Indice

Ringraziamenti

Durante questo anno di lavoro molte persone mi hanno aiutata e sostenuta affinché potessi raggiungere questo traguardo.
Vorrei quindi ringraziare tutte le persone del gruppo TERA, e non, che mi hanno dato l'opportunitá di realizzare questo lavoro e mi hanno aiutata con pazienza.
Ringrazio i miei genitori che mi hanno sempre sostenuta e soprattutto mi hanno insegnato il valore della costanza che mi ha permesso di portare a termini questo ciclo di studi.
Ringrazio Christian per la pazienza che ha sempre avuto, soprattutto in questi ultimi mesi di lavoro.

Introduzione

Entro i prossimi 25 anni potrebbe esserci un drammatico aumento dei malati di tumore. Se oggi si individuano 10 milioni di nuovi casi all'anno nel mondo, nel 2020 il numero potrebbe raddoppiare. Ogni anno 20 milioni di individui svilupperanno una forma di cancro e, purtroppo, il 70% di essi vivrà in paesi che hanno meno del 5% delle risorse necessarie per tenere questa malattia sotto controllo.
L'OMS suggerisce alcune strategie di prevenzione quali il controllo di fumo, dieta e malattie infettive, accanto ad una diagnosi precoce delle varie neoplasie.
La chiave del successo nella prevenzione dei tumori è un'attenta definizione degli obiettivi. Per fare questo sono necessari dati sull'incidenza correlata alla geografia. L'epidemiologia descrittiva costituisce un terreno fertile per i modelli di cancerogenesi; l'epidemiologia molecolare, infine, correlando i cambiamenti genetici del cancro alle loro cause, chiude il cerchio ed indica la via ad interventi specifici.

Abbiamo assistito a mutamenti radicali solo in pochi tipi di tumore, ma sono numerose le conquiste, negli ultimi 30 anni, in termini di qualità delle cure. La chirurgia è diventata sempre più conservativa; i computer hanno reso la radioterapia più precisa e la chemioterapia permette ora una somministrazione meno problematica.

Nell'ambito del progetto TERA (TErapia con Radiazioni Adroniche), allo scopo di poter perfezionare i piani di trattamento ottimizzando la deposizione di energia nei tessuti malati risparmiando allo stesso tempo quelli sani, è stato costruito, da parte dell'INFN, un dosimetro tridimensionale, denominato Cubo Magico, che permette di misurare la dose depositata in profondità in un trattamento in un dato volume.
Per testare il Cubo Magico sono state effettuate varie sessioni di misura nei maggiori centri europei che sfruttano l'adroterapia nella cura delle neoplasie.

Scopo di questa tesi è innanzi tutto verificare la correttezza dei risultati ottenuti con il codice utilizzato per la simulazione, GEANT4. La motivazione consiste nel fatto che per la prima volta questo programma di simulazione viene utilizzato ed occorre quindi essere certi che esso funzioni correttamente. In un secondo tempo si vogliono fare simulazioni di un box d'acqua e del Cubo Magico per studiare il comportamento di un fascio di protoni che attraversa le due strutture, in particolar modo si vuole studiare l'allargamento del fascio con la profonditá.

Nel **primo capitolo** vengono spiegate quali sono le caratteristiche fisiche della radioterapia ponendo particolare attenzione sull'adroterapia e sui tipi di radiazione che vengono utilizzati. Nel **secondo capitolo** si definiscono le caratteristiche di una neoplasia e si spiegano alcune applicazioni della radioterapia per la cura del carcinoma della prostata. Il **terzo capitolo** è dedicato alle specifiche del codice di simulazione utilizzato, GEANT 4 (G4). Verrà descritto il software, il modo in cui vengono trattati i processi fisici, come si devono specificare i materiali, la particelle, la geometria della simulazione. Il **quarto capitolo** descrive il Cubo Magico e come GEANT4 è stato utilizzato per la simulazione del Cubo. Essendo G4 ancora in fase di sviluppo, il programma utilizzato è stato studiato con dettaglio affinchè possa essere sfruttato in futuro come base per nuove simulazioni.

Nel **quinto capitolo** vengono infine analizzati i risultati della simulazione forniti da G4 e si traggono le conclusioni del lavoro.

Capitolo 1

Caratteristiche fisiche della radioterapia

1.1 Le basi della radioterapia

Obiettivo della radioterapia è il controllo locale del tumore e dei possibili cammini di diffusione delle cellule tumorali. Per raggiungere questo obiettivo, si deve far assorbire al focolaio tumorale una dose tanto alta da distruggerlo, mantenendo allo stesso tempo la dose nei tessuti sani circostanti entro limiti ragionevoli, tali da non comportare gravi complicazioni, se non danni irreversibili.

Nell'ipotesi di una identificazione del bersaglio sufficientemente accurata, è possibile valutare la probabilità di ottenere un controllo locale del tumore attraverso l'analisi delle curve dose-effetto. Queste rappresentano:

1) per i tessuti tumorali, la possibilità di ottenere l'effetto desiderato in funzione della dose assorbita;

2) per i tessuti sani, la probabilità di provocare danni seri od irreversibili, sempre in funzione della dose assorbita dai tessuti stessi.

Nella figura 1.1 la linea continua rappresenta, in funzione della dose assorbita dal tumore, una ipotetica curva dose-effetto per un tessuto tumorale e la linea tratteggiata una curva dose-danni per un tessuto sano. Come si può vedere, per una dose assorbita corrispondente ad una probabilità vicina al 100% di ottenere il controllo locale del tumore, vi è una probabilità molto alta anche di danneggiare i tessuti sani circostanti che ricevono la stessa dose. Per ottenere un giusto compromesso si usa definire il rapporto terapeutico, definito come il rapporto tra la dose

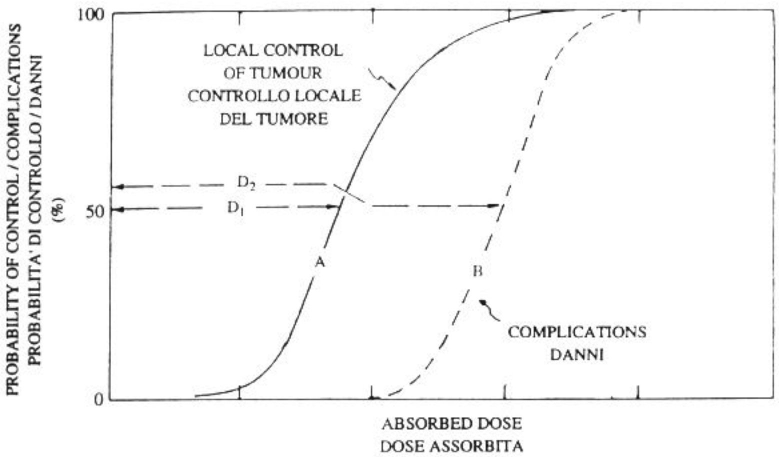

Figura 1.1: Curve dose-effetto per tessuti neoplastici (A) e normali (B). [12]

corrispondente al 50% di probabilità di produrre danni e la dose corrispondente al 50% di probabilità di ottenere il controllo locale del tumore (figura 1.1).

La probabilità di curare un tumore senza indurre effetti collaterali indesiderati aumenta con la *selettività balistica* o *conformità* dell'irradiazione, cioè con la differenza tra la dose al bersaglio e la dose ai tessuti sani coinvolti nell'irradiazione stessa.

L'ottimizzazione della dose assorbita è soltanto una parte del piano di trattamento di un tumore, perchè altri parametri intervengono, quali la radiosensibilità delle cellule e lo schema adottato per il frazionamento della dose.

Scopo principale della radioterapia conformazionale é la modellizzazione della distribuzione della dose attorno al focolaio neoplastico.

