

Bollettino della SIRR

Radiazioni Ricerca e Applicazioni

*IMAGING FUNZIONALE
NON INVASIVO DEL CERVELLO
MEDIANTE SPETTROSCOPIA OTTICA
NEL VICINO INFRAROSSO*

*MICROARRAYS E MARKER
MOLECOLARI IN
ONCOLOGIA RADIOTERAPICA*

*BIOMARCATORI DI DANNO
CROMOSOMICO NELL'UOMO
E RISCHIO DI CANCRO*

spedizione in A. P. 45% - art. 2 comma 20/b legge 662/96 - DCO - DC - Roma



**XII CONVEGNO NAZIONALE DELLA
SOCIETÀ ITALIANA PER LE RICERCHE
SULLE RADIAZIONI S.I.R.R.
GENOVA 9-12 NOVEMBRE 2004**

Servizi Nucleari s.n.c.



**Sorgenti alfa, beta e gamma,
puntiformi ed estese,
soluzioni, gas, prodotti per
spettrometria, medicina
nucleare, sorgenti speciali.**



Su richiesta CATALOGO, CD-ROM.

**Sorgenti di taratura
per la medicina,
l'industria, l'ambiente
prodotti da CERCA
LEA.**

Servizi Nucleari s.n.c.
Strada Pranova 6
15030 Conzano (AL)
tel. 0142.925630 - 337.236215
fax. 0142.925933
<http://www.servizinucleari.it>
e-mail: info@servizinucleari.it

SOMMARIO

BOLLETTINO della SIRR

Publicazione Periodica
 Quadrimestrale
 Aprile 2004 - Vol. VII n. 1

Direttore Responsabile
Gianfranco Grossi
 grossi@na.infn.it

Responsabile Editoriale
Raffaele De Vita
 devita@casaccia.enea.it

Capo Redattore
Francesca Ballarini
 francesca.ballarini@mi.infn.it

Comitato di Redazione
Mauro Bonardi
 mauro.bonardi@mi.infn.it
Renzo Corvò
 renzo.corvo@istge.it
Martino Grandolfo
 martino@iss.it
Lorenzo Manti
 lorenzo.manti@na.infn.it
Matteo Merzagora
 merzagora@libero.it

Per Informazioni e Corrispondenza
Francesca Ballarini
 Tel. 02 50317399
 Tel. 0382 507906
 Fax 02 50317630
 e-mail: francesca.ballarini@mi.infn.it

Editrice: Società Italiana
 per le Ricerche sulle Radiazioni

Registrazione del Tribunale di Roma
 n. 406 del 6 Agosto 1998

Grafica: Renato Cafieri

Stampa: Tipolitografia SEA srl
 Zona Ind. Settevene Nepi (VT)
 Tel. 0761527323

Pubblicità: Tipolitografia SEA

**IMAGING FUNZIONALE NON
 INVASIVO DEL CERVELLO MEDIANTE
 SPETTROSCOPIA OTTICA NEL VICINO
 INFRAROSSO** 5

Alessandro Torricelli, Antonio Pifferi, Lorenzo Spinelli,
 Davide Contini e Rinaldo Cubeddu

**MICROARRAYS E MARKER
 MOLECOLARI IN
 ONCOLOGIA RADIOTERAPICA** 8

Francesca M. Buffa

**BIOMARCATORI DI DANNO
 CROMOSOMICO NELL'UOMO E
 RISCHIO DI CANCRO** 11

Cecilia Lando e Stefano Bonassi

CONGRESSI E SCUOLE 15



Particolare dell'elmetto a 32 canali del sistema fNIRS-CW (functional Near Infra-Red Spectroscopy in Continuous Wave) sviluppato presso il Photon Migration Imaging Lab del Massachusetts General Hospital di Boston, utilizzato per il monitoraggio funzionale non invasivo dell'attività cerebrale. Immagini fornite da Alessandro Torricelli del Dipartimento di Fisica del Politecnico di Milano.



Segreteria
 Società Italiana per le Ricerche sulle Radiazioni

Unità Tossicologia e Scienze Biomediche
 ENEA Centro Ricerche Casaccia, s.p. 016
 Via Anguillarese, 301 - 00060 ROMA
 ☎ 06/30484671 Fax 06/30484891
 e-mail: devita@casaccia.enea.it
 http://www.sirr.unina.it



XII CONVEGNO NAZIONALE DELLA SOCIETA' ITALIANA PER LE RICERCHE SULLE RADIAZIONI (S.I.R.R.)

CORSO PRE-CONGRESSUALE

Dose e Qualità in Radiopediatria Diagnostica e Terapeutica

Magazzini dell'Abbondanza, Genova 9 - 12 Novembre 2004



PRESIDENZA

Sandro Squarcia (Genova)

COMITATO SCIENTIFICO

Armando Buttafava	(Pavia)
Roberto Cherubini	(Padova)
Mario Coppola	(Roma)
Renzo Corvò	(Genova)
Raffaele De Vita	(Roma)
Laura Guidoni	(Roma)
Andrea Ottolenghi	(Pavia)
Simona Pazzaglia	(Roma)
Marcello Quintiliani	(Roma)
Paola Scamporrì	(Napoli)
Giustina Simone	(Roma)

COMITATO ORGANIZZATORE LOCALE

Marco Ciccone	(Istituto G.Gaslini - Genova)
Renzo Corvò	(ASL 1 Liguria)
Lorenzo Derchi	(DICMI - Univ. di Genova)
Franca Foppiano	(IST - Genova)
Giacomo Garlaschi	(DIMES - Univ. di Genova)
Alberto Pilot	(A.O. San Martino - Genova)
Sandro Squarcia	(DIFI - Univ. di Genova)
Gianni Taccini	(A.O. Galliera - Genova)
Paolo Tomà	(Istituto G.Gaslini - Genova)
Vito Vitale	(IST - Genova)

ARGOMENTI

- meccanismi ed effetti cellulari e molecolari delle radiazioni ionizzanti e non ionizzanti
- *target* molecolari per diagnosi e terapia
- suscettibilità individuale
- interazioni radiazioni e farmaci
- tecniche innovative in radioterapia
- radioterapia con adroni
- piani di trattamento ed implicazioni radiobiologiche
- *imaging* molecolare
- dosimetria e sviluppi tecnologici
- radioprotezione
- chimica delle radiazioni
- radiochimica

Sono previsti crediti ECM



Genova
Capitale Europea
della Cultura

SEGRETERIA ORGANIZZATIVA LOCALE

Asap S.r.l.
Via Luccoli 29/9 - 16123 Genova
Tel (+39-) 010255800 - 0102462777
Fax (+39-) 0102479743
email: congressi@asapnet.it
Sito internet: www.asapnet.it

SEGRETERIA S.I.R.R.

