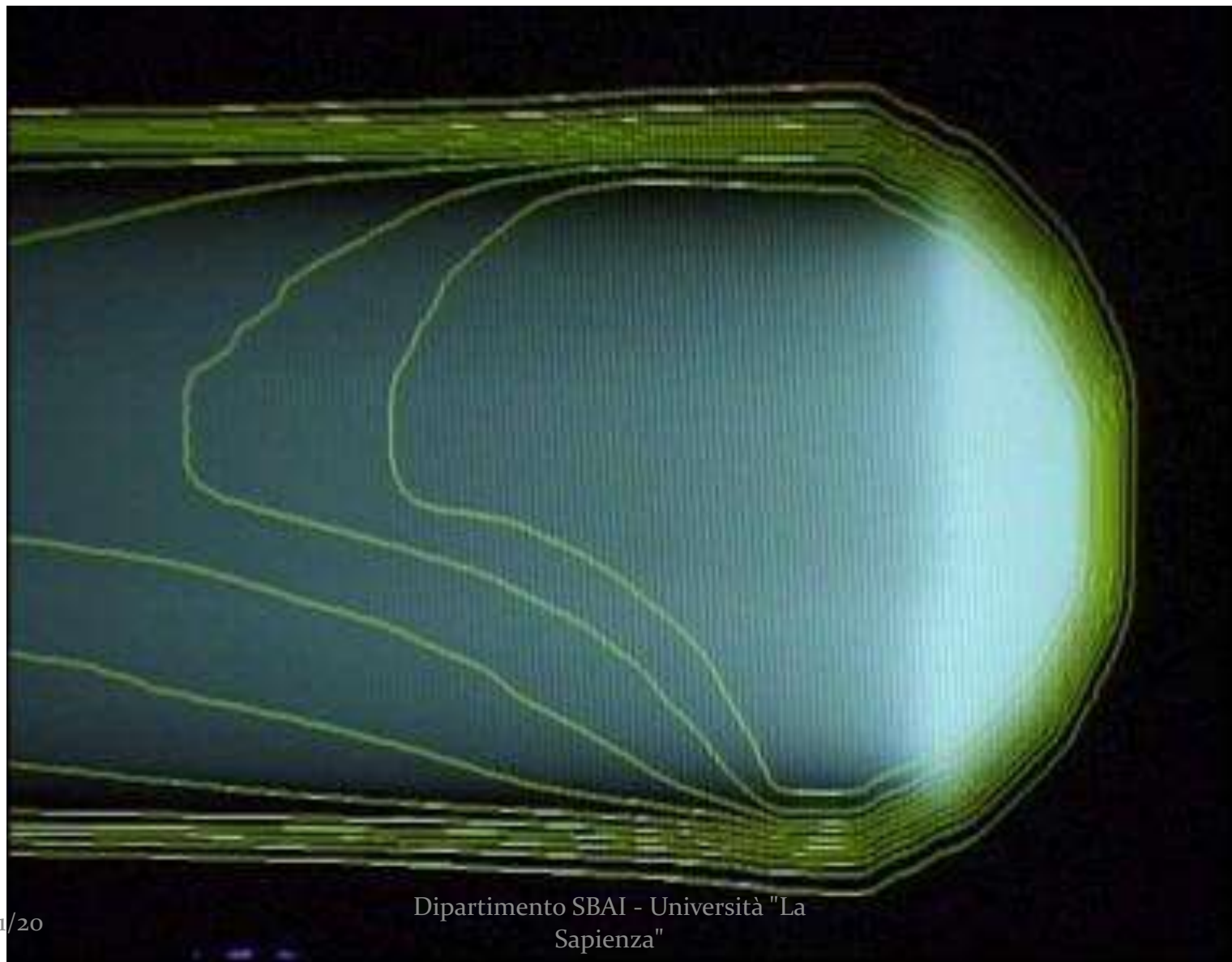
Pennellando il tumore...