La terapia conformazionale si é potuta sviluppare grazie ai grandi progressi fatti nella diagnostica negli ultimi anni e puó essere applicata a diversi livelli di complessitá.

Per definire accuratamente il focolaio tumorale occorre conoscere accuratamente i livelli di dose che comprendono il focolaio:

1) il valore della dose di riferimento

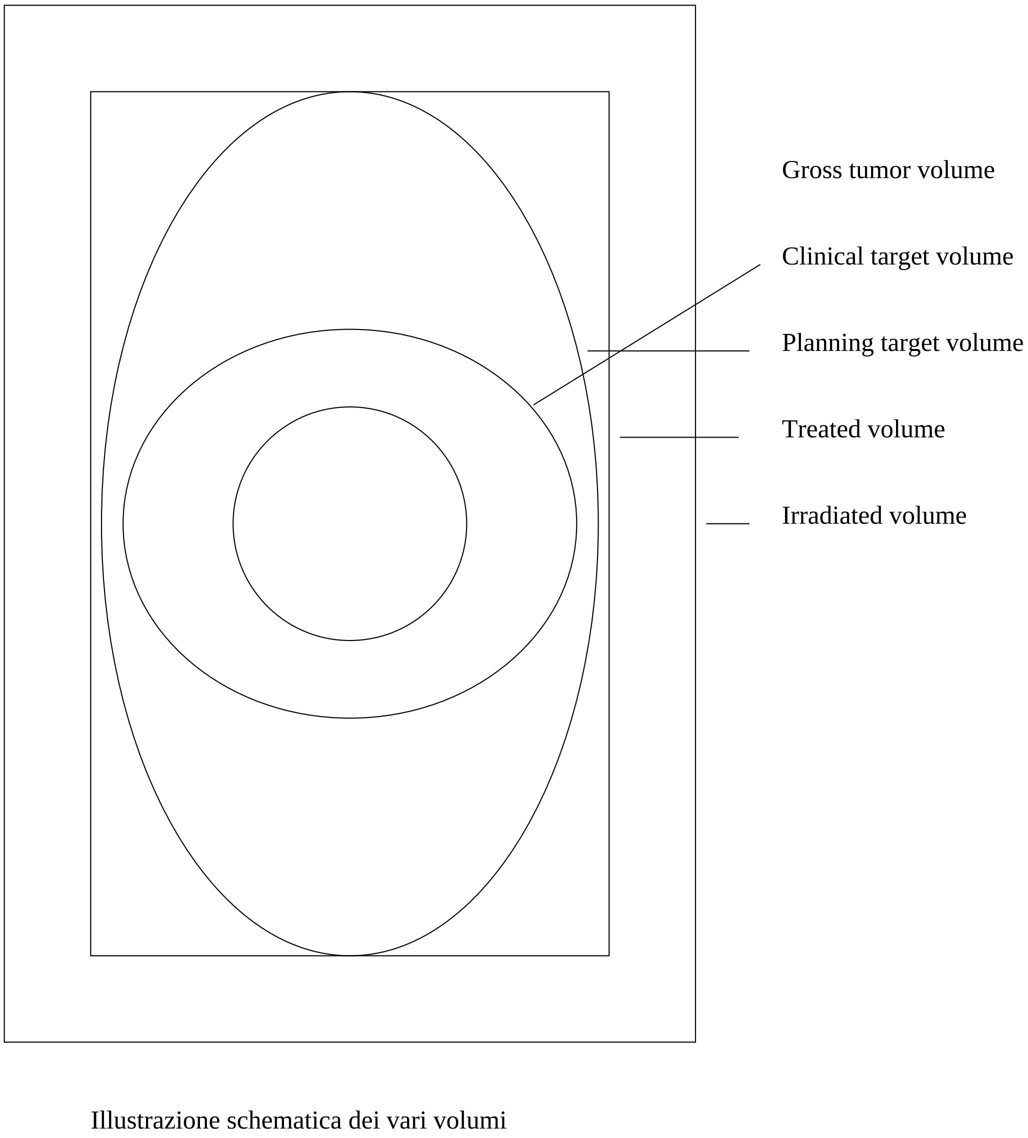

Figura 1.2: Illustrazione dei volumi secondo quanto indicato dalla ICRU Pubbl.n° 50.[4]

2) il valore di dose ai contorni definiti dal *clinical target volume o CTV* e dal *planning target volume o PTV*

3) la conoscenza del volume trattato e compreso entro una isodose ritenuta necessaria dal punto di vista radioterapico e che definisce il *treated volume*.

In radioterapia la conformazione della dose attorno al PTV é realizzata con diversi metodi:

- sistemi di sagomatura del fascio
- sistemi di modulazione del fascio.

La conformazione richiede, oltre che il normale sistema di collimazione, l'utilizzo di sistemi aggiuntivi sotto forma di assorbitori che modificano il fascio prodotto dal sistema di collimazione.
Per un buon piano di trattamento si richiede:

1) una valutazione entro determinati limiti di accuratezza del valore di dose di riferimento per un determinato trattamento;

2) una valutazione della dose in 2 o 3 dimensioni con buoni limiti di omogeneitá;

3) una valutazione ai bordi del PTV;

4) un controllo in vivo in vari punti di riferimento durante il piano di trattamento.

In generale i fasci utilizzati in radioterapia sono riferiti a condizioni geometriche stabilite; qualora venissero utilizzati campi asimmetrici e variabili sarebbe necessario una verifica sperimentale e l'inserimento nel piano di trattamento (TPS) di informazioni aggiuntive.
I metodi dosimetrici utilizzati per la verifica di una terapia conformazionale sono gli stessi utilizzati in terapia non conformazionale,ovvero:

- metodo ionimetrico con camere a ionizzazione che permettono di valutare dosi anche in zone in cui é presente un gradiente di campo e presentano una buona efficienza di raccolta per qualsiasi fluenza di campo;

- utilizzo di semiconduttori per la verifca della dose in alcuni punti caratteristici della superficie cutanea dei pazienti;

- sistemi a termoluminescenza per la verifica in vivo e lo studio di un piano di cura con misura di dose in particolari punti di interesse;

- sistema fotodensitometrico per lo studio degli andamenti della dose in zone di campo elevato ed in zone con contorni angolati o curvatura accentuata.

1.2 Radioterapia conformazionale

Per i tumori solidi (vedi glossario) il controllo locoregionale é un requisito di fondamentale importanza per la loro guarigione. Dati dell'American Cancer Society del 1997 ([4]) e studi di Rubin e Carter ([4]) dimostrano come, dinanzi a 472.790 morti per tumore ogni anno, il 30% circa muoia per il mancato controllo locale ed il 40% per mancato controllo locale e per formazione di metastasi a distanza.
Il fallimento del controllo locale é causa di morte per il 95% dei tumori endocrini, il 61% dei carcinomi alla prostata, il 59% dei carcinomi all'esofago e nel 41% dei casi di tumore del distretto cervico-encefalico.
Questi dati possono da un lato spiegare le cause di insuccesso della radioterapia e dall'altro la necessitá del controllo locoregionale e lo sviluppo ottenuto dalla radioterapia conformazionale.
Le cause di insuccesso della radioterapia possono essere sia di tipo biologico, come la mancata risposta alla terapia nei casi trattati con corretta indicazione e la guarigione locale seguita dalla comparsa di metastasi a distanza, sia di carattere puramente radioterapico, ovvero una dose eccessiva, insufficiente, disomogea o anche errori sistematici nella ripetizione dei trattamenti. Questo puó comportare la comparsa di recidiva locale dopo regressione apparentemente completa o una guarigione locale con lesione dei tessuti sani.
Numerosi studi clinici hanno dimostrato che alte dosi di radioterapia possono consentire migliori tassi di controllo locale e di sopravvivenza libera da malattia. Esistono tre tecniche che consentono di erogare alte dosi e sono:

- radioterapia conformazionale 3D

- radioterapia stereotassica

- brachiterapia.

