
Le moderne tecniche di radioterapia

Maria Giuseppina Bisogni

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

Fabio Di Martino

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

Introduzione

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

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

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

in questo numero di **Ithaca**).

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

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

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

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

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

Basi fisiche e biologiche della radioterapia

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La radiazione carica, detta anche radiazione direttamente ionizzante, interagisce principalmente con gli elettroni del mezzo producendo fenomeni di eccitazione e ionizzazione. Nelle eccitazioni l'energia ceduta è inferiore a quella necessaria per espellere un elettrone dall'atomo (dell'ordine di 10 eV per gli elettroni di valenza). L'atomo passa così dallo stato fondamentale ad uno stato eccitato per salto di orbitale di uno o più elettroni. Nelle ionizzazioni l'energia ceduta dalla radiazione nell'interazione supera quella di legame dell'elettrone che viene quindi espulso dall'atomo. Si creano così un elettrone libero e uno ione positivo.

La radiazione principalmente utilizzata in radioterapia è costituita da raggi X che interagiscono con il mezzo tramite numerosi fenomeni, tra i quali i più importanti sono l'assorbimento fotoelettrico, l'effetto Compton e la produzione di coppie elettrone-positrone. Nell'assorbimento fotoelettrico il fotone interagisce con un elettrone atomico, generalmente appartenente ad un orbitale interno, e viene completamente assorbito con conseguente espulsione dell'elettrone dall'atomo.

Questo effetto è preponderante nei tessuti umani per energie della radiazione fino a qualche decina di keV. Al di sopra di tale energia, l'interazione dominante è l'effetto Compton, in cui il fotone interagisce con un elettrone degli orbitali esterni. I prodotti della reazione sono un elettrone ed un fotone secondario, che si propaga in direzione diversa da quella del fotone primario. L'elettrone ed il fotone secondario possono a loro volta interagire con la materia fino ad esaurire tutta la loro energia. Al di sopra di 10 MeV, l'interazione dominante nei tessuti è dovuta al fenomeno di creazione di coppie elettrone-positrone in cui un fotone scompare per dare origine alle due particelle. L'interazione può avvenire solo in presenza di un nucleo e al di sopra di una energia di soglia pari a 1.022 MeV (cioè a due masse elettroniche m_e secondo la nota relazione di Einstein per cui $E = m_e c^2$). L'energia del fotone primario oltre la soglia è distribuita in ugual misura tra le due particelle sotto forma di energia cinetica. L'elettrone interagisce tramite interazioni di eccitazione/ionizzazione e produzione di radiazione di frenamento. Il positrone, una volta dissipata tutta la propria energia nel

mezzo, annichila con un elettrone atomico producendo una coppia di raggi gamma di 0.511 MeV ciascuno e diretti in verso opposto.

La cessione di energia al mezzo non avviene in modo omogeneo ma dipende dalla natura e dall'energia della radiazione ionizzante, oltre che dalle caratteristiche del mezzo biologico attraversato. Il trasferimento di energia lineare o LET (*Linear Energy Transfer*) esprime l'energia trasferita per unità di percorso e solitamente viene espresso in keV/ μm per sottolineare la natura microscopica degli eventi di interazione radiazione-materia. Un valore elevato del LET è indice di elevata densità di ionizzazione ed è quindi correlato con la probabilità di danneggiare maggiormente un sito biologico. In base ai valori di tale grandezza è possibile distinguere radiazioni a basso LET, quali fotoni ed elettroni, ed ad alto LET, quali protoni, neutroni e ioni.

L'efficacia biologica relativa o RBE (*Relative Biological Effectiveness*) è una grandezza correlata con il LET in quanto esprime l'entità dell'effetto biologico di un dato tipo di radiazione a parità di dose fisica. In altre parole, radiazioni con uguale LET, pur rilasciando la stessa dose al tessuto, non producono gli stessi effetti biologici. La RBE è definita come:

$$\text{RBE} = \frac{D_X}{D_T} \quad , \quad (2)$$

dove D_X è la dose dovuta ad una radiazione di riferimento (per convenzione si utilizzano raggi X da 250 keV) necessaria a produrre un dato effetto biologico in un tessuto; D_T è la dose dovuta ad una radiazione di test T necessaria a produrre lo stesso effetto nello stesso tessuto. La RBE di radiazioni ad alto LET è sensibilmente maggiore di quella corrispondente a radiazioni a basso LET.

Nella materia biologica la radiazione ionizzante provoca danni alle macromolecole organiche tramite ionizzazione di un atomo della macromolecola oppure ad opera dei radicali liberi prodotti dalla radiolisi dell'acqua. I radicali liberi sono atomi neutri o molecole con un elettrone spaiato, particolarmente instabili e quindi molto reattivi dal punto di vista chimico. La capacità di viaggiare attraverso la cellula consente di trasportare energia e quindi causare danni anche a grandi distanze rispetto al punto di origine. In presenza

di ossigeno i radicali liberi possono combinarsi e liberare perossido di idrogeno, tossico per la cellula. L'ossigeno aumenta quindi l'effetto dovuto ai radicali liberi e quindi la radiosensibilità dei tessuti. Viceversa, tessuti scarsamente irrorati risultano maggiormente resistenti alle radiazioni ionizzanti, come alcuni tipi di tumore che si classificano come radioresistenti. Nella fase chimica si possono avere alterazioni o perdita delle basi del DNA e rotture di uno o entrambi i suoi filamenti. Il danno, potenzialmente letale, può essere riparabile dai sistemi enzimatici oppure in caso contrario può portare alla morte della cellula (danno letale). Essa può avvenire sia per un danno isolato (letale) sia a causa del cumulo di danni detti subletali, cioè non letali se avvengono singolarmente ma, se realizzati in sedi vicine, potenzialmente letali.

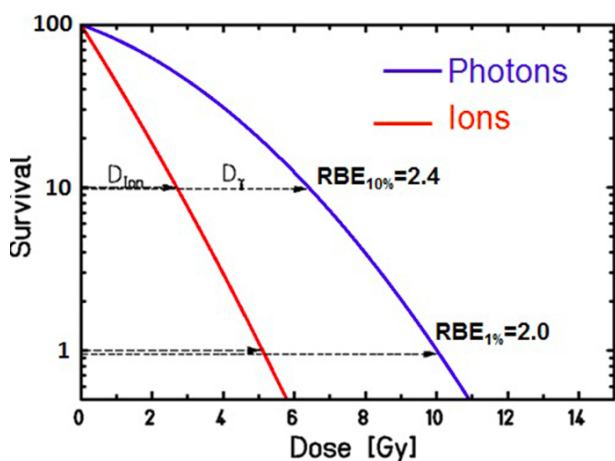


Figura 1: Curve di sopravvivenza clonogenica cellulare in seguito ad irraggiamento con ioni (curva rossa) e con fotoni (curva blu) [6].

La relazione tra la dose di radiazione ed effetto letale è di solito rappresentata tramite le curve di **sopravvivenza clonogenica** (capacità di riprodursi in modo indefinito) cellulare, in cui si riporta la frazione di cellule sopravvissute (in scala logaritmica) che sopravvivono alla dose impartita da una radiazione data in funzione della dose stessa. Le curve di sopravvivenza si ottengono irraggiando campioni cellulari e vengono descritte solitamente con un modello matematico detto lineare-quadratico [5]. In questo modello si ipotizza che la morte cellulare possa avvenire sia per danno letale, sia per danni subletali avvenuti in un tempo sufficientemente ravvicinato da non permettere la riparazione cellulare.

