

LNF-75/61(R)

16 Dicembre 1975

R. Bacchi, F. Balestra, E. Bollini, L. Busso, S. Faini, R. Garfagnini, C. Guaraldo, G. Piragino, E. Polli, R. Scrimaglio e A. Zanini: RADIOTERAPIA CON FASCI DI PARTICELLE E POSSIBILITA' OFFERTE DALL'USO DI UN FASCIO DI PIONI. -

R. Bacchi, F. Balestra^(x), E. Bollini^(x), L. Busso^(x), S. Faini, R. Garfagnini^(x), C. Guaraldo, G. Piragino^(x), E. Polli, R. Scrimaglio, A. Zanini^(x):
RADIOTERAPIA CON FASCI DI PARTICELLE E POSSIBILITA' OFFERTE
DALL'USO DI UN FASCIO DI PIONI. -

1. - INTRODUZIONE. -

Attualmente le irradiazioni e gli interventi chirurgici rappresentano, combinati o separati, importanti metodi di trattamento dei malati di tumori. Tuttavia una parte rilevante dei pazienti sottoposti a trattamento terapeutico non può venire guarita del tutto. Nella maggior parte dei casi ciò deriva dal fatto che le metastasi non vengono individuate tempestivamente, o esse sono già troppo estese, oppure gli attuali processi di radioterapia si rivelano insufficienti. Ogni miglioramento dei metodi di radioterapia è quindi di grande utilità. Per esempio, l'Italia ha circa 1.300.000 portatori ed oltre 120.000 persone l'anno muoiono per questa malattia. Si stima che con metodi migliorati di radioterapia potrebbero essere salvati probabilmente circa il 20% dei pazienti all'anno.

Finora in radioterapia vengono impiegati essenzialmente raggi gamma ed elettroni. Purtroppo, in entrambi i casi, non viene solo distrutto il tumore, ma anche il tessuto sano circostante viene danneggiato in modo relativamente grave. Per questo motivo, già nel 1946, Wilson⁽¹⁾ propose di introdurre nella radioterapia l'uso di particelle cariche più pesanti, in particolare protoni. L'idea di utilizzare per questo scopo mesoni π , carichi negativamente, risale ad una relazione di Fowler e Perkins⁽²⁾ del 1961.

Negli ultimi anni sono stati compiuti tentativi sempre più estesi di utilizzare clinicamente fasci di particelle cariche pesanti, vale a dire protoni, deutoni, particelle alfa, come pure diversi tipi di ioni carichi⁽³⁾. Sono inoltre già previsti esperimenti⁽⁴⁺⁷⁾ con mesoni π^- .

Per poter penetrare a sufficiente profondità nel corpo umano e poter attaccare il tessuto tumorale, le particelle impiegate devono possedere

(x) - Istituto di Fisica dell'Università di Torino, Torino, (Italy).

2.

un'energia relativamente elevata, vale a dire compresa tra alcune decine ed alcune centinaia di MeV. Il rapido sviluppo della tecnica di accelerazione delle particelle ad energie di tale valore, ha portato negli ultimi tempi ad un nuovo indirizzo della radiologia medica: l'impiego clinico di particelle cariche pesanti. In medicina si impiegano metodi di radiazione per lo più per agire su cellule di tumori di tipo maligno. Si presentano anche possibilità per la cosiddetta chirurgia senza sangue, vale a dire per distruggere parti di un organo o di un tessuto nei casi in cui si vuole evitare l'intervento chirurgico, come nel caso di operazioni all'interno della scatola cranica. In questo modo, accanto alla terapia di radiazioni contro i tumori, si sviluppa la radio-neurochirurgia.

Nel trattamento di tumori maligni, una delle difficoltà principali consiste nel fatto che le cellule cancerose si moltiplicano rapidamente e quindi tendono a costituire focolai secondari (metastasi) in diversi organi. Inoltre non è ancora conosciuto alcun metodo per agire in modo radicale sulle sole cellule cancerose, ossia senza danneggiare contemporaneamente il tessuto sano vicino. Ancor oggi la medicina moderna è inerme di fronte a numerosi tumori maligni, che producono numerose metastasi. Se clinicamente non risultano metastasi, l'intervento chirurgico è il mezzo più radicale. Solo per alcune ben precise posizioni e forme di tumori esistono buone prospettive di guarire i pazienti unicamente tramite una terapia di radiazioni.

Per alcuni pazienti la radioterapia rappresenta solo un mezzo per alleviare il dolore. Non è sempre possibile salvare i malati. In ogni caso essa prolunga la loro vita, allevia le loro sofferenze. In casi del genere si riesce ad arginare il tumore come pure a diminuire la tumefazione intorno ad esso, con il che diminuisce nell'ammalato la consapevolezza della malattia (fatto di per sé già assai importante) mentre migliora la attività funzionale dell'organo colpito.

Lo scopo principale della radioterapia consiste, in generale, nel danneggiare le cellule cancerose a tal punto che il tumore non si possa espandere ulteriormente. Per questo fatto bisogna prestare molta attenzione a non danneggiare che minimamente il circostante tessuto sano. Purtroppo ciò non è facile da conseguire. La dose di radiazione che viene inviata nel focolaio della malattia è in pratica sempre limitata dalle reazioni della pelle nella zona irradiata, dalle reazioni generali dell'organismo (per es. la modificazione della composizione del sangue) e dalla necessità di risparmiare gli organi circostanti. Con i moderni metodi di irraggiamento non si riesce ad impiegare dosi elevate, in particolare quando il tumore si trova nelle vicinanze di altri organi, i quali non possono essere sottoposti ad eccessive radiazioni. Essenzialmente il successo della radioterapia dipende dalla precisione con cui può venire localizzata la dose. Come descritto in seguito con particelle cariche pesanti possono essere trattate zone (campi) meglio delimitati nello spazio che non nel caso di raggi gamma, elettroni, oppure raggi Roentgen.

2. - AZIONE BIOLOGICA DELLA RADIAZIONE. -

L'azione biologica della radiazione consiste nella ionizzazione che si origina nel tessuto. L'unità di misura della dose di energia è il Joule/kilogrammo (J/kg); altra unità è il rad: 1 rad è la dose per la quale in ogni grammo di sostanza vengono assorbiti 100 erg. Per impedire l'attività vitale delle cellule sono necessarie dosi da 20 e 30 krad. A seconda di come varia il tessuto, già per dosi sostanzialmente più piccole, si possono generare giacche inguaribili. Un irraggiamento generale del corpo superiore a 15 rad è già da considerarsi inammissibile. Irradiando tutto il corpo con circa 700 rad, dopo due o tre settimane, sopraggiungerebbe la morte in conseguenza, per esempio, dei danni inferti agli organi emopoietici (midollo). Dosi maggiori di mille rad sarebbero mortali nel giro di pochi giorni, soprattutto perché il cervello ed i tessuti enterici verrebbero danneggiati troppo gravemente. I danni da radiazione alle cellule si possono manifestare in maniera diversa. Per lo più le cellule in conseguenza della distruzione del meccanismo di ereditarietà (aberrazione dei cromosomi), perdono la loro capacità di suddividersi in maniera normale. Spesso questo effetto non si manifesta subito, le cellule sottoposte a radiazione si possono eventualmente suddividere ancora una volta, ma le successive generazioni sicuramente non più. Con dosi elevate di radiazioni i processi vitali delle cellule vengono distrutti ed il tessuto comincia a decedere (necrosi).

L'intensità di radiazione espressa in rad è una grandezza fisica e non una dose biologica. L'azione biologica dipende non solo dall'intensità della ionizzazione, ma anche dalla sua distribuzione. Un fascio di ioni collimato agisce sul tessuto più intensamente di fasci non collimati con lo stesso numero di ioni.

L'energia che la radiazione perde nel tessuto è proporzionale al numero di ioni e l'intensità del fascio è proporzionale alla quantità di energia che le particelle perdono per l'unità di percorso (valore in LET, LET = trasferimento di energia lineare). I raggi Roentgen da 220 kV raggiungono un LET di $3 \text{ keV}/\mu\text{m}$; i protoni da 130 MeV di $0,6 \text{ keV}/\mu\text{m}$; i nuclei da reazioni prodotte da neutroni di fissione di $(30 \div 50) \text{ keV}/\mu\text{m}$.

Della differente azione biologica delle particelle, con medesima dose fisica, si tiene conto mediante il coefficiente di efficienza biologica relativa (RBE). A differenza della dose fisica (ovvero LET), il coefficiente RBE non costituisce una grandezza di significato univoco. Molte volte dipende da come esso è stato determinato praticamente (per es. in base alla vitalità delle cellule, all'aberrazione cromosomica, oppure alla morte di animali da laboratorio). Ultimamente invece dell'RBE è stata introdotta una nuova grandezza, il fattore di qualità; il quale viene scelto come uno dei valori di RBE ottenuti sperimentalmente (per lo più il più sfavorevole). I valori utilizzati sono indicati nella Tabella I.

TABELLA I
Dipendenza del fattore di qualità dal LET

LET (keV/ μ m)	Fattore di qualità
3.5 oppure meno	1
3.7 - 7	1 - 2
7 - 23	2 - 5
23 - 53	5 - 10
53 - 175	10 - 20

La dose biologica viene indicata in rem ed è uguale al prodotto della dose fisica per il fattore di qualità. Da ciò consegue che la differenza tra la dose fisica e quella biologica è piccola per irradiazioni con raggi Roentgen, raggi gamma, elettroni veloci e protoni. Questa differenza diventa notevole se si usano neutroni, ioni e mesoni π^- .

L'azione biologica della radiazione non dipende soltanto dalla dose stessa ma anche dal regime di irradiazione. Se tra più trattamenti passa un tempo sufficiente (all'incirca alcuni giorni) il tessuto si può rigenerare e la lesione da irradiazioni è minore. La capacità di rigenerazione è dipendente dal tipo di tessuto irradiato. I muscoli e la pelle guariscono velocemente, mentre per esempio il tessuto nervoso non riesce a guarire nel medesimo tempo.

Il trattamento mediante radiazione dei tumori maligni avviene di solito a piccole dosi (da 200 a 500 rad) per un tempo prolungato. Questo metodo di trattamento evita una lesione della pelle e provoca al tessuto sano un danno minimo. Si deve infine menzionare il cosiddetto "effetto dell'ossigeno": sperimentalmente si è notato che i danni subiti dal tessuto sono sostanzialmente minori se si opera con basse concentrazioni di ossigeno (anossia) nella zona irradiata. Si suppone che, per la carenza di ossigeno, esista una maggiore probabilità di ricombinazione degli ioni, i quali in parte vanno perduti, e di conseguenza non possono più recare danni alle cellule. A causa di questo effetto le parti centrali del tessuto canceroso, povere di ossigeno, sono più resistenti delle zone esterne e del circostante tessuto sano.