1.2.1 Definizione di Radiotrapia conformazionale (3DCRT)

La radioterapia conformazionale 3D é un tipo di radioterapia in cui l'isodose del 95% racchiude col minor margine possibile il volume del PTV, qualunque forma esso abbia; volendo chiarire possiamo dire che si tratta di radioterapia ad alta precisione.
Tale accuratezza é resa possibile da:

- applicazione su larga scala di metodi ripetibili nel delineare il volume bersaglio;
- implementazione dei sistemi 3D di piani di trattamento nella pratica clinica;
- installazione di moderni acceleratori in grado di erogare dose in modo personalizzato e su piani non complanari;
- implementazione di articolati programmi di controllo di qualitá sia fisici sia clinici.

Identificazione della neoplasia e preparazione del piano di trattamento

La prima operazione da effettuare consiste in un esame accurato delle condizioni generali del paziente ed in uno studio, nel modo piú dettagliato possibile, della neoplasia, ovvero occorre valutare il tipo istologico, lo stadio e lo stato funzionale per poter fare in seguito un corretto piano di trattamento.
Per poter definire il GTV ed il CTV si sfrutta un esame TC (*Tomografia Computerizzata*) e, per alcune sedi quali il polmone e la regione cervico-encefalica, la RM (*Risonanza Magnetica*) e la PET (*Tomografia per Emissione di Positroni*).
Il passo successivo consiste nell'immobilizzazione del paziente dato che in questa terapia i margini tra il tumore ed i tessuti sani sono dell'ordine di alcuni millimetri e non di centimetri come nel caso di terapia convenzionale.
Si esegue poi una simulazione mediante CT, ovvero si impiegano i dati volumetrici alla CT per il piano di trattamento e la sua ottimizzazione.
L'ulteriore passo consiste nel disegnare il volume bersaglio e gli organi a rischio secondo le raccomandazioni dell'ICRU 50. Il momento del disegno del target é un punto critico e possono esistere variabilitá nel disegno del volume tumorale e degli organi critici: questo aspetto é stato indagato soprattutto per quanto concerne il trattamento 3DCRT dell'adenocarcinoma della prostata.

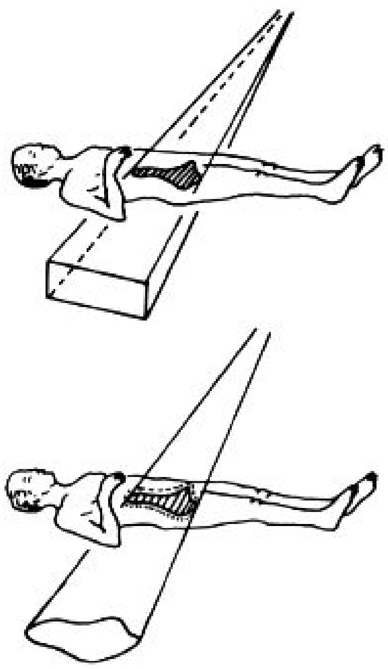

Figura 1.3: Differenza tra radioterapia convenzionale e conformazionale. Nella figura in alto un fascio rettangolare irradia un volume variando la sezione d'urto longitudinalmente. La radioterapia deve utilizzare diversi fasci complanari che inevitabilmente irradieranno anche tessuti sani. Nella figura in basso ogni fascio é conformato alla proiezione del tumore in una data direzione ed i differenti fasci non sono tra loro complanari. Il risultato é una distribuzione di dose che ben si rapporta al volume tumorale. [20]

Il passo successivo é il piano di trattamento 3D; il tempo necessario alla pianificazione é di circa 4 ore.
L'ultimo e piú importante stadio é l'esecuzione del trattamento che dura,per carcinomi alla prostata, al polmone ed al pancreas, circa 30' nella prima seduta e 25' in quelle successive. Nel tempo sopra indicato si comprendono tutte le fasi del trattamento, da quando il paziente entra nella sala di trattamento, al momento dell'allineamento del fascio, al trattamento vero e proprio che mediamente dura 2-3 minuti.

Indicazioni cliniche e risultati

Negli ultimi 10 anni molte istituzioni hanno impiegato la radioterapia conformazionale, ma solo un piccolo numero di pazienti ha beneficiato della terapia conformazionale 3D. I tumori radiotrattati sono stati:

- carcinomi della prostata;
- carcinomi del polmone;
- carcinomi del distretto cervico-encefalico;
- tumori del sistema nervoso centrale;
- tumori epato-biliari e dell'addome superiore.

Quello che vogliamo studiare piú in dettaglio é il carcinoma della prostata. Prima peró di analizzare in dettaglio tale tipo di tumore, consideriamo un ramo della radioterapia che é anch'essa conformazionale per il tipo di particelle che vengono utilizzate, ovvero gli adroni (protoni, neutroni, ioni pesanti).

1.2.2 L'Adroterapia

L'adroterapia è una tecnica di cura dei tumori basata sull'utilizzo di particelle adroniche, in particolare protoni e nuclei di atomi leggeri. Si differenzia dalla radioterapia convenzionale che utilizza eletroni e fotoni. In Italia non ci sono ancora centri in cui questo tipo di cura possa essere effettuato, ma negli Stati Uniti, in Giappone, Germania, Canada, Sud Africa, Svezia, Svizzera e Francia

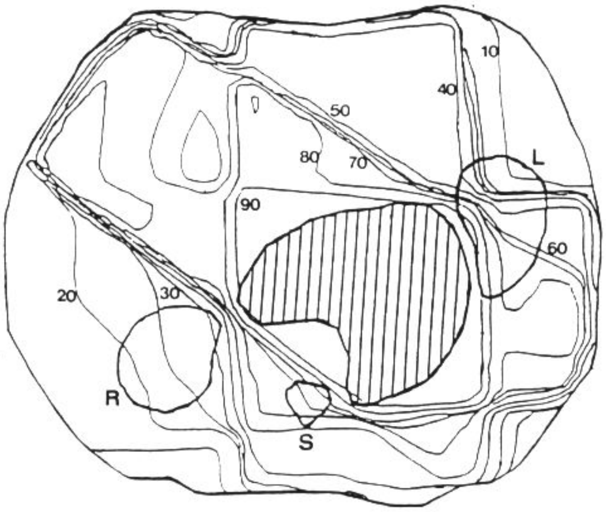

Figura 1.4: Curva di isodose per fotoni

è possibile utilizzare questa tecnica per curare i tumori, dove con curare si intende , nella maggior parte dei casi, prolungare e migliorare la qualità di vita del paziente. In Italia è sorta a questo proposito la fondazione TERA, Fondazione per Adroterapia Oncologica, con lo scopo di portare anche nel nostro paese tale tipo di cura.

La collaborazione italiana raccoglie, oltre alla fondazione TERA, vari centri di ricerca e ospedali che hanno i medesimi scopi.

In questo gruppo di fisici e medici, l'attività della sezione di Torino dell'INFN ha portato alla costruzione di un dosimetro tridimensionale, detto *Cubo Magico*, da utilizzare come strumento di verifica del trattamento adroterapico.

I test effettuati con fasci di ioni carbonio al GSI di Darmstadt (Germania) e fasci di protoni al CPO di Orsay (Francia) ed al PSI di Villingen (Svizzera) ne hanno dimostrato il funzionamento.