La curva di sopravvivenza è descritta quindi dalla funzione:

$$S(D) = e^{-(\alpha D + \beta D^2)} \quad (3)$$

In particolare, α rappresenta il rateo di danni dovuti, ad esempio, a rottura della doppia elica del DNA. È prevalente nelle linee cellulari con scarsa capacità di riparazione, con radiazioni ad alto LET e risente poco della suddivisione della dose in più sessioni (frazionamento). La componente β , invece, rappresenta il rateo di danni subletali. È prevalente nelle linee cellulari ad alta capacità di riproduzione e risente molto del frazionamento.

Nella Figura 1 è mostrato un esempio di curva di sopravvivenza clonogenica cellulare ottenuta in seguito ad irraggiamento con ioni (curva rossa) e con fotoni (curva blu) [6].

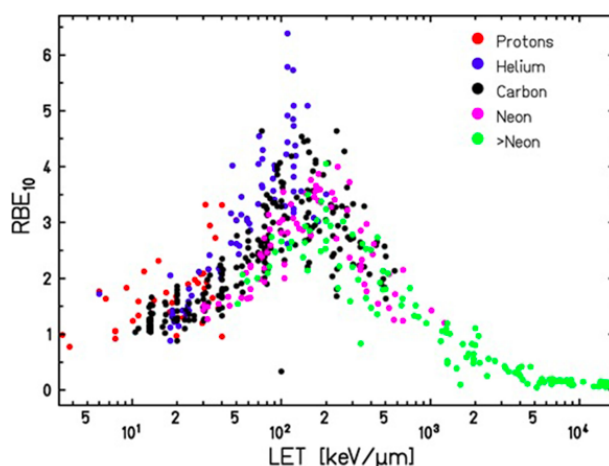


Figura 2: RBE al livello di sopravvivenza del 10% in funzione del LET di diverse specie ioniche [7].

La gran parte delle linee cellulari esposte a radiazioni di basso LET, mostra una spalla iniziale (curva blu) che è indice dell'intervento di meccanismi di riparazione del danno da radiazione. L'ampiezza della spalla è un parametro di radiosensibilità ed è tanto più ampia quanto maggiore è la capacità di recupero del danno subletale da parte di una popolazione cellulare. Per esposizione a radiazioni di alto LET (curva rossa) la capacità di recupero del danno è assente e le curve assumono un andamento lineare. Come mostrato nell'esempio di Figura 1, affinché si abbia la stessa entità di danno biologico è necessario irraggiare il campione con valori diversi di dose assorbita a seconda del tipo di radiazione

utilizzata. Questi due tipi di radiazione (fotoni e ioni) hanno infatti RBE diversa e questa diversità è correlata al LET di ciascuna radiazione.

Nella Figura 2 si riportano i valori di RBE misurati al livello di sopravvivenza del 10% per alcune specie di ioni in funzione del LET [7]. La RBE aumenta con il LET fino ad un valore massimo oltre il quale decresce. Inoltre, è possibile osservare uno spostamento delle curve verso alti valori di LET al crescere della massa delle particelle.

Per tenere conto del tipo di radiazione utilizzata si introduce la grandezza **Dose Equivalente** [8]

$$D_{eq} = \sum_R w_R D(R) , \quad (4)$$

dove w_R indica un fattore di peso specifico per una data radiazione R e che dipende dalla sua RBE. La dose equivalente si misura in Sievert (Sv). A titolo di esempio, per fotoni ed elettroni w_R è uguale ad uno, per protoni raddoppia mentre per particelle α o ioni più pesanti è pari a 20.

La stessa dose equivalente in organi e tessuti diversi produce effetti diversi. Si introduce pertanto la grandezza **Dose Efficace**, ossia la dose equivalente pesata a seconda dell'impatto sul diverso organo o tessuto :

$$D_{eff} = \sum_T w_T \sum_R w_R D(R, T) , \quad (5)$$

dove la somma corre su tutti gli organi colpiti da una dose di radiazione D_{eq} e w_T è un fattore di peso dei diversi organi o tessuti relativamente alla loro sensibilità al danno da radiazione. Ad esempio, per il midollo osseo w_T è 0.12 in quanto tessuto molto radiosensibile, mentre per le ossa e la pelle è 0.01, valore che sta ad indicare minore suscettibilità al danno.

Principi della radioterapia

Il principio su cui si basa la radioterapia [9] è quello di somministrare, mediante l'utilizzo di radiazioni ionizzanti, in modo selettivo al bersaglio (tumore e sue eventuali infiltrazioni) una dose capace di provocare la morte clonogenica delle cellule tumorali, impedendone di conseguenza la proliferazione.

I limiti della radioterapia sono rappresentati dagli effetti collaterali causati dalla dose ricevuta

dagli organi sani. L'indice terapeutico di un trattamento radioterapico è definito come il rapporto tra la probabilità di controllo del tumore e quella di determinare un danno clinicamente rilevante ai tessuti sani.

Dal punto di vista radiobiologico, gli organi sono divisi in due categorie: quelli a **organizzazione seriale** e quelli a **organizzazione parallela**. I primi, per essere danneggiati in modo clinicamente rilevante, devono ricevere una dose molto alta anche in una frazione piccola del loro volume. Possono invece tollerare dosi medio-alte su ampi volumi. Sono quindi caratterizzati da una soglia in dose ma non da soglie sul volume da irradiare. I secondi invece non hanno problemi a tollerare alte dosi a piccole parti del loro volume ma non possono ricevere dosi anche medio-basse su ampi volumi. Sono quindi caratterizzati dal non avere soglie in dose ma, per ogni valore di dose, soglie in volume irradiato.

Organi seriali limitanti la radioterapia sono il midollo spinale, il nervo ottico, l'intestino e l'esofago, che si trovano spesso adiacenti a lesioni da trattare.

Organi paralleli limitanti la radioterapia sono i polmoni, il fegato, i reni e il cervello, sedi spesso di tumori primari e metastasi.

Le strategie adottate attualmente dalla radioterapia per massimizzare l'efficacia terapeutica, minimizzando gli effetti collaterali, sono sostanzialmente l'utilizzo del frazionamento del trattamento e l'utilizzo di tecniche di erogazione del fascio che permettono una sempre più spinta conformazione della distribuzione di dose (massima copertura del bersaglio e minima dose agli organi circostanti).

Il principio di funzionamento del frazionamento e i suoi schemi applicativi derivano dal modello radiobiologico lineare-quadratico presentato nel paragrafo precedente. La sopravvivenza di una popolazione cellulare irraggiata in modo frazionato dipende dai parametri con cui viene somministrata la dose (detti fattori dose-tempo) quali la dose totale ed il tempo globale di trattamento, la dose per frazione, il numero di frazioni e l'intervallo tra esse. I fattori dose-tempo sono cruciali per l'esito di un trattamento in quanto a parità di valori possono provocare diversi effetti biologici e clinici sui tessuti sani e neoplastici.

I principali fenomeni che si verificano con il frazionamento sono la differenza di riparazione del danno subletale, maggiore nei tessuti sani rispetto ai tumori; la redistribuzione delle cellule ciclanti la cui radiosensibilità è maggiore nella fase di meiosi e mitosi (fase M) e minima nella fase di crescita e duplicazione del DNA (fase S); la riossigenazione delle cellule ipossiche e il ripopolamento dei tessuti.

Il frazionamento *standard* prevede una dose di 2 Gy/giorno per 5 giorni settimanali. In caso di iperfrazionamento, si riduce la dose nella singola frazione somministrando più frazioni al giorno per una dose totale maggiore nel tempo, come per il trattamento dei melanomi. Nel caso di ipofrazionamento si aumenta la dose nella singola frazione, riducendo il tempo totale. Questa modalità è indicata nei trattamenti palliativi o di tumori a risposta lenta.

Purtroppo il frazionamento comporta disagi derivanti dall'allungare i tempi di trattamento quali maggior impiego di tempo macchina, maggior disagio per il paziente e infine maggior tempo dato alla malattia per continuare a proliferare.

