



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PAVIA

DIPARTIMENTO DI FISICA

*CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN SCIENZE FISICHE*

---

**Studi dosimetrici per la BNCT del  
Glioblastoma Multiforme con  
acceleratore**

Tesi per la Laurea Magistrale di:  
**Erica Simeone**

Relatore:  
**Prof. Silva Bortolussi**

Correlatore:  
**Dott. Ian Postuma**

A.A. 2021-2022



# Indice

<b>1</b>	<b>Introduzione</b>	4
1.1	BNCT: Boron Neutron Capture Therapy	5
1.1.1	La dose da campo misto	9
1.2	Modelli per il calcolo della dose in unità fotone-equivalente	10
1.2.1	Modello classico	10
1.2.2	Modello <i>photon isoeffective dose</i>	11
1.2.3	Modello photon isoeffective dose con parametri in vivo	15
1.2.4	Impatto della scelta dei parametri <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> sulla dosimetria	17
1.3	Il Treatment Planning	18
1.3.1	Definizione dei volumi	19
1.3.2	Il treatment planning in BNCT	21
1.4	BNCT del Glioblastoma Multiforme	27
<b>2</b>	<b>Nuovi dati radiobiologici in vitro</b>	30
2.1	Irraggiamento con fotoni da Co-60	31
2.1.1	Simulazione dell'irraggiamento con MCNP6	31
2.2	Irraggiamento con neutroni	34
2.2.1	Misura della sopravvivenza cellulare	34
2.2.2	Analisi delle curve di sopravvivenza	36
2.3	Calcolo dei fattori RBE e CBE	40
2.4	Confronto tra photon isoeffective dose e modello con RBE	40
2.5	Conclusioni	41
<b>3</b>	<b>Ottimizzazione della simulazione del fascio neutronico nella sala di irraggiamento</b>	43
3.1	La sorgente di neutroni	45
3.2	Ottimizzazione della simulazione del fascio con MCNP6	46
3.3	Sorgente superficiale in PHITS	48
3.4	Conclusioni: vantaggi della sorgente traccia per traccia	50
<b>4</b>	<b>simulazione di un trattamento GBM</b>	51
4.1	IT_STARTS	52
4.2	Simulazione dell'irraggiamento	55
4.3	Risultati	57

4.4 Conclusioni . . . . .	61
<b>5 Conclusioni e Sviluppi futuri</b>	<b>62</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>65</b>

# Capitolo 1

## Introduzione

La tesi si inserisce nell'ambito dello studio della radioterapia con neutroni: Boron Neutron Capture Therapy, utilizzando un fascio prodotto da acceleratore e della sua applicazione a tumori che, attualmente, non hanno altre opzioni terapeutiche efficaci. Questo lavoro è basato su un acceleratore di protoni a quadrupolo a radiofrequenza, progettato e realizzato dall'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN), ai Laboratori Nazionali di Legnaro. Il fascio neutronico viene prodotto dalla reazione (p,n) su un target di berillio [1] [2] [3]. La tesi si propone di affrontare diversi aspetti legati al calcolo della distribuzione della dose nel paziente, usando strumenti teorici e computazionali innovativi. L'aspetto più importante è l'impiego di un modello dosimetrico per trasformare la dose assorbita per un trattamento BNCT in unità fotone-equivalente, che richiede l'uso di dati radiobiologici sperimentali. Tale modello si chiama *photon isoeffective dose* model [4] e rappresenta un'evoluzione rispetto al modello classico che faceva uso di fattori *Relative Biological Effectiveness* (RBE) costanti.

Il caso clinico che si è usato come esempio di applicazione dei modelli dosimetrici e del software implementato è il Glioblastoma Multifforme: un tumore cerebrale molto aggressivo e invasivo, che risponde poco alle terapie convenzionali (radioterapia e chemioterapia) e pertanto rappresenta oggetto di studio per diversi trials BNCT.

In questo lavoro sono stati utilizzati, per la prima volta, nuovi dati radiobiologici prodotti a Pavia per alimentare il modello *photon isoeffective dose* con informazioni sul Glioblastoma Multifforme nell'uomo. I dati su linea cellulare sono stati arricchiti con una nuova curva ottenuta con una sorgente di cobalto-60, che è stata confrontata con quella precedentemente prodotta utilizzando i raggi X.

Per estrarre i parametri necessari per il calcolo della dose isoeffettiva sono stati eseguiti i fit dei dati sperimentali della sopravvivenza cellulare della linea U87 sottoposta a irraggiamenti con fotoni, neutroni e neutroni dopo l'arricchimento delle cellule con una sostanza borata. Il fit è stato fatto utilizzando il modello lineare quadratico modificato, che tiene conto del tempo di riparazione delle cellule durante l'irraggiamento e anche degli effetti sinergici tra le diverse componenti del campo di radiazione BNCT. Questi parametri sono stati usati come input per il modello di *photon isoeffective dose*. Dalle curve di sopravvivenza ricavate, sono stati calcolati anche i fattori di *Relative Biological Effectiveness* (RBE) e *Compound Biological Effectiveness* (CBE) per le componenti del

fascio, ed è quindi stato possibile confrontare i valori delle dosi in unità fotone-equivalente calcolate con il modello classico e con il modello *photon isoeffective dose*. Questa parte è descritta nel Capitolo 2.

La seconda fase del lavoro si è concentrata sull'ottimizzazione della sorgente neutronica utilizzata per la simulazione dell'irraggiamento. Anzichè utilizzare la descrizione completa della sorgente già disponibile e ampiamente validata, è stata implementata una sorgente cosiddetta *traccia per traccia* che ha permesso di ridurre significativamente i tempi di calcolo. Prima di poter utilizzare questa sorgente, simulata con due codici di trasporto Monte Carlo, è stata eseguita una validazione per verificare che le caratteristiche del fascio neutronico fossero rimaste invariate. La simulazione e la validazione della sorgente sono descritte nel Capitolo 3.

Infine è stato simulato l'irraggiamento di un paziente affetto da GBM, approssimato con un fantoccio geometrico (Capitolo 4). Per questa parte del lavoro è stato usato il software IT\_STARTS, che è a tutti gli effetti un Treatment Planning System (TPS), e comprende un modulo per il calcolo della distribuzione della dose fotone-equivalente nel paziente. La distribuzione della dose assorbita sia nel tessuto sano che in quello tumorale è quindi stata analizzata tramite DVH calcolati con IT\_STARTS.

La tesi si conclude con il Capitolo 5, in cui si traggono le conclusioni e si delinea lo sviluppo futuro di questa ricerca.

## 1.1 BNCT: Boron Neutron Capture Therapy

La BNCT (Boron Neutron Capture Therapy) è una tecnica terapeutica utilizzata in oncologia. Si basa sulla reazione di cattura dei neutroni termici nel boro:  $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ , la cui sezione d'urto ha un valore molto superiore a quello delle altre reazioni dei neutroni termici con gli altri elementi costituenti dei tessuti. Dopo la somministrazione del boro, il paziente viene irraggiato con un fascio di neutroni di bassa energia, con spettro ottimizzato a seconda della profondità del tumore. I neutroni di energia più alta (range epitermico), si termalizzano nei primi strati di tessuto e arrivano al tumore con energia termica, alla quale è massima la probabilità di cattura. Il prodotto della cattura del neutrone da parte del boro è un atomo di boro eccitato:  $^{11}\text{B}$ , che decade immediatamente, attraverso due possibili canali di decadimento, in due particelle cariche:  $\alpha$  e ione  $^7\text{Li}$ .

- $n_{th} + ^{10}\text{B} \rightarrow ^{11}\text{B} \rightarrow ^4\text{He} + ^7\text{Li} + 2.3\text{MeV} + \gamma + 0.48\text{ MeV} (94\%)$
- $n_{th} + ^{10}\text{B} \rightarrow ^{11}\text{B} \rightarrow ^4\text{He} + ^7\text{Li} + 2.8\text{ MeV} (6\%)$

Nel primo caso lo ione litio è emesso in uno stato eccitato e decade nel suo stato fondamentale emettendo un  $\gamma$ , mentre nel secondo è direttamente emesso nel suo stato fondamentale (figura 1.1). Le due particelle emesse sono caratterizzate da un elevato valore di LET (Linear Energy Transfer): la quantità di energia che la particella ionizzante trasferisce al materiale per unità di lunghezza. I valori di LET sono rispettivamente pari  $150\text{ keV}\mu\text{m}^{-1}$  e  $175\text{ keV}\mu\text{m}^{-1}$  per la particella  $\alpha$  e per lo ione  $^7\text{Li}$ , pertanto le due particelle emesse liberano tutta la loro energia in un breve percorso nel tessuto. I loro range sono di  $5\mu\text{m}$  per la particella  $\alpha$  e si  $9\mu\text{m}$  per lo ione  $^7\text{Li}$ . Poiché il diametro della cellula è dell'ordine

di  $10\mu m$ , tutta la loro energia viene rilasciata nel volume cellulare. La deposizione di una dose di radiazione terapeutica alle cellule tumorali è quindi generata dall'arricchimento, a concentrazioni elevate, di quest'ultime con composti borati [5] [6].