I neutroni e gli ioni leggeri sono particelle ad alto LET, ossia depositano energia con una densità elevata; i protoni, invece, all'inizio del loro percorso si comportano come particelle a basso LET come gli elettroni ed i fotoni, mentre al termine del percorso nella materia il loro LET aumenta.

Se si confrontano le curve di isodose per trattamenti con protoni e le analoghe per le radiazioni convenzionali (vedi figure 1.4, 1.5), si comprende l'efficacia del-

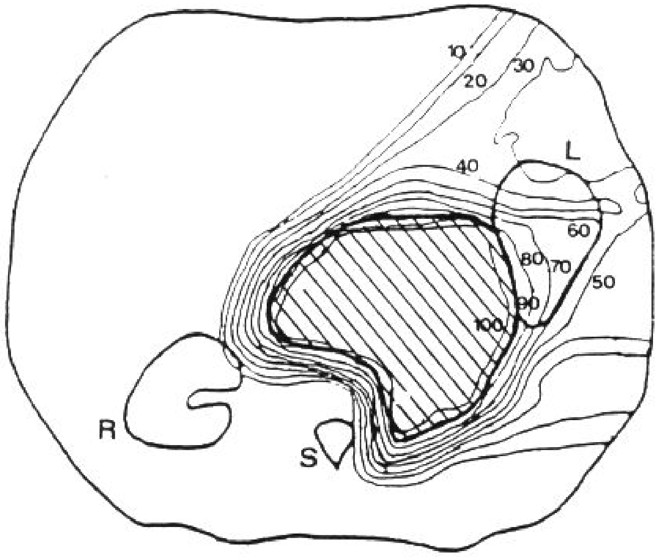

Figura 1.5: Curva di isodose per protoni

l'irraggiamento con fasci di adroni; nella figura che descrive le curve di isodose dei protoni si può notare che esse seguono all'80% circa la forma del tumore in esame.

Se osserviamo la curva dose-profondità (figura 1.6) per i protoni, possiamo evincere che è decisamente differente da quella dei neutroni,fotoni, elettroni: entro i primi centimetri di materiale la dose rilasciata è praticamente costante, procedendo in profondità la dose rilasciata aumenta bruscamente formando un picco, detto "*picco di Bragg*". Tale picco è duvuto al fatto che la particella, rallentando nel mezzo attraversato, perde più energia per unità di lunghezza in prossimità del termine del suo percorso; al di là di tale picco la dose rilasciata decresce bruscamente e si ha una "coda" di dose fino a quando la particella non si arresta definitivamente.

La profondità del picco dipende dall'energia iniziale dei protoni e dal materiale attraversato, mentre la dimensione della sezione trasversale dipende dalla dispersione laterale del fascio. E' possibile "allargare" in profondità il picco variando l'energia del fascio durante l'irradiazione in modo da sovrapporre molti picchi fino ad ottenere un unico picco di Bragg allargato (*Spread Out Bragg Peak=SOBP*)

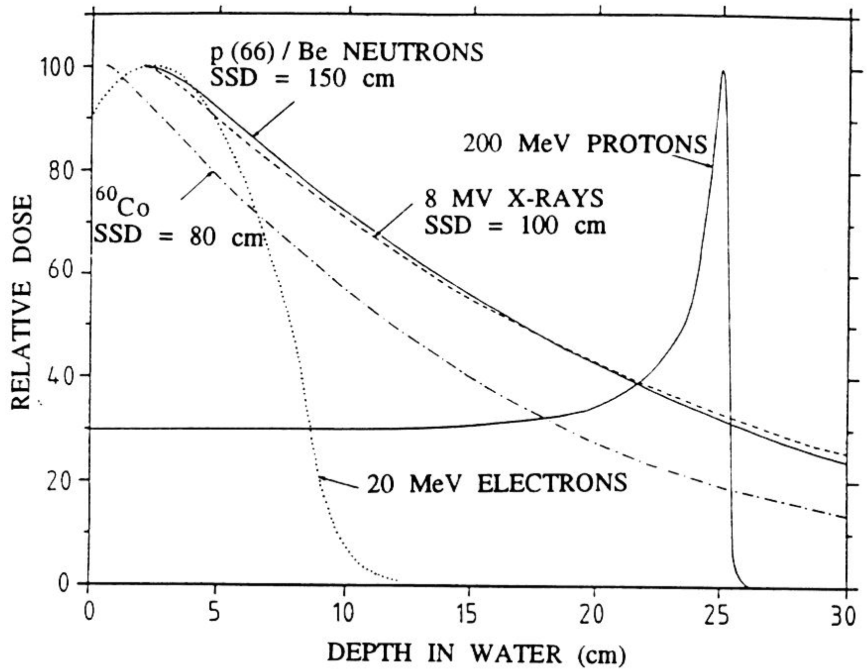

Figura 1.6: Perdita di energia in acqua per diversi tipi di particelle.[12]