La miglior conformazione possibile della distribuzione di dose è ottenuta in radioterapia utilizzando differenti tipi di radiazione (fotoni, elettroni, protoni e ioni più pesanti) con varie modalità:

- **Radioterapia a fasci esterni EBRT** (*External Beam RadioTherapy*) [9]: utilizza LINAC e rappresenta in assoluto la modalità più impiegata. Circa l'85% di tutti i trattamenti radioterapici vengono eseguiti con EBRT.
- **Brachiterapia** [10]: la sorgente di radiazioni (radioisotopo) viene direttamente collocata nella zona da irradiare o nelle sue immediate vicinanze. La brachiterapia interstiziale è ottenuta collocando la sorgente direttamente all'interno del tessuto tumorale, ad esempio nel trattamento della prostata o della mammella. Nella brachiterapia intracavitaria, invece, la sorgente è collocata all'interno di una cavità naturale del corpo e si usa, ad esempio, per il trattamento di tumori all'utero, all'esofago e ai bronchi. I trattamenti brachiterapici possono avere un rateo di dose

(dose erogata per unità di tempo) variabile, dato che è direttamente relazionato all'attività specifica del radioisotopo utilizzato. Si parla di brachiterapia LDR (*Low Dose-Rate*) per ratei di dose inferiori a 2 Gy/h, MDR (*Medium Dose-Rate*) per valori tra 2 e 12 Gy/h e HDR (*High Dose-Rate*) per valori superiori a 12 Gy/h. Un tipico trattamento di brachiterapia LDR è quello della prostata, che utilizza semi radioattivi di ^{125}I , mentre i trattamenti HDR vengono eseguiti, veicolando da remoto sulla zona da irradiare per pochi minuti mediante l'utilizzo di appositi cateteri, sorgenti di ^{192}Ir .

- **Radioterapia metabolica** [11]: la radioterapia metabolica utilizza sostanze radioattive (radiofarmaci) per trattare alcuni tipi di tumore, sfruttando la loro selettività nel legarsi alle cellule tumorali. È l'unico tipo di radioterapia che agisce in modo sistemico. È utilizzata prevalentemente a scopo antalgico nel trattamento delle metastasi ossee diffuse da tumore primario alla prostata e alla mammella (con ^{223}Ra , ^{177}Lu , ^{89}Sr , ^{153}Sm) e nei trattamenti neuro-endocrini (con ^{131}I).
- **Radioembolizzazione** [12]: è utilizzata per il trattamento di tumori epatici non operabili e chemio-resistenti. Si utilizzano sfere di ^{90}Y o di ^{166}Ho , che vengono veicolate all'interno della zona da trattare attraverso il flusso sanguigno con una procedura radiologo-interventista.

Radioterapia a fasci esterni

Fotoni ed elettroni

La maggior parte dei trattamenti radioterapici vengono eseguiti mediante LINAC in grado di erogare raggi X da 6 a 15 MeV ed elettroni da 4 a 20 MeV; gli elettroni di questa energia penetrano solo pochi cm nel tessuto e vengono utilizzati solamente per il trattamento di tumori molto superficiali, quasi esclusivamente dermatologici.



Figura 3: LINAC di elettroni dedicato alla IORT.

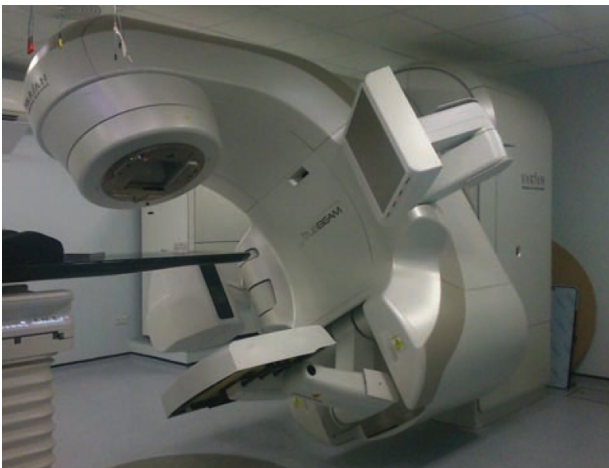


Figura 4: LINAC medica di fotoni ed elettroni.

Una metodica radioterapica particolare che utilizza gli elettroni è la radioterapia intraoperatoria IORT (*Intra Operative Radio Therapy*) [13]. La IORT consiste nell'erogare l'intera dose di trattamento in un'unica frazione direttamente sul letto di un tumore appena

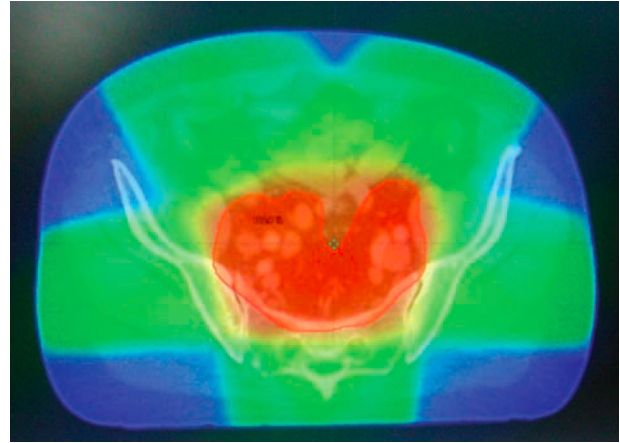


Figura 5: Distribuzione di dose ottenuta con tecnica 3D-conformazionale.

asportato chirurgicamente. Vengono utilizzati appositi LINAC dedicati (Figura 3), con energie di 4-12 MeV, un rateo di dose molto alto (fino a 30 Gy/min) e mobili, con la possibilità cioè di essere trasportati ed eseguire il trattamento direttamente in sala operatoria.

I raggi X da 6-15 MeV, invece, penetrano nel tessuto umano, permettendo di trattare anche tumori posizionati in profondità. Rappresentano quindi di gran lunga il tipo di radiazione più utilizzata.

Fornire una dose di radiazione uniforme, accurata e conformata nel miglior modo possibile alla lesione da trattare in EBRT con raggi X, è un processo complesso che richiede un team qualificato di medici e fisici. Il processo comprende le seguenti azioni.

- **TAC di centraggio:** viene eseguita una TAC (acronimo di Tomografia Assiale Computerizzata) del paziente al quale vengono tatuati sulla pelle tre punti che individuano al loro interno il punto su cui sarà centrato il paziente sul LINAC per il trattamento.
- **Contornazione:** il medico radioterapista, sulle immagini TAC acquisite precedentemente, contorna il tumore (*target*) e gli organi a rischio suscettibili di subire un danno clinicamente rilevante a causa del trattamento.
- **Pianificazione:** il fisico medico, mediante strumenti di calcolo computazionale denominati TPS (acronimo di *Treatment Planning*