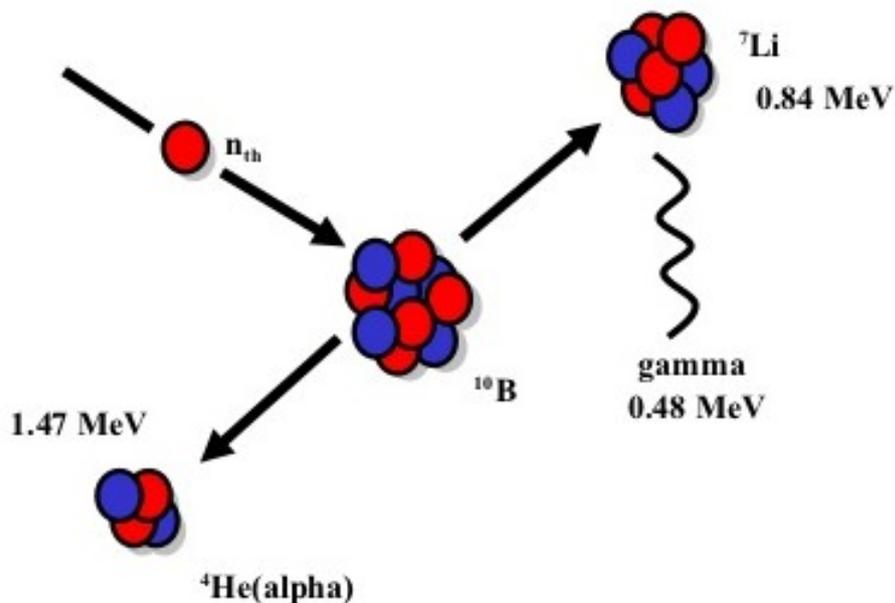


Figura 1.1: Rappresentazione della cattura di un neutrone termico nel boro e la conseguente emissione di una particella  $\alpha$  e ione  $^7Li$  [7]

Una caratteristica fondamentale che differenzia la BNCT dalla radioterapia convenzionale a fotoni e dall'adroterapia è la selettività del trattamento. Nella radioterapia a fotoni la selettività è garantita dalla collimazione del fascio di raggi X e da un piano di trattamento che permetta di concentrare la dose nel tumore con diverse direzioni di irraggiamento. Nell'adroterapia, la selettività è garantita dalla specificità del picco di Bragg nel depositare la dose in corrispondenza del tumore e dalla possibilità di ottenere picchi di Bragg estesi e di spostare i fasci con campi magnetici [8]. Nella BNCT, al contrario, la selettività è di tipo biologico, e si basa sulla capacità dei composti borati di arricchire i tessuti tumorali con concentrazioni superiori rispetto a quelle dei tessuti sani e del sangue. Infatti, nella BNCT il fascio neutronico ha un diametro tale da comprendere un grande volume, in modo da irraggiare il tumore ed ogni eventuale metastasi o cellule tumorali isolate che non sono rilevabili attraverso immagini diagnostiche. Proprio per questo motivo la BNCT è particolarmente adatta per il trattamento di tumori infiltrati, metastatici o posizionati in una zona particolarmente vicina ad organi a rischio, come schematizzato in figura 1.2. Questi particolari tipi di tumore, infatti, non possono essere rimossi chirurgicamente o trattati con radioterapia, in quanto non sono facilmente localizzabili. Per lo stesso motivo, la BNCT è usata per tumori recidivi, tumori cioè che si ripresentano dopo il trattamento convenzionale e che quindi non si possono più operare nè irraggiare con

fotoni.

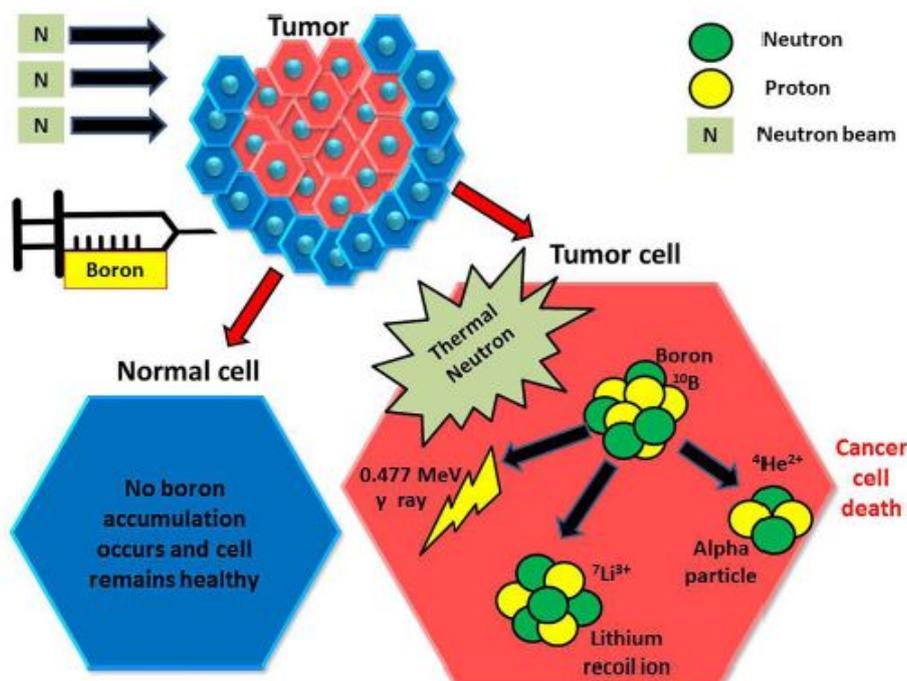


Figura 1.2: Rappresentazione schematica del principio della BNCT [9].

Come anticipato sopra, l'energia del fascio neutronico utilizzato per il trattamento dipende dalla profondità del tumore. Per i tumori più superficiali viene impiegato un fascio di neutroni termici (distribuzione spettrale centrata sui 25 meV). Per i neutroni più profondi, al contrario, viene usato un fascio ad energie epitermiche (centrato tra 1 e 10 keV), in modo che i neutroni, penetrando nel paziente, subiscano un processo di termalizzazione prima di raggiungere la zona tumorale. Tali fasci devono presentare caratteristiche spettrali precise per non depositare dose indifferenziata a tumore e tessuto sano, per esempio a causa di contaminazione gamma troppo alta o per la presenza di una coda di neutroni veloci [3].

Un fascio di neutroni epitermici si usa per tumori localizzati in profondità, Infatti, l'energia è più alta nelle zone superficiali e diventa via via minore in profondità a causa principalmente di reazioni di scattering elastico sui nuclei di idrogeno presenti nel tessuto biologico. In questo modo viene massimizzata la propabilità di cattura neutronica nel boro nella zona che deve essere trattata.

Il fascio neutronico viene prodotto nei reattori nucleari, e negli ultimi anni, in maniera sempre più diffusa, viene generato anche partendo da acceleratori di protoni accoppiati a target di litio o berillio per la produzione di neutroni attraverso reazione nucleare di cattura. I recenti sviluppi tecnologici sugli acceleratori e sui target hanno reso possibile una nuova era di applicazione clinica della BNCT in molti centri nel mondo [10].

I reattori utilizzati per la BNCT sono reattori nucleari di ricerca a cui vengono apportate delle modifiche a scopi clinici. Le modifiche più importanti riguardano l'ottimizzazione del fascio neutronico in intensità e spettro per renderlo adeguato al trattamento. Infatti, i neutroni generati dalla reazione di fissione nucleare sono caratterizzati da energie più elevate di quelle del fascio necessario per la terapia: ad esempio nella fissione dell' $^{235}\text{U}$  i neutroni sono emessi con un'energia media di 2 MeV e il valore di energia più probabile è pari a 0.7 MeV. Le modifiche del reattore rendono lo spettro neutronico meno energetico ed eliminano, per quanto possibile, eventuali contaminazioni di neutroni veloci. Adeguate schermature agiscono da filtro per la componente gamma che deve essere abbassata il più possibile in quanto causa di deposizione di dose non selettiva.

Gli acceleratori rispetto ai reattori presentano diversi vantaggi tra cui:

- Spettro neutronico meno energetico e meno contaminato da componenti non volute (ad esempio, energia massima più bassa).
- Dimensioni minori e procedure di installazione più semplici: possono essere collocati all'interno degli ospedali.
- Qualità e quantità di residui radioattivi incomparabilmente minore rispetto ai reattori nucleari.
- Nessun problema di accettabilità sociale rispetto all'installazione di un nuovo centro.

Come per i reattori, anche per gli acceleratori è necessario ottimizzare il fascio a seconda dell'energia dei protoni e del tipo di target usato. Il fascio adatto alla terapia si ottiene con un insieme di materiali e geometrie che permettono di abbassare l'energia dei neutroni, di minimizzare le componenti spettrali indesiderate, di filtrare il più possibile la componente gamma e di collimare il fascio. Tale struttura si chiama *beam shaping assembly* o BSA.

Il fascio neutronico è uno degli elementi imprescindibili per la BNCT, ma per poter ottenere l'effetto terapeutico è anche necessario un composto borato selettivo per il tumore. In seguito sono elencate le caratteristiche che devono avere gli agenti borati che vengono impiegati nella BNCT:

- Bassa tossicità.
- Valore del rapporto tra la concentrazione di  $^{10}\text{B}$  nel tessuto tumorale e nel tessuto sano uguale o superiore a  $\frac{3}{1}$
- Valore del rapporto tra la concentrazione di  $^{10}\text{B}$  nel tessuto tumorale e nel sangue uguale o superiore a  $\frac{5}{1}$
- Deve essere escreto rapidamente dai tessuti sani e dal sangue e persistere nel tumore per tutta la durata del trattamento.