L'effetto dell'ossigeno relativo OER (rapporto tra effetto biologico per cellule normali e per cellule povere di ossigeno) dipende dalla cessione di energia per unità di lunghezza (LET) e l'andamento è rappresentato in Fig. 1. In questa figura, la dipendenza dei valori di RBE ed OER da LET è data per particelle alfa e la vitalità (in percentuale) si riferisce a culture di cellule di tessuto renale umano⁽⁸⁾. Si può vedere per LET bassi (fino a circa 10 keV/ μ m) l'RBE e l'OER rimangono circa costanti. Tra 100 e 120 keV/ μ m l'RBE raggiunge un valore massimo mentre l'effetto dell'ossigeno diviene trascurabile. Dunque, irradiando con LET elevati, si può evitare l'effetto dell'ossigeno. Per ottenere quest'ultimo risultato sarebbero adatte le seguenti radiazioni:

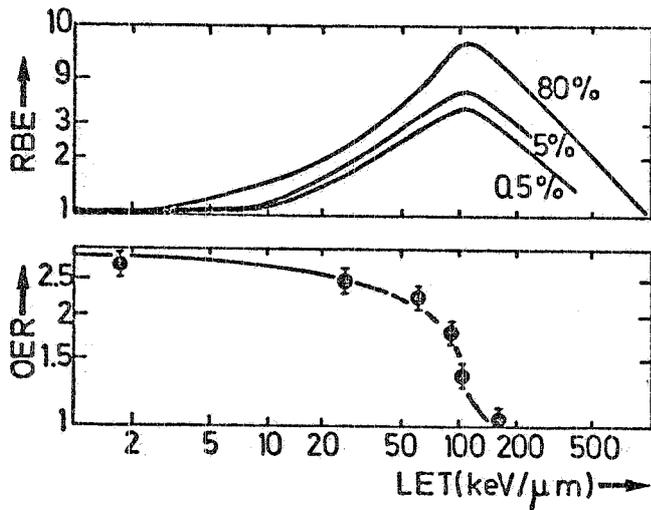


FIG. 1 - Dipendenza dell'RBE e dell'OER in funzione dell'LET; risultati di Barendsen et al. (8) per la vitalità delle cellule renali umane (in percentuale).

- ioni di atomi pesanti, i quali perdono relativamente molta energia sul tessuto;
- neutroni con una energia dell'ordine di grandezza di 10 MeV, i quali producono nuclei di rinculo che compiono brevi percorsi;
- mesoni π^- , i quali al termine del percorso producono una reazione nucleare per cui dal nucleo sono emessi frammenti molto ionizzanti.

Una ulteriore possibilità di ridurre l'effetto dell'ossigeno, mentre il tumore viene irraggiato, consiste nell'agire sul tessuto sano con opportuni medicinali, allo scopo di abbassare la concentrazione dell'ossigeno oppure, al contrario, somministrare ossigeno all'organismo (il paziente viene in trodotto in una speciale camera pressurizzata) affinché la concentrazione dell'ossigeno divenga elevata nella parte centrale del tumore.

3. - DISTRIBUZIONE DELLA DOSE IN PROFONDITA' . -

In Fig. 2 sono rappresentate le distribuzioni delle dosi nel tessuto nella direzione dell'irradiazione, per i tipi di radiazioni comunemente usati in radioterapia e per i neutroni. Con raggi Roentgen (220 kV) si ha una cattiva distribuzione della dose, dato che l'assorbimento viene rappresentato da una funzione esponenziale decrescente e la dose, che arriva alle parti del tessuto vicino alla superficie del corpo, è sostanzialmente maggiore che non nel focolaio del tumore che si trova a maggiore profondità. Sostanzialmente migliore è la distribuzione della dose da una sorgente di cobalto. Ancora più

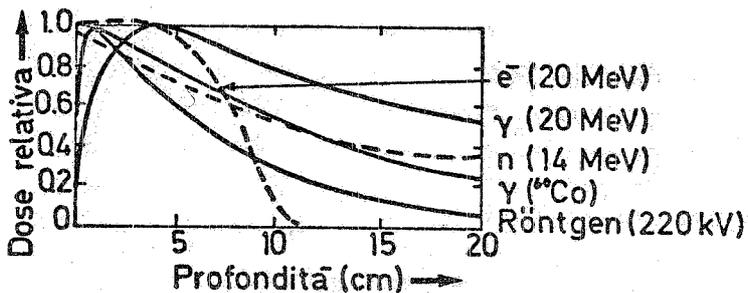


FIG. 2 - Distribuzione della dose in profondità per raggi Roentgen, γ , elettroni e neutroni (plexiglas).

convenienti sono gli elettroni (da betatroni con fascio estratto) ed i raggi γ di bremsstrahlung con elevata energia (betatroni ed elettrosincrotroni). Nell'ultimo caso si sviluppa gradualmente all'interno del corpo del paziente una successione di elettroni-fotoni, col che la pelle risulta meno danneggiata. La distribuzione dell'assorbimento per i neutroni da 14 MeV ha un carattere esponenziale decrescente e la distribuzione della dose è molto simile a quella per quanti gamma provenienti da una sorgente di cobalto.

Tutte le distribuzioni indicate mostrano un inconveniente: la dose, che il tessuto al di sopra ed al di sotto del tumore riceve, si differenzia assai poco dalla dose che riceve il tumore stesso, o addirittura è superiore a quest'ultima. Un importante metodo per ovviare a questo inconveniente consiste nell'irradiare il focolaio da diverse direzioni. Si impiega questo metodo sia per irradiazioni con protoni che con raggi gamma. In questo modo si possono evitare reazioni locali, tuttavia la dose integrale che il paziente riceve non è per questo minore. Inoltre vi sono influssi diretti sul sangue, cosicché la intensità della dose, che può venire portata sul focolaio, deve essere limitata al giusto valore.

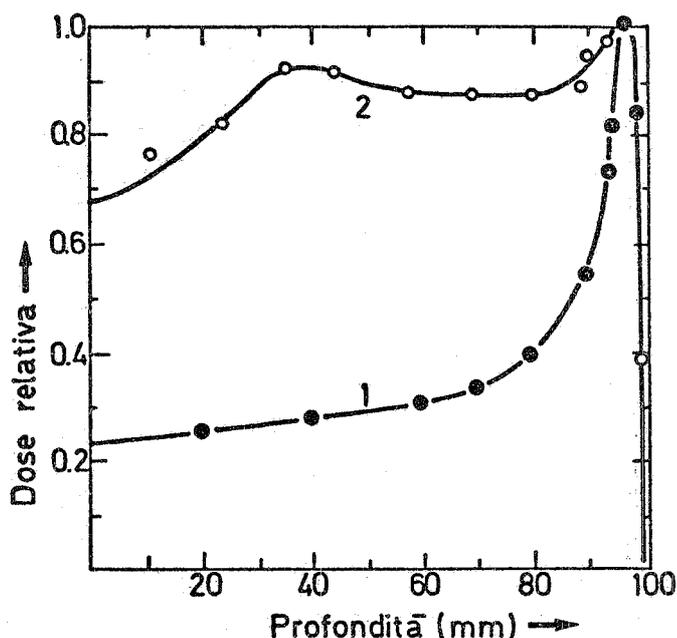


FIG. 3 - Distribuzione della dose in profondità per irradiazioni con protoni (plexiglas). Curva 1: protoni di 130 MeV. Curva 2: gli stessi protoni dopo il passaggio attraverso un filtro.

In Fig. 3 è indicata la distribuzione della dose per irraggiamento mediante protoni.⁽²⁴⁾ I protoni monoenergetici (curva 1) hanno un percorso definito, al termine del quale tutte le particelle giungono a riposo. Il tessuto che si trova a profondità maggiore non viene praticamente danneggiato. Questo apre la possibilità di lavorare in immediata vicinanza di organi importanti che, possibilmente, non devono essere irraggiati. Al termine del percorso dei protoni la curva di dose presenta un massimo nettamente pronunciato (picco di Bragg); la cui altezza supera di parecchie volte l'altezza della curva dell'inizio. La dose, al termine del processo di irradiazione, è sensibilmente più elevata della dose che può sopportare la pelle, e la dose totale che viene trasmessa all'organismo è parecchie volte inferiore a quel

la per raggi gamma ed elettroni.

Purtroppo si possono impiegare molto raramente fasci di protoni monoenergetici, poiché il focolaio che si vuole irradiare oltrepassa sensibilmente la larghezza del picco di Bragg. Per aumentare la larghezza del massimo della dose, si deve irradiare con un fascio di particelle non monocromatico, vale a dire con uno spettro energetico scelto in maniera speciale. In questo modo si sovrappongono diversi picchi di Bragg, con le posizioni dei massimi a diversa profondità. Tutte queste curve, ossia le intensità di radiazione, si sovrappongono naturalmente anche nella zona prima del focolaio, per cui la dose sulla superficie del corpo aumenta sensibilmente. Un esempio per una tale distribuzione è indicato nella Fig. 3 (curva 2).

Per "demonocromatizzare" il raggio di protoni, si utilizzano filtri consistenti di una serie di strati di differente spessore. La Fig. 4 mostra lo schema di due filtri di questo genere. Lo spessore ed il profilo del filtro vengono scelti a seconda della estensione della parte del corpo da irradiare. La distribuzione desiderata della dose si può anche ottenere se, mediante l'aiuto di un opportuno sistema ottico, si genera un fascio di particelle cariche con una ben precisa distribuzione di impulsi.

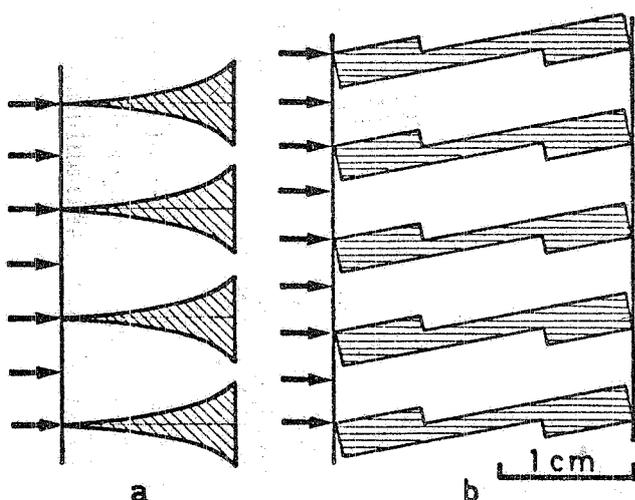


FIG. 4 - Filtri: a) per il fascio di protoni di Uppsala, b) Per il fascio di protoni dell'ITEF di Mosca.

4. - IL CAMPO DI IRRADIAZIONE. -

I campi di irradiazione vengono rappresentati mediante curve di egual dose (isodose). Le isodose congiungono punti di eguale dose assorbita. In Fig. 5a è rappresentato il campo di irradiazione che risulta dall'irraggiamento con raggi gamma da ^{60}Co (parte sinistra della figura) e con raggi Roentgen (parte destra della figura) attraverso un collimatore con apertura circolare. I numeri indicati sono valori relativi di dosaggio in percento. La curva isodose del 100% si trova in prossimità della superficie del corpo. Con l'aumentare della profondità la dose diminuisce, nel focolaio è sostanzialmente minore che alla superficie ed il tessuto che si trova al di sotto del tumore viene danneggiato quasi in egual misura che il tumore stesso.