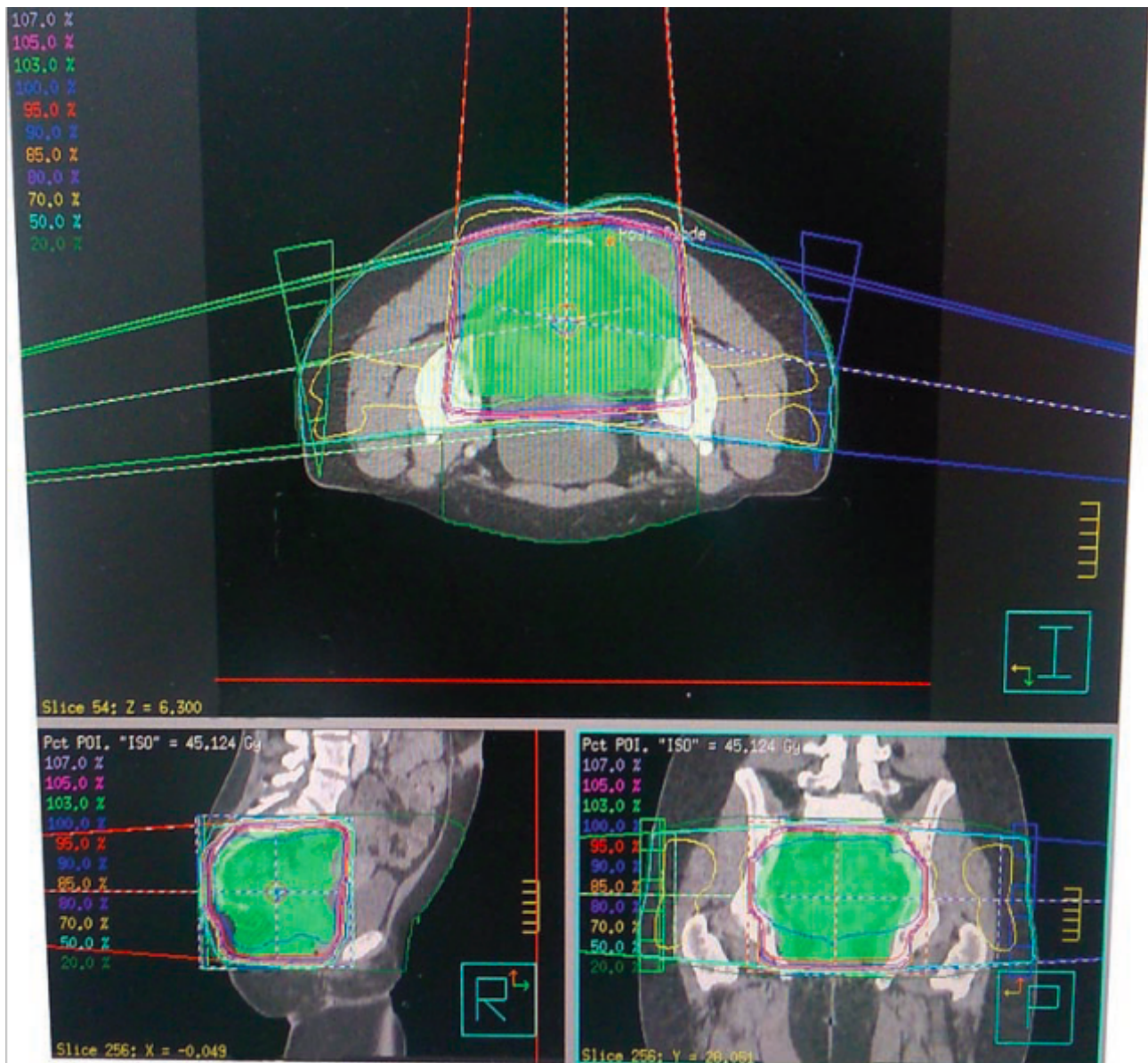


Figura 6: Distribuzione di dose ottenuta con tecnica IMRT (in alto vista assiale; in basso a sinistra vista sagittale; in basso a destra vista coronale).

System), ottimizza la distribuzione di dose. Il piano ottenuto viene poi discusso con il radioterapista e alla fine approvato per il trattamento.

- **Esecuzione del trattamento.**

Nel tempo e con l'avvento di LINAC sempre più evoluti (Figura 4) le metodiche di trattamento sono divenute sempre più conformazionali. Oggigiorno tecniche grossolane come l'utilizzo di 2 semplici campi contrapposti si applicano solo, e raramente, a scopo palliativo.

La radioterapia 3D-conformazionale utilizza campi multipli sagomati geometricamente in modo da adattarsi alla forma del *target* da

irradiare, mediante l'utilizzo di un collimatore multilamellare detto MLC (acronimo di *Multi Leaf Collimator*). Nella Figura 5 è rappresentata una distribuzione di dose ottenuta con tecnica 3D-conformazionale.

L'evoluzione di questa tecnica è la radioterapia a modulazione di intensità IMRT (*Intensity Modulated Radiation Therapy*) [14], in cui la conformazione della dose non è ottenuta solamente adattando la forma geometrica dei vari fasci utilizzati, ma anche la loro intensità. In Figura 6 è mostrata una distribuzione di dose ottenuta con tecnica IMRT (in alto vista assiale; in basso a sinistra vista sagittale; in basso a destra vista coronale). Questa tecnica è associata anche

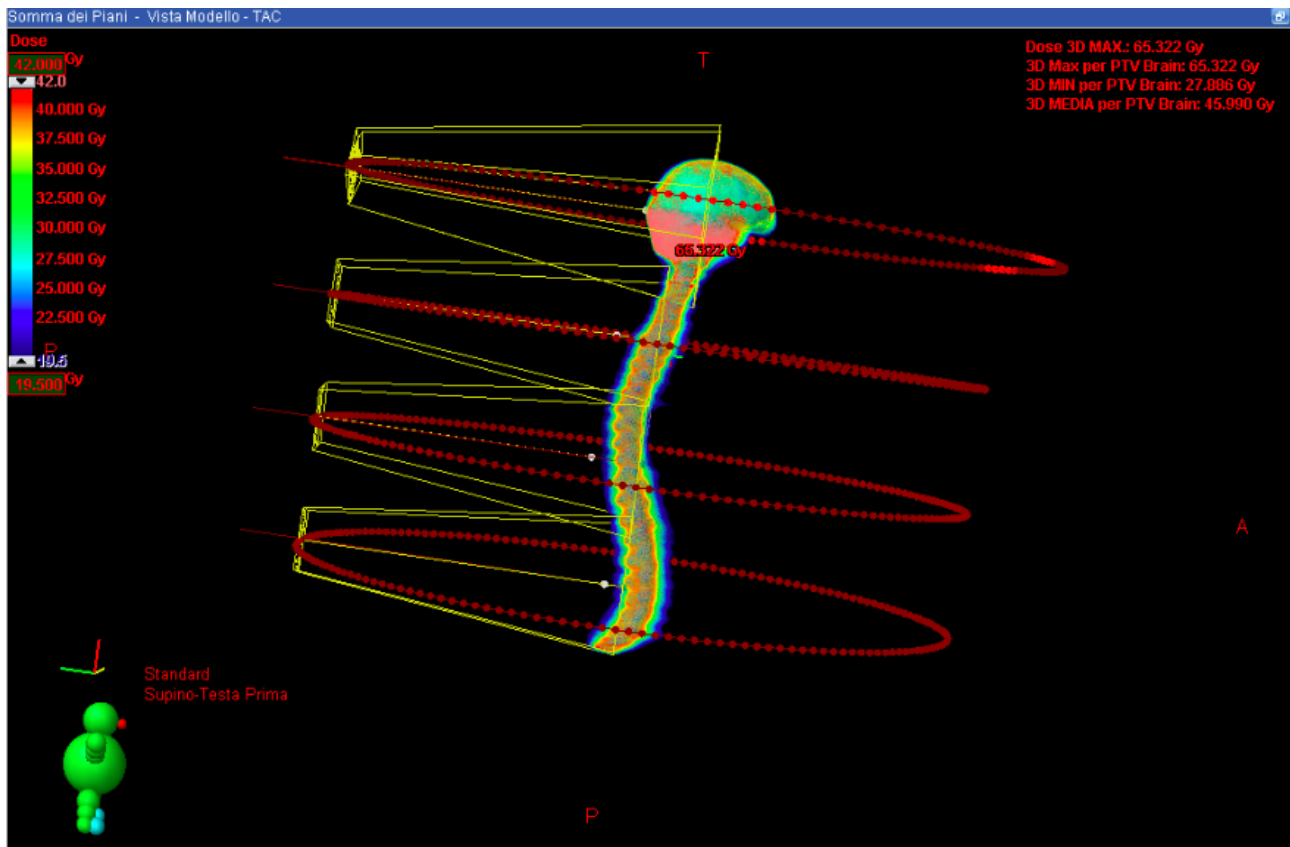


Figura 7: Distribuzione di dose di un piano cranio-spinale eseguito con tecnica VMAT.

a una nuova generazione di TPS, chiamati *inverse-planning*: questi TPS ricevono in ingresso i dati relativi alla distribuzione di dose ottimale che si vorrebbe ottenere e cercano di raggiungere l'obiettivo minimizzando un'opportuna funzione di costo¹.