Unità Tossicologia e Scienze Biomediche
ENEA, Centro Ricerche Casaccia s.p. 016
Via Anguillarese, 301 - 00060 Roma
tel: +39-06 3048 4671 - fax: +39-06 3048 4891
email: devita@casaccia.enea.it

scadenza invio contributi: 30 Luglio 2004

IMAGING FUNZIONALE NON INVASIVO DEL CERVELLO MEDIANTE SPETTROSCOPIA OTTICA NEL VICINO INFRAROSSO

**Alessandro Torricelli, Antonio Pifferi, Lorenzo Spinelli, Davide Contini
e Rinaldo Cubeddu**

INFN-Dipartimento di Fisica e INFN-CNR, Politecnico di Milano
e-mail: alessandro.torricelli@polimi.it

Il cervello umano, caratterizzato da una vasta rete di connessioni neuronali e dalla potenzialità di una pressoché infinita varietà di comportamenti, costituisce una delle ultime frontiere della Medicina e delle Neuroscienze. Nel corso delle ultime decadi del XX secolo, i maggiori sviluppi nella comprensione delle funzioni cerebrali sono stati resi possibili dallo sviluppo di tecniche di neuroimmagini funzionali, quali l'elettroencefalografia (EEG), la magnetoencefalografia (MEG), la tomografia ad emissione di positroni (*positron emission tomography*, PET) e la risonanza magnetica funzionale (*functional magnetic resonance imaging*, fMRI). [2]

In particolare la tecnica fMRI è oggi considerata lo standard di riferimento rispetto al quale tutte le altre tecniche di neuroimmagini devono confrontarsi. Negli ultimi dieci anni sono state infatti sviluppate diverse tecniche basate su un approccio fMRI. Tra queste, la più affermata sfrutta l'emoglobina deossigenata (HHb) come agente di contrasto endogeno intravascolare, in quanto le variazioni di concentrazione di HHb sono associate all'attività neuronale (contrasto BOLD, *blood oxygen level dependent*; BOLD fMRI) [2]. La risposta di ossigenazione attesa in un'area corticale attivata consiste di un piccolo aumento iniziale di HHb che riflette la richiesta di ossigeno. Questa è seguita da un aumento compensatorio del flusso ematico cerebrale regionale che causa una riduzione netta di HHb in quanto il rifornimento di ossigeno eccede la richiesta.

Accanto agli innegabili vantaggi legati a un'eccellente risoluzione spaziale e alla possibilità di fornire informazioni anatomiche oltre che funzionali, la tecnica fMRI presenta alcuni svantaggi, legati a costo elevato, scarsa maneggevolezza e

ingombro significativo, sensibilità ad artefatti dovuti al movimento, spazio ridotto in cui è confinato il paziente durante l'acquisizione delle immagini. Inoltre, la tecnica BOLD-fMRI, non essendo in grado di fornire informazioni sull'emoglobina ossigenata (O₂Hb), fornisce una descrizione parziale del complesso comportamento del sistema vascolare a seguito dell'attivazione cerebrale [3].

Questi fattori quindi sia giustificano il continuo progredire di tecniche alternative consolidate (quali appunto EEG, MEG e PET) e la necessità di ricorrere a modalità di acquisizione combinate (es. co-registrazione EEG-MEG o PET-fMRI), sia stimolano la nascita di nuove tecniche di indagine.

La spettroscopia ottica nel vicino infrarosso (*near infrared spectroscopy*, NIRS) è la tecnica introdotta più di recente nell'ambito degli studi non invasivi del cervello. I principi della tecnica NIRS sono stati illustrati per la prima volta nel 1977 da Jobsis [4] ma solo negli anni '90 si sono affermati appieno, facendo fiorire la nuova disciplina dell'Ottica Biomedica. Nell'intervallo spettrale da 600 nm a 1000 nm (rosso e vicino infrarosso, *near infra-red*, NIR) la radiazione ottica può infatti penetrare nei tessuti biologici per alcuni centimetri sfruttando il basso assorbimento dei principali cromofori endogeni: HHb e O₂Hb, lipidi e acqua. Per effetto delle microscopiche discontinuità nell'indice di rifrazione dei tessuti biologici causate dalla presenza di un numero elevato di strutture con dimensioni e forme differenti (es. cellule, fibre, etc.), la radiazione ottica NIR subisce molteplici eventi di diffusione che non solo determinano la redistribuzione della luce nel tessuto in un ampio volume, ma causano anche la riemissione

dei fotoni in prossimità dei bordi geometrici del tessuto, permettendo così un'indagine non invasiva del mezzo attraversato. Nell'ambito delle tecniche NIRS, la tecnica nota come spettroscopia di riflettanza utilizza una coppia di fibre poste ad una distanza di alcuni centimetri per sondare in modo non invasivo le proprietà ottiche di un tessuto biologico. L'analisi spettrale della luce rimessa consente infine di determinare la concentrazione dei costituenti *in vivo*. In particolare, la tecnica NIRS può ottenere informazioni sull'emodinamica e sul metabolismo ossidativo nei muscoli e nel cervello sfruttando le differenti proprietà ottiche di HHb e O₂Hb [5]. Tra i pionieri di questa nuova disciplina va ricordato Marco Ferrari (attualmente Professore Ordinario al Dipartimento di Scienze e Tecnologie Biomediche presso l'Università di L'Aquila), tra i primi a utilizzare la tecnica NIRS per applicazioni biomediche [6].

I sistemi NIRS per il monitoraggio funzionale non invasivo dell'attività cerebrale (*functional NIRS*, fNIRS) devono essere compatti, veloci (tempo di acquisizione minore di 1 s e dotati di capacità di acquisizione multipla. Sin dalle prime applicazioni della tecnica fNIRS, sono stati sviluppati tre approcci fondamentali: spettroscopia in continua (*continuous wave fNIRS*, fNIRS-CW), nel dominio delle frequenze (*frequency domain fNIRS*, fNIRS-FD) e risolta nel tempo (*time-resolved fNIRS*, fNIRS-TR) [7]. Nei sistemi fNIRS-CW si inietta nel tessuto una luce con potenza costante (fornita da una lampada, da un LED o un laser) e si rivela la diminuzione di ampiezza della luce incidente. Nei sistemi fNIRS-FD si utilizzano sorgenti di luce modulata in ampiezza e si registra la diminuzione di ampiezza e lo sfasamento della luce rimessa. Infine, nei sistemi fNIRS-TR si investe il tessuto con impulsi laser ultracorti e si registra la distribuzione temporale dei fotoni diffusi. Grazie al costo relativamente modesto, alla semplicità e alla solidità generale, i sistemi fNIRS-CW sono stati ampiamente impiegati non solo in ricerca di base, ma anche in applicazioni precliniche portando allo sviluppo di strumenti commerciali [8-9]. Più recentemente, sono stati usati con efficacia anche prototipi e strumenti fNIRS-FD [10].