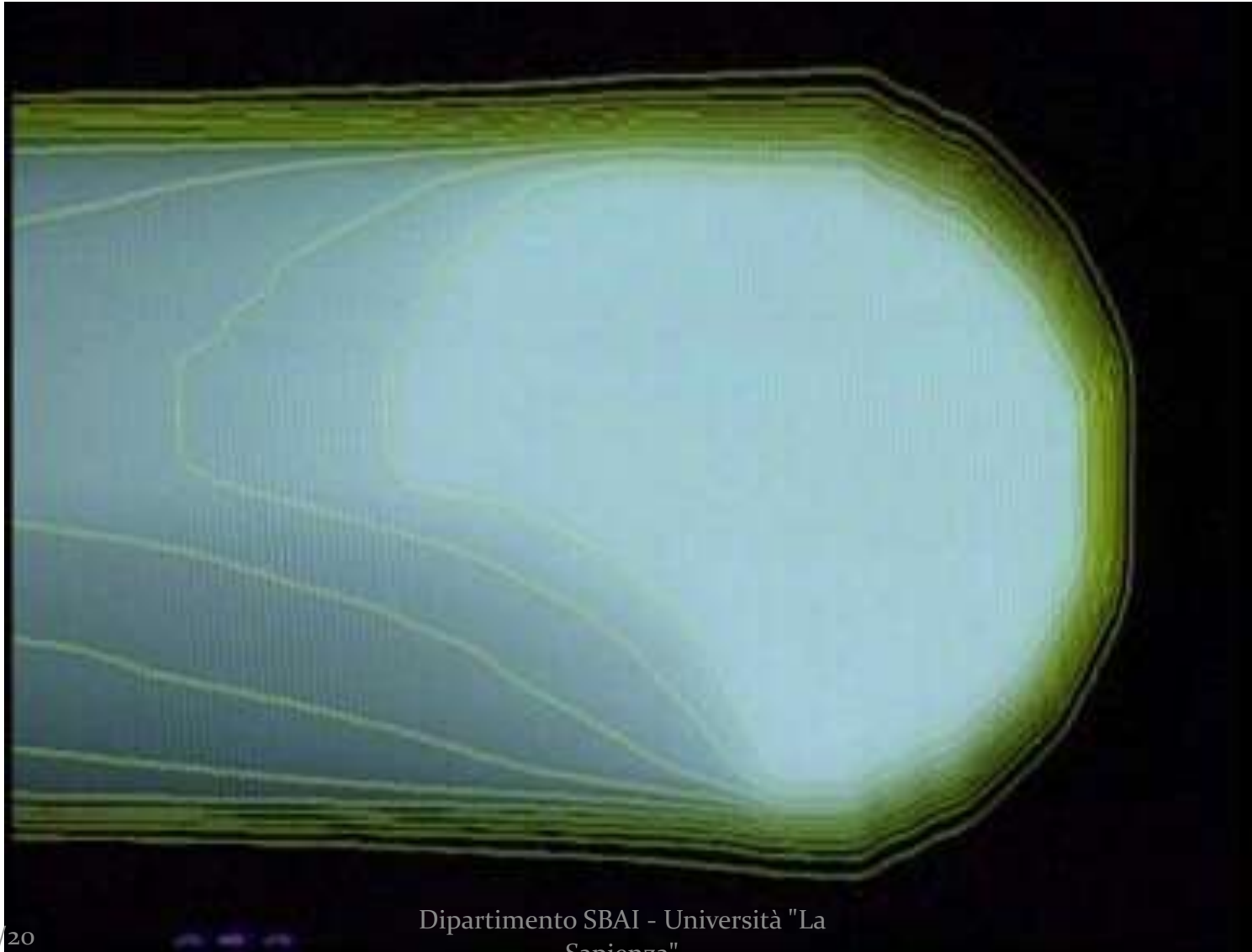
Pennellando il tumore...

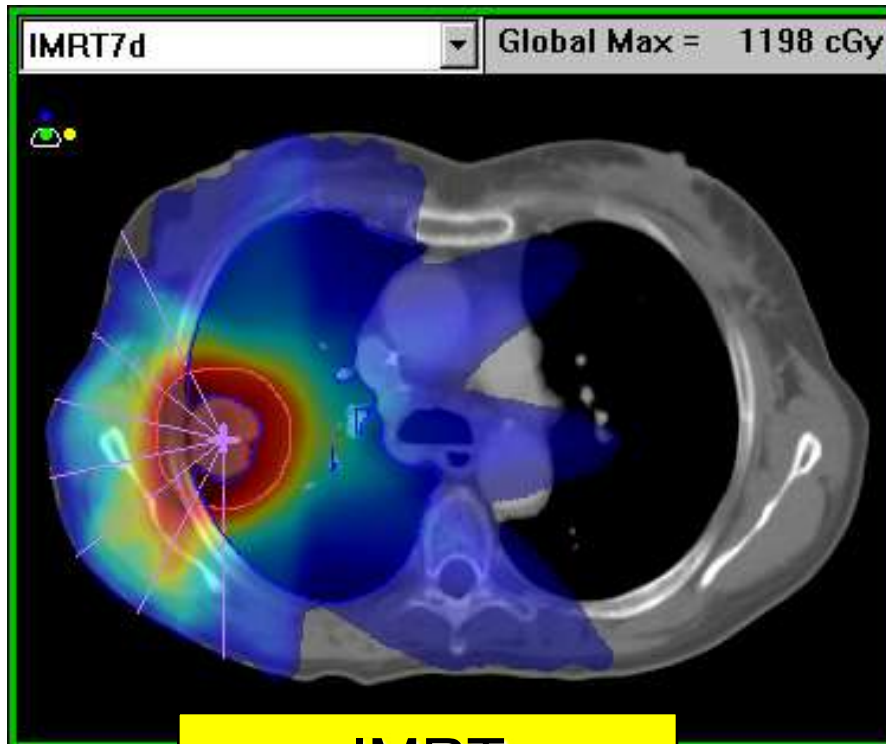


Pennellando il tumore...