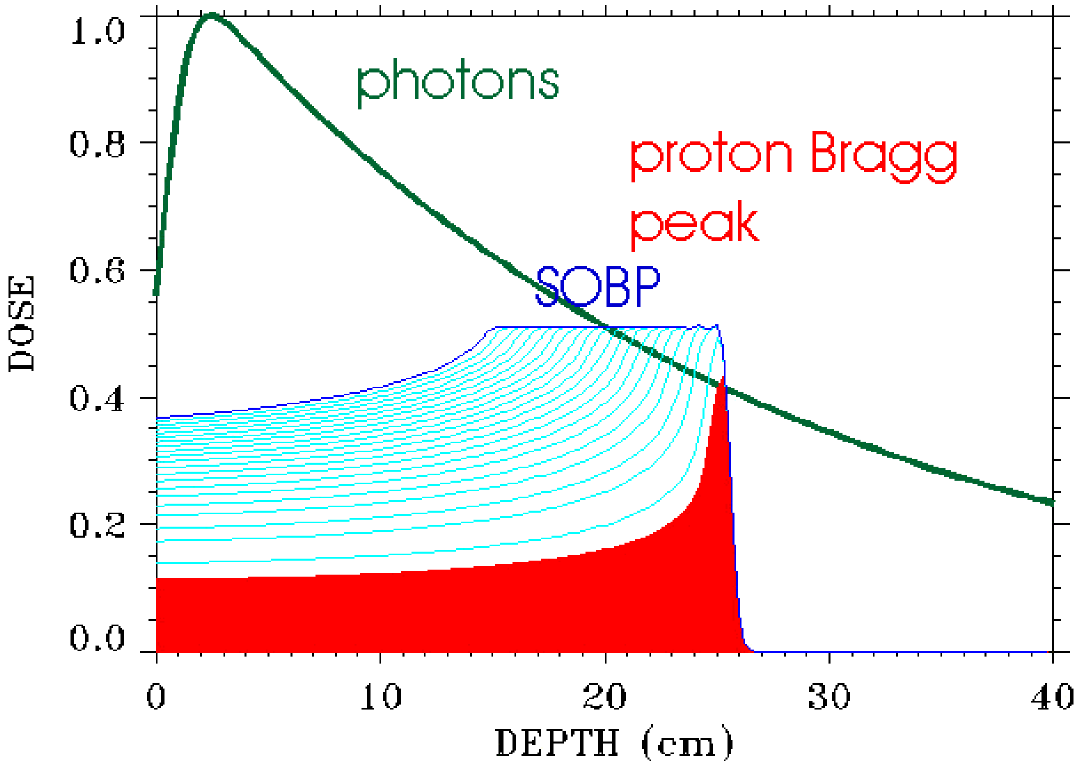

Figura 1.7: Confronto tra protoni e fotoni

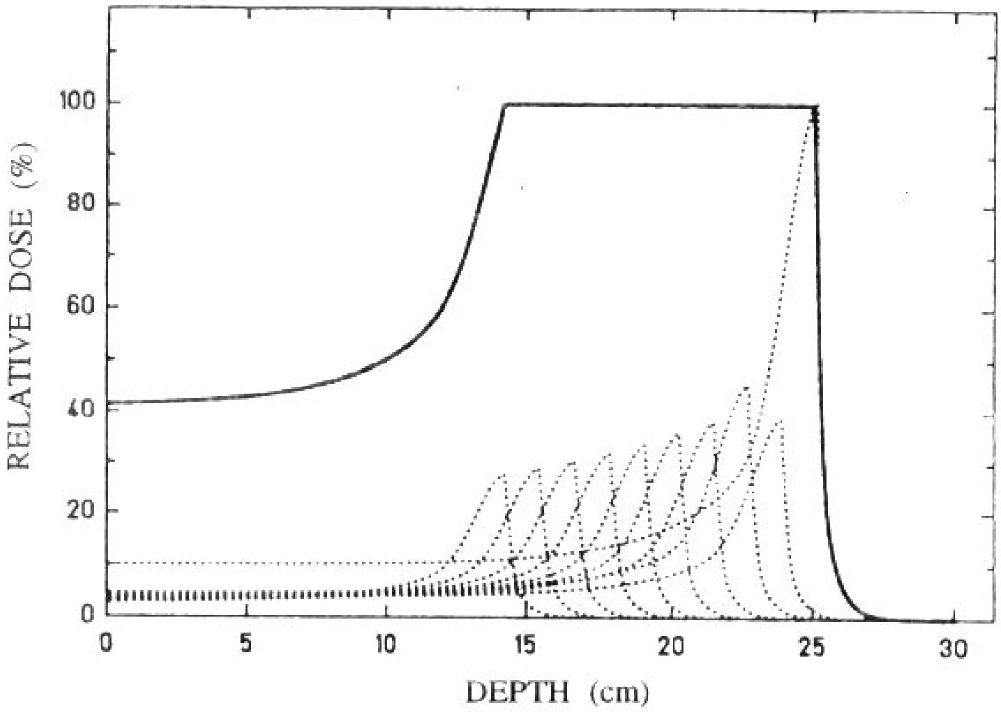

Figura 1.8: SOBP per protoni.[12]

(Figura 1.8).

Esistono due metodi per raggiungere tale risultato: si può interporre tra sorgente e bersaglio uno spessore variabile di materiale assorbitore oppure si modula l'energia del fascio durante l'irradiazione direttamente dalla sorgente.

Le energie dei protoni utilizzati in radioterapia variano tra 60÷70 MeV e 200÷250 MeV, che corrispondono rispettivamente a percorsi di 2.5÷3 *cm* e 25÷30 *cm* nei tessuti.

Osservando ancora la curva dose-profondità per gli ioni (figura 1.9) si nota che la coda al di là del picco è più accentuata rispetto ai protoni; questo è dovuto al fenomeno della *frammentazione*, ovvero alla disgregazione di un nucleo pesante in frammenti più leggeri in seguito ad urti con i costituenti del mezzo. I frammenti, avendo massa inferiore rispetto alla particella primaria, hanno un percorso più lungo e quindi tendono a far aumentare la dose rilasciata oltre il picco.

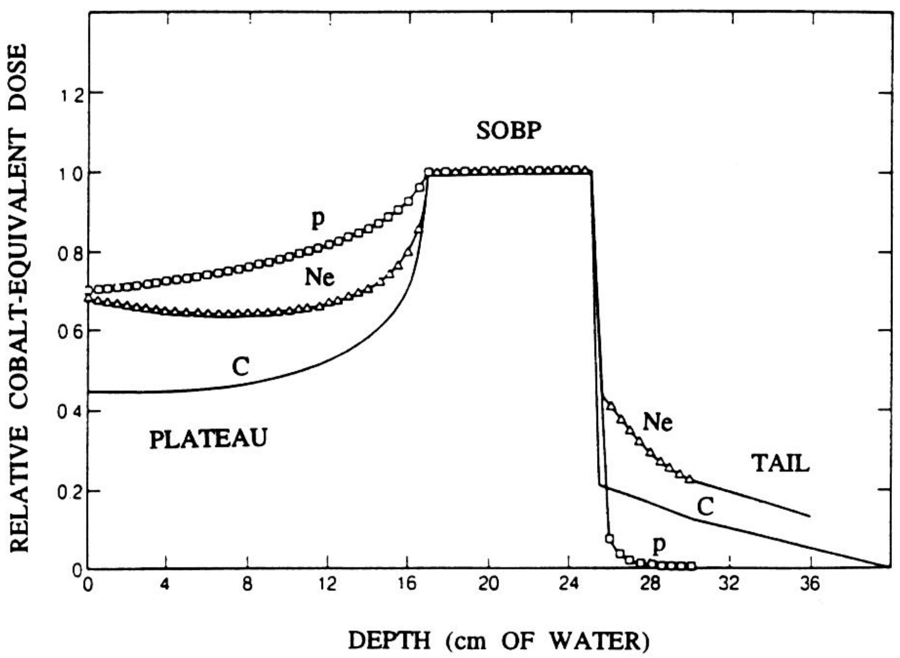

Figura 1.9: SOBP per protoni e ioni.[12]

L'ultima osservazione che vogliamo fare riguarda la possibilità di controllare la distribuzione laterale dei fasci di ioni e protoni, dal momento che le particelle cariche possono essere deviate, e quindi i fasci possono essere deflessi e direzionati, per mezzo di campi magnetici perpendicolari alla direzione di propagazione dei fasci stessi.

L'adroterapia costituisce quindi una tecnica conformazionale di alta precisione e risulta pertanto indispensabile nella terapia di tumori situati in prossimità di organi critici che non devono assolutamente essere irradiati.

1.3 Radiazioni e cancro

In questa sezione verranno trattati gli effetti delle radiazioni ionizzanti sull' organismo umano che, come noto, presenta caratteristiche strutturali molto complesse. Basta ricordare infatti che i vari organi di cui esso risulta composto sono formati dalla combinazione di piú tessuti, ognuno dei quali ha funzioni specifiche proprie. Ogni tessuto é costituito da unitá elementari semplici, le cellule, i cui elementi strutturali sono principalmente l'idrogeno, l'ossigeno, il carbonio e l'azoto.

Su scala molecolare la radiazione che attraversa le cellule viventi ionizza ed eccita gli atomi e le molecole della struttura cellulare, alterando le azioni di forza delle strutture molecolari organiche e dando luogo a frammenti dotati di carica elettrica (ioni e radicali liberi) che sono chimicamente instabili. Le conseguenze piú sfavorevoli si verificano nel nucleo.
L'effetto totale é comunque funzione della dose ricevuta e puó manifestarsi in varie gradazioni di danno, fino alla morte della cellula stessa. I danni meno gravi possono essere riparati sia per intervento della cellula stessa, sia per sostituzione delle cellule danneggiate attraverso mitosi di cellule contigue sane. Se invece il danno ad un organo é grave ed esteso, esso non sará in grado di reintegrarsi.

1.3.1 Radiosensibilitá

Poiché le cellule si differenziano in modo morfofunzionale, é lecito pensare, e cosí é, che il loro comportamento rispetto alle radiazioni sia diverso da un tipo ad un altro. Questa proprietá é nota come *radiosensibilitá* della cellula e fu enunciata per la prima volta da Bergonié e Tribondeau i quali trovarono che la radiosensibilitá é inversamente proporzionale al *grado di differenziazione* e direttamente proporzionale alla *capacitá di riprodursi*. La dose necessaria per produrre un dato

effetto varia inversamente con la sensibilitá relativa di un dato tessuto.
Le cellule che si riproducono piú rapidamente, quelle con piú alta attivitá metabolica e le cellule eutrofiche sono le piú sensibili alle radiazioni. Inoltre le cellule in via di sviluppo possono essere danneggiate piú facilmente di quelle completamente formate. Il midollo osseo, i tessuti linfoidei e gli organi di riproduzione, ad esempio, sono tra i piú radiosensibili, mentre il muscolo e le cellule dell'osso sono i meno radiosensibili.