I veicolanti borati che soddisfano le caratteristiche descritte, attualmente presenti in clinica, sono il BPA (borofenilalanina levogiro) e il BSH (borocaptato di sodio). I due composti vengono trasportati nel tumore in maniera differente. Il BSH si è utilizzato in

clinica soprattutto per tumori cerebrali. Sebbene non possa sfruttare alcun meccanismo attivo di trasporto dentro alla cellula tumorale, la selettività nel tumore si otteneva perchè la molecola entra attraverso la barriera ematoencefalica laddove questa è danneggiata a causa del tumore [11] [12]. In questo caso, era conveniente usare una molecola come il BSH in cui ci siano 12 atomi di boro. Per essere trasportato all'interno del corpo fino alla zona tumorale, in alcuni studi è stato legato a un veicolante biologico, come ad esempio il colesterolo LDL [13]. La BPA, invece, è un amminoacido e ha solo un atomo di boro. Contrariamente al BSH, viene trasportata attivamente all'interno della cellula, soprattutto per i tumori che esprimono il trasportatore di aminoacidi LAT-1 [14] [15]. In questo caso, quindi, anche se il numero di atomi di boro è inferiore, l'efficienza di accumulo nel tumore rispetto ai tessuti sani circostanti è maggiore. Inoltre, il fatto che la BPA penetri entro la membrana cellulare, aumenta l'efficacia dell'irraggiamento perchè la probabilità che i prodotti di cattura neutronica attraversino il DNA cellulare.

### 1.1.1 La dose da campo misto

Il calcolo della dose assorbita dal paziente durante un trattamento BNCT è complesso perchè i neutroni, penetrando nel paziente e interagendo con gli elementi dei tessuti biologici, producono un campo misto di radiazione. Le diverse componenti di dose prodotte sono caratterizzate da diversi valori di LET, quindi ogni componente ha un diverso effetto biologico.

Analizziamo successivamente le diverse componenti di dose:

- $D_B$ : Dose generata dalla cattura neutronica sul  $^{10}B$ , in cui vengono generati la particella  $\alpha$  e lo ione  $^7Li$ . Questa è l'unica componente di dose selettiva. Data l'alta sezione d'urto e le concentrazioni di boro, tipicamente la dose di questa reazione costituisce la percentuale maggiore della dose nel tumore.
- $D_\gamma$ : Dose da fotoni, è una componente a basso LET. È data dalla somma dei fotoni presenti nel fascio neutronico, che sono in parte filtrati dal beam shaping assembly, e dei gamma da 2.2 MeV generati dalla cattura radiativa dell'idrogeno:  $^1H(n, \gamma)^2H$
- $D_{th}$ : Dose da neutroni termici, escludendo la dose da cattura neutronica sul boro:  $D_B$ . Questa componente è principalmente data dai protoni da 583 keV rilasciati a seguito della cattura neutronica nel  $^{14}N$ :  $^{14}N(n, p)^{14}C$
- $D_f$ : Dose da neutroni con energie superiori a 0.5 eV, è data principalmente da collisioni elastiche sui nuclei di idrogeno. I nuclei di rinculo sono di fatto protoni che rilasciano la loro energia nel tessuto, depositando dose.

La dose totale assorbita dal paziente è quindi data dalla somma delle quattro componenti descritte:

$$D = D_B + D_\gamma + D_{th} + D_f \quad (1.1)$$

## 1.2 Modelli per il calcolo della dose in unità fotone-equivalente

### 1.2.1 Modello classico

Per confrontare la dosimetria e il risultato clinico di tumori trattati con BNCT e radioterapia è necessario esprimere la dose assorbita dal paziente durante il trattamento BNCT in unità di dose fotone-equivalente: la dose di una radiazione di riferimento che comporta gli stessi effetti biologici di quella in esame. Coderre e Morris nel 1999 [16] hanno proposto un modello, usato tuttora in clinica, secondo cui la dose della BNCT può essere espressa in unità di fotone equivalente moltiplicando ogni componente di dose per un fissato valore di Relative Biological Effectiveness (RBE) o per il fattore Compound Biological Effectiveness (CBE) per la componente di dose da boro.

L'RBE è definito come il rapporto tra il valore della dose della radiazione di riferimento (solitamente fotoni) e il valore della dose della radiazione in analisi per generare lo stesso effetto biologico. Per la componente  $D_B$  è necessario introdurre il fattore CBE che considera anche la modalità di trasporto del veicolante del boro utilizzato, poichè le diverse modalità di accumulo del boro nelle varie strutture cellulari influenzano l'entità del danno biologico. Tipicamente l'esperimento radiobiologico che si effettua per la determinazione dell'RBE e del CBE, per il tumore, è la misura della sopravvivenza cellulare in funzione della dose assorbita. Si ottengono curve di sopravvivenza irraggiando una linea cellulare tumorale a dosi crescenti di fotoni, neutroni e neutroni dopo aver somministrato il composto borato alle cellule. L'effetto biologico è un valore fissato della sopravvivenza, per il quale si ottengono il valore di dose da fotoni, il valore di dose da fascio neutronico e il valore di dose da BNCT che lo causano.

Le curve ottenute con i fotoni e con il fascio di neutroni su cellule senza boro, permettono di calcolare il valore dell'RBE dovuto ai protoni, generati a seguito della cattura di neutroni termici nell'azoto e dallo scattering dei neutroni veloci sugli atomi di idrogeno del tessuto biologico. Ad esempio se l'endpoint biologico considerato si riferisce al 50% della dose efficace, risulta valere:

$$[\text{proton ED}_{50}] [\text{proton RBE}] + [\gamma\text{-ray dose}] = \text{X-ray ED}_{50} \quad (1.2)$$

Quindi il valore dell'RBE per i protoni è pari a:

$$\text{protonRBE} = \frac{\text{X-ray ED}_{50} - \gamma\text{-ray dose}}{\text{proton ED}_{50}} \quad (1.3)$$

Allo stesso modo, il valore del CBE può essere valutato comparando la dose da BNCT e la dose di fotoni per ottenere lo stesso endpoint biologico:

$$CBE = \frac{[\text{X-ray ED}_{50} - \text{Beam Component of ED}_{50}]\text{Beam RBE}}{^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li component of ED}_{50}} \quad (1.4)$$

### 1.2.2 Modello *photon isoeffective dose*

Nel 2012 González e Santa Cruz hanno proposto un modello dosimetrico alternativo al modello standard precedentemente descritto: il modello *photon isoeffective dose*, dopo aver dimostrato che il modello a RBE fissi non sia formalmente corretto e dia una dosimetria non coerente con i risultati clinici osservati in BNCT [4].

Viene in seguito riportato un semplice esempio per dimostrare come l'impiego della procedura standard porti a valori di dose forone-equivalente non corretti in presenza di un campo misto.

Supponiamo di avere due diversi tipi di radiazioni *A* e *B* e di calcolare, riferendoci al livello di sopravvivenza *s*, il valore dell'RBE per entrambe. Per questo valore di sopravvivenza 12 Gy della radiazione di riferimento hanno lo stesso effetto di 3 Gy della radiazione *A* e 6 Gy della radiazione *B*; quindi i valori di RBE risultano essere:  $r_A^s = 4$  e  $r_B^s = 2$ . Se si considera ora un nuovo livello di sopravvivenza  $s'$  dato da una combinazione di 1 Gy di radiazione *A* e 1 Gy di radiazione *B*. Si ottiene, con la procedura standard, un valore di dose in unità fotone equivalente dato da:

$$d'_r = r_A^s * 1Gy + r_B^s * 1Gy = (4 + 2)Gy = 6Gy \quad (1.5)$$

Che risulta essere diverso rispetto al reale valore di dose di fotoni equivalente pari 9 Gy, come si può osservare dal grafico mostrato in figura 1.3.

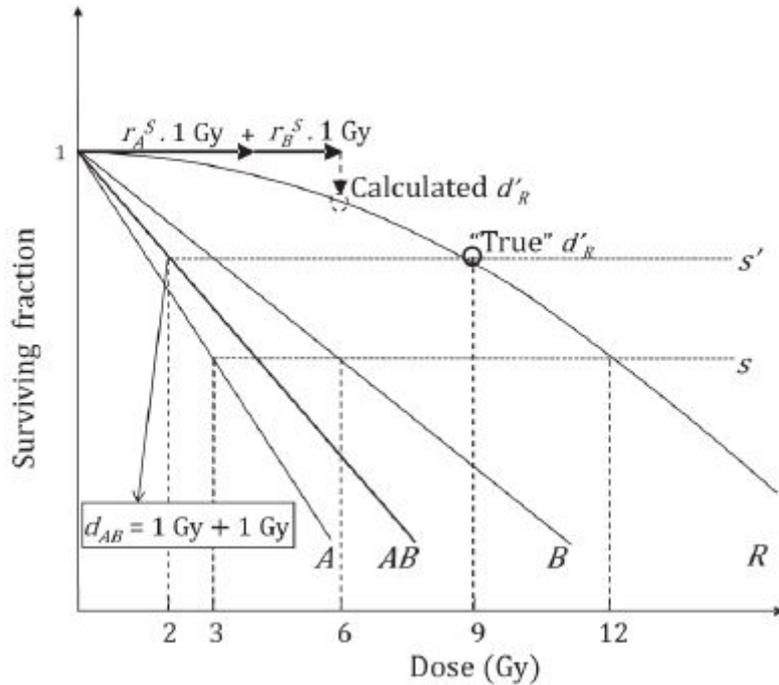


Figura 1.3: Dose reale e dose calcolata con modello standard per un irraggiamento con radiazione A e radiazione B [4].