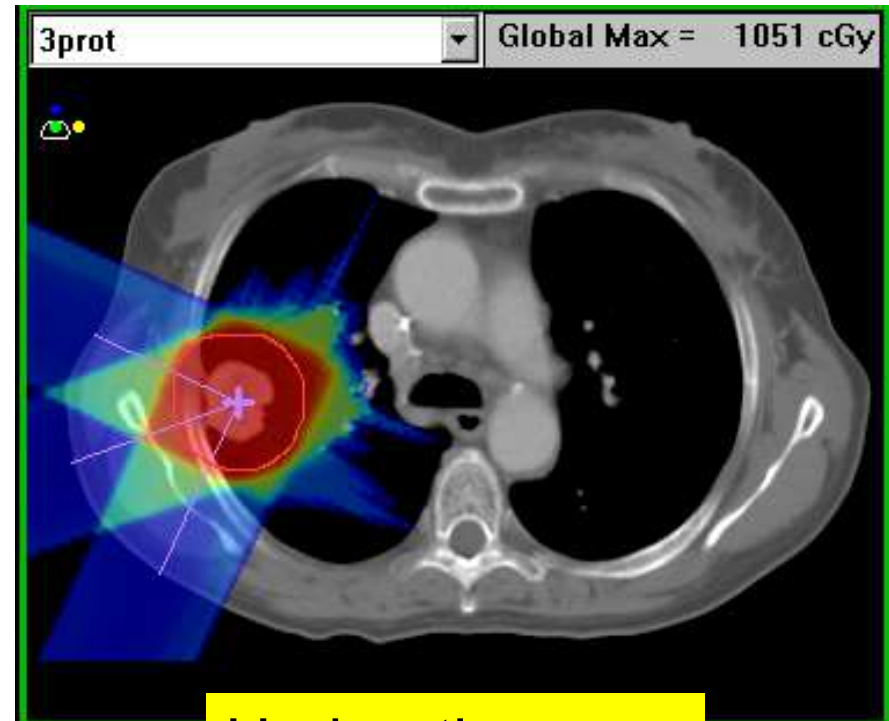


Pennellando il tumore...