Un'ulteriore evoluzione dell'IMRT è la arco terapia modulata in volume o VMAT (*Volumetric Modulated Arc Therapy*), in cui uno o più archi sono conformati geometricamente e modulati in intensità in modo continuo mentre ruotano intorno al paziente. In Figura 7 è riportato un esempio di distribuzione di dose ottenuta con tecnica VMAT. Una macchina dedicata a questa specifica modalità di trattamento è la Tomoterapia [15].

L'avvento di queste metodiche ultra-conformazionali ha permesso la realizzazione della radiochirurgia stereotassica, in cui è possibile somministrare altissime dosi per frazione (fino a 20-25 Gy) in trattamenti mono o

¹La funzione di costo è quella funzione matematica che si impiega nei problemi di ottimizzazione in modo da minimizzare ad esempio la dose agli organi a rischio massimizzando la dose al tumore



Figura 8: Cyberknife.

iperfrazionati, su lesioni di piccole dimensioni ma radioresistenti e difficili da raggiungere con la chirurgia tradizionale.

La radiochirurgia stereotassica è stata impiegata inizialmente per lesioni cerebrali per poi essere applicata anche a lesioni extracraniche (principalmente prostata e polmoni) con il nome di SBRT (*Stereotactic Body Radiation Therapy*) [16]. Una macchina dedicata specificatamente alla radiochirurgia stereotassica è il Cyberknife [17], mostrato in Figura 8. Il nome stereotassica deriva dal sistema di coordinate,

stereotassiche appunto, utilizzate per centrare il paziente con precisione millimetrica.

La precisione del centraggio in trattamenti conformazionali è infatti essenziale, perché garantisce la corrispondenza tra la distribuzione di dose pianificata e quella erogata. Fattori che limitano l'accuratezza del trattamento erogato sono dovuti a:

- movimenti volontari del paziente: pazienti che per vari motivi non riescono a stare completamente fermi durante l'erogazione del fascio,
- movimenti involontari di organi all'interno o nelle vicinanze del volume da irradiare (battito cardiaco, respirazione, ecc.),
- modifiche morfologiche del paziente durante il trattamento: per trattamenti con tante frazioni (che possono durare anche più di un mese) i pazienti, debilitati dalla malattia, spesso dimagriscono vistosamente modificando gli spessori delle superfici attraversate dai fasci e, di conseguenza, le distribuzioni di dose. Inoltre, tumori radiosensibili possono rispondere in corso di terapia riducendosi e quindi non rendendo più necessario l'irraggiamento dell'intero loro volume iniziale.

Per venire incontro a queste esigenze, i moderni LINAC sono dotati di sistemi di *imaging* integrati che permettono di fare verifiche prima, durante e dopo l'erogazione del trattamento tramite IGRT (acronimo di *Image Guided Radio Therapy*) [18].

Il sistema di acquisizione di immagini detto *kV*, in quanto utilizza tubi a raggi X, viene utilizzato prima del trattamento al fine di verificare l'esatto posizionamento del paziente e per valutare eventuali spostamenti attraverso l'acquisizione e il confronto di immagini acquisite in diverse fasi del trattamento.

Il sistema di acquisizione di immagini detto MV è montato alla base della *gantry*, su un braccio robotizzato, controllato da *computer*, che può ruotare solidalmente con essa. In questo modo l'intensità dei fotoni che esce dal paziente può essere raccolta e retroproiettata per stimare la distribuzione di dose che viene erogata realmente al paziente (dosimetria in vivo). È possibile

quindi monitorare durante il trattamento la corrispondenza tra le distribuzioni di dose pianificate e quelle erogate e, se necessario, ri-pianificare il trattamento (radioterapia adattiva).

Sempre utilizzando i sistemi di acquisizione e visualizzazione delle immagini integrati, avendo a disposizione anche un dispositivo per il controllo del movimento, è possibile erogare la terapia anche su bersagli mobili, sincronizzando l'irraggiamento con l'atto respiratorio del paziente (4D-Radiotherapy) [19]. Questo sofisticato sistema, detto anche *gating* respiratorio, registra il movimento degli organi e del bersaglio dovuto alla normale attività respiratoria, traducendolo in un tracciato. Il medico radioterapista sceglie la fase della curva respiratoria in cui permettere alla macchina l'erogazione della dose, esattamente quando il target è più distante dagli organi critici. Ciò consente di aumentare l'efficacia terapeutica e di diminuire gli eventuali effetti collaterali. Le neoplasie particolarmente interessate a questo tipo di trattamento, e quindi soggette a movimento, sono quelle che interessano i distretti polmonari e addominali. Purtroppo, questa metodica aumenta significativamente la durata delle sedute di trattamento.

Protoni e ioni

La terapia con fasci ionici, o adroterapia, rappresenta una branca della radioterapia che impiega principalmente protoni e anche ioni più pesanti, quali ioni carbonio, per il trattamento di tumori solidi e radioresistenti (si veda l'articolo di M. Dosaniyh, M. Necchi, A. Degiovanni e E. Benedetto in questo numero di **Ithaca**). In seguito alla proposta di Wilson [20] di usare fasci di ioni per applicazioni mediche, la prima applicazione clinica è stata effettuata con protoni a Berkeley nel 1954 [21]. La prima struttura clinica per i protoni a Loma Linda ha iniziato a trattare pazienti nel 1990. Da allora le strutture dedicate all'adroterapia sono in continuo aumento; attualmente se ne contano, in funzionamento, 83 dedicate ai protoni e 12 agli ioni carbonio e molte altre sono in costruzione [22].

La ragione principale per utilizzare fasci di ioni in radioterapia è il loro profilo di dose in profondità che permette di massimizzare la dose al tumore e simultaneamente preservare i tessuti

sani circostanti. Inoltre, gli ioni più pesanti, quali il carbonio, hanno un ulteriore vantaggio dovuto alla loro elevata RBE, Eq. (2). Essi mostrano infatti un aumento della RBE verso le basse energie cioè nella regione in cui si arrestano in tessuto (nel cosiddetto picco di Bragg). La Figura 9 raffigura il profilo di dose in profondità (pannello in alto) per protoni (in verde) e ioni carbonio (in blu) confrontato con i fotoni (in nero) e la differenza (pannello in basso) tra la dose fisica (in blu) e la dose equivalente (in rosso). Inoltre, dato che la diffusione laterale degli ioni è ridotta se confrontata a quella dei protoni, si osserva un ulteriore risparmio di dose ai tessuti sani ai lati del campo di irraggiamento.