Il modello photon isoeffective dose è basato sulla teoria dell'azione duale della radiazione (TDRA: theory of dual radiation action) in cui:

- Le lesioni letali sono date sia da singoli eventi che da una combinazione di due eventi indipendenti non letali, la cui combinazione può portare a danni non riparabili: le sublesioni che coesistono nello spazio e nel tempo possono infatti interagire producendo danni letali. Si assume inoltre che anche solo una lesione letale può inattivare la cellula e che il numero di lesioni letali segua una distribuzione di Poisson. Queste assunzioni portano a un modello lineare quadratico della sopravvivenza in funzione della dose assorbita.
- Il modello tiene in considerazione il primo ordine di riparazione, grazie al termine di Lea-Catcheside:  $G(\theta)$ , dove  $\theta$  è il tempo di irraggiamento. Nel modello lineare quadratico della sopravvivenza cellulare, il termine  $G(\theta)$  modifica il termine quadratico. Questo termine tiene in considerazione i casi in cui i meccanismi di riparazione riducono la probabilità di interazione delle sublesioni: rappresenta la probabilità che un danno subletale non si ricombini con un altro perchè quest'ultimo è già stato riparato. Il valore di  $G$  varia tra 0 e 1, quando  $G$  è pari a 1 tutte le lesioni subletali sono combinate con altre lesioni subletali, quando  $G$  è minore di 1 la cellula sta riparando il danno, riducendo il numero di lesioni e portando a una maggiore sopravvivenza cellulare.

Il termine  $G$  dipende fortemente dal tempo di irraggiamento: se la cellula viene irraggiata per un tempo superiore a quello di riparazione sarà in grado di riparare, in parte, i danni generati; in caso contrario la cellula non sarà in grado di riparare i danni dovuti alle radiazioni.

È inoltre necessario osservare che questo termine tiene conto solo del fattore temporale e non di quello spaziale, cioè non considera la distanza tra le sublesioni.

Il modello più semplice considera un unico tempo di riparazione del danno, modelli più complessi, invece, considerano che alcuni danni si riparano in tempi rapidi, mentre, danni più complessi vanno incontro a riparazione con una cinetica più lenta. La complessità della sublesione non dipende dal tipo di radiazione che l'ha generata. Si assume, quindi, che la cinetica della riparazione possa essere descritta da un andamento biesponenziale con due caratteristici tempi di riparo, uno rapido (*fast*)  $t_{0_f}$  e uno lento (*slow*)  $t_{0_s}$ :

$$G_k(\theta, t_{0_f}, t_{0_s}) = a_{k_f} G(\theta, t_{0_f}) + a_{k_s} G(\theta, t_{0_s}) \quad (1.6)$$

dove  $a_{k_f}$  e  $a_{k_s}$  rappresentano i contributi delle sublesioni riparati dalla cinetica fast e da quella slow per la radiazione  $k$ , quindi  $a_{k_f} + a_{k_s} = 1$ .

$G(\theta, t_0)$  è la generalizzazione del termine di Lea-Catcheside per l'accumulo e la riparazione simultanea dei danni indotti da radiazioni:

$$G(\theta, t_0) = 2\left(\frac{2t_0}{\theta} - 2\frac{2t_0^2}{\theta} \left(1 - \exp - \frac{\theta}{t_0}\right)\right) \quad (1.7)$$

- Il termine  $G$  può inoltre essere ulteriormente modulato con il termine di Suzuki per tenere in considerazione il sinergismo tra le sublesioni causate da radiazioni differenti nel caso di un campo misto.

Chiamando  $D_1, D_2, D_3, D_4$  i valori di dose dovuti a cattura nel boro, neutroni termici, neutroni veloci e fotoni, lo scopo del modello è quello di calcolare  $D_R = D_R(D_1, D_2, D_3, D_4)$ , la dose di radiazione di riferimento che causa lo stesso effetto della combinazione delle differenti componenti di dose presenti in un trattamento BNCT.

### Azione indipendente

In questa sezione trascuriamo l'effetto sinergico delle radiazioni, cioè non consideriamo il termine di Suzuki.

Sia  $S_i = S(D_i)$  la probabilità di sopravvivenza dovuta a ciascuna componente di dose  $D_i$  con  $i = 1, \dots, 4$  e  $S = S(D_1, D_2, D_3, D_4)$  la probabilità di sopravvivenza per la combinazione delle quattro componenti della BNCT:

$$S(D_1, \dots, D_4) = \prod_{i=1}^4 S_i(D_i) \quad (1.8)$$

Si vuole trovare la dose di riferimento  $S_R(D_R)$  (cioè la dose dovuta a un irraggiamento con fotoni) tale che:

$$S_R(D_R) = S(D_1, \dots, D_4) \quad (1.9)$$

Supponiamo che solo nel caso di irraggiamento con fotoni (componente a basso LET) la probabilità di sopravvivenza abbia una dipendenza quadratica dalla dose, mentre per le altre componenti il termine quadratico sia trascurabile:

$$S_i(D_i) = \begin{cases} e^{-\alpha_i D_i} & i = 1, \dots, 3 \\ e^{-(\alpha_i D_i + G_i(\theta) \beta_i D_i^2)} & i = 4 \end{cases} \quad (1.10)$$

Dove  $\alpha_i$  e  $\beta_i$  sono i coefficienti del modello lineare quadratico della sopravvivenza e  $G_i(\theta)$  è il fattore di Lea-Catcheside, come già detto sopra, fattore tempo-dipendente per la componente di fotoni.

L'eq. ((1.10)) diventa:

$$-\ln(S_R(D_R)) = \sum_{i=1}^4 \alpha_i D_i + G_4(\theta) \beta_4 D_4^2 \quad (1.11)$$

Che può essere riscritta:

$$D_R(D_1, \dots, D_4) = \sum_{i=1}^4 r_i(D_R) D_i \quad (1.12)$$

Dove i termini:

$$r_i(D_R) = \begin{cases} \alpha_i \frac{D_R}{(-\ln(S_R(D_R)))} & i = 1, 2, 3 \\ (\alpha_i + G_i(\theta) \beta_i D_i) \frac{D_R}{(-\ln(S_R(D_R)))} & i = 4 \end{cases} \quad (1.13)$$

sostituiscono i valori fissi di RBE del modello di Coderre e Morris. I termini  $r_i(D_R)$  sono dei fattori di peso per le diverse componenti di dose del campo misto e dipendono dalla

dose della radiazione di riferimento.

Assumendo che la sopravvivenza per la radiazione di riferimento segua un andamento lineare quadratico in funzione della dose con un singolo frazionamento si ottiene:

$$-\ln(S_R(D_R)) = \alpha_R D_R + G_R(\theta) \beta_R D_R^2 \quad (1.14)$$

L'eq. (1.12) può quindi essere riscritta:

$$D_R(D_1, \dots, D_4) = \sum_{i=1}^3 \left( \frac{\alpha_i}{\alpha_R + G_R(\theta') \beta_R D_R} \right) D_i + \left( \frac{\alpha_4 + G_4(\theta) \beta_4 D_4}{\alpha_R + G_R(\theta') \beta_R D_R} \right) D_4 \quad (1.15)$$

Se gli esperimenti di sopravvivenza cellulare vengono effettuati con un tempo costante di irraggiamento o se le variazioni di  $G_R(\theta')$  possono essere trascurate (ad esempio se il tempo di irraggiamento è molto minore del tempo di riparazione e quindi si può approssimare  $G_R(\theta') \approx 1$ ) e si può allora considerare  $G_R(\theta')$  costante, e l'eq. (1.16) diventa:

$$D_R(D_1, \dots, D_4) = \frac{1}{2} \left( \frac{\alpha}{\beta} \right) \left( \sqrt{1 + \frac{4G_R}{\alpha_R \left( \frac{\alpha}{\beta} \right)_R} \left( \sum_{i=1}^3 \alpha_i D_i + G_4(\theta) \beta_4 D_4^2 \right)} - 1 \right) \quad (1.16)$$

Si può osservare che sia nell'eq. (1.15) che nell'eq. (1.16) il valore di dose della radiazione di riferimento non dipende dai valori fissi di RBE ma dai parametri del modello lineare quadratico sia per le quattro componenti del campo della BNCT che per la radiazione di riferimento.

### Azione sinergica

Prendiamo ora in considerazione anche gli effetti sinergici delle radiazioni, ovvero le interazioni delle lesioni subletali originate da differenti tipi di radiazioni che portano a ulteriori danni letali per la cellula, attraverso il termine  $\sqrt{\beta_i}$ .

Sapendo che per ogni radiazione  $i$  la probabilità di sopravvivenza è data da:

$$-\ln(S_i(D_i)) = \alpha_i D_i + G_i(\theta) \beta_i D_i^2 \quad i = 1, \dots, 4 \quad (1.17)$$

L'espressione per descrivere il sinergismo tra due generiche componenti  $i$  e  $j$  è:

$$-\ln(S_{ij}(D_i, D_j)) = G_{ij}(\theta) \sqrt{\beta_i \beta_j} D_i D_j \quad i \neq j = 1, \dots, 4 \quad (1.18)$$

Dove il fattore  $G_{ij}(\theta)$  descrive il fatto che la riparazione di primo ordine delle sublesioni prodotte dalle radiazioni  $i$  (o  $j$ ) riduce la probabilità che nuove lesioni letali, causate dall'interazione con le sublesioni prodotte dalle radiazioni  $j$  (o  $i$ ), vengano generate durante l'irraggiamento.

