

Un Esempio delle Ricadute Favorevoli della Tecnologia Nucleare: il caso delle Terapie Antitumorali per Cattura Neutronica.

di V. Romanello

Febbraio 2007

Le tecnologie nucleari storicamente hanno avuto notevoli ricadute in vari settori delle scienze applicate, fra cui quelle biomediche.

Nel 1932 il fisico inglese James Chadwick scopriva il neutrone, e soli 4 anni dopo, nel 1936, G. L. Locher dell'Istituto Franklin della Pennsylvania ipotizzò la possibilità di adoperare la nuova particella in terapie selettive [1]. In particolare egli proponeva di introdurre selettivamente piccole quantità di forti assorbitori neutronici a base di boro, gadolinio, litio o oro nei tessuti malati, e successivamente di 'fissionarli' con neutroni termici (liberando quindi grandi quantitativi di energia in distanze ridottissime, ossia reazioni ad altissimo LET¹ - che si aggira per la reazione del boro, ad esempio, sui 200-300 KeV/μm). Gli isotopi non radioattivi che presentano le più alte sezioni di cattura si sono rivelati essere il boro-10² e gli isotopi 155 e 157 del gadolinio (con valori pari, rispettivamente, a 3·838, 60·900, e 254·000 barn³).

Dati i mezzi dell'epoca tuttavia non fu possibile approfondire le ricerche in questo settore. Si dovette attendere il 1951 quando W. H. Sweet suggerì l'uso dell' NCT (*Neutron Capture Therapy*) per la cura del *Glioblastoma Multiforme*⁴. Storicamente le ricerche in questo settore furono avviate nel 1951 presso il *Brookhaven National Laboratory* (BNL) e nel 1961 presso il *Massachusetts Institute of Technology* (MIT), ma con risultati deludenti. I motivi risiedevano nel fatto che il fascio neutronico veniva rapidamente attenuato dai tessuti, ed inoltre i farmaci al boro non erano sufficientemente concentrati nei tessuti malati. In seguito quindi si è cercato di ovviare a queste problematiche.

La NCT consente di aprire nuovi scenari nel campo della cura dei tumori, soprattutto delle neoplasie più radioresistenti. La grande innovazione apportata da questa tecnica rispetto alla tradizionale radioterapia infatti consiste nel fatto che le particelle 'curanti' non provengono dall'esterno (e quindi non interagiscono con tessuti sani), bensì vengono generate in maniera endogena all'interno delle cellule malate (fig.1).

Questo risultato si ottiene dapprima somministrando al paziente dei farmaci contenenti ad esempio boro, o gadolinio, all'interno di opportune molecole organiche (come ad esempio l'L-BPA – p-borono-L-fenilalanina – fig.2) che si fissano preferenzialmente nelle cellule malate. Successivamente egli viene irraggiato con fasci neutronici (provenienti da reattori nucleari o acceleratori di particelle): gli elementi contenuti nelle cellule malate assorbono i neutroni

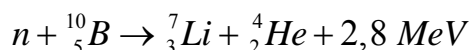
¹ LET: *Linear Energy Transfer*, ossia Trasferimento Lineare di Energia. Numerosi effetti fisici indotti dalle radiazioni dipendono dalla distribuzione spaziale di energia: per tale motivo è stata coniata tale unità di misura, che tiene conto della perdita di energia per unità di distanza percorsa. Maggiore è la dimensione delle particelle (e la loro carica elettrostatica) più alto sarà il LET e minore sarà il percorso delle particelle nel mezzo materiale. L'unità di misura SI è il Jm⁻¹ (ma, dati gli ordini di grandezza, è comune anche il KeV/μm – kiloelettronvolt per micrometro).

² Questo isotopo del boro rappresenta circa il 19,9 % del totale in natura (essendo costituito il rimanente 80,1 % da boro-11). Si osservano comunque delle differenze significative in natura.

³ Sezione di cattura: è definita come il numero di processi individuali per nucleo e per neutrone incidente; in altri termini indica quanto è probabile l'interazione di un neutrone con un nucleo atomico. Si misura in *barn* (pari a 10⁻²⁸ m²).