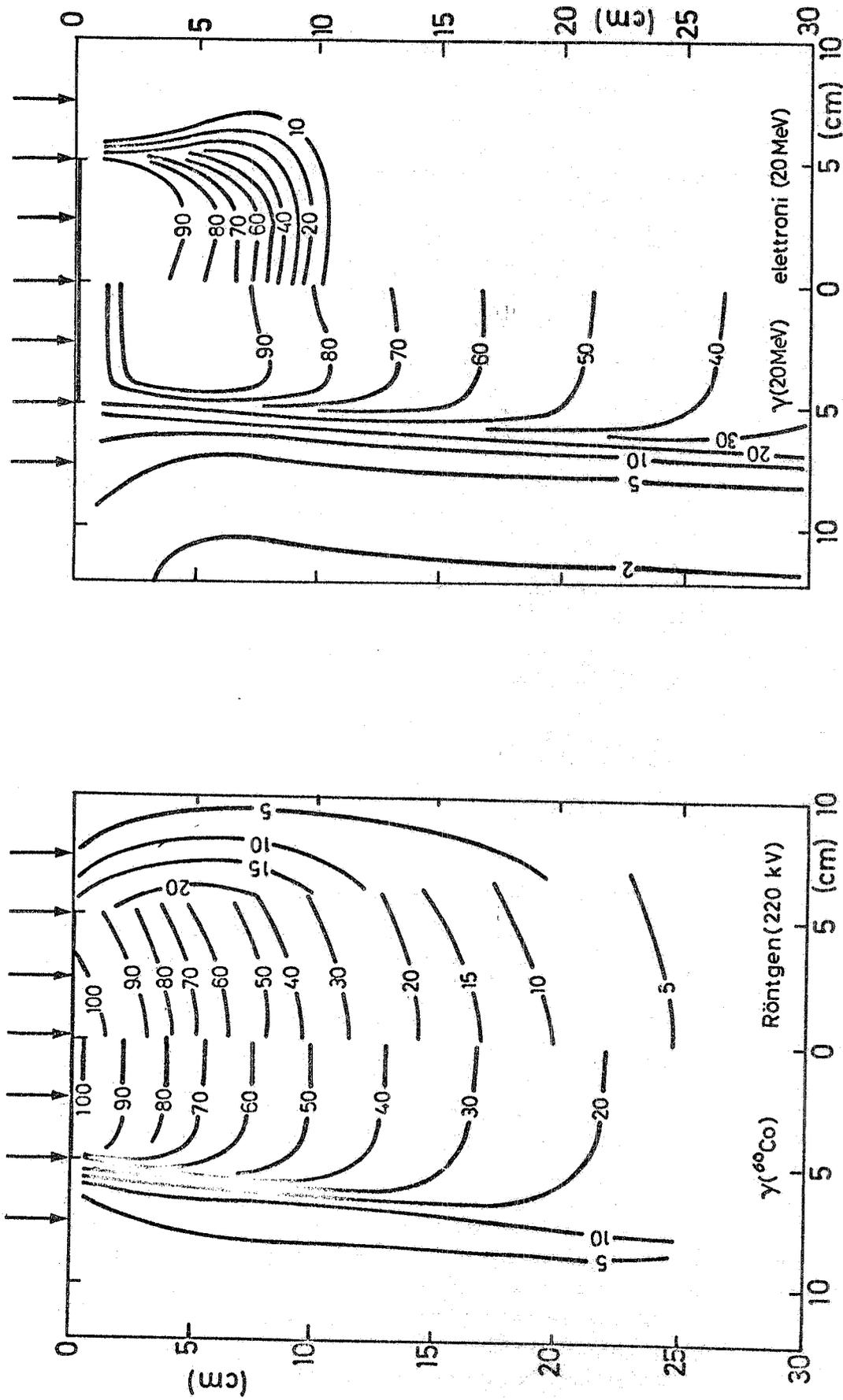


FIG. 5 - Curve isodose per diversi tipi di radiazione.

- a) Raggi γ da ^{60}Co e raggi Roentgen di 220 kV su un campo di $10 \times 10 \text{ cm}^2$.
 b) Elettroni e raggi γ di bremsstrahlung (20 MeV) su un campo di $10 \times 10 \text{ cm}^2$.

Degno di nota e ben riconoscibile nella Fig. 5a, è un allargamento delle curve isodose con l'aumentare della profondità. Questo effetto si manifesta, poiché il fascio incidente ha un determinato angolo di apertura e, sebbene in misura modesta, si diffonde nel tessuto. Lateralmente la dose diminuisce lentamente, per cui il tessuto, che si trova lateralmente rispetto al focolaio del tumore, viene danneggiato con altrettanta intensità. Nella parte sinistra della Fig. 5b, è rappresentato un campo di irradiazione che risulta da un irraggiamento con γ di bremsstrahlung di 20 MeV, mentre nella parte destra, si ha il campo di irradiazione risultante da irraggiamento diretto con elettroni della medesima energia. La radiazione di bremsstrahlung offre il vantaggio di poter localizzare la linea isodose del 100% nell'interno del corpo, per cui diminuiscono le reazioni della pelle. Ancora migliore è il campo di irradiazione, lateralmente al focolaio. Tuttavia la distribuzione della dose nel senso della profondità è cattiva, infatti anche il tessuto che si trova notevolmente al di sotto del focolaio viene danneggiato gravemente.

La distribuzione della dose in senso longitudinale per gli elettroni è, all'inizio, peggiore che per la radiazione di bremsstrahlung, poiché per gli elettroni l'isodose del 100% si trova sulla superficie, ma con la profondità, essa diviene notevolmente più conveniente. Va notato infatti che con la profondità, le curve isodosi si allargano fortemente per effetto della diffusione coulombiana, la quale è importante per le particelle leggere ed in particolare per gli elettroni.

Nella Fig. 6 è rappresentato il campo di irradiazione che si ottiene irraggiando con protoni da 100 MeV, attraverso un collimatore di 6 cm di diametro. Il campo di irradiazione è stato formato con l'aiuto di un filtro. Questo campo è caratterizzato da una rapida diminuzione sia laterale che anteriore. In questo modo si può irraggiare nella immediata vicinanza di centri vitali e la isodose del 100% si trova nel focolaio che si vuole danneggiare. La dose, che viene ricevuta dal tessuto situato prima del focolaio è, come nei ca-

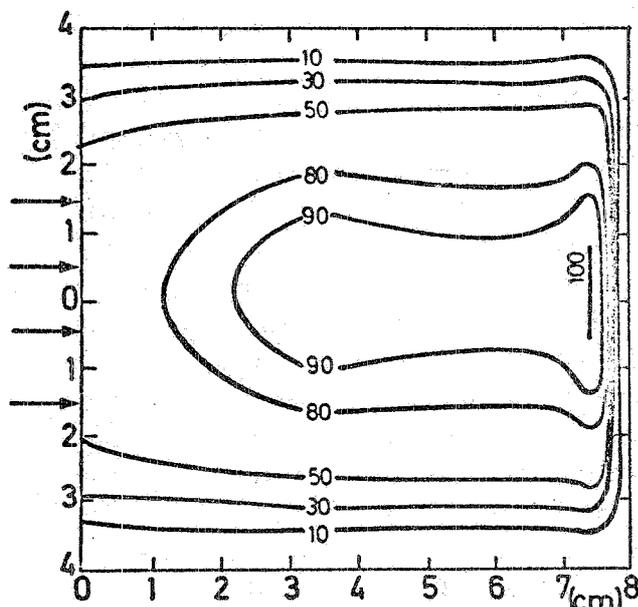


FIG. 6 - Isodosi per un fascio di protoni di 100 MeV con un collimatore di 6 cm di diametro.⁽²¹⁾

si precedenti, elevata sebbene sostanzialmente minore che nel caso di radiazioni Roentgen, raggi gamma oppure elettroni.

Se si impiegano protoni e altre particelle cariche più pesanti, si può, se necessario, dare ai campi di dosaggio una forma complicata. Il campo viene formato mediante collimatori strutturati in modo adatto e si possono portare i protoni a profondità differenti, in zone diverse del campo di irradiazione.

Campi di irradiazione ben definiti spalancano nuove prospettive per la terapia con radiazioni. E' noto che l'eliminazione chirurgica del tumore, anche se si tratta dell'asportazione di membri malati (ad esempio sarcomi), mentre da un lato libera i pazienti dal focolaio patologico, dall'altro lato fa nascere il pericolo che la malattia si espanda, poiché, durante la operazione, delle cellule tumorali possono venire trasportate in altre parti del corpo. In altri termini l'operazione aumenta il pericolo della formazione di metastasi.

A questo proposito si pone la seguente domanda: non si possono rendere inoffensive le cellule del tumore mediante una dose mortale (alcune decine di krad) prima dell'operazione? In questo caso non sarebbe pericoloso se nel corso dell'operazione si staccassero cellule tumorali (dopo la somministrazione di una dose di radiazioni di tale valore si deve ovviamente eseguire la operazione, poiché in breve tempo il tessuto irradiato si decomporrebbe e la decomposizione comporterebbe gravi reazioni dell'organismo). Attualmente si sperimentano intensamente le prospettive di un tale metodo; ovviamente esso grava assai duramente anche sul tessuto circostante. Ricordiamo a tale proposito che la dose totale di radiazioni sul paziente non deve superare alcune decine di rad, vale a dire non può in questo caso ammontare a più dello 0,1% oppure 0,01% della dose nel focolaio.

5. - PARTICELLE SECONDARIE E LORO CAMPO DI IRRADIAZIONE. -

Il fascio primario genera nel tessuto anche radiazioni secondarie. Nella radioterapia con impiego di elettroni e quanti gamma la radiazione secondaria è costituita da quanti gamma ed elettroni di una cascata che si sviluppa nel tessuto. L'influenza di questa radiazione non è stata studiata nel suo effetto singolo ma viene considerata conglobata con l'azione del fascio primario. Irradiando con protoni, particelle alfa ed altri nuclei leggeri si deve in ogni caso tener conto degli effetti che risultano ad opera dei nuclei di rinculo, dei frammenti di nucleo e dei neutroni derivanti dalle reazioni nucleari. I nuclei di rinculo ed i frammenti hanno un percorso molto limitato. Il loro contributo alla dose è concentrato nella zona attraverso la quale penetra il fascio primario. Anche il numero e l'energia dei neutroni che vengono generati dipendono essenzialmente dall'energia del fascio primario. Con una energia del fascio di protoni minore di 100 MeV tale contributo è piccolo; ma con una energia intorno a 200 MeV raggiunge il 10% dell'effetto primario.

generato dal fascio primario.

Nella Fig. 7 sono rappresentati i contributi, alla dose complessiva, dei diversi componenti la radiazione. Le curve furono calcolate da Zerby e Kinney⁽⁹⁾ per una radiazione primaria (protoni) avente energia di 200 MeV. Le curve tratteggiate caratterizzano:

- contributo della radiazione primaria (curva tratteggiata superiore);
- contributo globale delle particelle secondarie (curva tratteggiata centrale);
- contributo delle particelle pesanti (curva tratteggiata inferiore).