1.3.2 Effetti delle radiazioni sull'uomo

Gli effetti delle radiazioni sull'uomo vengono denominati *somatici* se si manifestano nell'individuo che é stato esposto ed *ereditari* se colpiscono i suoi discendenti. Gli effetti somatici possono variare in funzione di un certo numero di fattori di cui i piú importanti sono i seguenti:

1) *Tipo di radiazioni*: ad uguali dosi non sempre corrispondono gli stessi effetti biologici in quanto l'efficacia biologica delle radiazioni puó essere modificata da differenze connesse al tipo di radiazioni ed alle condizioni di irradiazione. Per questo nelle protezioni radiobiologiche la grandezza utilizzata per rappresentare la dose assorbita ponderata é l'equivalente di dose.

2) *Dose accumulata*

3) *Intensitá di dose*: gli effetti delle radiazioni ionizzanti dipendono dal modo in cui la dose é stata accumulata e dalla maniera in cui questo accumulo é stato frazionato nel tempo.

Gli effetti somatici si dividono in *immediati* e *tardivi.* Una esposizione *acuta* , che comporti dosi assorbite dell'ordine di alcuni Gy su tutto il corpo é causa di danni somatici precoci, nella forma di sindrome acuta da radiazioni. La morte che segue a tale esposizione é di regola dovuta ad una compromissione grave dei tessuti emopoietici. Per dosi ancora piú elevate la morte puó essere dovuta a danno grave dell'apparato gastro-intestinale od al sistema nervoso centrale.
Al crescere della dose la probabilitá di decesso aumenta e, quando siano superati certi limiti, tutti i casi di esposizione comportano la morte.
Nell'intervallo di possibile sopravvivenza é stato introdotto il concetto di *dose letale media (DL50)*, cioé la dose per la quale il 50% delle persone esposte soccombe. Per l'uomo la miglior stima colloca tale dose intorno ai 3-5 Gy.

I principali effetti tardivi sono costituiti dal danno genetico, dall'induzione di neoplasie, dall'induzione di cataratta, dalla fibrosi tardiva da radiazioni e da alterazioni dei vasi sanguigni.
Il piú importante degli effetti tardivi é rappresentato dalla cancerogenesi da radiazioni; tuttavia esistono molti motivi per cui é difficile valutare l'entitá del rischio.

1.3.3 Induzione del cancro da radiazioni

Le radiazioni sono in grado di indurre la comparsa di tumori in quasi tutti i tessuti dell'organismo sebbene la loro predisposizione alle neoplasie radioindotte differisca notevolmente.

I tumori nella maggior parte dei casi compaiono nei tessuti che sono stati direttamente esposti alle radiazioni, ma vi sono alcuni casi per cui l'induzione cancerosa sembra dovuta ad un processo indiretto.
A dispetto della nostra fondamentale ignoranza, non mancano teorie sul come le radiazioni inducano il cancro. La maggior parte delle teorie richiama l'attenzione sul fatto che l'alterazione neoplastica della cellula normale mentre da un lato implica la sua incapacità ad integrarsi con le cellule vicine, contemporaneamente presuppone che non vi siano interferenze con la capacità proliferativa che è abitualmente aumentata.

Le teorie che, in tema di carcenogenesi radioindotta, hanno ricevuto le maggiori conferme sono quella della mutazione somatica e quella virale.
La teoria della mutazione somatica prospetta l'ipotesi che il DNA di una cellula possa essere alterato o mutato in modo tale da modificare l'informazione in esso contenuta. Se una cellula con questi difetti è capace di dividersi indipendentemente dal meccanismo di controllo dell'organismo essa è per definizione una cellula cancerosa.

La teoria della mutazione somatica rappresenta attualmente il meccanismo più accettato per spiegare l'induzione del cancro. Le radiazioni danneggiano il DNA in vari modi ed è possibile che le mutazioni del DNA nelle cellule somatiche siano la causa del cancro.

E' noto che molti virus sono associati all'induzione di cancerogenesi e ad una maggiore incidenza del cancro; è stato affermato che le radiazioni possono stimolare un virus cancerogeno silente. Alternativamente è noto che le radiazioni bloccano la risposta immunitaria, e ciò può lasciare un animale esposto all'attacco da parte di un virus cancerogeno.

Sia la teoria delle mutazioni somatiche, sia quella virale implicano alterazioni intracellulari, ma nè l'una nè l'altra escludono la possibilità che il danno indotto all'esterno della cellula possa provocare il cancro.

1.3.4 Aspetti fondamentali della curva dose-effetto per l'induzione del cancro

Le curve di induzione del cancro, sia nell'uomo sia negli animali da esperimento, tendono ad avere un andamento di tipo parabolico (vedi figura 1.10) con un termine correttivo che tiene conto del fatto che l'inattivazione cellulare è esponenziale con la dose:

$$I = (c + aD + bD^2)e^{-(\alpha D + \beta D^2)} \tag{1.1}$$

Le curve di induzione umane presentano un'ampia varietà di conformazioni e tali curve hanno intervalli di sicurezza piuttosto ampi.

La figura 1.11 illustra un aspetto importante, l'influenza che la qualità delle radiazioni esercita sulla curva della frequenza del cancro. Le radiazioni ad elevato LET sono più efficaci di quelle a basso LET, ed in rapporto alla conformazione delle curve i valori di RBE aumentano in modo più rapido alle basse dosi.

1.3.5 Dati desunti nell'uomo

Il cancro radioindotto è stato studiato sin dal 1902, quando venne descritto un carcinoma cutaneo sulle mani di un lavoratore esposto a radiazioni.

Non vi possono essere naturalmente nell'uomo esperimenti sull'induzione dei tumori comparabili con quelli effettuati sugli animali; ciononostante, le osservazioni su persone deliberatamente o accidentalmente esposte alle radiazioni hanno dimostrato che dosi di radiazioni troppo esigue per causare alterazioni macroscopiche dei tessuti comportano un aumento del rischio di tumore.

A valutazione del rischio si collegano molti problemi:

1) il periodo di latenza tra l'esposizione e la comparsa di un tumore può essere di decenni, il che impone lunghi periodi di controllo;

2) la determinazione della dose è spesso imprecisa;

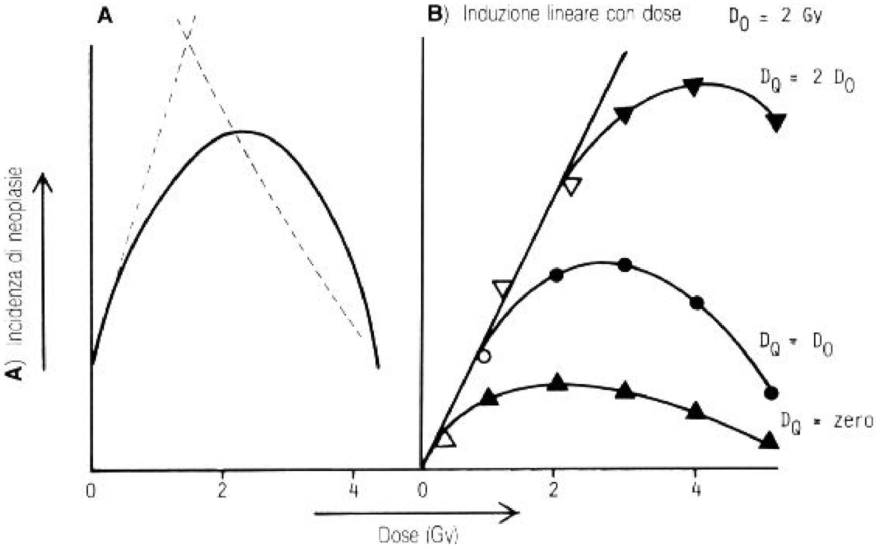

Figura 1.10: A-Incidenza del cancro osservata come funzione della concomitanza tra induzione e sterilizzazione cellulare. B-Rappresentazione della modalitá con cui la forma della risposta alla morte cellulare modifica l'andamento osservato del cancro. L'induzione é linearmente proporzionale alla dose. I simboli chiari sono i punti non interessati dalla morte cellulare ed i simboli scuri sono i punti in cui l'andamento osservato é ridotto in proporzione alla sterilizzazione cellulare. DQ rappresenta la dose letale. [19]