Il vantaggio potenziale dei sistemi fNIRS-TR è la possibilità di ottenere maggiori informazioni sul mapping funzionale del cervello umano in virtù della discriminazione tra i coefficienti di assorbimento e scattering del tessuto cerebrale (cosa non

possibile con la tecnica fNIRS-CW e difficile con la fNIRS-FD), di una maggiore profondità di penetrazione e di una migliore risoluzione spaziale rispetto alle altre tecniche ottiche. Gli Autori hanno recentemente sviluppato nei laboratori del Dipartimento di Fisica del Politecnico di Milano un sistema fNIRS-TR per la misura non invasiva dell'ossigenazione dei tessuti [11-12]. Il sistema è basato su laser impulsati a semiconduttore, un fotomoltiplicatore compatto multicanale e una scheda per PC per conteggio a singolo fotone correlato nel tempo. Esso opera con 2 lunghezze d'onda, 4 sorgenti e 8 rivelatori. Il tempo tipico di misura per l'acquisizione in parallelo delle curve risolte in tempo dagli 8 canali è 166 ms. Il sistema è stato efficacemente impiegato per misure di ossigenazione sul muscolo del polpaccio durante prove di flessione plantare dinamica e più recentemente per il monitoraggio non invasivo del cervello durante stimoli cognitivi (test di fluenza verbale) e motori (esercizi di finger tapping). In figura 1a) e 1b) sono mostrati l'andamento dei segnali di variazione di HHb e O₂Hb e le relative mappe spaziali durante il task motorio. Si noti che l'attivazione funzionale si manifesta con un aumento

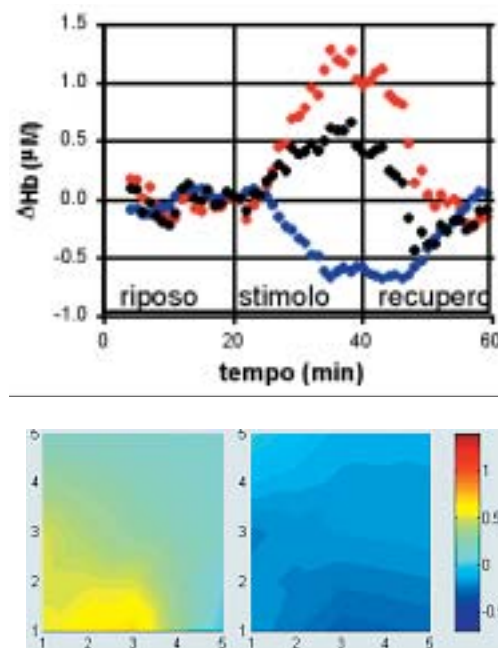


Figura 1. (a) Andamento temporale di O₂Hb (rosso), HHb (blu) e tHb = O₂Hb + HHb (nero) durante lo stimolo motorio (riposo: 0-20 s, stimolo: 20-40 s, recupero:40-60 s); (b) Mappe spaziali (5 x 5 cm²) dei cambiamenti in O₂Hb (a sinistra) e HHb (a destra) alla fine dello stimolo motorio (le unità di misura della scala di colori sono μM).

di O₂Hb e una contemporanea diminuzione di HHb, selettivamente nella zona in basso a sinistra. La tecnica fNIRS può quindi rivelarsi un'interessante alternativa alla tecnica fMRI o PET in quanto può essere utilizzata in un ambiente naturale, presso il letto del paziente, su soggetti non collaborativi (es. bambini) e per compiti che richiedono un compito motorio esplicito [7].

Oggi l'attività di ricerca sulla tecnica fNIRS e sulle sue applicazioni è condotta prevalentemente presso laboratori negli Stati Uniti e in Giappone. Tra i gruppi di ricerca si distingue quello del Photon Migration Imaging Lab, presso il Massachusetts General Hospital (MGH) di Boston, guidato da David Boas [13]. A questo gruppo appartiene da alcuni anni anche la ricercatrice italiana Maria Angela Franceschini, che ha contribuito allo sviluppo di un sistema fNIRS-CW a 32 canali (vedi figura 2).

Sempre dai laboratori del MGH è nata una delle applicazioni più affascinanti, ovvero utilizzare la tecnica fNIRS nelle missioni spaziali per monitorare l'attività cerebrale degli astronauti. Il dr. Jeffrey Sutton del National Space Biomedical Research Institute statunitense è a capo di un progetto, a cui partecipa anche il Photon Migration Imaging Lab del MGH [14], che prevede da una parte la validazione dei risultati fNIRS mediante confronto con la tecnica fMRI, dall'altra lo sviluppo di un sistema fNIRS portatile, completamente automatizzato, da utilizzarsi nelle missioni spaziali di lunga durata per monitorare le prestazioni degli astronauti (es. tempi di reazione a semplici stimoli motori), per studiare gli effetti dovuti alla privazione del sonno o i fenomeni dei lampi di luce nello spazio percepiti dagli astronauti [15].

BIBLIOGRAFIA

- [1] Berns GS, Functional Neuroimaging, Life Sci, 65:2531-2540 (1999)
 [2] Moonen CTW and Bandettini PA (Eds), Functional MRI, Springer Press (2000)
 [3] Seiyama A et al., Circulatory basis of fMRI signals: relationship between changes in the hemodynamic parameters and BOLD signal intensity, Neuroimage 21:1204-1214 (2004)
 [4] Jobsis FF, Noninvasive infrared monitoring of cerebral and myocardial sufficiency and circulatory parameters, Science 198:1264-1267 (1977)
 [5] Zwart et al., A multiwavelength spectrophotometric method for the simultaneous determination of five haemoglobin derivatives, J Clin Chem Biochem 19:457-463 (1981)
 [6] Ferrari M et al., Continuous noninvasive monitoring of

human brain by near infrared spectroscopy, Adv Exp Med Biol 191:873-882 (1985)

- [7] Strangman G et al., Non-invasive neuroimaging using near-infrared light, Biol Psychiatry 52:679-693 (2002)
 [8] Koizumi et al., Optical topography: practical problems and new applications, Appl Opt, 42:3054-3062 (2003)
 [9] Eda H et al., Multichannel time-resolved optical tomographic imaging system, Rev Sci Instrum 70: 3595-3602 (1999)
 [10] Franceschini MA et al., On-line optical imaging of the human brain with 160-ms temporal resolution, Opt Expr 6:49-57 (2000)
 [11] Cubeddu R et al., A compact tissue oximeter based on dual-wavelength multichannel time-resolved reflectance, Appl Opt 38:3670-3680 (1999)
 [12] Torricelli A et al., Mapping of calf muscle oxygenation and haemoglobin content during dynamic plantar flexion exercise by multi-channel time-resolved near-infrared spectroscopy, Phys Med Biol 49:685-700 (2004)
 [13] <http://www.nmr.mgh.harvard.edu/DOT/index.htm>
 [14] Thomas DJ (ed), Marsbugs, The Electronic Astrobiology Newsletter, Volume 9, Number 19 (2002)
 [15] Casolino M, I fenomeni dei lampi di luce nello spazio, Bollettino SIRR, anno VI, 2:10-12 (2003).



Figura 2. Particolare dell'elmetto con 32 canali del sistema fNIRS-CW del PMI-LAB di Boston.