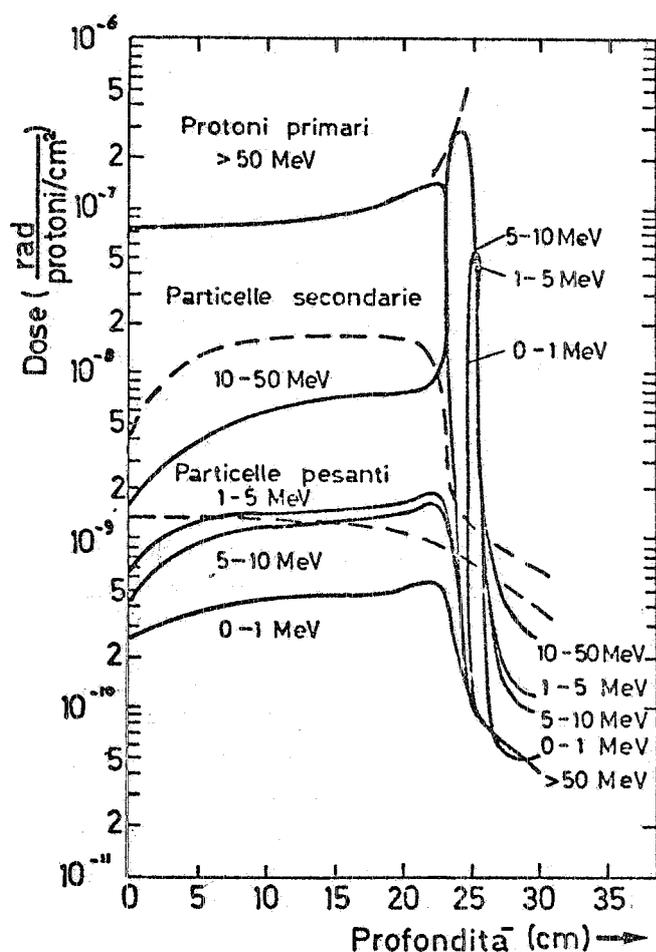


FIG. 7 - Contributi delle diverse radiazioni alla dose totale assorbita per un fascio primario di protoni di 200 MeV.

le, dal 10 al 20% della dose e, con l'aumentare del peso atomico delle particelle (per es. Ar e Fe), questo rapporto diventa ancora peggiore. La ragione di questo effetto consiste nel fatto che i nuclei pesanti, per interazione nel tessuto, si scindono in frammenti e questi hanno un percorso maggiore che non le particelle primarie. Così per nuclei di neon, con un percorso di 5 cm, il percorso medio per interazioni nucleari è ancora 5 cm e per nuclei di ferro è appena 2,5 cm, ma dopo la disintegrazione di questi nuclei si osservano protoni e particelle alfa con percorsi fino a 15 cm.⁽²⁾ I processi di dissociazione

La serie delle curve continue descrive i contributi dei protoni secondari aventi diverse energie. Dalla figura si vede chiaramente che fino al termine del percorso sono le particelle primarie a fornire il contributo principale alla dose. La dose, che il tessuto riceve nella zona al di là del percorso della radiazione primaria ammonta a qualche percento della dose della radiazione primaria e cala bruscamente con il diminuire dell'energia dei protoni.

L'immagine della distribuzione della dose rimane circa uguale passando da protoni a particelle alfa. Varia qualitativamente soltanto se si passa a nuclei più pesanti. Nella Fig. 8 sono rappresentate le distribuzioni longitudinali della dose per diverse radiazioni. Le distribuzioni della dose sia per particelle alfa che per protoni sono uguali e presentano la caratteristica caduta al termine del percorso. Tuttavia già per nuclei di neon il tessuto riceve, nella zona oltre il percorso delle particelle

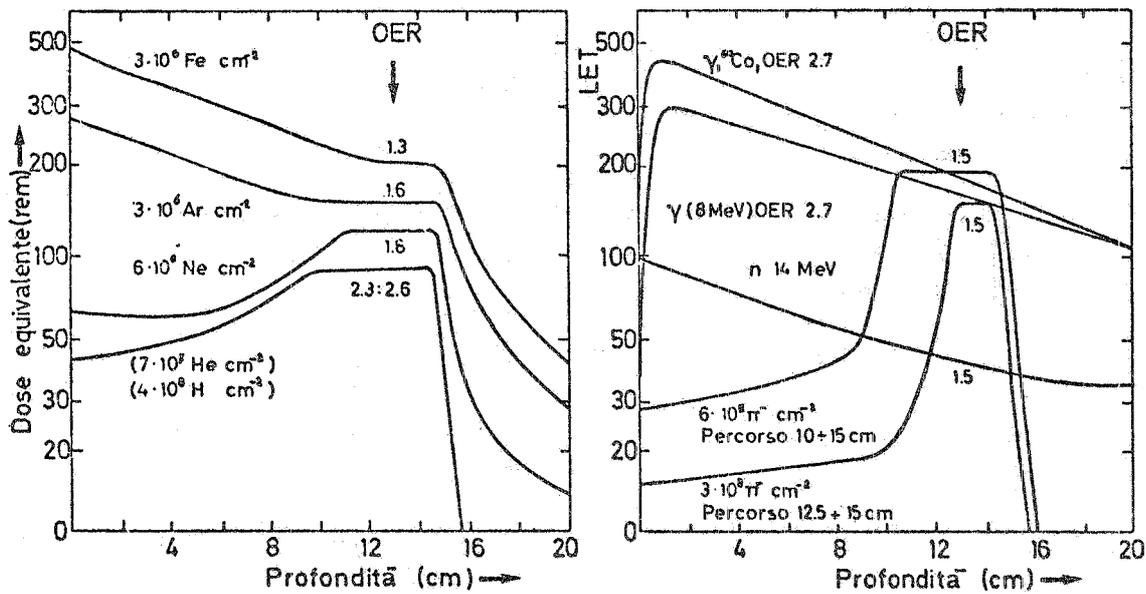


FIG. 8 - Distribuzione della dose in profondità nel tessuto per diversi tipi di radiazioni collimate. L'effetto dell'ossigeno relativo (OER) si riferisce ad una profondità di $10 \div 15$ cm. Per l'efficienza biologica relativa (RBE) è stato scelto il valore corrispondente ad una vitalità delle cellule pari all'80%.^(2, 8)

ne dei nuclei primari fanno sì che la dose con la profondità diminuisca invece di aumentare. Questo effetto si può vedere chiaramente per i nuclei pesanti, nella Fig. 8.

Il contributo delle particelle secondarie è ancora più importante se si irradia con mesoni π^- . L'effetto terapeutico dei mesoni π^- è strettamente connesso al fatto che le particelle nel tessuto vengono fermate dalle reazioni nucleari che avvengono al termine del percorso dei mesoni π^- che arrivano alla quiete. L'energia che si libera in una reazione nucleare (per es. in un nucleo di ossigeno) è circa di 140 MeV, ma per superare la energia di legame dei nucleoni e dei frammenti vengono assorbiti circa 40 MeV. Questa parte di energia va perduta agli effetti della radiazione. I neutroni emessi hanno un'energia di circa 70 MeV, tuttavia rappresentano soltanto una parte relativamente piccola dell'energia che viene assorbita nella zona della cattura dei mesoni π^- . Infine circa 30 MeV vanno in energia cinetica dei frammenti maggiori, delle particelle alfa e dei protoni lenti. Questa energia rimane in prossimità del luogo in cui il mesone π^- giunge alla quiete ed aumenta la dose attiva nel focolaio.

La distribuzione della dose, per un fascio di mesoni π^- costituito dagli elettroni e mesoni di decadimento ha una distribuzione simmetrica di $10 \times 10 \times 10 \text{ cm}^3$ ed è mostrata nella Fig. 9. Il contributo dei neutroni non è stato qui considerato; esso ammonta a circa il 10% della dose generata nel tumore dalle particelle cariche e la distribuzione della dose di questi neutroni è assimilabile ad una sorgente isotropa di neutroni nel tumore.⁽²²⁾

6. - DIFFUSIONE DI PARTICELLE CARICHE NEL TESSUTO E PROBLEMA DEL "FASCIO A MATITA", -

Passando attraverso alla materia le particelle cariche vengono diffuse. A causa di tale diffusione multipla coulombiana, il fascio si "espande" gradualmente. La diffusione si descrive bene mediante un "raggio di diffusione" σ .

Per un mezzo equivalente al tessuto vale la seguente equazione:

$$(1) \quad \sigma = 0,03 (t/R)^{1,65} \cdot R \cdot m^{-0,45} \cdot Z^{-0,1} \quad \text{mm}$$

Dove:

- Z - carica della particella diffusa
- m - massa della particella carica in masse protoniche
- R - percorso nel tessuto in mm
- t - profondità, per la quale viene valutata σ in mm.

Consideriamo particelle diverse, che debbano penetrare ad una profondità di 7 cm (profondità tipica per interventi nell'interno della scatola cranica). Si ottiene:

$$\begin{aligned} \sigma_{\pi} &= 5 \text{ mm} \\ \sigma_{\text{p}} &= 2 \text{ mm} \\ \sigma_{\alpha} &= 1 \text{ mm} \end{aligned}$$

Il raggio di diffusione per nuclei più pesanti è ancora minore che per le particelle alfa. Per impieghi clinici questo non è però sostanziale, dal momento che l'usuale raggio del bersaglio, per trattamenti dell'interno della scatola cranica, ammonta a 5 ÷ 8 mm (estensione dell'ipofisi). Non ha quindi senso diminuire ulteriormente il raggio di diffusione, dal momento che è sostanzialmente minore del raggio del fascio.

I valori indicati per σ mostrano che per fasci sottili, i cosiddetti fasci a matita, necessari per gli interventi nell'interno della scatola cranica, i mesoni π^- sono poco adatti, i protoni appena sufficienti, migliori invece le particelle alfa. Essendo $\sigma \propto R^{-0,65}$, per una data profondità t le particelle veloci hanno un σ minore di quelle lente.

Poiché il fascio con l'aumentare della profondità si espande, anche l'energia si ripartisce su una superficie maggiore. Le distribuzioni longitudinali della dose rappresentate nella Fig. 3 sono valide solo per ampi fasci di particelle, le cui dimensioni sono molte volte maggiori del percorso. Il picco di Bragg per fasci a matita è meno ampio che per un fascio espanso.

La diffusione delle particelle rende assai più difficile calcolare i campi di irradiazione. E' relativamente facile, solo se il percorso è piccolo rispetto alle dimensioni del fascio. Allora si può assumere, con una certa precisione, che la curva isodose del 50% viene definita dal contorno del

14.

collimatore e la variazione della dose nelle due direzioni viene stabilita mediante la funzione dell'errore:

$$(2) \quad P(x) = \frac{P_0}{2} \left[1 \pm \operatorname{erf} \left(\frac{x}{\sigma} \right) \right] ,$$

dove: x è la distanza dalla curva isodose del 50% e P_0 la dose del centro del campo.

Il segno dell'equazione (2) dipende da quale parte il punto considerato si trova rispetto al bordo del collimatore. L'equazione (2) vale per un fascio parallelo con un raggio di curvatura minimo di gran lunga maggiore di σ . Calcolare i campi di dosaggio per sorgenti gamma oppure per fasci di elettroni è invece molto complicato.

Si vede quindi che i fasci di particelle cariche pesanti, non solo forniscono campi di irradiazione ben delimitati, ma che è anche possibile calcolarli con mezzi relativamente semplici.