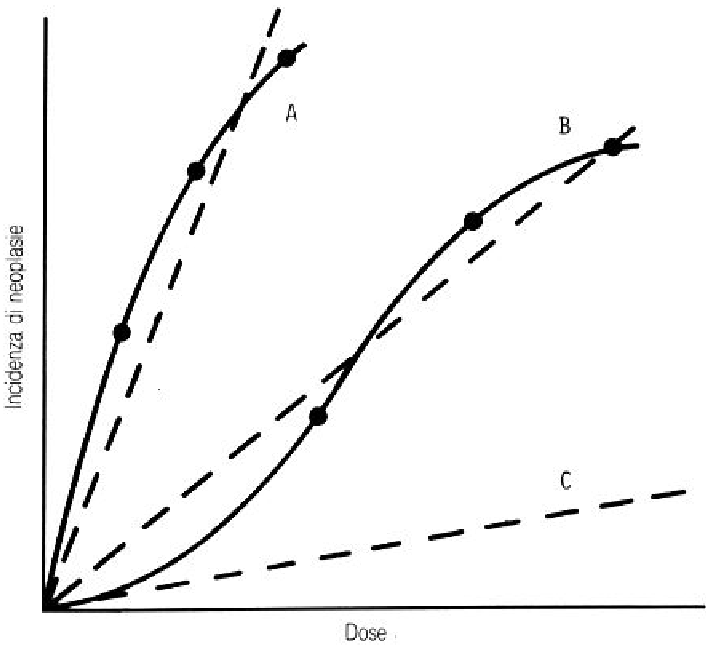

Figura 1.11: Curve diagrammate dell' incidenza di neoplasie in confronto alla dose dopo un LET elevato (curva A) e dopo un LET ridotto (curva B). La curva C mostra l'efficacia probabilmente ridotta delle radiazioni a bassa intensitá e basso LET. [19]

Armi Nucleari	Hiroshima e Nagasaki, fallout
Radioterapia medica	Spondilitici
Diagnostica Medica	Radioscopia Pelvimetria Thorotrast
Esposizioni professionali	Radiologi Addetti all'industria nucleare Verniciatori di quadranti di orologi Minatori dell'uranio
Ambiente naturale	Aree di elevato fondo naturale

Tabella 1.1: Popolazioni che possono essere utilizzate per la determinazione del rischio cancerogeno.[19]

3) i livelli di dose possono non essere adatti alla valutazione del rischio;

4) quali popolazioni di controllo devono essere confrontate alla popolazione esposta?

5) infine esistono problemi statistici legati alla necessità di osservare estese popolazioni per lunghi periodi di tempo, ai fini di evidenziare i piccoli aumenti nella frequenza delle neoplasie.

1.4 Diagnosi e terapia

Per quanto riguarda le forme tumorali, l'argomento *terapia* é piuttosto vasto e complesso. Si é giá parlato delle difficoltá che si incontrano nel chiarire il quadro eziologico e patologico della grandissima maggioranza delle malattie neoplastiche, difficoltá che non possono non interferire sulla scoperta e sulla messa in opera di idonei mezzi terapeutici. Se di una qualsiasi forma morbosa non si conosce l'origine né il meccanismo con cui riesce ad attecchire sull'organismo umano, é chiaro che non si potranno trovare rimedi terapeutici adatti a bloccarla tempestivamente. Questo é proprio ció che si verifica per i tumori.

Per quel che riguarda la terapia chirurgica o la terapia radiante, c'é da mettere in evidenza come essa sia efficace esclusivamente nel caso che sia intrapresa il piú precocemente possibile. Infatti, se un tumore ha dato luogo a metastasi in organi

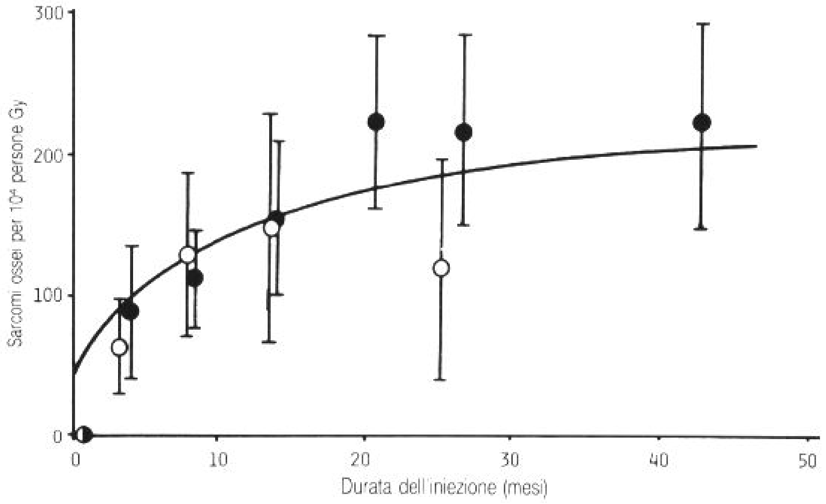

Figura 1.12: Dati dose-risposta per il rischio di osteosarcoma in rapporto a dosi protratte di Radio-224 in bambini (•) ed in adulti (○). [19]

o tessuti lontani dalla sua primitiva localizzazione, l'asportazione chirurgica della massa neoplastica non impedisce la successiva proliferazione delle varie cellule neoplastiche metastatizzate ed il ripresentarsi, a breve o lunga scadenza, della malattia.

É chiaro dunque che il problema della terapia dei tumori, oltre ad avere strette correlazioni con quello della ricerca di laboratorio per quel che riguarda l'eziologia e la patogenesi ancora da chiarire, si sovrappone anche a quello della diagnosi precoce la quale, per il momento, rappresenta forse l'unico mezzo valido per combattere le neoplasie maligne.

1.5 La situazione attuale

Il motivo per cui negli ultimi 20 anni si è notevolmente sviluppata la ricerca di nuove terapie atte a sconfiggere le neoplasie risiede nel fatto che l'incidenza dei tumori in Italia, nell'Europa e nel mondo è notevolmente aumentata. L'obiettivo dei progetti italiani ed internazionali è ovvviamente una riduzione del numero dei decessi o per lo meno un allungamento della vita dei pazienti. In figura (1.13), ripresa dall'Allegato A del rapporto "Verso una coordinazione della ricerca sul cancro in Europa", si possono osservare i dati attuali per quanto riguarda la cura dei tumori.

La figura(1.13) riassume gli obiettivi del programma, l'incidenza attuale del cancro in Europa e le strategie scelte. Attualmente in Europa il 45% di tutti i pazienti vengono *guariti*: con questo termine si intende che i pazienti hanno un periodo di sopravvivenza asintomatico superiore a 5 anni. Si può anche vedere che il 90% dei pazienti guariti, lo sono grazie al *controllo loco-regionale* del tumore primario. Tra i vari trattamenti del cancro, e cioè

1)la rimozione chirurgica della massa tumorale,

2)la radioterapia,

3)la chemioterapia,

4)la immunoterapia,

i primi due sono di cruciale importanza.