MICROARRAYS E MARKER MOLECOLARI IN ONCOLOGIA RADIOTERAPICA

Francesca M. Buffa

Gray Cancer Institute, Northwood, London, HA6 2JR, UK
 e-mail: buffa@gci.ac.uk

Le ultime decadi hanno visto il susseguirsi di enormi ed entusiasmanti progressi in campo genetico e molecolare, e un'innovazione tecnologica in campo biologico senza precedenti. La pubblicazione del genoma umano ha messo le sequenze nucleotidiche complete a disposizione della comunità medico-scientifica. Questa immensa risorsa, unita a nuovi metodi ad alta risoluzione e potenzialmente high-throughput, quali per esempio i cDNA microarrays e i tissue microarrays, rendono possibili esperimenti e misurazioni cliniche di dimensione e complessità mai raggiunte fino ad ora. I cDNA microarray (1) consistono di un supporto solido sul quale sono depositate micro-quantità di sequenze nucleotidiche che identificano ognuna un singolo gene (Fig. 1). Tale metodo consente di misurare l'entità della trascrizione di più di 20000 geni simultaneamente. Questo fornisce immense possibilità nella ricerca medica e radiobiologica, per esempio nell'identificazione di singoli geni, o pathways molecolari, la cui trascrizione è modulata in seguito all'esposizione alle radiazioni, oppure geni che sono indice di resistenza alle radiazioni, o più in generale geni che sono correlati con la risposta di un individuo ad un particolare trattamento. I tissue microarrays (2) sono un metodo, usato principalmente in immunocitochimica, per rilocalizzare su un singolo blocco micro-quantità di tessuti provenienti da blocchi di paraffina diversi (Fig. 2). In tale maniera diventa possibile studiare, usando per esempio marker molecolari, un'intera popolazione di individui o di tessuti usando un solo preparato istologico, invece di centinaia di preparati convenzionali.

Strumenti di questo tipo, uniti ai progressi nel bio-imaging non invasivo (con tecniche quali PET,

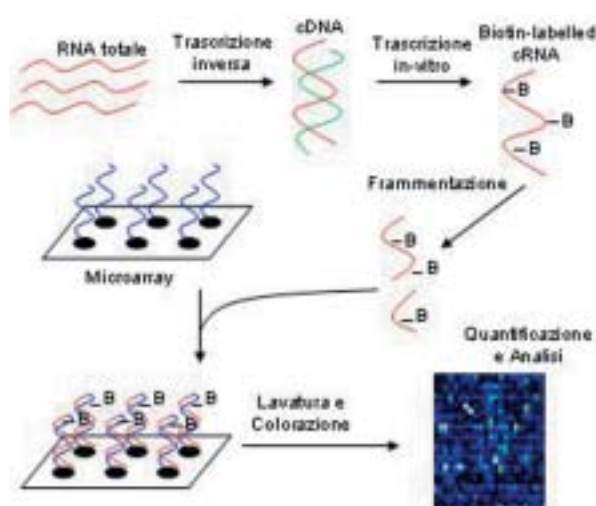


Figura 1. Rappresentazione schematica del metodo cDNA microarray.

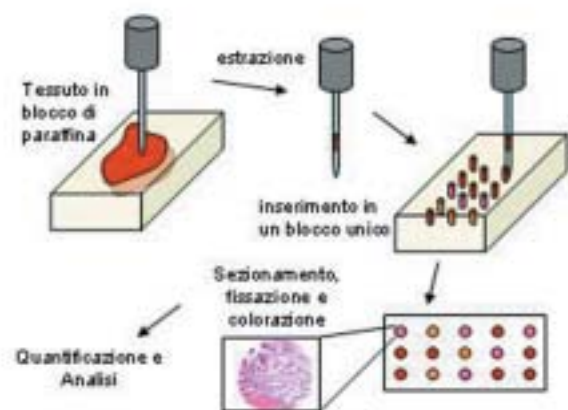


Figura 2. Rappresentazione schematica del metodo tissue microarray.

SPET, MRI), per lo studio sia funzionale sia molecolare, hanno aumentato esponenzialmente la possibilità di quantificare un grande numero di variabili genetiche, molecolari e funzionali, in

vivo. Le potenziali ripercussioni della disponibilità di una tale quantità di informazioni sono immense in ogni campo della medicina. In effetti, la grande scommessa in campo medico-biologico è riuscire ad utilizzare queste informazioni per aumentare la conoscenza di base di tutta una serie di malattie, e per ottimizzare e individualizzare la diagnosi e la terapia. Questo presuppone la possibilità di riassumere, organizzare e analizzare grandi quantità di dati, anche di tipi molto diversi, con metodi statistici, matematici e informatici convenzionali o, laddove questi siano limitati, nuovi. In particolare, in oncologia, la quantificazione e l'analisi dello stato genetico, molecolare e funzionale del tumore prima, durante e dopo il trattamento consente di cominciare a capire le modalità e le cause della reazione di uno specifico stato iniziale ad una particolare terapia. Uno dei maggiori problemi in oncologia delle radiazioni è la ricorrenza del tumore nel campo di irradiazione, nonostante in molti casi il dosaggio sia già al limite della tollerabilità. Le tradizionali variabili cliniche, quali ad esempio volume e stadio del tumore o grado istologico, sono risultate utili nell'identificare il rischio di ricorrenza per alcuni siti tumorali, ma nuovi fattori prognostici sono necessari per diminuire le attuali ricorrenze e ottimizzare le strategie radioterapiche. La comprensione delle cause di tali ricorrenze, l'individuazione di fattori che possano essere d'aiuto nel predire il rischio di fallimento, l'eventuale modulazione dell'effetto delle radiazioni, e la combinazione di radiazioni e chemioterapia, sono esempi delle aree di ricerca che possono trarre un'enorme beneficio dai recenti progressi biotecnologici.

Marker molecolari in oncologia radioterapica

In particolare, quella nel campo dei marker molecolari, usati come fattori prognostici, è un'area di ricerca che è stata potenziata enormemente da strumenti quali quelli discussi, sia a livello dell'identificazione e disegno dei markers, sia a livello di screening sulla popolazione (3). L'identificazione di marker molecolari prognostici, che individuino casi a rischio di fallimento, può essere usata per selezionare e individualizzare la radioterapia. Un'altro uso dei marker molecolari consiste nell'individuare dei targets per l'intervento terapeutico. Per esempio, se in un certo tipo di tumori, o per un gruppo di pazienti, una molecola associata con una particolare resistenza alle radiazioni è caratterizzata da alti livelli di espressione, l'uso

di un inibitore specifico può aumentare le probabilità di successo di un trattamento radioterapico. Esempi di markers molecolari che sono stati associati in maniera più o meno diretta al danno da radiazioni, o all'effetto di diverse modalità radioterapiche, sono ad esempio Bcl-2 e Bax, molecole coinvolte nell'induzione e inibizione dell'apoptosi, EFGr, il recettore del fattore di crescita epiteliale, p53, molecola coinvolta nella regolazione dell'apoptosi e del ciclo cellulare, Cyclin D1, che regola la progressione dalla fase G1 alla fase S, e Ki-67, marker proliferativo. Per la maggior parte, l'associazione di tali markers al successo/fallimento della radioterapia è stata condotta analizzando le correlazioni dei singoli markers con il controllo del tumore, o con la curva di sopravvivenza. Tuttavia studi dove l'espressione di molteplici marker molecolari è quantificata sulla stessa popolazione, e analisi statistiche multivariate, sono necessari se si presuppone che il fattore indicativo della reazione ad uno specifico trattamento è il complessivo profilo biologico e molecolare del tumore. Esistono vari metodi per l'analisi multivariata di marker molecolari, e la loro correlazione con curve di sopravvivenza o di controllo del tumore (4); tuttavia, la ricerca di metodi e strategie alternative è un'area di grande attività, in quanto i metodi tradizionali presentano a volte limiti di rigidità nelle ipotesi iniziali e scarsa generalizzabilità in studi con un grande numero di variabili.