7. - CONFRONTO DELL'EFFETTO CLINICO DEI DIVERSI METODI DI IRRADIAZIONE. -

Come è stato mostrato, con particelle cariche pesanti si ottengono i seguenti vantaggi rispetto ai quanti gamma ed agli elettroni:

- 1) Il rapporto delle dosi che vengono assorbite dal focolaio e dal tessuto circostante, oppure dalla superficie del corpo, diventa maggiore.
- 2) Diventa altrettanto maggiore il rapporto fra la dose nel focolaio e la dose totale.
- 3) Diventa minore l'influenza dell'effetto dell'ossigeno.
- 4) Si può lavorare con "fasci a matita".

Esaminiamo da questo punto di vista particelle pesanti diverse: nella Fig. 8 sono rappresentate le distribuzioni della dose nel senso della profondità per fasci paralleli di quanti gamma, protoni, ioni pesanti e mesoni π^- . Viene considerata l'efficienza biologica relativa (RBE). I valori calcolati sono scelti in modo tale che le dosi (in rem) si distribuiscano in modo possibilmente uniforme sull'intera area di un tumore ad una profondità di 10 ÷ 15 cm. I valori indicati per l'effetto relativo dell'ossigeno (OER) sono pure riferiti ad una profondità di 10 ÷ 15 cm. I fasci di protoni e di particelle alfa, per la massima parte del loro percorso, manifestano un'azione ionizzante, relativamente debole. Si constatano vantaggi degni di nota rispetto ai raggi gamma ed agli elettroni sia in riferimento al RBE come all'effetto dell'ossigeno; la distribuzione della dose nel corpo del paziente è sostanzialmente migliore, poiché la posizione geometrica del fascio può venire determinata con estrema precisione e dà luogo al picco di Bragg. La diffusione relativamente bassa delle particelle cariche pesanti nel tessuto permette di formare fasci sottili per la neurochirurgia. Con le particelle alfa si

ottengono fasci ancora più sottili che con i protoni, tuttavia le azioni biologiche sono pressapoco eguali. Il piccolo vantaggio dei fasci sottili di particelle alfa, per interventi neurochirurgici, costa relativamente molto, poiché, a parità di percorso, l'energia e l'impulso delle particelle alfa devono essere quattro volte maggiori che per i protoni. Questo rende necessario un acceleratore notevolmente più costoso e la relativa spesa per l'ottica ionica.

Come si è accennato, il passaggio a nuclei ancor più pesanti delle particelle alfa è privo di senso se si vogliono solamente diminuire ulteriormente le dimensioni del fascio. Impiegare ioni più pesanti ha senso soltanto se si vuole diminuire l'effetto dell'ossigeno.

L'effetto dell'ossigeno diminuisce in maniera notevole per una perdita di energia per unità (LET) pari a $100 \text{ keV}/\mu\text{m}$. Il valore del LET si può dedurre da una formula empirica per il percorso delle particelle in un mezzo equivalente al tessuto:

$$(3) \quad R = \frac{1}{m^{0.8} Z^2} \left(\frac{E}{32} \right)^{1.8}$$

dove R rappresenta il percorso in cm, E l'energia di MeV, m la massa della particella (in masse protoniche) e Z la carica.

Differenziando la (4) si ottiene:

$$(4) \quad \frac{dE}{dx} = 18 m^{0.45} Z^{1.11} / R^{0.45} \approx 25 Z^{1.56} / R^{0.45}$$

(La seconda metà dell'equazione vale per $m = 2Z$, ovvero per nuclei più pesanti dell'idrogeno). Poniamo $dE/dx = 100 \text{ keV}/\mu\text{m} = 10^3 \text{ MeV}/\text{cm}$ e poniamo $R = 5 \text{ cm}$ (valore più ragionevole per l'estensione di un focolaio da danneggiare) ed otteniamo $Z = 17$. Ora già per $Z = 10$ (Neon) i frammenti che si formano peggiorano sostanzialmente, come già accennato, il campo di irradiazione. Inoltre si deve tenere presente che gli acceleratori per tali ioni sono parecchie volte più costosi degli acceleratori per protoni.

Esaminiamo ora la terapia con mesoni π^- . Come visto, tali particelle sono troppo leggere per interventi nell'interno della scatola cranica. Ma i mesoni π^- offrono numerosi importanti vantaggi: attraversano il tessuto quasi senza interagire coi nuclei e al termine del percorso vengono assorbiti da nuclei atomici, con emissione quindi di neutroni, protoni, particelle alfa e frammenti ancora più pesanti.

Le particelle, con carica maggiore di uno, hanno un breve percorso ed una elevata densità di ionizzazione, per cui la cessione di energia, nell'immediata vicinanza del punto di assorbimento di un mesone π^- , è grande. Il valore medio di RBE per queste particelle è intorno a 3, mentre l'effettivo RBE di tutte le particelle, mediato ad una profondità di circa $5 \div 10 \text{ cm}$,

oltre al focolaio patologico, vale circa 2. Secondo Fowler⁽²⁾ il valore medio dell'OER per le radiazioni provocate dall'assorbimento dei mesoni π^- ammonta ad 1.4 ed il valore medio, oltre la zona del tumore, ammonta a 1.57 (contro 2.7 per protoni, elettroni, oppure quanti gamma).

Si può quindi concludere che, per un fascio di mesoni abbastanza collimati, il rapporto tra la dose nel focolaio e la dose totale è circa 2.5 ÷ 3 volte maggiore che per protoni e particelle alfa. Riguardo l'anossia (carenza di ossigeno) nel focolaio, si deve prendere inoltre in considerazione la differenza in OER per π^- e per protoni. Entrambi i fattori indicano che il rapporto tra le lesioni nel focolaio e quelle sulla superficie del corpo, è circa 4 ÷ 5 volte maggiore per π^- che per protoni oppure particelle alfa (vedi anche Fig. 9). I neutroni emessi nella disintegrazione dei nuclei, in seguito alla cattura di mesoni π^- , aumentano in modo irrilevante la dose integrale che viene assorbita dal tessuto sano. Si deve inoltre osservare che questi neutroni sono emessi dal tumore isotropicamente e quindi generano i danni maggiori nel focolaio stesso. A causa di questo assorbimento, la dose dei neutroni nel tessuto sano diminuisce ulteriormente, dato che l'intensità dei neutroni di un fascio parallelo si dimezza dopo un percorso di 15 cm. La dose generata dai neutroni, esternamente al tumore, diminuisce più rapidamente di $1/r^2$, dove r è la distanza dal punto in cui il mesone π^- è stato assorbito. Per neutroni di energia tra 10 e 20 MeV l'OER è 1,5: questo valore è lo stesso che per i mesoni π^- e quindi in ugual modo più favorevole che per i protoni.⁽⁴⁾

Secondo i calcoli di Fowler⁽²⁾, il rapporto tra i danni subiti da un tumore arricchito di ossigeno alla profondità di 5 cm ed i danni subiti dal tessuto sano, vale 0.76 per i protoni e le particelle alfa, ma 1.5 per mesoni π^- . Per anossia nel tumore il vantaggio raggiunge il fattore 3.2.

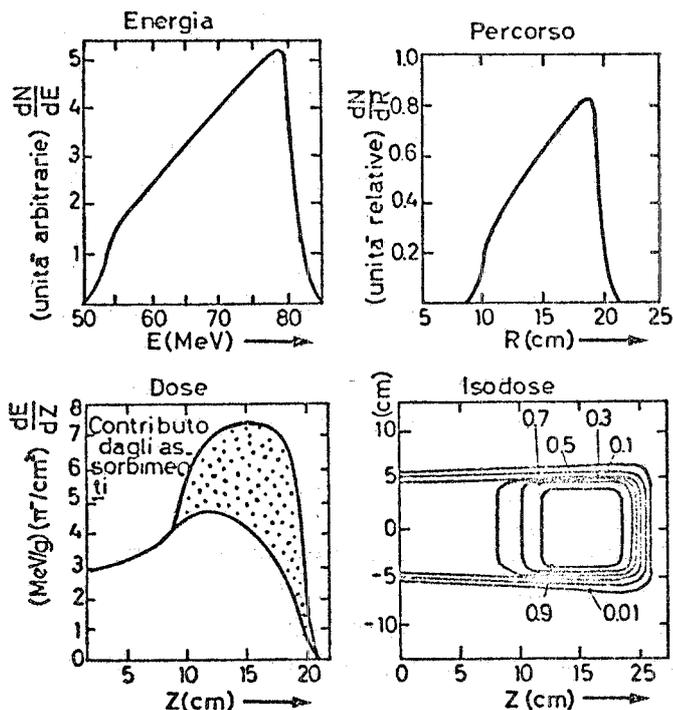


FIG. 9 - Distribuzione della dose per un fascio collimato di π^- , formato in modo da ottenere una distribuzione uniforme in un tumore di $10 \times 10 \times 10 \text{ cm}^3$.⁽²²⁾

In Fig. 10 è rappresentata l'efficienza clinica stimata per diversi tipi di radiazione, come il rapporto tra i danni in un tumore situato ad una profondità da 10 a 15 cm ed i danni nel tessuto sano.⁽⁶⁾ Sono presi in considerazione l'RBE, l'OER, come pure il contributo di particelle secondarie, conseguenti alle interazioni coi nuclei. La figura mostra chiaramente il vantaggio dei mesoni π^- . Si vede che il loro effetto terapeutico è dodici volte più elevato che per quanti gamma ed elettroni mentre è 2.5 ÷ 5 volte maggiore che per ioni pesanti, particelle alfa e protoni. Da ciò consegue che la terapia con mesoni π^- è la prossima importante tappa della radioterapia (vedi anche Fig.9).

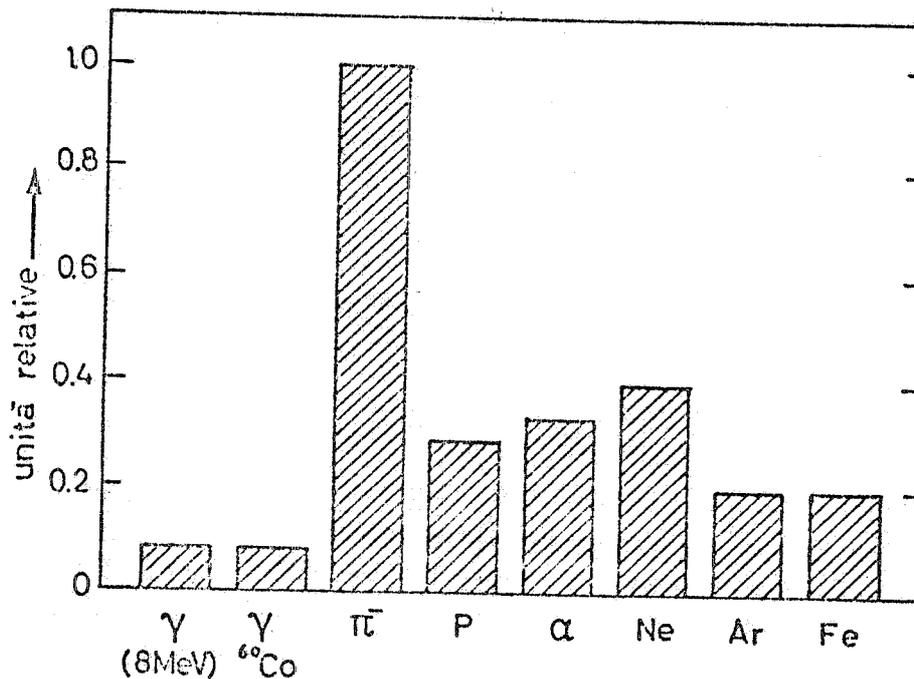


FIG. 10 - Stima del rapporto dei danni subiti da un tumore ad una profondità tra 10 e 15 cm e quelli subiti dal tessuto sano, per diversi tipi di radiazioni.⁽⁶⁾

Presso le cosiddette "fabbriche di mesoni" attualmente in costruzione a Los Alamos⁽⁴⁾, Vancouver⁽⁵⁾ e Zurigo⁽⁶⁾, sono stati anche progettati laboratori medici. Un fascio di mesoni π^- è in corso di allestimento presso il sincrociclotrone da 680 MeV di Dubna, in vista anche della sua modifica a fasotrone⁽¹⁰⁾.