⁴ Glioblastoma Multiforme: tipologia di tumore intracerebrale (sviluppato nel tessuto nervoso dell'encefalo). Trattasi di una forma particolarmente aggressiva e terapeuticamente persistente di tumore. La sopravvivenza media è di 10-12 mesi, e in Italia si verificano mediamente 2300 nuovi casi all'anno (in un paese come gli USA se ne verificano circa 7000) [2] [3].

‘esplosando’ e liberando la loro energia in spazi molto limitati (dell’ordine delle dimensioni della cellula malata, ‘frantumandone’ il DNA)⁵. Lo schema della reazione nucleare è il seguente:



Dopo l’assorbimento del neutrone, in un intervallo di tempo dell’ordine di 10^{-12} secondi, si libera dunque un nucleo di litio (con una energia di 0,84 MeV⁶ ed un range di circa 5 μm), un nucleo di elio (con una energia di circa 1,47 MeV ed un range di circa 8 μm), ed un raggio gamma (nel 94 % delle reazioni) dell’energia di 0,48 MeV.

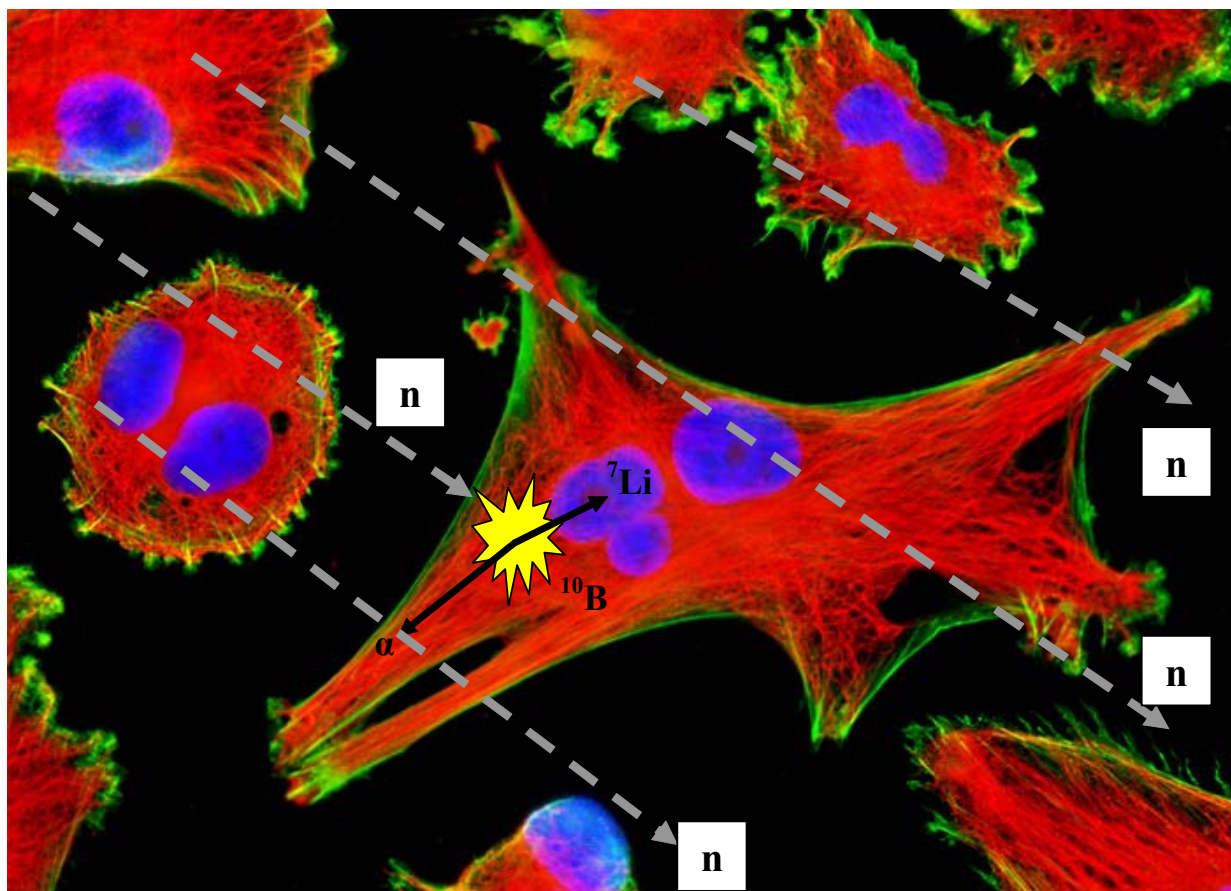


Figura 1 – Principio di funzionamento della BNCT. Le cellule interessate dalle reazioni nucleari sono quelle in cui si concentra l’isotopo del boro (o altro elemento ad alta sezione di cattura adatto allo scopo)

La BNCT (ovvero la NCT al Boro) si è dimostrata particolarmente efficace per la cura di pazienti colpiti da gravi forme di neoplasie multiple, come i tumori del sistema nervoso centrale e della cute. La forte selettività di tale tecnica risiede nel fatto che le cellule malate tendono a ‘caricarsi’ di boro molto più di quelle sane.