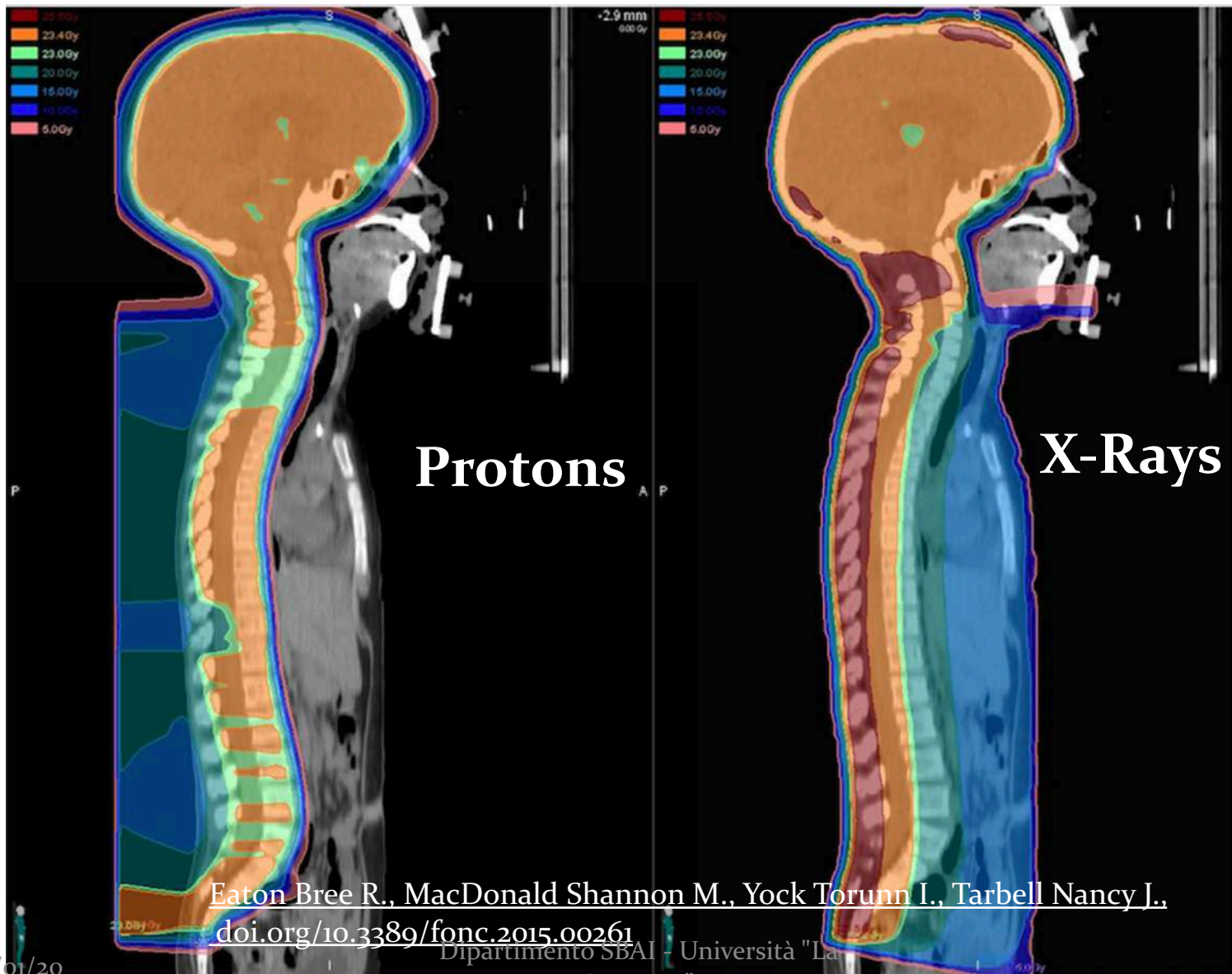


IMRT



Hadrontherapy

L'adroterapia risulta più efficace nel salvaguardare tessuti sani e organi a rischio prossimi al tumore