La radioterapia viene impiegata quasi nella metà dei trattamenti curativi di tipo loco-regionale.

Le strategie di attacco indicate dal *Cancer Reasearch Working Party* sono:

1)Rivelazione precoce e diagnosi approfondita, basata su uno screening ad ampio spettro e sull'educazione sanitaria, con lo scopo di ridurre il numero di diagnosi tardive;

2)miglioramento dei trattamenti locali, per evitare cure poco efficaci, per trattare tumori di difficile localizzazione e tumori che sono radioresistenti alla radioterapia convenzionale;

3)miglioramento dei trattamenti sistematici per le metastasi che, abbinati ai trattamenti locali, sono in grado di ridurre significativamente la massa tumorale.

Concentriamoci ora sulla radioterapia ed analizziamo uno dei grandi passi avanti che sono stati fatti, ovvero lo sviluppo di nuovi trattamenti locali che permettono di conformare la dose.

É curioso il fatto che, sebbene le radiazioni provochino il cancro, esse vengano

L'EUROPA CONTRO IL CANCRO

OBIETTIVO: Ridurre il numero di decessi (corretto per l'età) di un 15% per l'anno 2000 (confrontato alla tendenza) e di un 25% per l'anno 2010.

PROBLEMA: La tendenza suggerirebbe altrimenti un incremento da 750'000 decessi all'anno nel 1985 a 1'000'000 di decessi all'anno nel 2000.

APPROCCIO PER DIMINUIRE IL NUMERO DI DECESSI

A: PREVENZIONE: Codice Europeo Contro il Cancro
B: TRATTAMENTO: Situazione attuale:

	Al momento della diagnosi: Tumore primario	Tumore metastatizzato	
Trattamenti utilizzati :			
– solo chirurgia	22%		
– solo radioterapia	12%		
– le due abbinate	6%		
– tutti gli altri trattamenti e combinazioni inclusa la chemioterapia		5%	
Pazienti curabili oggi	40%	5%	45%
Tre approcci strategici (Vedere anche la tabella sottostante)	↑ II	↖ I ↑ II	
Nessuna cura possibile	18%	37%	55%

STRATEGIA:

	PROBLEMA	RIMEDIO
I	Diagnosi tardive	Screening
II	a) Trattamenti inadeguati b) Tumori in localizzazioni difficili	Controllo di qualità – radioterapia conformazionale ⇒ Miglioramento – protoni ⇒ del trattamento – ioni leggeri ⇒ locale – BNCT
	c) Tumori attualmente radioresistenti	Ioni leggeri e BNCT
III	Trattamenti convenzionali non efficaci	Miglioramento dei trattamenti locali combinato con il miglioramento dei trattamenti sistemici

Figura 1.13: Situazione nel 1995 e strategie. [12]

impiegate per curarlo.
Lo sviluppo della radioterapia dei tumori é stato promosso empiricamente, cioé dalla pratica e dall'esperienza, piuttosto che dall'applicazione di principi scientifici. Ció é accaduto semplicemente perché ancora oggi non esiste un insieme di norme scientifiche che permettano di ottenere la distruzione preferenziale della massa tumorale piuttosto che quella normale. Uno degli scopi pratici della radiobiologia é quello di fornire dati scientifici che il terapista possa usare al fine di ottenere i migliori risultati sui pazienti cancerosi.
In base alle nostre poche conoscenze puó sembrare semplice curare un tumore. Si sa che le radiazioni uccidono le cellule ed arrestano la divisione cellulare. L'inibizione dell'attivitá proliferativa di un tumore é equivalente alla sua guarigione. I tumori sono letali perché crescendo possono comprimere od ostruire per esempio il tratto urinario ed intestinale, vasi sanguigni vitali, nervi od altri tessuti. Sono cause frequenti di morte anche le infezioni e le emorragie.

Un tumore che si mantiene circoscritto nell'organismo puó essere innocuo anche quando continua a proliferare. Tali tumori benigni differiscono nettamente da quelli maligni, i quali sono dannosi perché non soltanto proliferano, ma anche perché si diffondono e metastatizzano in tutto il corpo. É spesso questa disseminazione sistematica del cancro che ne rende difficile l'eradicazione.
Si potrebbe pensare che per curare un focolaio neoplastico sia sufficiente somministrare una dose di entitá tale da essere in grado di uccidere le cellule in base ai dati che si hanno delle curve di sopravvivenza delle cellule di un mammifero. Benché sia vero in teoria é altrettanto vero, sfortunatamente, che é necessario qualcosa di piú delle curve di sopravvivenza cellulare, che presenta limitato valore clinico,per curare i tumori.
Per essere sicuri che l'intero tumore sia compreso nel campo del fascio di irradiazione, é necessario che i tessuti normali che stanno nella zona circostante il tumore ricevano una certa dose di radiazione. Benché sia possibile ottenere che la maggior parte della dose venga assorbita dal tumore stesso, anche i tessuti normali nel *volume trattato* raramente sono risparmiati.
Poiché le radiazioni danneggiano le cellule normali e quelle neoplastiche con la medesima facilitá, anzi spesso determianno danni maggiori alle cellule sane in quanto spesso quelle neoplastiche sono radioresistenti, il problema é di rendere minimo il danno ai tessuti normali, pur ottenendo il massimo effetto sul tumore. Da molti anni si é imparato che, se vengono erogate piccole dosi di radiazioni

ad intervalli giornalieri, tale tecnica é denominata frazionamento, si provoca un minor danno ai tessuti normali; questi infatti sembrano essere in grado di recuperare meglio tra le frazioni giornaliere di quanto non avvenga per il tumore. I vantaggi terapeutici del frazionamento dipendono da un certo numero di fattori che cercheremo di analizzare senza peró addentrarci troppo.
Un ciclo standard di radioterapia viene effettuato mediante frazioni giornaliere di 2Gy, 5 giorni la settimana, per 4-6 settimane.
Le dosi di tolleranza, che esprimono un giudizio clinico e di solito indicano la dose che puó provocare non piú del 5% circa di conseguenze gravi, variano da 5 Gy per l'ovaio ed il midollo osseo a circa 200 Gy per le vie biliari.
Abbiamo detto che la suddivisione della dose in piccole frazioni, separate da intervalli di tempo, permette il recupero cellulare ed é quindi una misura inefficace per uccidere le cellule in confronto a dosi singole elevate. La figura 1.14 illustra questa ridotta efficienza delle dosi multiple in confronto a quelle uniche.

Per spiegar come agisce la radioterapia vengono spesso invocati le cosiddette 5 R della radiobiologia:

a) *Radiosensibilitá*

b) *Ricupero*

c) *Riossigenazione*

d) *Ripopolazione*

e) *Ridistribuzione delle cellule nel ciclo cellulare.*

Accanto a questi fattori vi sono fattori fisici come l'intensitá della dose, il LET delle radiazioni, la distribuzione della dose ed i fattori dose-tempo.
Non vi sono differenze rilevanti tra la radiosensibilitá per l'uccisione di tessuti sani e tumorali. Le lievi differenze a volte apparenti sono insufficienti a spiegare l'efficacia della radioterapia.
Analogamente sono poche le differenze tra la velocitá di riparazione dei tessuti sani e tumorali. É tuttavia possibile che, siccome molti tumori sono ipossici (vedi glossario) od anche temporaneamente anossici (vedi glossario) e poiché i meccanismi di recupero sono dipendenti dall'ossigeno, il danno accumulato nei tessuti