Profili molecolari prognostici nel trial clinico CHART

Il Gray Cancer Institute, in collaborazione con diversi laboratori e ospedali inglesi e europei, ha un'attiva ricerca nel campo dei marker molecolari per l'oncologia radioterapica di diversi siti tumorali, sia dal punto di vista dell'individuazione di fattori prognostici per l'effetto della radioterapia, sia come potenziali targets terapeutici (5-9). Per esempio, studi sul materiale del trial clinico CHART (Continuous Hyperfractionated Accelerated Radiotherapy) (10) per i tumori di testa e collo hanno identificato alcuni fattori, come la positività di Bcl-2, che sono associati con una prognosi migliore sia in regimi di radioterapia accelerata (7) che non (9). Studi di analisi multivariata basati su tecniche di *hierarchical cluster analysis* (il metodo è illustrato brevemente in un esempio in Fig. 3) hanno identificato profili molecolari associati con diversi livelli di probabilità di

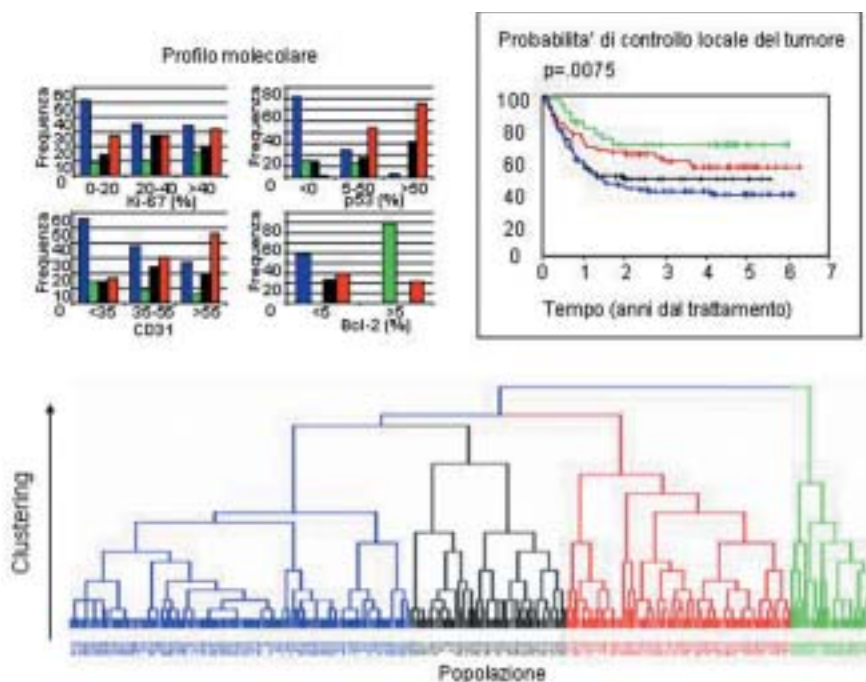


Figura 3. Esempio di *hierarchical cluster analysis* e conseguente analisi statistica della curva di controllo del tumore (in alto a destra curve Kaplan-Meier e test Log-rank) per un gruppo di pazienti nel trial clinico CHART. I tumori sono raggruppati in gruppi (clustering) sulla base della similitudine nell'espressione di un pannello di marker molecolari quantificati prima del trattamento (la misura di similitudine usata è il Log-Likelihood). Il criterio di ottimizzazione (Akaike's information criterium), identifica in questo caso 4 gruppi (nei diversi colori); questi gruppi sono caratterizzati da una diversa probabilità di controllo del tumore.

controllo del tumore dopo la radioterapia. In particolare, uno studio (9) in cui sono stati considerati Ki-67, p53, Bcl-2, Cyclin-D1 e CD31 misurati prima del trattamento, e dove sono stati usati metodi di *hierarchical clustering analysis*, oltre a identificare profili molecolari prognostici per il controllo del tumore dopo la radioterapia in generale, ha identificato un profilo caratterizzato da una prognosi significativamente migliore per il trattamento CHART rispetto al trattamento radioterapico convenzionale. Questo profilo è caratterizzato dalla combinazione di Bcl-2 negativo, p53 negativo e un basso Ki-67, con un alto livello di organizzazione del pattern proliferativo (9). La logica alla base di regimi accelerati quali CHART è quella di minimizzare gli effetti della ripopolazione accelerata del tumore durante la radioterapia riducendo la dose al fine di salvaguardare gli organi a rischio (10). In generale, CHART non ha rispecchiato il prospettato aumento della probabilità di controllo del tumore, e le possibili ragioni sono molteplici (9). L'identificazione di profili molecolari che hanno tratto beneficio da CHART è importante sia per la comprensione delle cause del mancato successo di CHART, sia in vista di una futura individualizzazione dei trattamenti radioterapici. Dunque il risultato ottenuto è pro-

mettente e ulteriori marker molecolari sono in studio. Studi prospettici in cui dati di espressione molecolare e genica e dati funzionali siano raccolti prima e durante il trattamento, con tecniche come quelle di tissue o cDNA microarrays e di bio-imaging, aprono la strada alla potenziale identificazione dei fattori che caratterizzano la risposta del tumore alla radioterapia, e all'ottimizzazione della radioterapia stessa e di strategie chemo-radioterapiche.

Bibliografia

1. Nat. Gen., 32, 4, 2002. Review
2. Sauter G., Simon R., Hilla K. Nat Rev Drug Discov, 2, 962-72, 2003. Review
3. Haffty B., Glazer P. Oncogene, 22, 5915-25, 2003. Review
4. Therneau T, Grambsch P. Modeling Survival Data, Springer Verlag, 2000
5. Carnell D, Smith R, Daley F et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 58, 500-9, 2004
6. Hoskin P, Sibtain A, Daley F, Wilson G. Br J Cancer, 89, 1290-7, 2003
7. Wilson G, Saunders M, Dische S et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 49, 435-41, 2001.
8. Lotayef M, Wilson G, Daley F et al. Br J Cancer, 83, 30-4, 2000
9. Buffà F, Bentzen S, Daley F et al. Clin Cancer Res, in press
10. Dische S, Saunders M, Barret A et al. Radiother. Oncol., 44, 123-36, 1997.