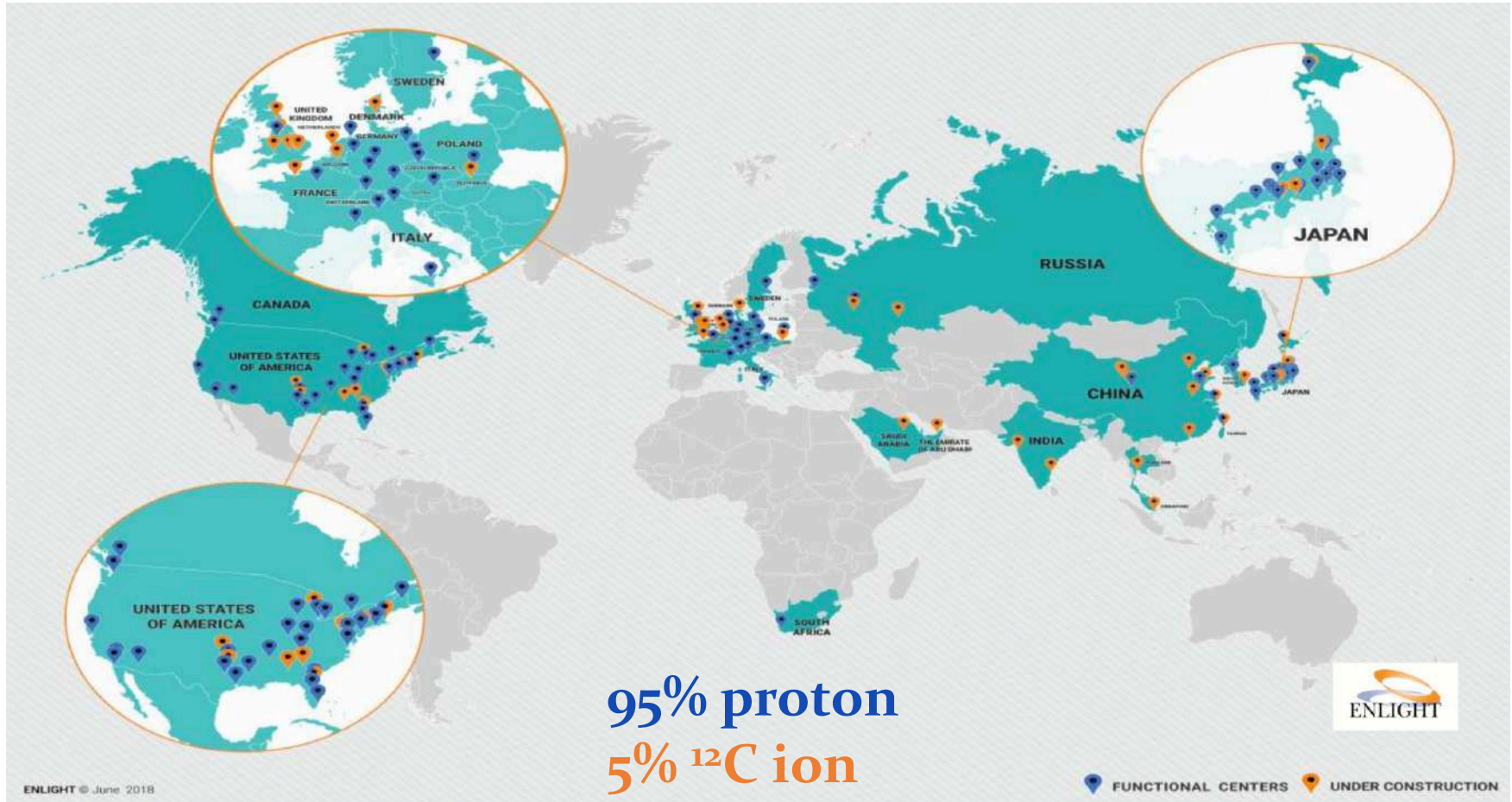


Eaton Bree R., MacDonald Shannon M., Yock Torunn I., Tarbell Nancy J.,

doi.org/10.3389/fonc.2015.00261

Dipartimento SBAL - Università "La Sapienza"

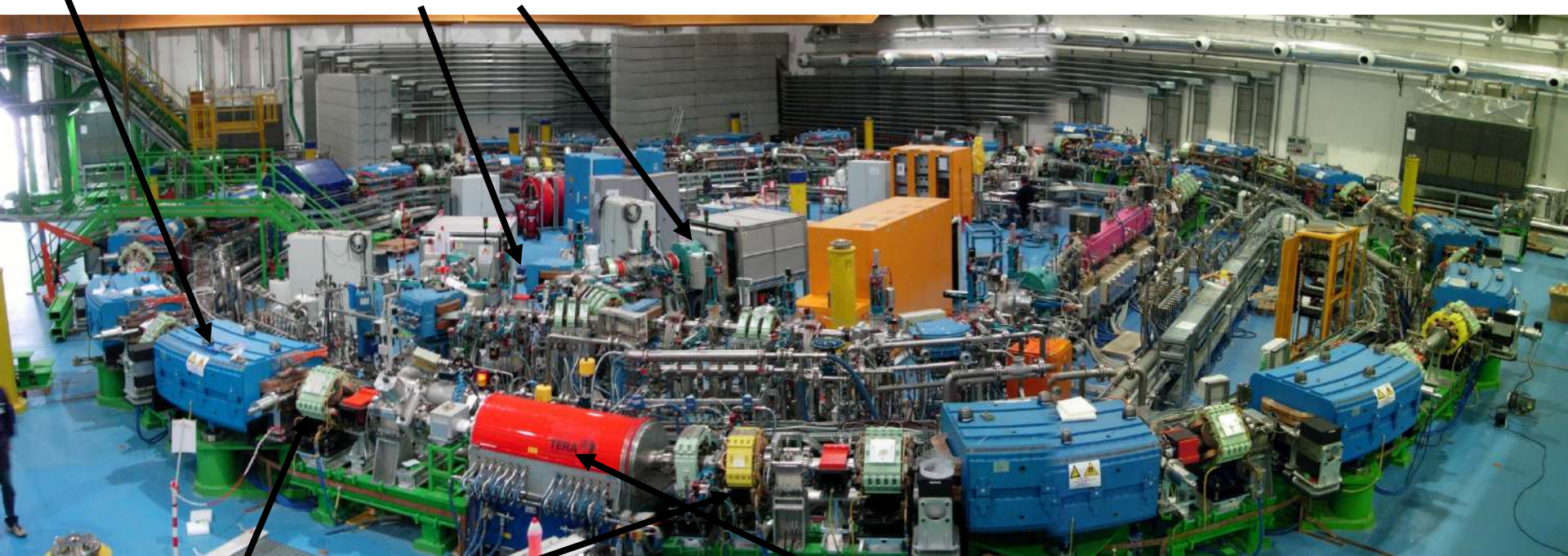
- 95 facilities currently in clinical operation in the world (25 in Europe, 3 in Italy → **CNAO, APSS Trento, LNS**) , ~40 under construction



Sincrotrone per protoni e nuclei di Carbonio *Re-ingegnerizzato, costruito e installato con INFN*