8. - ESIGENZE CLINICHE E POSSIBILITA' DEGLI ACCELERATORI. -

Per una normale terapia sono necessarie dosi dell'ordine di grandezza di $6 \cdot 10^3$ rad su una superficie di circa 25 cm^2 . Supponendo una profondità del tumore di 10 cm, l'assorbimento di energia ammonta a:

$$E = 6 \cdot 10^3 \text{ rad} \cdot 1 \text{ g/cm}^3 \cdot 25 \text{ cm}^2 \cdot 10 \text{ cm} \cdot 100 \text{ erg/g} = 1.5 \cdot 10^8 \text{ erg.}$$

Per protoni di 115 MeV il numero di particelle necessario per il trattamento è:

$$N_p = \frac{1.5 \cdot 10^8 \text{ erg}}{115 \cdot 10^6 \text{ eV} \cdot 1,6 \cdot 10^{-12} \text{ erg/eV}} = 0,8 \cdot 10^{12} \text{ protoni}$$

I moderni acceleratori di protoni forniscono, a seconda del tipo, da 10^{11} a 10^{13} protoni al secondo.

Utilizzando un acceleratore del genere, possono essere trattati al cune centinaia di pazienti al giorno. Questo corrisponde alle esigenze di una grande città o addirittura di un piccolo Stato. Se si dovesse costruire un acceleratore appositamente per la terapia protonica (energia dell'ordine di grandezza di 200 MeV) si dovrebbero investire alcuni miliardi di lire. Questa non è una cifra troppo grande; ciò significa che la terapia protonica sarebbe oggi possibile anche da un punto di vista economico.

Le prospettive di un esteso impiego di mesoni π^- dipendono dalla possibilità di costruire a basso costo fasci di mesoni sufficientemente intensi.

9. - LA TECNICA DELLA RADIAZIONE MEDIANTE PROTONI. -

Tobias et al. ⁽¹¹⁾ furono i primi, nel 1952, ad usare fasci di protoni, deutoni e particelle α , presso il sincrociclotrone di Berkeley per scopi radiobiologici. Analoghi studi fece Larsson ⁽¹²⁾ nel 1956 con protoni di 190 MeV. Ricerche cliniche con protoni di 160 MeV, all'Università di Harvard, vennero condotte fin dal 1959 da Kjellberg et al. ⁽¹³⁾. L'indirizzo base di questi studi è l'uso di fasci di particelle cariche nella neuroradiocirurgia. Il primo fascio di protoni per uso medico nell'URSS fu costruito nel 1967 al sincrociclotrone da 680 MeV di Dubna ⁽¹⁴⁾, per lo studio della terapia di grandi tumori profondi. I fasci di protoni di elevata energia vengono quindi prodotti presso acceleratori complicati e di grandi dimensioni, il cui costo rappresenta la spesa principale per il complesso terapeutico.

I vantaggi della radiazione protonica consistono principalmente nel fatto che l'energia e le dimensioni del fascio possono venire regolati con molta precisione. Se queste caratteristiche non vengono utilizzate, la terapia protonica perde il suo significato. Per questo motivo i laboratori devono essere attrezzati con dispositivi speciali per il trasporto dei fasci e per la loro focalizzazione. Se si vuole utilizzare il picco di Bragg, presso la maggior parte degli acceleratori, si deve provvedere prima a rallentare il fascio.

In Fig. 11 è rappresentato, a titolo d'esempio, lo schema del trasporto del fascio di protoni per scopi medici, realizzato al sincrociclotrone da 680 MeV di Dubna ⁽¹⁴⁾.

Il fascio di protoni da 680 MeV, uscente dalla camera a vuoto dell'acceleratore viene focalizzato su un moderatore (acqua) di circa 160 g/cm^2 ,

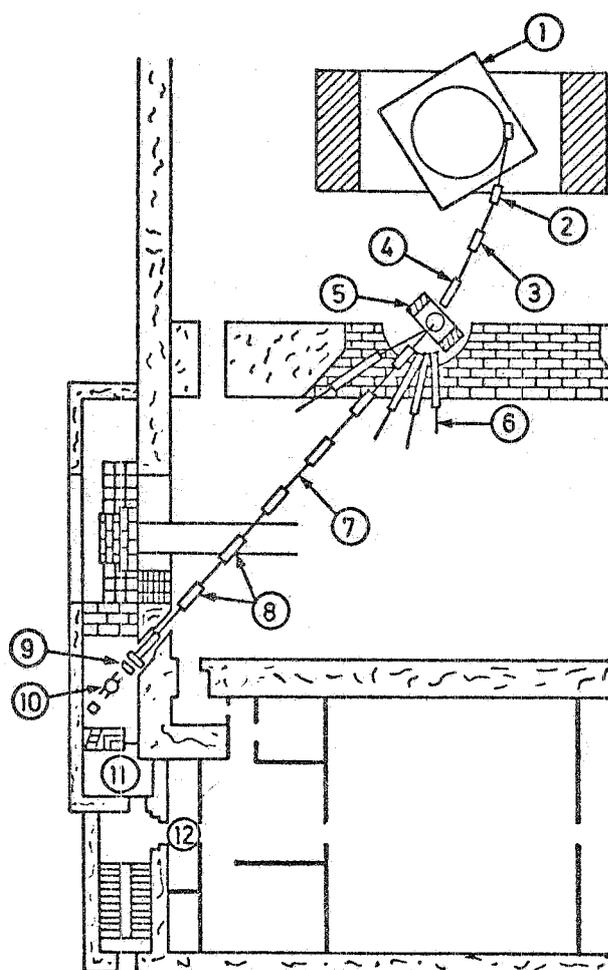


FIG. 11 - Schema del trasporto del fascio di protoni per uso medico realizzato al sincrociclotrone di Dubna. 1) Camera a vuoto dell'acceleratore; 2) Deflettore; 3) Quadrupoli; 4) Moderatore; 5) Magne te deflettore; 6) Collimatori; 7) Ca nale sotto vuoto; 8) Lenti magne tiche focalizzanti; 9) Dosimetro; 10) Sedia rotante; 11) Sala control lo; 12) Sala medica.

con una lente magnetica quadrupolare, ed un magnete deflettore pulisce il fascio dalle altre particelle. I protoni vengono quindi trasportati per circa 30 m, fino ai locali della sala medica, che si trovano dietro una spessa parete di cemento. Lungo questo percorso sono sistemate sette lenti quadrupolari a focalizzazione magnetica. I protoni giungono fino al paziente lungo un canale sotto vuoto. L'apparecchiatura clinica è dislocata in numerosi locali. Nel primo locale viene irraggiato il malato e qui sono sistemati anche i necessari strumenti di misura dosimetrica. Da un locale separato il fascio di protoni viene guidato e dosato. In ulteriore locale avviene il controllo medico del paziente. Sotto i primi due locali si trovano altri locali, nei quali è disposta una apparecchiatura Roentgen per ricerche comparative sull'azione bioradiologica dei quanti gamma e dei protoni. In Fig. 12 è inoltre mostrato schematicamente come sono sistemati gli apparecchi dosimetrici di controllo. Per misurare l'intensità del fascio di protoni vengono utilizzate una coppa di Faraday e camere a ionizzazione. La distribuzione della dose in un phantom di plexiglas viene misurata con l'aiuto di un rivelatore mobile al silicio. In alcuni casi la dose del tumore viene misurata direttamente inserendo un rivelatore al silicio nel corpo umano. Tali rivelatori rendono possibile di regolare il picco di Bragg esattamente nel focolaio

della malattia. Il comando dell'acceleratore, come pure la regolazione della dose, vengono fatti dalla sala di comando. La sezione del fascio può essere regolata in base alla forma del tumore, con l'aiuto di uno speciale collimatore variabile costituito da una serie di settori mobili. Il paziente viene adagiato su una sedia regolabile orizzontalmente e verticalmente, la quale ruota automaticamente, intorno all'asse verticale, nei limiti dell'intervallo angolare scelto. Mediante un dispositivo di centraggio ottico ed una apparecchiatura Roentgen con intensificatore d'immagine, il malato viene posto sull'asse del fascio. Il paziente viene osservato mediante un impianto televisivo ed un sistema periscopico a specchi.

In ref. (10) Abazov et al., riportano i risultati ottenuti curando, tra il 1967 ed il 1974, 84 pazienti sofferenti di tumori maligni di diverse localizzazioni. L'esperienza clinica acquisita al fascio di protoni del JINR ha confermato il vantaggio delle applicazioni dei fasci di protoni di alta energia in radioterapia, rispetto a quelli di γ ed elettroni.

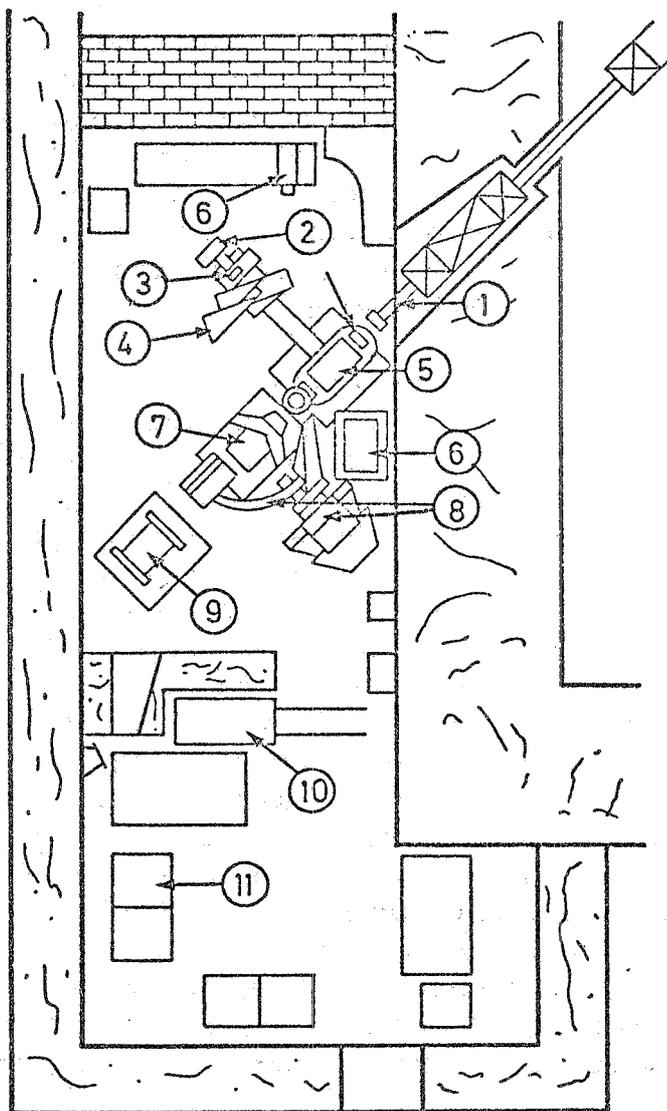


FIG. 12 - Schema della sala di irradiazione. 1) Canale sotto vuoto; 2) Camere a ionizzazione; 3) Dosimetro con rivelatore al Si; 4) Phantom; 5) Collimatore variabile; 6) Sistema di controllo televisivo; 7) Sedia rotante; 8) Sistema di centraggio a raggi X; 9) Coppa di Faraday; 10) Parete mobile; 11) Sala controllo.