BIOMARCATORI DI DANNO CROMOSOMICO NELL'UOMO E RISCHIO DI CANCRO

Cecilia Lando e Stefano Bonassi

Dip. di Eziologia ed Epidemiologia, Istituto Nazionale per la Ricerca sul Cancro, Genova
e-mail: cecilia.lando@istge.it, stefano.bonassi@istge.it

1. Endpoints Intermedi del Cancro

Da un punto di vista clinico un *endpoint intermedio* del cancro (EIC) può essere descritto come una lesione o un parametro biologico con alcune caratteristiche istologiche o biologiche proprie degli stadi preneoplastici o delle neoplasie [1]. Questa definizione considera i biomarcatori come predittori di cancro in quanto parte del meccanismo che porta dall'iniziazione del processo neoplastico alla diagnosi di cancro; la loro alterazione aumenta direttamente la probabilità dello sviluppo di cancro.

Vi sono molti esempi di potenziali EIC, quali cambiamenti precancerosi, riarrangiamenti cromosomici, alterazioni dei geni causalmente coinvolti nell'eziologia della malattia, o anche altri tipi di indicatori quali la presenza di infezione (HPV). Un classico esempio di EIC è la presenza di polipi adenomatosi, considerati predittivi del cancro del colon. Un requisito essenziale per l'uso degli EIC negli studi umani in sostituzione o in aggiunta agli endpoints classici è la loro validazione. Il numero dei biomarcatori validati è limitato e la maggior parte di essi si riferisce agli eventi tardivi della carcinogenesi. La prossimità con l'evento finale aumenta infatti la forza dell'associazione biomarcatore/malattia, ma riduce largamente lo spazio per la prevenzione [2].

I possibili impieghi dei biomarcatori in salute pubblica riguardano lo screening pre-clinico, la miglior definizione degli studi epidemiologici di eziologia e il monitoraggio del rischio per la salute nella popolazione sana. Alcuni esempi sono mostrati in Tabella 1 [3].

2. Validazione degli EIC

Il processo di validazione dei biomarcatori predit-

tivi merita una considerazione particolare, poiché una volta validati questi biomarcatori possono servire come surrogato di malattia ed essere utilizzati per politiche di intervento nella prevenzione del cancro [4]. Nel processo di validazione lo standard di riferimento è considerato lo studio prospettico di coorte. Si tratta di un disegno di studio costoso e che richiede tempo, ma che coinvolge soggetti sani al momento del test e quindi non è affetto dal cosiddetto *reverse causality bias*, cioè l'influenza della malattia sul marcatore. La scarsità di studi di coorte nella ricerca sul cancro si deve principalmente al fatto che l'uso recente dei biomarcatori in popolazioni umane non permette l'insorgenza di un numero sufficiente di eventi durante il periodo di follow up. Per mezzo di studi longitudinali sono stati validati biomarcatori consolidati come l'aflatossina urinaria, associata al rischio di carcinoma epatocellulare [5]. Un'importante questione legata al processo di validazione è il significato da attribuire a livelli alterati del biomarcatore. Tradizionalmente si considera la predizione del rischio valida solo a livello di gruppo. La conduzione di studi di maggiori dimensioni potrà in futuro permettere di tenere conto di queste differenze tra individui, che potranno essere usate per la generazione di ipotesi e per applicare misure preventive in gruppi di soggetti ad alto rischio. L'estrapolazione di dati a livello individuale richiede comunque grande prudenza.

3. Aberrazioni Cromosomiche (AC) e cancro

Solo negli anni '60 fu proposto il conteggio sistematico delle AC nei linfociti del sangue periferico come approccio standard per la valutazione di rischio genotossico nella popolazione umana

esposta a mutageni o cancerogeni. Il significato di un aumentato livello di AC veniva considerato incerto, anche se varie evidenze sperimentali legavano tale livello ad un aumentato rischio di cancro. I riarrangiamenti cromosomici giocano un ruolo importante nell'attivazione di proto-oncogeni e nell'inattivazione di geni soppressori del cancro. Soggetti con una malattia congenita, quale l'anemia di Fanconi o Ataxia Telangiectasia, sono caratterizzati da un tasso anormalmente alto di AC e da un'aumentata incidenza di malignità. In tutti i tipi di cellule neoplastiche sono state trovate alterazioni del cariotipo, che sono spesso altamente specifiche per particolari categorie diagnostiche. I cancerogeni chimici tendono ad essere clastogeni e la clastogenicità è associata con noti cancerogeni umani.

Studi prospettici condotti in Europa supportano l'evidenza che le AC misurate nei linfociti di individui sani siano predittive del rischio di cancro [6,7]. Un riassunto dei risultati di questi studi Europei è riportato in tabella 2, che mostra il rischio di cancro in soggetti con livello di AC alto o medio confrontati con soggetti con il livello definito basso (basso=1-33 percentile, medio=34-66 percentile, alto=67-100 percentile della distribuzione delle AC). I risultati di tutta la coorte sono omogenei, nonostante i diversi endpoint usati e l'eterogeneità inter-laboratorio. Nei soggetti con i livelli più alti di AC è stato osservato un aumento del rischio per il numero totale di tumori che va da 1.60 a 2.56. Inoltre, secondo i risultati di uno studio caso-controllo innestato nella coorte, l'associazione tra AC e cancro non è modificata da fattori quali il tempo trascorso dal test, l'età al test, il genere o l'esposizione ad agenti cancerogeni [8]. Questi risultati hanno contribuito a validare le AC come un biomarcatore del rischio di cancro.

4. Frequenza di aberrazioni cromosomiche come EIC

Uno dei criteri di valutazione degli EIC è la proporzione di tumori che possono essere attribuiti all'evento biologico misurato dall'endpoint: un biomarcatore è affidabile quando il percorso causale passa principalmente attraverso questo evento [9].

Applicando i risultati ottenuti da Hagmar et al. [6] nello studio Europeo congiunto è possibile stimare la proporzione di cancro (tutte le sedi) attribuibile al fatto di essere nel più alto terzile della

distribuzione di AC. I risultati di questo esercizio hanno permesso di stimare una proporzione attribuibile del 23-24% [10].

Dalla letteratura sul biomonitoraggio con AC emergono molte categorie di soggetti esposti con alti livelli di danno cromosomico, nei quali sarebbe necessario intervenire sulla base di questi risultati. La possibilità di intervenire sulla base di questi dati solleva problemi etici e pratici, anche se è necessario considerare quei fattori che limitano l'attendibilità di queste stime. Tuttavia, l'evidenza di associazione tra danno cromosomico e insorgenza del cancro è molto forte e interventi preventivi – anche onerosi – dovrebbero essere raccomandati quando si trova un aumento di AC in gruppi di soggetti esposti non valutabili con un tradizionale approccio epidemiologico.