**Magneti
curvanti**

Sorgenti



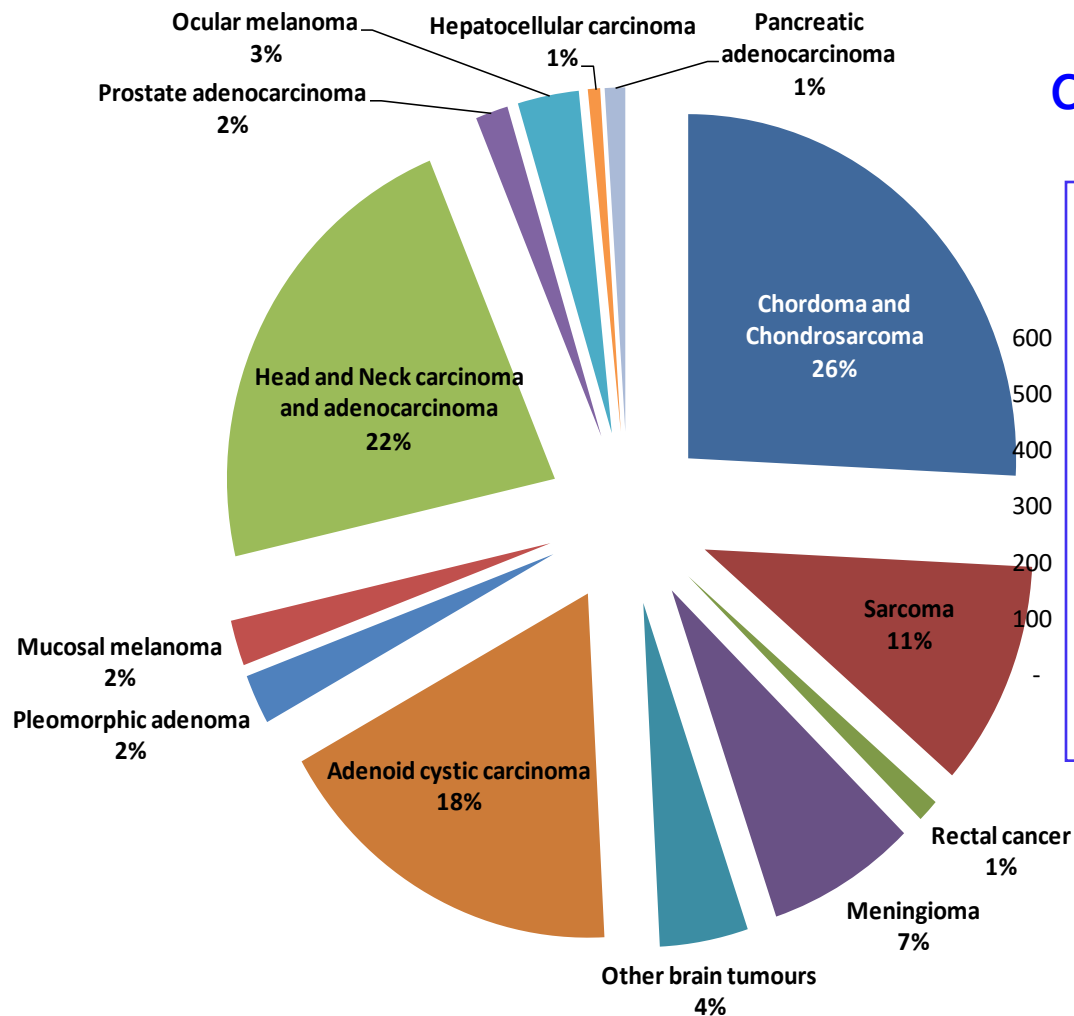
Magneti Foccheggianti

**Cavita' Radio
Frequenza**

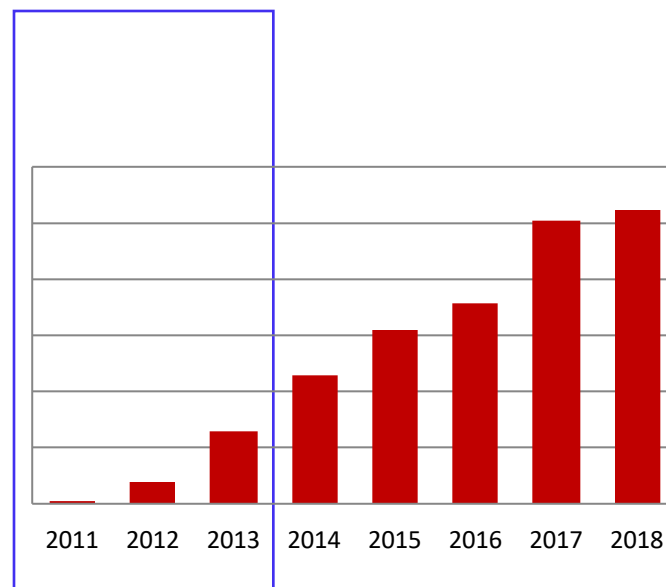


Trattamenti al CNAO

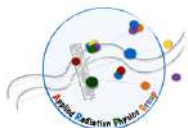
62% carbon ions - 38% protons



CE marking trials



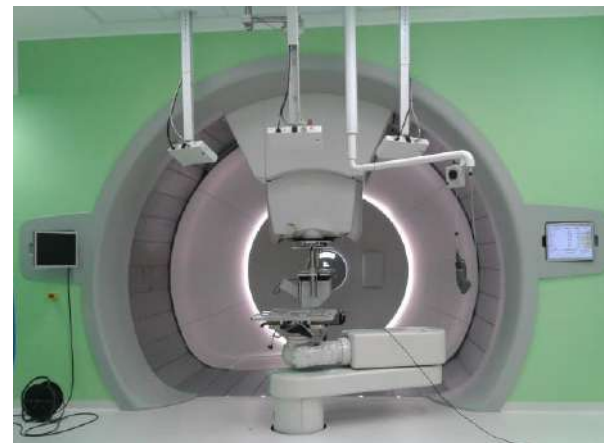
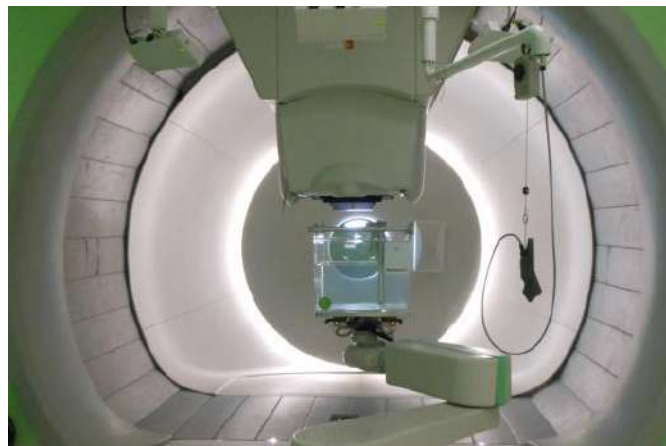
Patients per year



New Proton Therapy in Trento (Italy)



2D imaging in one gantry room Ct on rail being installed in the second gantry room