Quindi, la probabilità di sopravvivenza data dalla combinazione delle quattro componenti di dose risulta essere:

$$-\ln(S(D_1, \dots, D_4)) = \sum_{i=1}^4 \alpha_i D_i + \sum_{i=1}^4 \sum_{j=1}^4 G_{ij}(\theta) \sqrt{\beta_i \beta_j} D_i D_j \quad (1.19)$$

Sapendo che:

$$-\ln(S_R(D_R)) = \alpha_R D_R + G_R(\theta) \beta_R D_R^2 \quad (1.20)$$

Viene così ottenuta l'espressione generale della photon-isoeffective dose per il campo misto della BNCT:

$$\alpha_R D_R + G_R(\theta') \beta_R D_R^2 = \sum_{i=1}^4 \alpha_i D_i + \sum_{i=1}^4 \sum_{j=1}^4 G_{ij}(\theta) \sqrt{\beta_i \beta_j} D_i D_j \quad (1.21)$$

Se le variazioni di  $G_R(\theta')$  possono essere trascurate ( $G_R(\theta') = \text{const.}$ ), l'espressione (1.21) diventa:

$$D_R(D_1, \dots, D_4) = \frac{1}{2} \frac{\left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_R}{G_R} \times \left( \sqrt{1 + \frac{4G_R}{\alpha_R \left(\frac{\alpha}{\beta}\right)_R} \left( \sum_{i=1}^4 \alpha_i D_i + \sum_{j=1}^4 \sum_{j=1}^4 G_{ij}(\theta) \sqrt{\beta_i \beta_j} D_i D_j \right)} - 1 \right) \quad (1.22)$$

### 1.2.3 Modello photon isoeffective dose con parametri in vivo

Nel 2017 González [17] ha esteso il modello per ottenere la dose isoeffettiva a partire da dati radiobiologici *in vivo*. Utilizzando studi dose-risposta negli animali e negli umani si possono infatti considerare le interazioni tra organi e tessuti, i processi biologici coinvolti, il sistema vascolare e il suo ruolo nella crescita del tumore.

La photon-isoeffective dose viene ridefinita come la dose della radiazione di riferimento  $D_R = D_R(D_1, D_2, D_3, D_4)$  che comporta la stessa probabilità di controllo del tumore (TCP: tumor control probability):

$$TCP_R(D_R) = TCP(D_1, D_2, D_3, D_4) \quad (1.23)$$

O la dose della radiazione di riferimento che comporta la stessa probabilità di danno ai tessuti sani (NTCP: normal tissue complication probability) delle componenti di dose della BNCT:

$$NTCP_R(D_R) = NTCP(D_1, D_2, D_3, D_4) \quad (1.24)$$

L'estensione del modello permette quindi di ottenere una dosimetria fotone-equivalente anche per i tessuti sani. In questo caso, infatti, la sopravvivenza cellulare ottenuta con colture bdimensionali, non sono rappresentative di un danno causato a un tessuto in seguito all'irraggiamento. Ad esempio, sarebbe molto complesso associare un danno alla pelle (eritema, desquamazione, ulcerazione) alla percentuale di cellule epiteliali sopravvissute all'irraggiamento in flask. Per mettere in relazione la dose assorbita in un trattamento BNCT e gli effetti collaterali causati ai tessuti sani, è necessario quindi analizzare studi in vivo.

In [17] il modello viene applicato per calcolare la photon isoeffective dose nel caso del tumore testa-collo e per prevedere la probabilità di sviluppo della mucosite di grado III o superiore nei pazienti affetti da tumore testa-collo e sottoposti a trattamento BNCT in Finlandia.

L'espressione della TCP utilizzata nel lavoro citato è quella del modello di Brentzner e Benner e, per la dose della radiazione di riferimento, risulta essere:

$$\text{TCP}(\nu, D_R) = e^{-(c_1 \nu^{c_2} S(D, d))} \quad (1.25)$$

Dove  $\nu$  è il volume tumorale in  $cm^3$  e i parametri  $c_1$  e  $c_2$  modulano il suo effetto sulla probabilità di controllo locale.

Per il campo misto della BNCT la TCP è data da:

$$\text{TCP}(\nu, D_1, \dots, D_4) = e^{-\left(c_1^* \nu^{c_2^*} S(D_1, \dots, D_4)\right)} \quad (1.26)$$

Dove il modello sinergico viene tenuto in considerazione nell'espressione della sopravvivenza:

$$-\ln(S(D_1, \dots, D_4)) = \sum_{i=1}^4 \alpha_i D_i + \sum_{i=1}^4 \sum_{j=1}^4 G_{ij}(\theta) \sqrt{\beta_i \beta_j} D_i D_j \quad (1.27)$$

Dove  $G_R(\theta')$  è costante quando si possono trascurare gli effetti delle sue variazioni. L'espressione finale della photon isoeffective dose è quindi:

$$D_R(D_1, \dots, D_4) = \frac{1}{2} \frac{(\alpha/\beta)_R}{G_R} \left( \sqrt{1 + \frac{4G_R}{\alpha_R(\alpha/\beta)_R} \left( \ln\left(\frac{c_1^*}{c_1} \nu^{c_2^* - c_2}\right) + \sum_{i=1}^4 \alpha_i D_i + \sum_{i=1}^4 \sum_{j=1}^4 G_{ij}(\theta) \sqrt{\beta_i \beta_j} D_i D_j \right)} - 1 \right) \quad (1.28)$$

Si noti che, se la popolazione di cellule tumorali è uguale in entrambi i trattamenti ( $c_1^* = c_1$  and  $c_2^* = c_2$ ), l'equazione (1.28) è identica all'equazione per la photon isoeffective dose calcolata utilizzando la sopravvivenza cellulare nel modello [4] (1.22).

Il calcolo della photon isoeffective dose è stato quindi impiegato per la dosimetria della BNCT del tumore testa-collo, per il calcolo della dose nei tessuti sani, attraverso la Normal Tissue Complication Probability ((1.24)). In questo caso, l'effetto avverso rilevante è la probabilità di sviluppo della mucosite orale di grado 3 o superiore in seguito all'irraggiamento.

La NTCP in funzione della dose totale  $D$  e del tempo totale di irraggiamento  $T$ , secondo il modello di Strigari et al. [18], è data dall'integrazione di una distribuzione normale:

$$\text{NTCP}(D, T) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^s \exp\left(-\frac{t^2}{2}\right) dt \quad (1.29)$$

dove

$$s = \frac{EQD_2(D) - TD_{50}(T)}{m \cdot TD_{50}(T)} \quad (1.30)$$

$EQD_2 = \frac{D(1+d/(\alpha/\beta))}{1+2/(\alpha/\beta)}$  è la dose che, somministrata in frazioni da 2 Gy, è biologicamente equivalente alla dose  $D$  somministrata in frazionamenti di dose  $d$ . I parametri  $m$  e  $TD_{50}(t)$  sono rispettivamente la pendenza della curva NTCP rispetto alla dose e la dose

di tolleranza per una probabilità di complicazioni pari a 0.5.

L'equazione (1.29) viene quindi riscritta considerando che la dose di riferimento  $D_R$  venga somministrata in unico frazionamento, come avviene in BNCT:

$$NTCP(D_R, T = 1) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}} \int_{-\infty}^{s'} \exp\left(-\frac{t^2}{2}\right) dt \quad (1.31)$$

dove

$$S' = \frac{\frac{D_R \left(1 + \frac{D_R G_R(\theta')}{(\alpha/\beta)_R}\right)}{\left(1 + \frac{2G_R(\theta')}{(\alpha/\beta)_R}\right)} - TD_{50}(T = 1)}{m \cdot TD_{50}(T = 1)} \quad (1.32)$$

Assumendo che, come nel caso del tessuto tumorale, anche nel tessuto sano le diverse componenti del campo BNCT agiscano in maniera sinergica, per calcolare la photon isoeffective dose  $D_R = D_R(D_1, \dots, D_4)$  si deve risolvere l'eq.

$$-\ln(S_R(D_R)) = -\ln(S(D_1, \dots, D_4)) \quad (1.33)$$

Questo significa che l'espressione finale della photon isoeffective dose sarà identica all'eq. (1.28) senza il termine logartimico.

$$D_R(D_1, \dots, D_4) = \frac{1}{2} \frac{(\alpha/\beta)_R}{G_R} \left( \sqrt{1 + \frac{4G_R}{\alpha_R(\alpha/\beta)_R} \left( \sum_{i=1}^4 \alpha_i D_i + \sum_{i=1}^4 \sum_{j=1}^4 G_{ij}(\theta) \sqrt{\beta_i \beta_j} D_i D_j \right)} - 1 \right) \quad (1.34)$$

Pertanto la probabilità di sviluppo di una complicanza si ottiene sostituendo  $D_R$  nell'equazione (1.31).

I risultati descritti in [17] mostrano che i valori di TCP calcolati con il modello photon isoeffective dose descrivono meglio la risposta sperimentale rispetto ai valori calcolati con il modello basato su RBE. Inoltre, la previsione statistica degli effetti collaterali (mucosite di grado III o superiore) risulta essere più compatibile con i risultati clinici osservati.