5. Rischio di cancro stimato negli astronauti

Un esempio estremo di rischio occupazionale di difficile valutazione è il rischio di cancro in astronauti che abbiano partecipato a missioni spaziali. Di recente è stata pubblicata una review della letteratura sulle missioni spaziali che riportavano l'ammontare totale di AC prima e dopo la missione [11]. I risultati di questo lavoro hanno evidenziato un raddoppio della frequenza di cellule aberranti dopo il volo, confrontata con lo stesso individuo prima del volo. Con queste stime, insieme alla proporzione attribuibile calcolata sulla base degli studi Europei [6,7], gli autori stimano che l'aumento di AC dovuto all'esposizione a radiazioni cosmiche aumenti di 1.2 volte il rischio di cancro per gli astronauti. L'approccio basato sul calcolo della proporzione attribuibile esprime la probabilità di sviluppare la malattia nel gruppo esposto relativamente a quello non esposto (in questo caso gli astronauti sono confrontati con loro stessi se non avessero partecipato alla missione). A conferma di queste stime è stato usato il database dei sopravvissuti alle bombe Atomiche di Hiroshima e Nagasaki per risalire dal rischio alla dose assorbita. Un rischio relativo di 1.2 corrisponde a una dose assorbita di circa 0.2 Sv [12], e questo valore corrisponde abbastanza bene all'esposizione durante la partecipazione a missioni spaziali.

6. Conclusioni

Tra le strategie alternative progettate dai ricercatori nel campo della salute pubblica per studiare l'associazione tra esposizione ambientale e malat-

tia, sembra promettente l'uso di biomarcatori che rappresentano stadi intermedi delle malattie maligne. Questo tipo di studio richiede piccoli gruppi ed è più veloce e meno costoso di un tradizionale studio epidemiologico. Un aumento nella frequenza di endpoints intermedi suggerisce fortemente un aumentato rischio di cancro, anche se la proporzione attribuibile è bassa e permane incertezza sul significato predittivo a livello individua-

le. Nel caso di biomarcatori validati come le AC sono altamente raccomandabili politiche di intervento in popolazioni che mostrano un'aumentata frequenza di tali biomarcatori.

Questo lavoro è stato sovvenzionato parzialmente dall'Associazione Italiana per la Ricerca sul Cancro e dall'European Union Fifth FP (QLRT-2000-00628).

Tabella 1. Esempio di biomarcatori di effetto biologico precoce utilizzabili in popolazioni esposte ad agenti mutageni (dalla referenza n.3).

Biomarcatori di effetto biologico precoce	Caratteristiche
Aberrazioni Cromosomiche	Distingue gli effetti da radiazione da quelli chimici; mostra specificità per alcune sostanze chimiche; predice la capacità di sopravvivenza delle cellule con alcune aberrazioni cromosomiche
Micronuclei	Distingue le rotture cromosomiche dall'aneuploidia; è incerta la capacità di sopravvivenza delle cellule danneggiate.
Mutazione del gene HPRT	Scopre la mutazione somatica di un gene emizigote nel cromosoma X; identifica l'origine clonale delle cellule mutate; è incerta la predicibilità di mutazioni in altri geni nelle cellule somatiche
Mutazione della Glicoforina A	Valuta le presenza di mutazioni somatiche nel midollo osseo; per l'indagine sono necessari donatori eterozigoti

Tabella 2. Associazione tra la frequenza di AC e l'incidenza/mortalità per il totale dei tumori. Risultati dalle principali coorti Europee.

	<u>Finlandia, Norvegia e Svezia</u>	<u>Italia</u>	<u>Repubblica Ceca</u>
Frequenza AC	Rapporto di Incidenza (I.C. 95%)	Rapporto di Mortalità (I.C. 95%)	Rapporto di Incidenza (I.C. 95%)
Bassa	1.00	1.00	1.00
Media	1.22 (0.71-2.12)	1.38 (0.70-2.71)	1.10 (0.69-1.76)
Alta	2.08 (1.26-3.40)	2.56 (1.35-4.86)	1.60 (1.01-2.37)

Bibliografia

1) Miller AB, Bartsch H, Boffetta P, Dragsted L, Vainio H. Biomarkers in cancer prevention: Workshop report. In Biomarkers in cancer prevention (Miller AB, Bartsch H, Boffetta P, Dragsted L, Vainio H. Eds.), IARC Scientific Publications No 154, Lyon, France, 2001, pp. 6-8.

2) McMichael AJ, Hall AJ. The use of biological markers as predictive early-outcome measures in epidemiological research. In: Application of biomarkers in cancer epidemiology (Toniolo P, Boffetta P, Shuker DEG, Rothman N, Hulka B, Pearce N Eds.), IARC Scientific Publications 142, Lyon, France, 1997, pp 281-289.

- 3) Bonassi S et al. Biomarkers in molecular epidemiology studies for health risk prediction. *Mutat Res Rev Mutat* 2002, 511: 73-86.
- 4) WHO Task group on environmental health criteria. Biomarkers in risk assessment: Validity and validation. *Environmental Health Criteria* 222, WHO Geneva, 2001, pp 22-25.
- 5) Ross RK, Yuan J-M, Yu MC, Wogan GN, Qian G-S, Tu J-T, Groopman JD, Gao Y-T, Henderson BE. Urinary aflatoxin biomarkers and risk of hepatocellular carcinoma, *Lancet* 1992, 339: 943-946.
- 6) Hagmar L, Bonassi S, Strömberg U, Brøgger A, Knudsen L, Norppa H, Reuterwall C. Chromosomal Aberrations in Lymphocytes Predict Human Cancer - A Report from the European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health (ESCH), *Cancer Res* 1998, 58: 4117-4121.
- 7) Smerhovsky Z, Landa K, Rossner P, Brabec M, Zudova Z, Hola N, Pokorna Z, Mareckova J, Hurychova D. Risk of cancer in an occupationally exposed cohort with increased level of chromosomal aberrations. *Environ Health Perspect* 2001, 109: 41-45.
- 8) Bonassi S, Hagmar L, Strömberg U, Huici Montagud A, Tinnerberg H, Forni A, Heikkilä P, Wanders S, Wilhardt P, Hansteen I-L, Knudsen LE, Norppa H, and the European Study Group on Cytogenetic Biomarkers and Health (ESCH). Chromosomal aberrations in lymphocytes predict human cancer independently from exposure to carcinogens. *Cancer Res* 2000, 60: 1619-1625.
- 9) Shatzkin A, Freedman LS, Dorgan J, McShane LM, Schiffman M, Dawsey SM. Surrogate endpoints in cancer research: A critique. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1996, 5: 947-953.
- 10) Bonassi S., Combining environmental exposure and genetic effect measurements in health outcome assessment. *Mutat Res* 1999, 428: 177-185.
- 11) Durante M, Bonassi S, George K, Cucinotta FA. Risk estimation based on chromosomal aberrations induced by radiation. *Radiat Res* 2001, 156: 662-667.
- 12) Pierce DA, Preston DL. Radiation-related cancer risks at low doses among atomic bomb survivors. *Radiat Res* 2000, 154: 178-186.

QUOTA ASSOCIATIVA S.I.R.R. 2004

...E QUELLE ARRETRATE!

Carissimo Socio,

come sai, la quota sociale, oltre ad essere la principale fonte di finanziamento per il funzionamento della nostra Società, è anche un segno annuale di adesione e partecipazione.