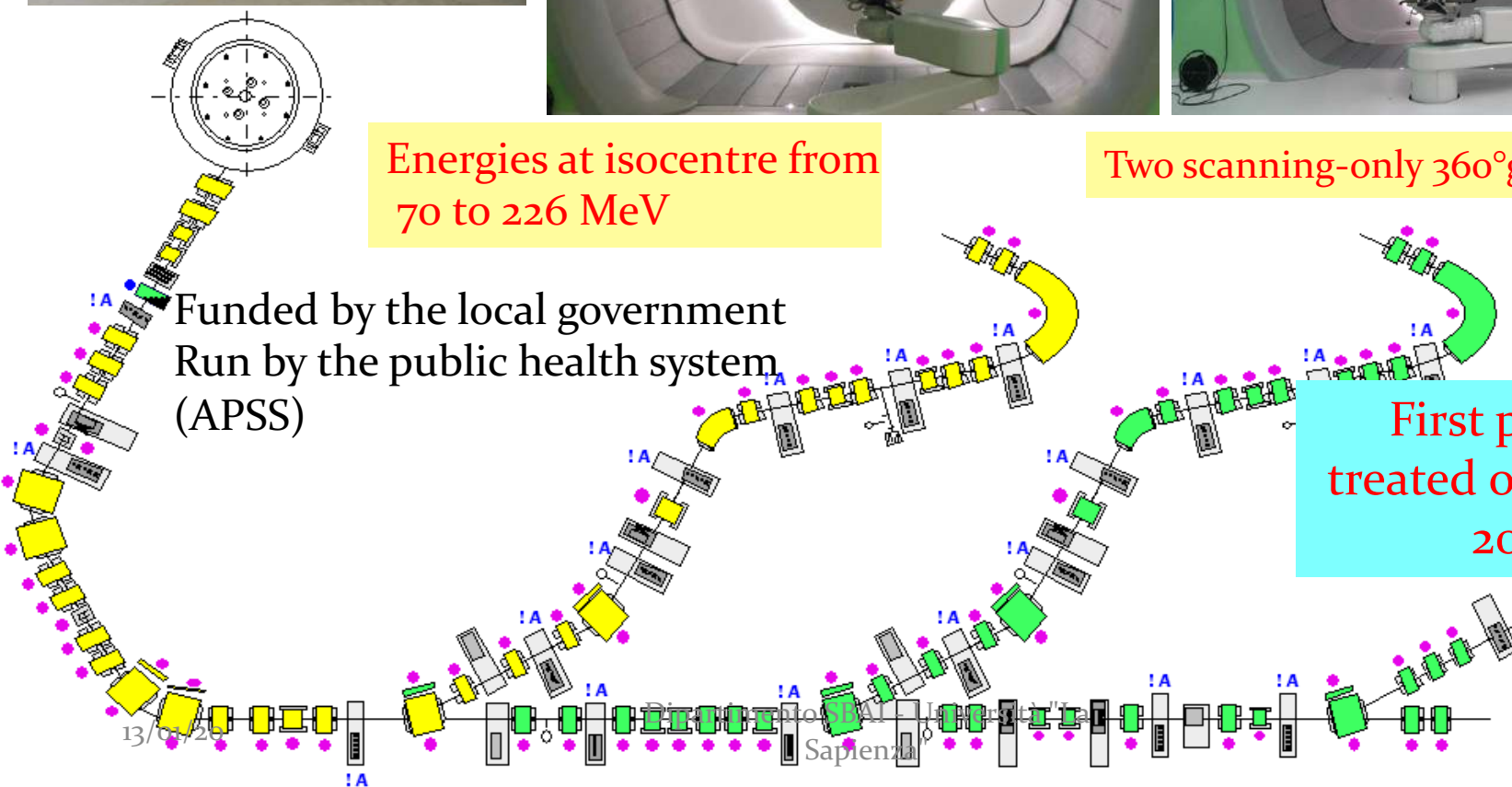


Energies at isocentre from 70 to 226 MeV

Two scanning-only 360° gantries

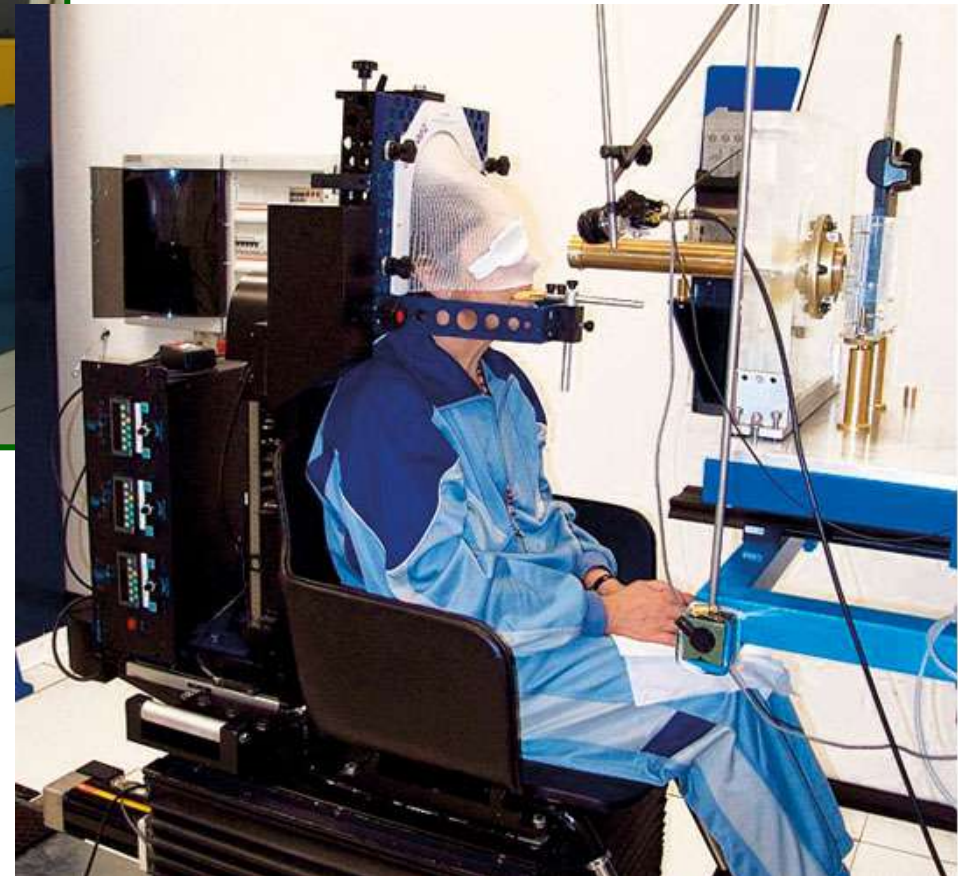
Funded by the local government
Run by the public health system
(APSS)

First patient
treated on 22 Oct.
2014





Fascio di protoni da 62 MeV
accelerato da un "ciclotrone"



**> Oltre 300 pazienti curati
dal 2002 ad oggi
età media 48 anni (da 14 a 81)
98% sopravvivenza
95% riduzione o rimozione tumore
o cessazione del suo sviluppo (18%)**