Questo risultato dimostra che il modello photon isoeffective dose costituisce uno strumento più robusto per calcolare la dose nel paziente in unità fotone-equivalente. Può cioè essere usato per fare delle previsioni sugli effetti clinici di una certa distribuzione della dose, sulla base delle conoscenze disponibili sulla relazione dose-effetto in radioterapia convenzionale.

#### 1.2.4 Impatto della scelta dei parametri *in vivo* e *in vitro* sulla dosimetria

In [19] si analizza l'impatto dell'uso dei parametri derivati da esperimenti *in vitro* e *in vivo* sulle predizioni del modello di photon isoeffective dose. Sono quindi stati confrontati i valori di dose e di TCP calcolati mediante procedura standard e con il modello photon isoeffective dose, con parametri sia *in vitro* che *in vivo*. I casi analizzati sono pazienti che hanno ricevuto trattamento di BNCT per tumori della testa e del collo (carcinoma a cellule squamose) in Finlandia. La TCP calcolata a partire dalla dosimetria

ottenuta con i modelli isoeffettive e RBE è stata statisticamente paragonata ai risultati clinici reali.

La photon isoeffettive dose calcolata utilizzando i parametri *in vitro*, nel caso di un tumore trattato con 10-15 Gy, è superiore del 8 – 16% rispetto a quella calcolata utilizzando i parametri *in vivo* (figura 1.4). Ad ogni modo, il modello della photon isoeffettive dose, sia quando vengono usati i parametri *in vitro*, che quelli *in vivo*, garantisce una buona predittività dei reali outcomes clinici. Il modello standard, al contrario, prevede dei valori di dose molto più alti e il modello di TCP predice una probabilità molto maggiore di controllo, che non spiega i risultati clinici ottenuti nei pazienti.

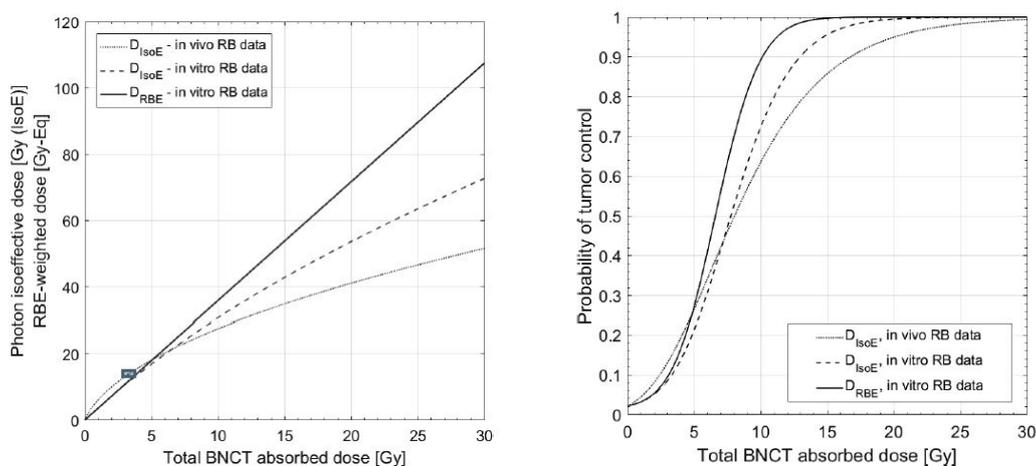


Figura 1.4: A sinistra confronto tra i valori photon isoeffettive dose calcolate con parametri *in vivo* e *in vitro* e la dose isoeffettiva calcolata con il modello standard (RBE e CBE calcolati per un valore di sopravvivenza cellulare dell'1%). A destra confronto tra le probabilità di controllo tumorale per un tumore SCC di  $50 \text{ cm}^3$ . Le curve TCP sono calcolate per i diversi modelli per il calcolo della dose isoeffettiva [19].

### 1.3 Il Treatment Planning

Il piano di trattamento in radioterapia è il processo mediante cui un team di esperti, che include il radiologo, il radioterapista e il fisico medico, lavora insieme per stabilire la migliore configurazione dei fasci per il trattamento di un paziente affetto da una patologia tumorale.

Il posizionamento del paziente e il numero di campi di radiazione devono essere stabiliti in modo da ottimizzare la dose terapeutica nel volume tumorale e minimizzare la dose assorbita dai tessuti sani interessati [20].

Le fasi più importanti nella creazione di un piano di trattamento sono:

- Acquisizione dei dati del paziente (solitamente con immagini CT o MRI).
- Determinazione dei volumi tumorali e degli organi a rischio.
- Creazione di un modello del paziente e del fascio.

- Calcolo della dose assorbita dal paziente per diversi posizionamenti e configurazioni di fascio.
- Determinazione del corretto posizionamento del paziente durante il trattamento.

### 1.3.1 Definizione dei volumi

Uno dei passaggi fondamentali per calcolare il piano di trattamento è la definizione di diversi volumi tumorali (descritti nell'ICRU Reports No. 50 [21] e 62 [22]) e l'identificazione degli organi a rischio [23].

- Gross tumor volume (GTV): è la parte visibile ed evidente del tumore, è identificabile attraverso immagini cliniche (CT, MRI, ultrasuoni, etc.), esame clinico o esami diagnostici (test istologici o patologici).
- Clinical target volume (CTV): Questo volume include il GTV e tutte le altre estensioni microscopiche del tumore che devono assorbire la dose terapeutica. Talvolta può essere definito come il GTV con un margine fisso o variabile attorno ad esso (ad esempio  $GTV + 1\text{ cm}$ ), ma in altri casi può coincidere con il GTV stesso. Si possono inoltre definire diversi CTVs non contigui a cui vengono somministrati diversi valori di dose.
- Internal target volume (ITV): questo volume viene definito con lo scopo di prendere in considerazione le variazioni di dimensione o di posizione del CTV rispetto alla struttura di riferimento del paziente (solitamente lo scheletro), dovute ad esempio alla respirazione o ai movimenti degli organi (moti dovuti ai contenuti rettili o della vescica urinaria)
- Planning tumor volume (PTV): è un volume geometrico che, con lo scopo di assicurare che la dose prescritta venga realmente assorbita dal CTV, tiene in considerazione tutte le possibili variazioni nella configurazione geometrica dei fasci dovute alle incertezze del set up dei fasci o alla tolleranza del macchinario.

La figura 1.5 mostra i volumi descritti sopra.

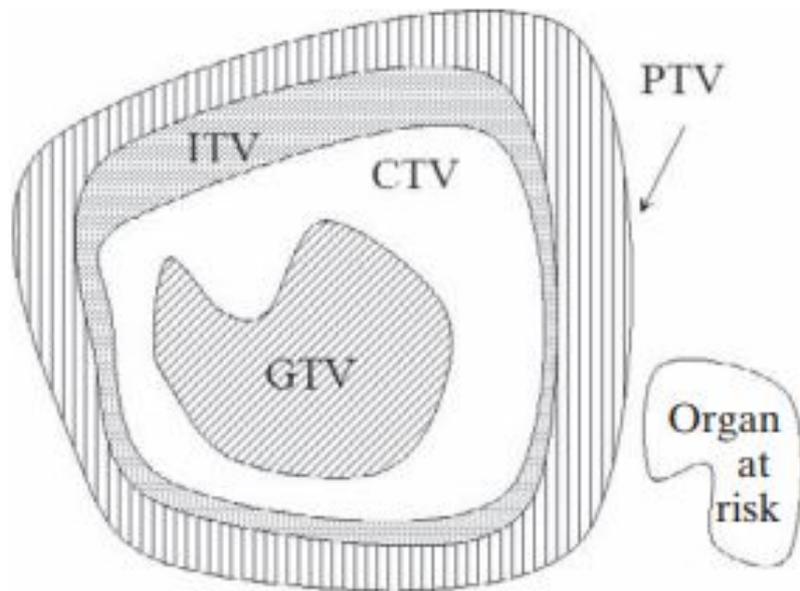


Figura 1.5: Rappresentazione grafica dei volumi tumorali di interesse [20].

Quando si progetta un piano di trattamento è necessario prestare particolare attenzione agli organi a rischio: organi con bassa tolleranza alle radiazioni. Se questi si trovano in posizioni adiacenti alla massa tumorale e potrebbe essere necessario modificare la zona di entrata del fascio o i valori di dose. Inoltre vanno presi in considerazione anche quegli organi a rischio che, sebbene non immediatamente vicini alla zona target, se ricevessero una dose superiore a quella tollerata comporterebbero complicazioni molto gravi per il paziente.

### 1.3.2 Il treatment planning in BNCT

Ad oggi in clinica individuare il miglior piano di trattamento nel caso di un trattamento con radioterapia convenzionale a fotoni si basa su algoritmi analitici che rendono il calcolo della dose somministrata al paziente veloce e accurato. Nel caso di un trattamento BNCT, a causa della natura stocastica dell'interazione dei neutroni con la materia, e della presenza di un campo misto di radiazione, è necessario utilizzare il metodo Monte Carlo. In questa sezione vengono spiegate le fasi più importanti per la costruzione di un piano di trattamento per la BNCT [24].

#### Il modello del paziente

La prima fase della simulazione del piano di trattamento è la creazione di un modello 3D del paziente basato su immagini MRI o CT. Il modello del paziente costituisce la geometria attraverso la quale si calcola il trasporto di radiazione. Tipicamente si utilizzano codici di trasporto di radiazione nella materia come MCNP [25] o PHITS [26]. Per la costruzione della geometria, il Treatment Planning software deve permettere di trasformare le immagini mediche in un file di input in cui la geometria sia descritta nel linguaggio adatto al codice di Monte Carlo che si usa per il calcolo della dose assorbita. Si sono adottate diverse strategie come ad esempio il modello a voxel, modello univel o modello NURBS.