La quota sociale, attualmente ad un livello minimo, è un dovere che ogni Socio deve assolvere **entro il 31 marzo** di ogni anno, onde evitare che la gestione delle quote con relativi solleciti e verifiche abbia un costo superiore alla stessa quota. La quota per il 2004 è di euro 30,00 e potrà essere versata tramite assegno circolare o bancario, non trasferibile, intestato a S.I.R.R. oppure tramite versamento in contanti alla Segreteria. Fiduciosi della tua collaborazione e partecipazione, cogliamo l'occasione per inviarti i nostri più cari saluti.

LA SEGRETERIA



Società
Italiana di
Citometria

XXI CONFERENZA NAZIONALE DI CITOMETRIA

Campus Scientifico Università di Urbino

29 settembre 2 ottobre 2004

Accreditata Programma E.C.M.

**Proliferazione cellulare e Apoptosi, Microscopia confocale,
Separazioni cellulari, Microbiologia, Tossicologia, Terapie cellulari,
Cellule staminali emopoietiche, Nuove metodologie e tecnologie citometriche.**

CONGRESSI E SCUOLE

4-8 giugno 2004: 10th International Conference on Particle Induced X-ray Emission and its Analytical Applications (PIXE2004), Portoroz, Slovenia, <http://pixe2004.ijs.si/>

13-17 giugno 2004: 2004 Annual Meeting and 2004 International Congress on Advances in Nuclear Power Plants (ICAPP 04) -- 50th Anniversary of ANS: A Golden Anniversary -- A Golden Opportunity, Pittsburgh, PA, <http://www.ans.org/goto/nad.cgi?id=1062738000-12>

18-24 luglio 2004: 35th COSPAR Scientific Assembly, Paris, France, www.copernicus.org/COSPAR/COSPAR.html

2-14 agosto 2004: Third international summer school on DNA and chromosomes: physical and biological approaches, Institut d'Etudes Scientifiques de Cargèse, 20 130 Cargèse, Corsica, France, <http://www-dsv.cea.fr/colloques/cargese2004/>

22-26 agosto 2004: Spectrum 2004, Atlanta, GA, <http://www.ans.org/goto/nad.cgi?id=1062738000-13>

25-28 agosto 2004: 33rd Annual Meeting of the European Society for Radiation Biology, Budapest, Hungary, www.osski.hu/esrb2004

5-10 settembre 2004: 14th International Conference on Ion Beam Modification of Materials IBMM2004 Monterey, California, USA

13-17 settembre 2004: 9th International Conference on Nuclear Microprobe Technology and Applications - ICNMTA-2004, Cavtat, Dubrovnik, Croatia, <http://icnmta.irb.hr/>

14-16 settembre 2004: 16th Topical Meeting on the Technology of Fusion Energy, Madison, WI, <http://www.ans.org/goto/nad.cgi?id=1065157200-16>

19-22 settembre 2004: ANS, AESJ, ENS 2004 International Meeting on LWR Fuel Performance, Orlando, FL, <http://www.ans.org/goto/nad.cgi?id=1062738000-14>

20-24 settembre 2004: 8th European Conference on Accelerators in Applied Research and Technology, ECAART-8, Paris, France, <http://www.c2rmf.org/>

20 - 25 settembre 2004: XC Congresso Nazionale Società Italiana di Fisica, Brescia, http://www.sif.it/congress/congress2004_it.php

26 settembre-1 ottobre 2004: International Conference on Nuclear Data for Science and Technology, Santa Fe, New Mexico, <http://t16web.lanl.gov/nd2004/>

11 ottobre 2004: Dosimetria interna: aspetti della ricerca, Dipartimento di Fisica dell'Università degli Studi di Milano (organizzato dell'INFN in collaborazione con ENEA, ISS e Università di Milano), [ftp://www.mi.infn.it/dir2004](http://www.mi.infn.it/dir2004)

10-15 ottobre 2004: Conference on Applications of Accelerators in Research and Industry (CAARI, or the "Denton" meeting) Ft. Worth Texas, <http://orgs.unt.edu/CAARI>, www.radisson.com/ftworthtx

9-12 novembre 2004: XII Convegno Nazionale della Società Italiana per le Ricerche sulle Radiazioni S.I.R.R., Dipartimento di Fisica dell'Università di Genova, INFN-Genova, Istituto Nazionale per la Ricerca sul cancro - Genova, <http://www.sirr.unina.it>



Advanced Measurement Technology, Inc.

AMETEK
ITALIA S.r.l., Divisione AMT

AMETEK ITALIA S.r.l. Divisione AMT

Distributore esclusivo per il territorio italiano dei prodotti:

- > **ORTEC di Oak Ridge, Tennessee (USA)**
- > **BERTHOLD TECHNOLOGIES GmbH – Div. Radioprotezione di Bad Wildbad, Germania**

NOVITA' ORTEC

Ortec ha introdotto **digiBase**, un sistema di spettrometria gamma per rivelatori a scintillazione con trattamento digitale del segnale, tutto integrato in una base per fotomoltiplicatori.

Il sistema viene connesso al PC mediante una porta USB ed e' compatibile con i software Ortec qualitativi e quantitativi.

digiBase semplifica la spettrometria con rivelatori NaI(Tl).



Desideriamo rammentare la nostra soluzione più avanzata per i sistemi utilizzando rivelatori al germanio iperpuro:

- Rivelatori al germanio raffreddati elettricamente con **X-Cooler**
- Sistema di trattamento digitale del segnale **Dspec-jr**
- Versione **6.0** del software quantitativo **GammaVision** (con visualizzazione simultanea fino a 8 linee d'acquisizione e possibilità d'impostare uno "start" unico per tali linee)

NOVITA' BERTHOLD TECHNOLOGIES

LB 125 Gamma Analyzer

Analizzatore multicanale / Monitor per la misura della dose e del rateo di dose

- Rivelatore NaI(Tl) 1,5" x 1,5" con fotomoltiplicatore
- Display a cristalli liquidi retroilluminato 64 x 128 pixel
- Modi di misura: analizzatore multicanale, dose integrata, rateo di dose
- Analizzatore multicanale: 496 canali, 20 μ s
- Range d'energia: 25 keV ÷ 2 MeV
- Range di rateo di dose: 10 nSv/h ÷ 100 μ Sv/h
- Analisi sui picchi e identificazione nuclidi con libreria inserita
- Compensazione automatica della deriva
- Allarme acustico e impostazione soglie
- Memoria di buffer: 30 spettri
- Trasferimento dati mediante RS 232
- 4 batterie ricaricabili tipo NiMH
- Autonomia 8 ore
- Alimentazione 220 V, 50 Hz
- Range di temperatura: -10 °C ÷ 40 °C
- Peso: 1,8 kg (incluse batterie)



AMETEK ITALIA S.r.l. - Divisione AMT - Viale Edison, 10 - 20090 Trezzano sul Naviglio (MI)
Telefono 02 48401737 - Fax 02 4456177

Gino CARPANESE, General Manager, e-mail gino.carpanese@ortec-online.com
Vittorio MORONI, Product Specialist, e-mail vittorio.moroni@ortec-online.com