10. - FASCI DI PIONI PER USO MEDICO. -

Come si è visto le ricerche sperimentali sull'interazione dei pioni con la materia, hanno permesso di mettere in evidenza come i mesoni π^- , con energie tra 25 e 100 MeV, risultino essere le particelle più efficaci per la radioterapia dei tumori maligni. Le applicazioni dei mesoni π^- nella terapia del cancro non sono tuttavia ancora possibili in quanto, per ottenere una dose di 150 rem sul tumore, devono fermarsi circa $10^8 \pi^-$ al cm^3 di tumore⁽²⁾.

Fasce di questa intensità saranno disponibili presso le cosiddette "fabbriche di mesoni", a Los Alamos⁽⁴⁾, Vancouver⁽⁵⁾ e Zurigo⁽⁶⁾, con focalizzazione forte (10^{-2} sr), mentre a Dubna verrà usata una speciale focalizzazione⁽⁷⁾ a grande angolo (~ 0.44 sr) per ridurre le esposizioni del tessuto sano.

In Italia l'unico fascio di mesoni π^\pm è quello messo a punto presso il Laboratorio LEALE⁽¹⁵⁾ dei Laboratori Nazionali di Frascati.

Il fascio di elettroni dell'acceleratore lineare di Frascati viene inviato, con un apposito trasporto magnetico, su un bersaglio di Tungsteno (materiale di alto Z), il cui spessore può essere attualmente variato, con un comando a distanza, tra 0.025 e 0.375 lunghezze di radiazione. La scelta del materiale è legata ad una accurata indagine sul comportamento termico del medesimo⁽¹⁶⁾. Il fascio di γ di bremsstrahlung, prodotto dall'urto degli elettroni, colpisce a sua volta un bersaglio di Carbonio di 0.25 lunghezze di radiazione, (scelto come compromesso tra basso numero atomico ed elevata densità) fotoproducendo pioni nei tre stati di carica. I pioni negativi o positivi, prodotti a 90° rispetto alla direzione del fascio γ incidente, vengono raccolti da un magnete deflettore, deflessi di 70° ed analizzati in energia⁽¹⁵⁾, per essere utilizzati sperimentalmente. L'intensità e la distribuzione in energia dei pioni prodotti dipende dalla potenza media e dallo spessore del fascio di e^- del bersaglio di bremsstrahlung. Per una energia degli elettroni pari a 320 MeV, una corrente di picco di 100 mA, un impulso di durata 3.2 $\mu\text{s.}$, una ripetizione di 250 imp./s., (quindi una corrente media di 80 μA) un radiatore di Tantalo di 0.075 r.l. ed un bersaglio di Carbonio di 0.25 r.l., è stata ottenuta la distribuzione di π^\pm in funzione dell'energia riportata in Fig. 13⁽¹⁵⁾. In tali condizioni, si può vedere come il massimo dell'intensità si abbia per i valori di energia dei pioni ritenuti ottimali per la terapia (v. Fig. 9). Come si è già detto, l'intensità può essere variata variando lo spessore del radiatore; la Fig. 14 mostra tale variazione nelle precedenti condizioni dell'acceleratore. Si ha pertanto, con il radiatore di 0.375 r.l., un limite di intensità di $\sim 10^6 \pi/\text{s.}$, a $T_\pi = 65$ MeV. La variazione in energia degli elettroni può consentire un ulteriore guadagno sull'intensità del fascio di pioni, unitamente ad uno spostamento del picco di intensità. Aggiungendo due sezioni acceleratrici è possibile portare l'energia degli elettroni fino a circa 500 MeV migliorando le prestazioni complessive della macchina. Tale possibilità esiste, poiché è stata contemplata nel progetto originario sia della macchina che dell'edificio che la ospita. Supponendo, pertanto, con

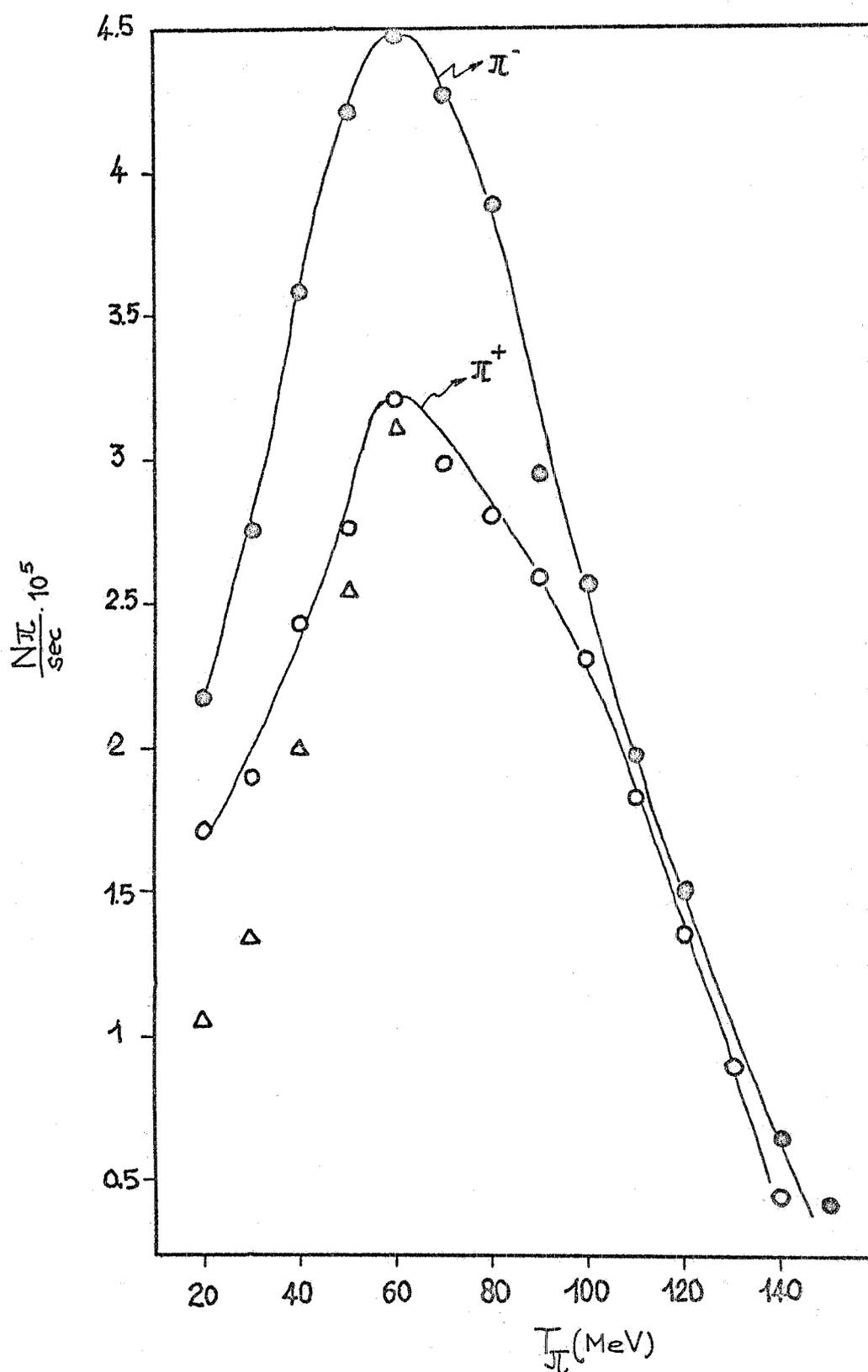


FIG. 13 - Curve di intensità dei fasci di pioni positivi e negativi di Frascati in funzione dell'energia dei pioni per una condizione di lavoro corrispondente ai seguenti parametri: $E_{e^-} = 320 \text{ MeV}$ $i_p = 100 \text{ mA}$ $\tau = 3.2 \mu\text{s}$ $f = 250 \text{ p. p. s.}$ $l_r = 0.075$ lunghezze di radiazione di tantalio.

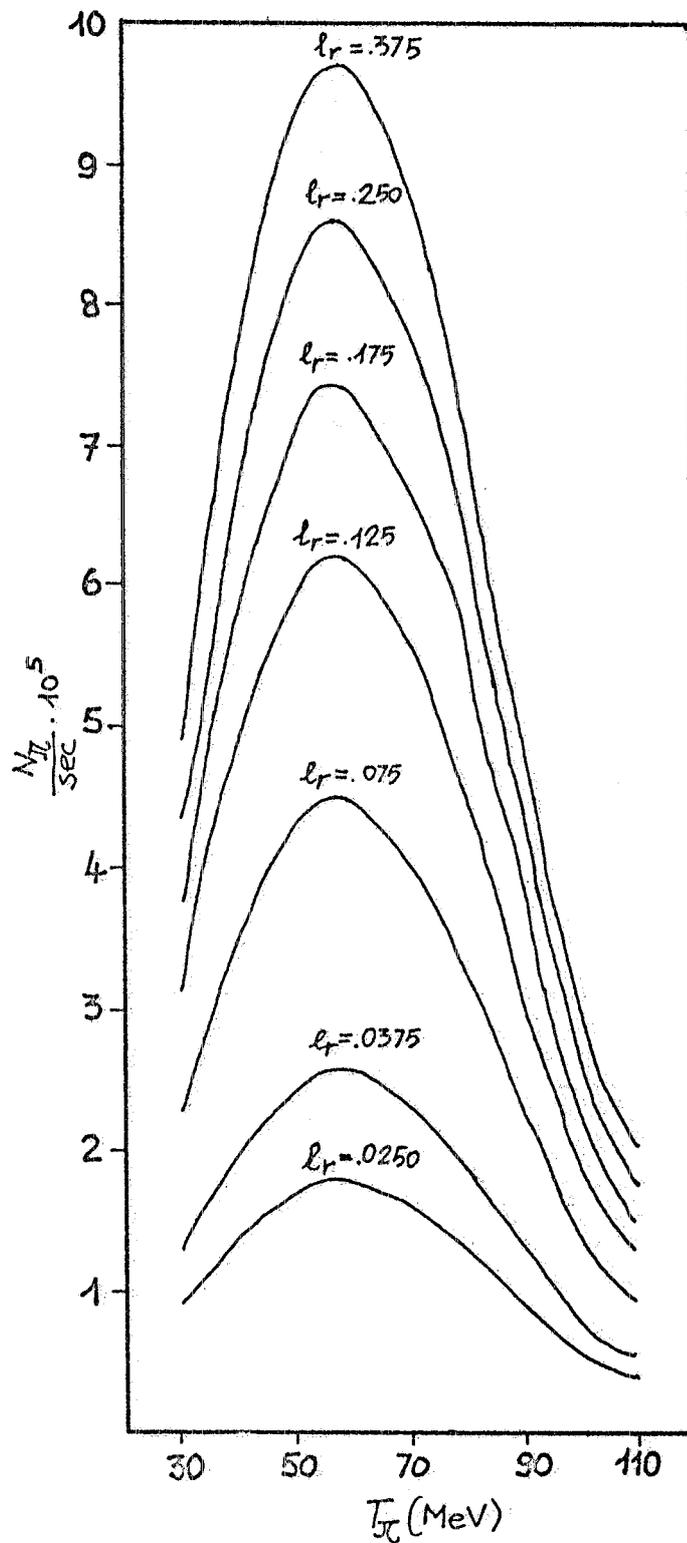


FIG. 14 - Curve di intensità dei fasci di pioni positivi e negativi di Frascati in funzione dell'energia dei pioni per una condizione di lavoro corrispondente ai seguenti parametri: $E_{e^-} = 320$ MeV $i_p = 100$ mA; $\tau = 3.2$ μ sec; $f = 250$ p. p. s. $l_r = 0.0250$; 0.0375 ; 0.0750 ; 0.125 ; 0.175 ; 0.250 ; 0.375 lunghezze di radiazione di tantalio.