**Modello a voxel:** è il modello più semplice e più utilizzato e consiste nella suddivisione del volume di interesse in array 3D di voxels (prismi rettangolari contigui) con una dimensione di 2-10 mm per lato. Ogni voxel è caratterizzato da una composizione uniforme di tessuti. In questo modello, per ragioni computazionali, vengono simulati solamente un numero ridotto di tessuti e sono disponibili solo poche combinazioni (figura 1.6). Utilizzare voxels di dimensioni troppo ampie può portare a una rappresentazione irrealistica dell'anatomia del paziente, specialmente per quanto riguarda le superfici anatomiche interne ed esterne. Bisogna quindi preferire voxels di dimensioni ridotte per ottenere una rappresentazione più accurata della realtà, in questo caso, per evitare un tempo di calcolo della dose eccessivamente lungo si preferisce una dimensione della mesh di scoring superiore a quella dei voxels. Questo in qualche modo limita il vantaggio di ottenere una rappresentazione molto dettagliata dei tessuti. Per ovviare a questo, è possibile seguire un approccio multi-voxel: un modello caratterizzato da voxels di piccole dimensioni, che garantiscono una migliore risoluzione, in zone ad alto gradiente di dose o nell'interfaccia tra diversi tipi di tessuti, e voxel di dimensioni maggiori, con una risoluzione peggiore dove esistono grandi volumi di composizione uniforme. Questo è l'approccio che caratterizza il software MultiCell sviluppato in Argentina [27].

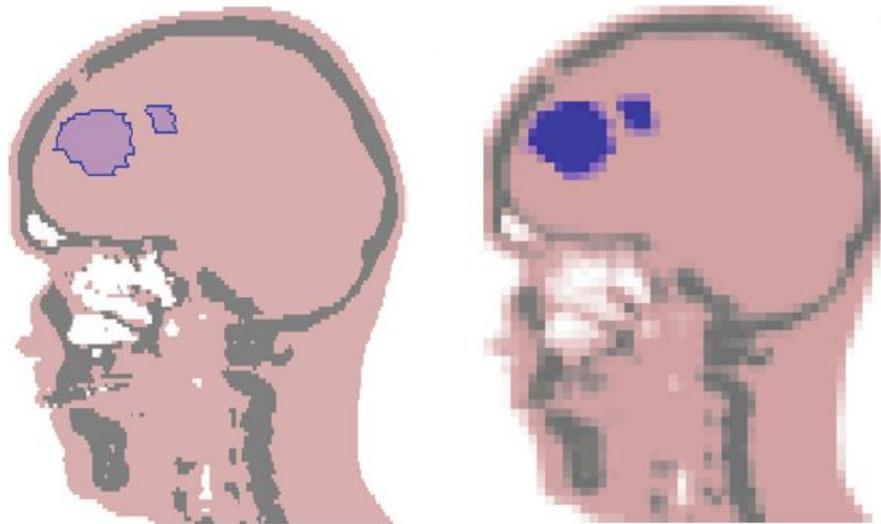


Figura 1.6: Costruzione di un modello voxel partendo da immagine CT. A sinistra il modello è costruito con voxels da 4mm [24]

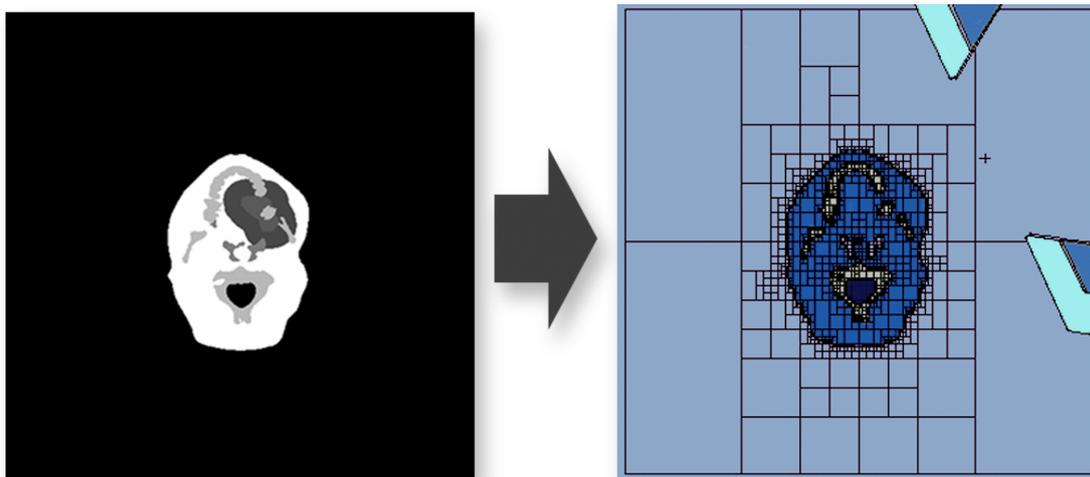


Figura 1.7: Costruzione di un modello MultiCell partendo da immagine CT. [28]

**Modello univel:** anche questo modello utilizza una griglia rettangolare per descrivere la geometria del paziente, ma in questo caso ogni univel rappresenta il singolo pixel dell'immagine medica, il modello e l'immagine hanno dunque la stessa risoluzione spaziale (figura 1.8). Il Treatment Planning System che adotta questo approccio è il Sera, utilizzato nel trattamento dei pazienti in Finlandia [29]. In Sera, l' algoritmo di tracciamento della radiazione nel materiale non è affidato a un codice di Monte Carlo *multi-purpose*, ma

è interno. Questo tipo di algoritmo comporta un grado di approssimazione che viene ritenuto però trascurabile rispetto alle piccole dimensioni dell'univel. Nonostante gli univel abbiano dimensioni dell'ordine di mm, la mesh di scoring utilizzata per il calcolo della dose è dell'ordine del centimetro. Questa stessa strategia è stata adottata dal nuovo Treatment Planning System NeubroPlan che sarà utilizzato in Cina nel primo trial clinico con acceleratore.

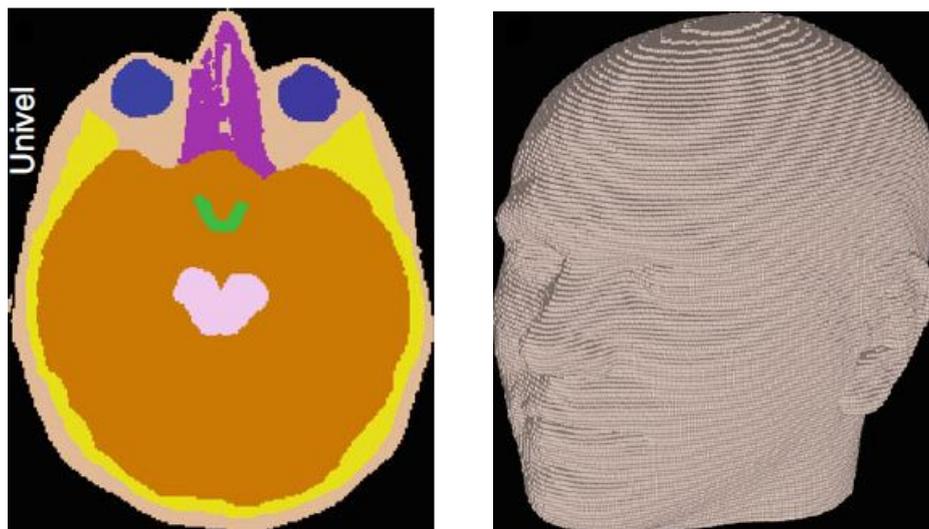


Figura 1.8: A destra: modello univel in cui sono stati definiti: aria, pelle, cranio, cervello, tronco encefalico, occhi, chiasma ottico e seni. Ogni univel corrisponde a un pixel delle immagini MRI utilizzate per la costruzione del modello, con dimensione dei pixel di  $1 \times 1 \times 2 \text{ mm}^3$ . A sinistra: rappresentazione di superfici anatomiche realizzata con modello univel [24].

**Modello NURBS (Nonuniform Rational B-Spline):** si tratta di un modello flessibile e potente. Le strutture anatomiche vengono modellate definendo dei punti di controllo nell'immagine medica che consentono di ricostruire una determinata curva o superficie (figura 1.9). Il posizionamento dei punti di controllo viene eseguito manualmente oppure, in alcuni casi, con algoritmi di rilevamento dei bordi. Con questo modello si ottiene una rappresentazione molto accurata della realtà ma il trasporto delle particelle risulta essere leggermente più lento rispetto ad altri modelli geometrici. Uno dei punti di svantaggio del modello è la difficoltà nella selezione dei punti di controllo e alcune superfici adiacenti potrebbero risultare sovrapposte. Inoltre, sebbene il contorno esterno del paziente sia rappresentato con alta fedeltà, alcune strutture interne (es. seni paranasali o cranio) possono non risultare ben definiti perché troppo complessi da delineare. Questo modello viene utilizzato nel Treatment Planning System BNCT\_Rtpe sviluppato all'Idaho National Laboratory (INL).