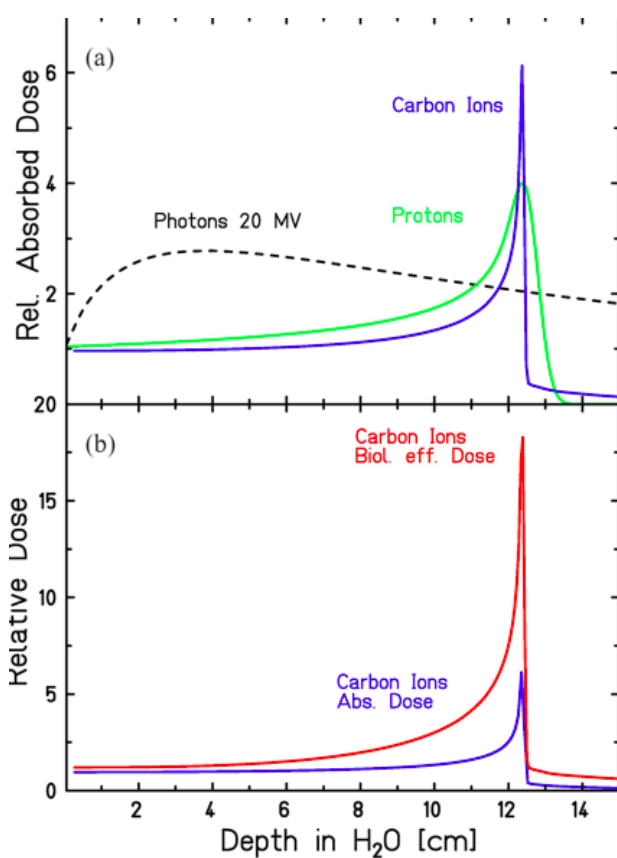


Figura 9: Profilo di dose in profondità (pannello in alto) per protoni (in verde) e ioni carbonio (in blu) confrontato con i fotoni (in nero) e la differenza (pannello in basso) tra la dose fisica (in blu) e la dose equivalente (in rosso).

Dato che l'estensione del picco di Bragg è dell'ordine di pochi mm e che i tumori hanno solitamente estensioni maggiori, è necessario sovrapporre numerosi picchi di Bragg (Figura 10 in alto) a differenti posizioni in profondità al fine di ottenere una copertura omogenea di un volu-

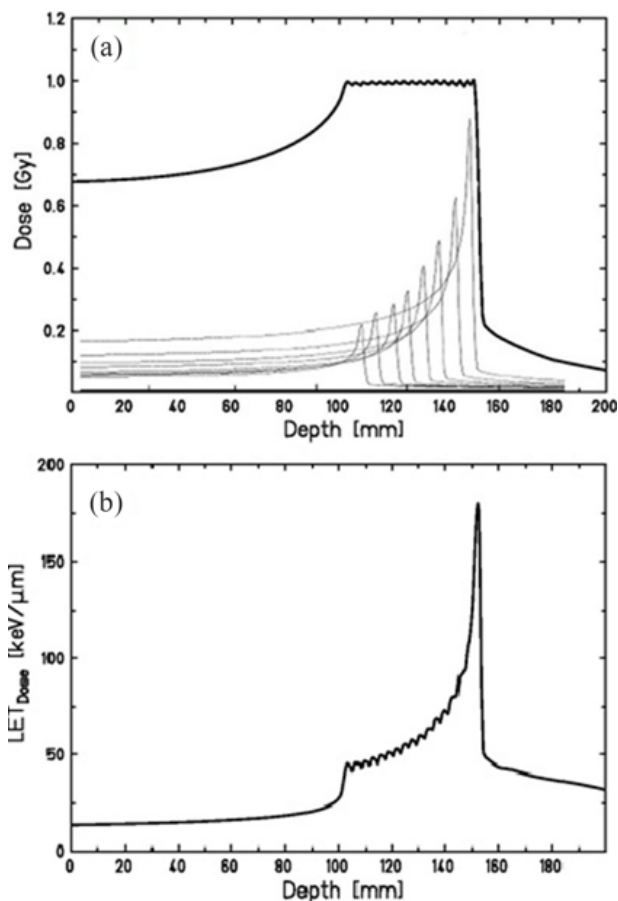


Figura 10: SOBP per l'irraggiamento di tumori estesi derivante dalla sovrapposizione di picchi di Bragg a diverse profondità. (In basso) LET in profondità in cui si evidenzia il massimo a fine percorso e quindi l'aumento corrispondente di efficacia biologica.

me tumorale ovvero realizzare uno SOBP (*Spread Out Bragg Peak*). La variazione in profondità si ottiene o con metodi passivi, utilizzando cioè filtri ridges² nel caso di protoni accelerati con ciclotroni, oppure variando attivamente l'energia del fascio nel caso di fasci prodotti da sincrotroni (sia protoni che ioni più pesanti). Inoltre, la conformazione laterale del campo di trattamento si ottiene utilizzando collimatori oppure scanzionando il fascio, ridotto ad un sottile pennello, tramite deflessione magnetica.

Sebbene di uso clinico da decenni, il potenziale dell'adroterapia non è stato ancora del tutto sfruttato. Aspetti sia fisici che biologici pongono tuttora sfide importanti all'attuazione di piani di trattamento di un ampio numero di patologie

² Filtri in materiale plastico utilizzati come modulatori del range degli ioni e sagomati in modo tale da ottenere uno SOBP.

tumorali. La determinazione accurata del percorso degli ioni in tessuto è fondamentale per il successo della terapia. L'adroterapia, infatti, è più sensibile della radioterapia convenzionale ad incertezze nel percorso delle particelle e ad errori di posizionamento del paziente. Sono state proposte varie soluzioni basate su tecniche innovative di *imaging* quali la TAC a doppia energia oppure la tomografia con fasci di ioni. Inoltre, per la verifica *in-vivo* del percorso delle particelle si sfruttano le interazioni nucleari del fascio con i tessuti del paziente e si vanno a rivelare i prodotti di tali reazioni quali fotoni, neutroni e frammenti nucleari carichi. Rispetto alla modellizzazione fisica dei fasci, gli algoritmi basati su simulazioni Monte Carlo rappresentano uno strumento accurato per la realizzazione di piani di trattamento. Essi sono infatti particolarmente adatti a rappresentare anche i processi di frammentazione nucleare e di diffusione.

In riferimento agli aspetti biologici, la sfida principale è rappresentata dalla realizzazione di piani di trattamento ottimizzati in modo da ottenere una copertura del tumore con una distribuzione omogenea di dose pesata in RBE. Questo richiede di ridurre la dose assorbita nella parte distale dello SOBP a fine di compensare l'aumento di efficacia biologica conseguente all'aumento del LET con la profondità di penetrazione (Figura 10 in basso).

Il trattamento di bersagli mobili, soprattutto per i sistemi di scansione attiva del fascio, è particolarmente complicato a causa della mutua interazione tra movimento del fascio e del bersaglio, che porta ad effetti di interferenza indesiderati. Le strategie di mitigazione di questi fenomeni vanno da tecniche di scansione ripetuta del bersaglio, irraggiamento solo in particolari finestre temporali in cui il movimento è minimo oppure metodi di tracciatura ottica del tumore sincronizzata con la scansione del fascio.

In anni recenti due modalità di trattamento hanno attratto notevole attenzione e dato luogo a numerose ricerche per stabilire la loro traslazione clinica. Esse si basano su fasci erogati con ratei di dose ultra-alti (nel cosiddetto regime FLASH, vedasi paragrafo seguente) e su campi focalizzati in piccole regioni (i cosiddetti *micro* e *mini-beam*) nella regione di ingresso del campo di trattamento.

L'idea di base della terapia con *mini-beam* consiste nel collimare il fascio tramite una griglia regolare all'entrata del corpo. In questo modo la pelle ed il tessuto sano prima del tumore subiscono un danno inferiore. Con l'aumentare della profondità, la diffusione del fascio porta ad una più omogenea distribuzione della dose nella zona tumorale. Questa nuova modalità, originariamente proposta con raggi X, trova un vantaggio nell'uso di ioni in quanto la loro ridotta diffusione consente di aumentare l'effetto conservativo sui tessuti sani.