La BNCT viene somministrata in una unica sessione della durata di circa 1 ora, tipicamente 45 minuti dopo l’infusione dei farmaci al boro [4] (fig.3).

⁵ Si parla di circa 10 micrometri (millesimi di millimetro).

⁶ MeV: Milioni di elettronvolt, unità di misura dell’energia delle particelle atomiche. 1 eV corrisponde all’energia acquistata da un elettrone quando è sottoposto ad una differenza di potenziale dell’ordine di 1 Volt, ed è equivalente a circa $1,602 \cdot 10^{-19}$ Joule.

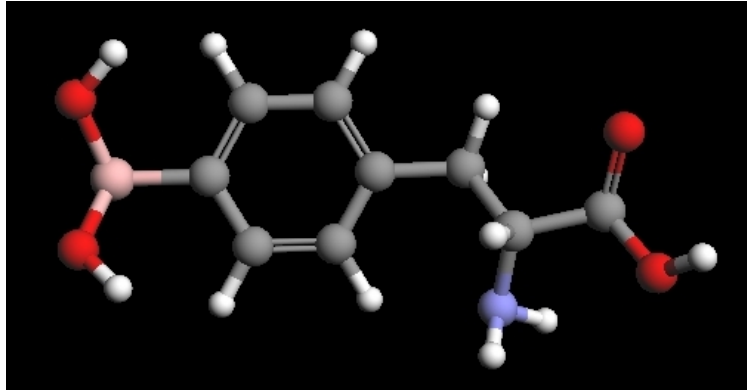
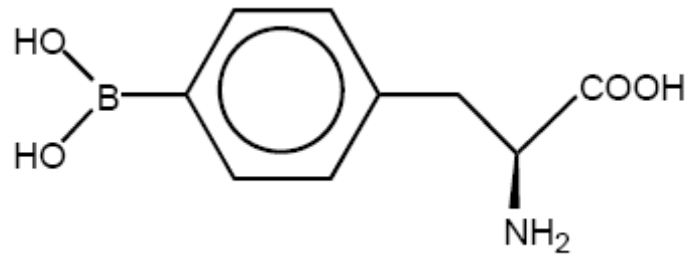
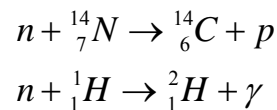


Figura 2 – Struttura della L-BPA. Gli studi hanno dimostrato che si concentra 3,5-4 volte di più nei tessuti tumorali [4]

Nonostante la sezione di cattura del boro-10 per i neutroni sia molto maggiore di quella degli elementi presenti normalmente nei tessuti, due di essi, ossia l'idrogeno e l'azoto, sono presenti in quantitativi tali da poter contribuire significativamente all'equivalente di dose assorbito. E' necessario quindi aumentare il più possibile l'assorbimento da parte dei tessuti malati del boro-10, in modo da poter ridurre il più possibile la fluenza neutronica⁷, in modo tale da ridurre le reazioni parassite nel neutrone con l'azoto e con l'idrogeno [5]:



Uno dei vantaggi delle cure binarie risiede nel fatto che è possibile scegliere l'intervallo di tempo fra la somministrazione del farmaco assorbitore e l'irraggiamento neutronico in maniera ottimale, fino ad ottenere la massima concentrazione differenziale di boro-10 fra tessuti sani e malati. Si aggiunga inoltre che le particelle alfa (nuclei di elio) ed i nuclei di litio possono distruggere indistintamente sia cellule in fase di divisione che quelle non in mitosi, e che tali particelle non richiedono l'apporto di ossigeno per esplicare la loro azione (al contrario di quanto avviene con i raggi X ad esempio)⁸. Notevole interesse inoltre ha acquisito l'utilizzo del gadolinio in questo tipo di tecnica (si veda [3]).

⁷ Rappresenta un flusso integrato nel tempo, ossia il numero totale di neutroni che hanno attraversato una data superficie.

⁸ Questo è un aspetto importante perché la crescita di un tumore può portare ad una minore irrorazione sanguigna dei tessuti tumorali.

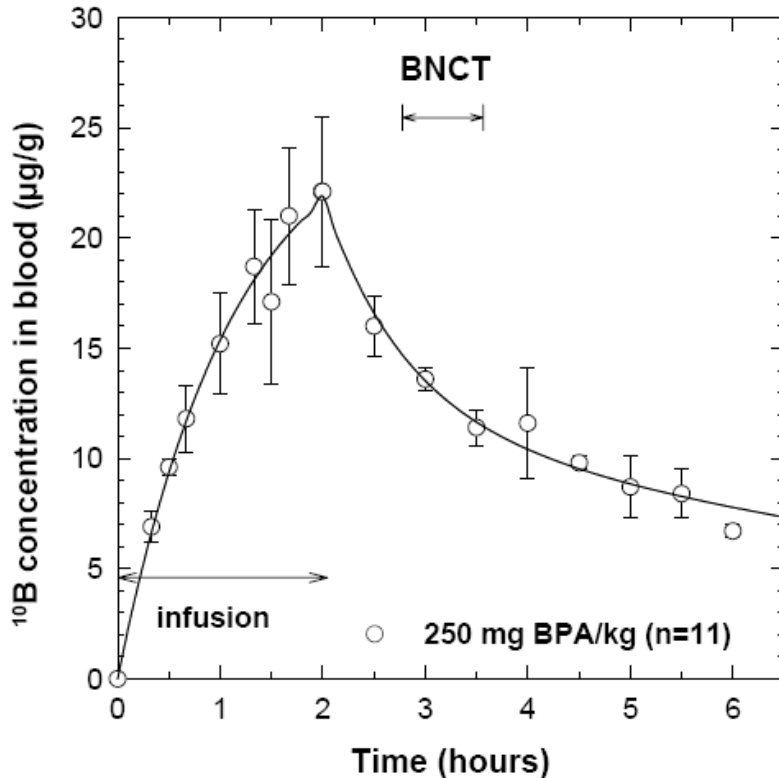


Figura 3 – Sequenza temporale nel trattamento con BNCT [6]

I trattamenti vengono pianificati per mezzo di tecniche di calcolo Monte Carlo⁹: questo consente di attuare dei trattamenti specifici a seconda dei casi. Tali tecniche di calcolo sono state utilizzate originariamente (e vengono utilizzate) nel campo della ricerca nucleare (oggi anche in molti altri settori, quali l'economia, la biologia, ecc.).

La sorgente di neutroni può essere costituita da un reattore nucleare oppure da un acceleratore di particelle. In quest'ultimo caso si può adoperare la reazione deuterio-tritio, che libera neutroni con energie di 14 MeV: trattasi di energie molto elevate, che consentono quindi, attraverso una moderazione opportuna, di ottimizzare lo spettro energetico migliore per il tipo di trattamento da attuare. A tal fine si potrebbe utilizzare il tritio derivante, ad esempio, dallo smantellamento degli ordigni nucleari.

I reattori nucleari costituiscono le sorgenti neutroniche più intense, ma il loro uso all'interno di una struttura ospedaliera comporta notevoli difficoltà [6]. D'altro canto gli acceleratori di particelle generalmente presentano fasci neutronici troppo deboli. Un buon compromesso potrebbe essere quello di utilizzare degli 'amplificatori neutronici', ossia degli acceleratori di particelle compatti che moltiplichino la produzione neutronica in una opportuna struttura moltiplicante sottocritica (che potrebbe essere costituita da uranio arricchito) (fig.4).