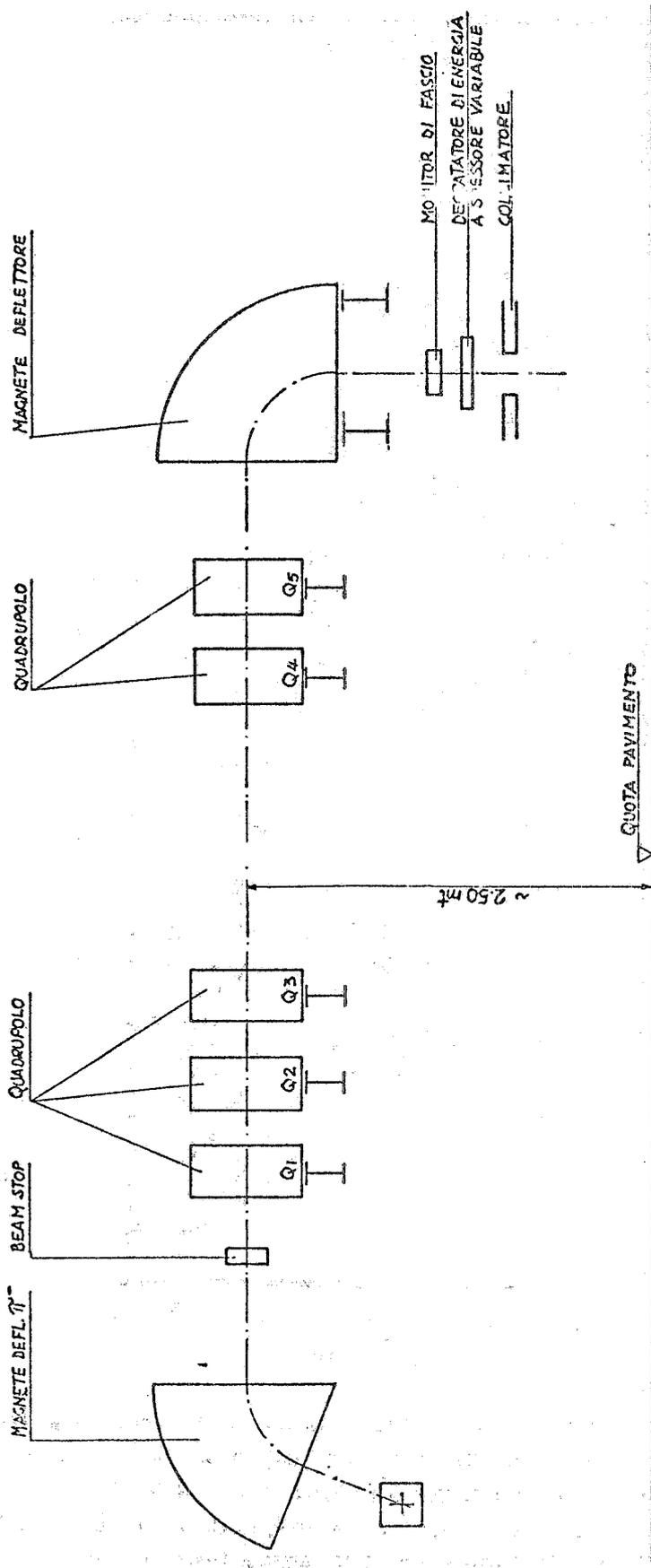


FIG. 15 - Schema del nuovo canale magnetico di trasporto e dei dispositivi di controllo del fascio di pioni di Frascati nel quadro di un utilizzo per scopi terapeutici.

tali varianti, di lavorare ad una energia di e^- di 450 MeV con 100 mA di picco, e con un bersaglio di Tantalio di 0.5 r. l. si può ottenere un limite superiore all'intensità dei pioni di $\sim 10^7 \pi/s$.

L'utilizzazione del fascio di pioni per studi preliminari nel quadro delle applicazioni terapeutiche, per es. su tessuti equivalenti, campioni in vitro, cavie, ecc..., può avvenire attraverso la realizzazione di un canale magnetico di trasporto e foccheggiamento entro le attuali strutture. La Fig. 15 illustra tale possibilità. Un tripletto e un doppietto di quadrupoli a grande raggio di gola (per aumentare l'efficienza di raccolta) e di gradiente Max 800 Gauss/cm consentono di trasportare il fascio nella zona di irraggiamento ($10 \div 15$ m dal punto di produzione). Un magnete deflettore a 90° permette di realizzare le volute condizioni di "illuminamento" del campione. Un degradatore di energia (per es. di grafite) posto all'uscita dell'intero canale di trasporto riduce entro limiti molto piccoli l'indeterminazione del fascio di pioni. Sicurezze e controlli di dose sono realizzati con apposite strumentazioni connesse al canale magnetico.

Come si è visto in precedenza, i fasci di pioni possono essere utilizzati efficacemente nella radioterapia del cancro quando abbiano intensità dell'ordine di $10^8 \div 10^9 \pi^-/\text{sec}$. Intensità di pioni di quest'ordine di grandezza sono previste nell'immediato futuro, presso i tre grandi acceleratori per protoni di Los Alamos, Vancouver e Zurigo, chiamati "fabbriche" di mesoni. Tuttavia, la dimostrazione pratica che gli acceleratori di elettroni possono fornire fasci di pioni (Frascati, Saclay) apre prospettive anche più interessanti. Infatti gli acceleratori di elettroni possono offrire significativi vantaggi economici rispetto alle macchine per protoni, che sono particolarmente importanti nel campo medico, in cui l'utilizzo proposto dei fasci di pioni a scopo terapeutico è sottoposto a severe limitazioni di costi. Naturalmente per essere competitivi dal punto di vista dei flussi pionici un acceleratore di e^- deve avere una corrente media superiore a quella del Linac di Frascati. Un'analisi dettagliata, ad esempio, dal confronto tra una macchina per elettroni di tipo nuovo (microtrone race-track) che può rispondere alle richieste di cui sopra e macchine di protoni intense (del tipo già citato sopra) è stata effettuata qualche tempo addietro⁽¹⁷⁾ ed ha mostrato che il rapporto dei costi può essere 1/50. Una macchina per elettroni che potrebbe essere anche molto interessante a scopo terapeutico fornendo i necessari flussi di pioni è l'acceleratore superconduttore in sviluppo a Stanford⁽¹⁸⁾. Si può vedere, estrapolando i dati di Frascati precedentemente riportati, che con un acceleratore di elettroni con una corrente media di 1 mA si possono ottenere 10^8 pioni/sec per steradiante per $\% \Delta p/p$. Utilizzando canali di trasporto cilindrici a grande angolo solido⁽¹⁹⁾ (1.5 steradiani) e grande accettazione ($\Delta p/p = 6\%$), ci si può aspettare di avere $\sim 10^9 \pi/s$ disponibili per il trattamento su di un paziente. Se si considera un volume di trattamento di 1000 cm^3 , l'intensità precedente significa un trasferimento di ~ 40 rads/minuto per effetto delle stelle. Tale figura appare ben entro le richieste dei radioterapisti, anche se alcuni ricercatori⁽²⁰⁾ sostengono che già un fascio di e^- di $\sim 100 \mu\text{A}$ (come è, ad es., quello del Linac di Frascati) può essere interessante per molte applicazioni radioterapeutiche.

BIBLIOGRAFIA. -

- (1) - R. R. Wilson, *Radiology*, 47, 487 (1946).
- (2) - P. M. Fowler and D. H. Perkins, *Nature* 189, 524 (1961);
P. M. Fowler, *Proc. Phys. Soc.* 85, 1051 (1965).
- (3) - Convegno sulla conversione del sincrotrone di Frascati ad acceleratore a ioni, Frascati, 16-17 maggio 1974, Frascati Report LNF-74/49 (1974).
- (4) - W. H. Langham et al., Los Alamos preprint, LA-4490-P (1970).
- (5) - Radiotherapy to TRIUMF, *Nuclear Eng. Int.*, 15, 966 (1970).
- (6) - L. Rosen, *Nuclear Appl.* 5, 379 (1968).
- (7) - V. M. Abazov et al., JINR preprint, P13-8079 (1974).
- (8) - G. W. Barendsen et al., *Rad. Res.* 18, 106 (1963); *Int. J. Rad. Biol.* 10, 317 (1966).
- (9) - C. D. Zerby and W. K. Kinney, *Nuclear Instr. and Meth.* 36, 125 (1965).
- (10) - V. M. Abazov et al., JINR preprint, D-8883 (1975).
- (11) - C. A. Tobias et al., *Am. J. Roentgenol.* 67, 1 (1952).
- (12) - B. Larsson, *Brit. J. Rad.* 34, 143 (1961).
- (13) - R. N. Kjellberg et al., *Am. Neur. Ass.*, 87, 216 (1962).
- (14) - V. P. Dzhelepov et al., JINR preprint, 16-3491 (1967); *Med. Radiol.* 4, 54 (1969).
- (15) - R. Barbini et al., Frascati Reports LNF-68/15 (1968); LNF-70/5 (1970); *Nuclear Instr. and Meth.* 105, 515 (1970).
- (16) - R. Barbini, C. Guaraldo and R. Scrimaglio, *Nuclear Instr. and Meth.* 123, 259 (1975).
- (17) - C. Guaraldo and R. Scrimaglio, Frascati Report LNF-68/13 (1968).
- (18) - H. A. Schwettman, *IEEE Trans. Nuclear Sci.* NS-14, 336 (1969).
- (19) - J. Simpson, HEPL Report, Stanford (1971).
- (20) - D. Boyd, HEPL 657 (1971).
- (21) - S. I. Blokhin et al., *Med. Radiol.* 15, 64 (1970).
- (22) - M. A. Thiessen, Los Alamos preprint, LA-DC-9789 (1968).