Nel caso di fasci a rateo di dose ultra-alto, è stato osservato anche in adroterapia, così come in radioterapia con fotoni ed elettroni, un aumento della tolleranza dei tessuti sani circostanti che non ha compromesso l'efficacia sul tumore. Tuttavia, anche in questo caso il meccanismo radiobiologico alla base necessita di essere compreso in quanto negli esperimenti *in-vitro* non si sono osservate differenze tra irraggiamenti in modalità FLASH e convenzionale. Ulteriori studi sono necessari per stabilire la potenziale sinergia tra adroterapia e radioterapia FLASH sia dal punto di vista dell'efficacia biologica sia della tassabilità clinica legata soprattutto alla modalità di erogazione dei fasci.

Una prospettiva per la radioterapia del futuro: l'effetto FLASH

La radioterapia con fotoni nelle sue evoluzioni più avanzate ha raggiunto livelli di conformazione della dose che hanno permesso un incremento dell'efficacia terapeutica con un minor numero di complicazioni. Siamo arrivati però ad un plateau, dovuto al limite di precisione con cui è possibile riprodurre le distribuzioni teoriche nella pratica clinica.

Recenti evidenze sperimentali fanno tuttavia intravedere all'orizzonte un possibile cambio di paradigma nella radioterapia.

L'effetto FLASH [23] è un effetto radiobiologico che consiste in un sostanziale risparmio dei tessuti sani, mantenendo inalterata l'efficacia terapeutica: è stato verificato sperimentalmente *in-vivo*, su diversi organi (cute, cervello, intestino, polmoni) e su diversi modelli animali (topi,

gatti, maiali, pesci) utilizzando elettroni da 4-7 MeV ed erogando l'intera dose in un tempo inferiore a 200 ms con un rateo di dose superiore a 40 Gy/s.

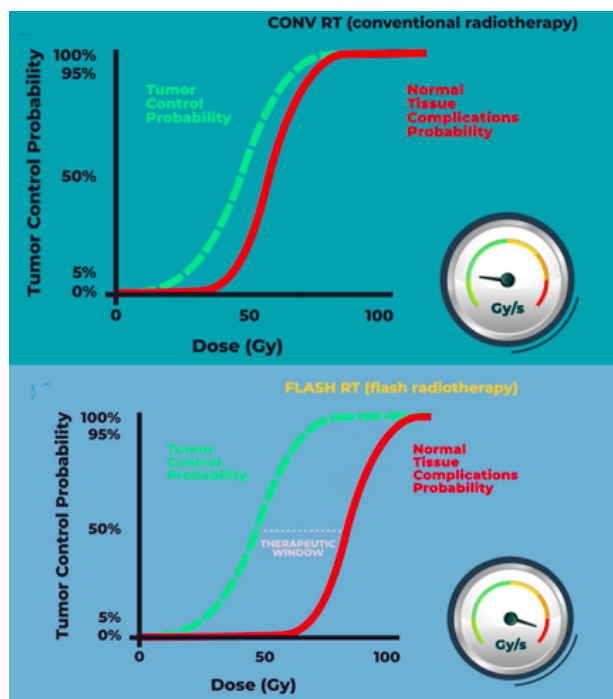


Figura 11: In alto: finestra terapeutica in trattamenti di radioterapia convenzionale; In basso finestra terapeutica allargata per irraggiamenti in modalità FLASH.

L'effetto ha subito attirato l'attenzione dei radioterapisti e in generale degli oncologi, in quanto, se traslato nella pratica clinica, l'effetto permetterebbe di allargare la finestra terapeutica (differenza in dose tra la curva di probabilità di controllo del tumore e quella di complicazioni ai tessuti sani), permettendo di trattare tumori ad oggi non trattabili in modo efficace, come i localmente diffusi (ad esempio metastasi cerebrali), e/o radioresistenti, all'interno o nelle vicinanze di un organo a rischio che limita quindi la possibilità di aumentare la dose (Figura 11).

Questo effetto è molto più promettente, ad esempio, di quanto lo siano i protoni e gli ioni, in quanto il vantaggio di questi ultimi è più di natura balistica, relativamente alla possibilità di conformare meglio la dose in un volume preciso grazie al picco di Bragg, che di natura radiobiologica. Il guadagno in RBE dovuto all'alto LET è sì un vantaggio in termini di efficacia sul tumore, ma allo stesso tempo è una limitazione per i possibili danni agli organi sani.

La traslazione dell'effetto FLASH nella pratica clinica necessita però di ulteriori ricerche di base e di soluzioni tecnologiche all'avanguardia.

- **LINAC FLASH medicali:** per raggiungere i ratei di dose richiesti è necessario produrre fasci con ratei di fluensa con ordini di grandezza superiori a quelli degli attuali LINAC per la radioterapia convenzionale. I raggi X necessitano di modulazioni spinte difficilmente compatibili con la necessità, per ottenere l'effetto FLASH, di erogare l'intero trattamento in una frazione di secondo. I protoni, nella terapia clinica, hanno bisogno di un SOBP per irradiare volumi sufficientemente grandi, e questo è ottenuto modulando in energia il fascio attraverso filtri meccanici o variando l'energia del fascio, con la conseguenza di attenuarlo (riducendone quindi la fluensa) e/o di introdurre tempi anche in questo caso difficilmente compatibili con quelli FLASH (Bourhis et al., 2019). Gli elettroni a bassa energia sono già prodotti in modalità FLASH e la loro traslazione clinica è vicina, ma il loro utilizzo è limitato a tumori superficiali e IORT. Per poter trattare in modalità FLASH anche tumori profondi, il mondo della ricerca sta cercando di realizzare LINAC FLASH ad altissima energia o VHEE (acronimo di *Very High Energy Electron*) nell'intervallo 100-250 MeV, sia con tecniche a radiofrequenza che guidate da LASER.
- **Dosimetria FLASH:** ad oggi non esiste un dosimetro di riferimento per fasci FLASH e tutti i dosimetri attivi, ovvero capaci di fornire l'informazione dosimetrica on-line, utilizzati in radioterapia convenzionale, ai valori di dose per impulso necessari per ottenere l'effetto FLASH ($>1\text{Gy}/\text{pulse}$), hanno enormi e non ancora risolti problemi di saturazione [24].
- I meccanismi radiobiologici alla base dell'effetto e molte delle sue dipendenze dai parametri del fascio sono ancora scarsamente conosciuti [23].

Conclusioni

La radioterapia è oggi una delle principali armi a disposizione della medicina nella lotta al cancro. Negli ultimi anni, lo sviluppo tecnologico dei LINAC ha permesso un progressivo incremento dell'efficacia terapeutica e la riduzione degli effetti collaterali della terapia; tecniche radioterapiche come l'IMRT, la VMAT e la chirurgia stereotassica, unite a sistemi di pianificazione della dose accurati e a sistemi di controllo del posizionamento, delle movimentazioni e dei cambiamenti morfologici del paziente (IGRT) hanno permesso l'erogazione e il controllo di distribuzioni di dose estremamente conformate sul target da trattare. Questo processo di miglioramento è arrivato a un punto di plateau, dato dal fatto che le precisioni richieste hanno raggiunto i limiti di riproducibilità tra trattamento pianificato e dose erogata.

Un nuovo effetto radiobiologico, denominato effetto FLASH, potrebbe rivoluzionare la radioterapia. Questo effetto, osservato sperimentalmente *in-vivo* erogando l'intera dose di trattamento in un tempo inferiore ai 200 ms, permette di risparmiare drasticamente il danno ai tessuti sani (fino al 100% di risparmio rispetto alla radioterapia con fasci a dose-rate convenzionali) mantenendo inalterata l'efficacia terapeutica: questo permetterebbe di incrementare le dosi su tumori particolarmente radioresistenti e ampliare i margini di trattamento per tumori localmente diffusi, permettendo di essere efficaci su tumori oggi a prognosi nefasta.