⁹ Il metodo Monte Carlo sono delle tecniche di calcolo che consentono di stimare la soluzione di un problema numerico per mezzo di un 'esperimento' statistico. Quando infatti si ha a che fare con sistemi molto complessi costituiti da molte particelle ad esempio, si possono simulare gli effetti integrali di un evento (ad esempio: l'attraversamento di un fascio neutronico attraverso un dato materiale) per mezzo della simulazione (attraverso opportune leggi di interazione) di un gran numero di singole 'storie' (in questo caso dei singoli neutroni). La storia di ogni singola particella dipende dall'estrazione di opportuni numeri casuali. E' un tipo di tecnica che viene utilizzata quando è impossibile (o troppo complesso e dispendioso) utilizzare tecniche di tipo deterministico. I pionieri di tale metodo di calcolo furono Stanislaw Marcin Ulam (che nella sua autobiografia rivela di averlo chiamato così in onore di un suo zio appassionato del gioco), Enrico Fermi (il suo uso fu uno dei più noti, quando negli anni '30 tentava di calcolare le proprietà del neutrone), John Von Neumann, e Nicholas Metropolis.

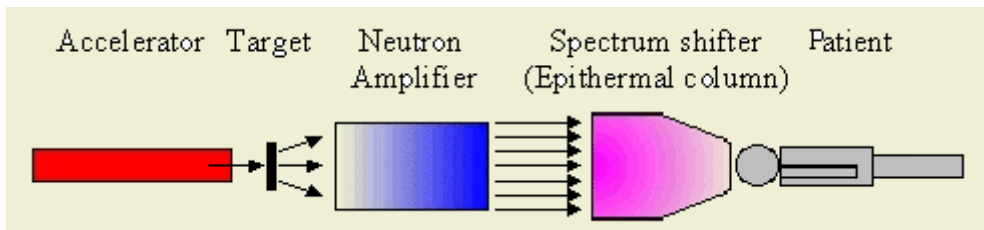


Figura 4 – Principio di funzionamento di un piccolo reattore nucleare sottocritico comandato da un acceleratore di particelle per l'utilizzo nella terapia BNCT.

Le tecniche di cura dei tumori per mezzo di radiazioni neutroniche costituiscono solo un esempio delle notevoli ricadute della ricerca in campo nucleare (che coinvolgono anche i sistemi di qualità, i materiali, le analisi non distruttive, ecc.).

Bibliografia

- [1] “Radioterapia per cattura neutronica del boro (BNCT)”, M. Bozza – http://www.ingegneriabiomedica.net/Tematiche/5ST/5STmediconucleareA/5STmediconucleareA_nct/5STmediconucleareA_nct.htm
- [2] “Sperimentazione terapeutica con cellule dendritiche in pazienti con glioblastoma multiforme”, ARIN – Associazione per la Promozione delle Ricerche Neurologiche – <http://www.arinonlus.it>
- [3] “Aspetti fisici delle terapie BNCT e GdNCT”, D. Bufalino, N. Cerullo, G. Lomonaco – http://www.ingegneriabiomedica.net/Tematiche/5ST/5STmediconucleareA/5STmediconucleareA_nctfisici/5STmediconucleareA_nctfisici.htm
- [4] “BNCT clinical trial: Entry criteria” – MIT – http://mightylib.mit.edu/Course%20Materials/22.55/Fall%202004/Notes/bnct_lect_so4.pdf
- [5] “Borani e carborani: chimica ed utilizzo in BNCT”, Marco Minella, Francesca Tosin – Università di Torino - <http://lem.ch.unito.it/didattica/infochimica/BNCT/BNCT.html>
- [6] “Feasibility of a small accelerator driven subcritical reactor for Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) applications”, B. Montagnini, N. Cerullo, V. Giusti, M. Sumini – <http://www2.ing.unipi.it/~d0728/FinalBNCTHoPa/fission/fission1.htm>