- [1] H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel, M. Laversanne, I. Soerjomataram, A. Jemal, F. Bray: *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. CA, A Cancer Journal for Clinicians, 71 (2021) 209.
- [2] G. Beretta, *I Numeri Del Cancro In Italia 2020*, G. Beretta, Ed.; AIRTUM 2020, Intermedia editore, Attigliano (Tr) (2020).
- [3] R. F. Laitano: *Fondamenti di dosimetria delle radiazioni ionizzanti*, ENEA, Roma (2015).
- [4] R. D. Evans: *The Atomic Nucleus*, John Wiley & Sons, New York (1995).
- [5] K. H. Chadwick, H. Leenhouts: *A molecular theory of cell survival*, Physics in Medicine & Biology, 18 (1973) 78.
- [6] M. Scholz: *State-of-the-Art and Future Prospects of Ion Beam Therapy*, Physical and Radiobiological Aspects. IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences, 4 (2019) 147. <https://doi.org/10.1109/trpms.2019.2935240>
- [7] T. Friedrich, U. Scholz, T. Elsässer, M. Durante, M. Scholz: *Systematic analysis of RBE and related quantities using a database of cell survival experiments with ion beam irradiation*, Journal of Radiation Research, 54 (2013) 494. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrs114>
- [8] ICRP Publication 105, J. Valentin (Ed.), Vol. 37, Annals of the ICRP, Elsevier, Amsterdam, (2007).
- [9] P. J. Hoskin, I. S. Bhattacharya, *HAEMATOLOGY AND ONCOLOGY Protons and more: state of the art in radiotherapy*, In Clinical Medicine, Vol. 14, Issue 6, (2014) s61
- [10] S. Buono, N. Burgio, M. Hamoudeh, H. Fessi, E. Hiltbrand, L. Maciocco, S. Mehier-Humbert: *Brachytherapy: State of the Art and Possible Improvements*. Anti-Cancer Agents, Medicinal Chemistry, 7 (2007) 411. <https://doi.org/10.2174/187152007781058640>
- [11] D. Volterrani, G. Mariani, P. A. Erba, (Eds.): *Fondamenti di medicina nucleare*, Springer Italia, Milano (2010). <https://doi.org/10.1007/978-88-470-1685-9>
- [12] R. Bastiaannet, S. C. Kappadath, B. Kunnen, A. J. A. T. Braat, M. G. E. H. Lam, H. W. A. M. de Jong: *The physics of radioembolization*, EJNMMI Physics, 5 (2018) 22. <https://doi.org/10.1186/s40658-018-0221-z>
- [13] T. Paunesku, G. E. Woloschak: *Future directions of intraoperative radiation therapy: A brief review.*, Frontiers in Oncology, 7 (2017). <https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00300>
- [14] D. M. Shepard, D. Cao: *Clinical Implementation of Intensity-Modulated Arc Therapy*, IMRT, IGRT, SBRT - Advances in the Treatment Planning and Delivery of Radiotherapy, 43 (2011) 80. <https://doi.org/10.1159/000322404>
- [15] P. Kupelian, K. Langen: *Helical Tomotherapy: Image-Guided and Adaptive Radiotherapy*, IMRT, IGRT, SBRT - Advances in the Treatment Planning and Delivery of Radiotherapy, 43 (2011) 165. <https://doi.org/10.1159/000322420>
- [16] B. D. Kavanagh, R. Timmerman, J. L. Meyer: *The Expanding Roles of Stereotactic Body Radiation Therapy and Oligofractionation: Toward a New Practice of Radiotherapy*, IMRT, IGRT, SBRT - Advances in the Treatment Planning and Delivery of Radiotherapy, 43 (2011) 370. <https://doi.org/10.1159/000322492>
- [17] S. Dieterich, I. C. Gibbs: *The CyberKnife in Clinical Use: Current Roles, Future Expectations*, IMRT, IGRT, SBRT - Advances in the Treatment Planning and Delivery of Radiotherapy, 43 (2011) 181. <https://doi.org/10.1159/000322423>
- [18] V. W. C. Wu, M. Y. Y. Law, J. Star-Lack, F. W. K. Cheung, C. C. Ling: *Technologies of Image Guidance and the Development of Advanced Linear Accelerator Systems for Radiotherapy*, IMRT, IGRT, SBRT - Advances in the Treatment Planning and Delivery of Radiotherapy, 43 (2011) 132. <https://doi.org/10.1159/000322414>

- [19] G. Li, D. Citrin, K. Camphausen, et al.: , *Advances in 4D Medical Imaging and 4D Radiation Therapy, Technology in Cancer Research Treatment* (7) 2008.67 <https://doi.org/10.1177/153303460800700109>
- [20] R. R. Wilson: *Radiological Use of Fast Protons*, *Radiology*, 47 (1946) 487. <https://doi.org/10.1148/47.5.487>
- [21] M. L. M. Boone, J. H. Lawrence, W. G. Connor et al.: *Introduction to the use of protons and heavy ions in radiation therapy: Historical perspective*, *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics*, 3 (1947) 65. [https://doi.org/10.1016/0360-3016\(77\)90229-2](https://doi.org/10.1016/0360-3016(77)90229-2)
- [22] PTCOG. *Particle Therapy Facilities in Clinical Operation* Accessed: Oct. 2021. [Online]. <https://www.ptcog.ch/Index.Php/Facilities-Inoperation>
- [23] J. Bourhis, P. Montay-Gruel, J. Gonçalves et al.: *Clinical translation of FLASH radiotherapy: Why and how?*, *Radiotherapy and Oncology*, 139 (2019) 11. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2019.04.008>
- [24] F. Di Martino, P. Barca, S. Barone, et al.: *FLASH Radiotherapy With Electrons: Issues Related to the Production, Monitoring, and Dosimetric Characterization of the Beam*, *Frontiers in Physics*, 8 (2020) 481. <https://doi.org/10.3389/fphy.2020.570697>



Maria Giuseppina Bisogni: è professore associato di Fisica Medica presso il Dipartimento di Fisica "E. Fermi" dell'Università di Pisa e ricercatore associato alla sezione di Pisa dell'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN). Nella sua carriera si è sempre occupata di sviluppo di sistemi per l'*imaging* medico sfruttando tecniche derivati dalla Fisica Nucleare. Ha diretto numerosi progetti di ricerca tra i quali il progetto INSIDE, finanziato da MUR, INFN e CNAO e volto alla realizzazione di un sistema di *imaging* per la verifica in vivo dei trattamenti in adroterapia. INSIDE è attualmente in fase di sperimentazione clinica presso il CNAO.

Fabio Di Martino: è dirigente fisico presso l'azienda ospedaliera universitaria pisana (AOUP). Tra i massimi esperti di dosimetria in radioterapia e tra i primi in Italia ad occuparsi di radioterapia FLASH, è ideatore e responsabile del LINAC del neonato Centro pisano per la ricerca e l'implementazione clinica della Radioterapia FLASH (CPFR), centro scientifico multidisciplinare nato grazie ad un contributo della Fondazione Pisa come progetto speciale del Centro Integrazione della Strumentazione scientifica dell'Università di Pisa (CISUP), e composto da Radioterapisti,

Fisici Medici, Biofisici, Biologi e Fisici teorico-computazionali, dell'AOUP, dell'Università di Pisa, del Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR) e dell'INFN-sezione di Pisa. CPFR sarà dotato, a partire da aprile 2022, di un LINAC dedicato alla ricerca FLASH.