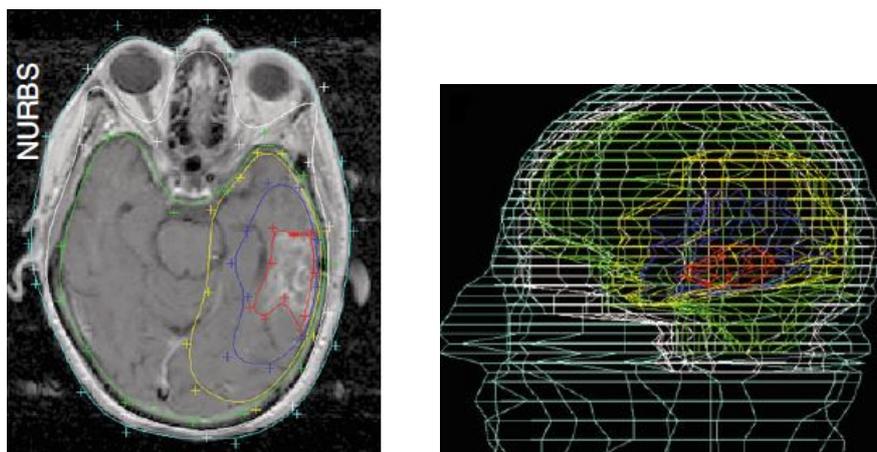


Figura 1.9: A sinistra: punti di controllo per la costruzione delle superfici con modello NURBS indicati su immagini MRI del paziente. A destra: rappresentazione wireframe del modello NURBS. Sono visibili i confini esterni della pelle (ciano), del cranio (bianco), del cervello (verde), del CTV (giallo), dell' edema (blu) e del GTV (rosso) [24].

### Modellizzazione del fascio

La creazione di un modello della sorgente di radiazione è una delle parti più delicate del treatment planning in BNCT: è infatti necessario descrivere con adeguata accuratezza lo spettro neutronico e le caratteristiche spaziali, energetiche e angolari del fascio a disposizione. La sorgente neutronica può essere definita attraverso due metodi che verranno meglio descritti in seguito: un file binario dello spazio delle fasi o la definizione di funzioni densità di probabilità che descrivono le caratteristiche della sorgente nella zona di uscita del fascio.

- File spazio delle fasi: chiamato anche metodo delle superfici sorgenti in MCNP, vengono registrate le caratteristiche (posizione, direzione, energia, tempo, tipo di particella, peso statistico e numero cronologico) delle particelle simulate in una particolare posizione, di solito all'apertura del fascio, in una simulazione Monte Carlo. Si simula il trasporto con la linea di fascio completa e si registrano le caratteristiche delle particelle (energia, posizione, direzione di volo) che attraversano una data superficie, tipicamente vicino alla bocca del fascio. Tali caratteristiche vengono memorizzate in un file, che viene poi campionato nella successiva simulazione del trasporto delle particelle attraverso il paziente. Il principale vantaggio di questo metodo è la maggiore velocità del calcolo della dosimetria, infatti, il trasporto non avviene a partire dalla reale sorgente di radiazione (per es. dal target di produzione neutronica), ma a partire da una superficie più vicina alla geometria di interesse. Lo svantaggio principale è il tempo di calcolo necessario per la sua implementazione e il numero limitato di particelle che possono essere simulate a partire dallo spazio delle fasi descritto nel file binario. Esistono tuttavia tecniche statistiche per ovviare a questo problema.

- Descrizione completa della sorgente: Si definiscono le funzioni densità di probabilità per le particelle sorgente (energia, posizione e direzione) che vengono campionate nella simulazione. Le PDFs possono essere definite a livello del target, oppure in aria, ovvero sul piano dell'apertura del fascio, o su un piano interno al collimatore, a seconda del punto dove si ha una conoscenza più dettagliata della distribuzione spaziale e energetica. La definizione della sorgente in aria risulta essere computazionalmente più efficiente dal momento che si evita il trasporto all'interno del collimatore.

I vantaggi di questo metodo sono la rappresentazione compatta delle PDFs e la possibilità di campionare un numero illimitato di particelle, portando a una migliore efficienza. Tuttavia, questo metodo può comportare approssimazioni significative che riducono l'accuratezza dei valori di dose calcolati.

### Calcolo della dose

La dose (o più precisamente il kerma, perchè si assume equilibrio di particelle cariche in tutti i volumi) viene calcolata integrando lo spettro di flusso neutronico o fotonico utilizzando uno stimatore della densità della lunghezza di traccia. La fluena viene poi accoppiata con opportune tabelle di fattori di kerma calcolati per una determinata composizione tissutale e tabulati in funzione dell'energia [30]. Il kerma è una grandezza dosimetrica data dal valore dell'energia cinetica trasferita alle particelle cariche nel volume  $V$  per unità di massa, includendo anche l'energia che potrebbe essere depositata a causa delle perdite radiative dalla particelle messe in moto nel volume di interesse.

$$K = \frac{d\varepsilon_{tr}}{dm} \quad (1.35)$$

[31]. Quando la condizione di equilibrio di particelle cariche (si veda capitolo 2) è verificata in un volume  $V$  è possibile approssimare la dose, con il kerma senza sovrastimarla. Questo è particolarmente vantaggioso dal momento che il Kerma è una grandezza molto più semplice da calcolare rispetto alla dose. Per esempio, è possibile calcolare la dose da neutroni moltiplicando la fluena per fattori di kerma tabulati. La dose, riportata in (1.36), dipende invece dall'energia effettivamente depositata, per unità di massa, dai secondari carichi nel volume di interesse.

$$D = \frac{d\varepsilon}{dm} \quad (1.36)$$

Data la natura statistica dell'interazione, non è facile a priori conoscere la dose assorbita. In condizioni di equilibrio di particelle cariche, però, si dimostra che il kerma e la dose sono uguali. Si può quindi usare il kerma per valutare la distribuzione di dose nei tessuti [32]. La dose da boro viene calcolata mediante un set indipendente di fattori di kerma (solitamente per 1 mg/g) in modo che possa essere poi pesato per le diverse concentrazioni di boro nei tessuti di interesse.

Tutte le particelle cariche che contribuiscono all'assorbimento della dose al paziente, eccetto i fotoni, sono caratterizzate da valori di range molto minori rispetto alla dimensione della griglia della mesh. Questo assicura che la stima della dose con il calcolo del

kerma sia corretto per le componenti da cattura neutronica in boro e in azoto e per lo scattering elastico dei neutroni sull'idrogeno. Il range dei fotoni è superiore alla dimensione della griglia di scoring, così come gli elettroni secondari da essi generati. Tuttavia, la componente di dose di fotoni indotti, maggior contributo della componente della dose totale da fotoni, è isotropa, garantendo equilibrio nella maggior parte della griglia di calcolo. L'approssimazione non è altrettanto buona all'interfaccia fra materiali diversi o sulla pelle, ma generalmente la pelle è un organo sano che limita il tempo di irraggiamento. In questo senso, una sovrastima della dose costituisce un approccio conservativo.

### **Definizione della composizione tissutale e della concentrazione di boro**

A differenza della radioterapia con fotoni ed elettroni, dove il calcolo della dose si basa sulla densità elettronica derivata dai dati dell'immagine CT, nel caso della BNCT è necessario modellizzare i differenti tipi di tessuti poiché la loro composizione varia in modo significativo e questo comporta una notevole variazione delle sezioni d'urto neutroniche con i diversi tessuti. L'idrogeno e l'azoto hanno il peso maggiore sul trasporto dei neutroni e sui calcoli dosimetrici, sia a causa della loro abbondanza che dell'elevato valore delle loro sezioni d'urto per interazioni con i neutroni. Inoltre è importante definire la concentrazione di boro sia nei tessuti tumorali che in quelli sani, dato che l'elevato valore della sezione d'urto per la cattura neutronica influenza l'andamento del flusso neutronico nel paziente, e di conseguenza può avere un impatto sul calcolo della dose [30] [33].

### **Prescrizione della dose**

Nella radioterapia a fasci esterni il medico prescrive la dose terapeutica che deve essere somministrata al tumore o al volume target. Nella BNCT, al contrario, la situazione è più complessa. In particolare, data la difficoltà nell'esprimere la dose da campo misto in unità fotone equivalente, è difficile stabilire con precisione la dose terapeutica per il tumore. Inoltre, i tessuti sani presentano una certa concentrazione di boro che determina l'assorbimento di una dose non trascurabile. Pertanto, la prescrizione è definita dal limite di tolleranza del tessuto sano più radiosensibile esposto al fascio neutronico. Nei trials clinici sono stati usati diversi metodi di prescrizione della dose, in molti casi è stata utilizzata come riferimento la dose totale, le cui componenti sono espresse in unità di dose fotone equivalente (utilizzando il modello tradizionale a RBE fissi). A seconda della localizzazione del tumore, si è utilizzata la dose massima somministrata a specifici organi a rischio, come ad esempio il cervello, la pelle, la mucosa orale e il midollo spinale [24]. In alcuni casi, il limite è stato definito come la dose media assorbita da un determinato organo a rischio (es. cervello) [34] o venivano utilizzati limiti sia sulla dose media che sulla dose massima [35]. Infine, in per i trattamenti clinici di tumori head and neck in Finlandia, il tempo di irraggiamento è stato fissato per raggiungere il massimo di dose assorbita di 6 Gy nella mucosa [36].

Il calcolo Monte Carlo della distribuzione della dose nel paziente, fornisce in output una distribuzione di Gy di dose per ogni elemento della griglia sovrapposta alla geometria del paziente. Una volta individuato il criterio con cui limitare la dose (ad esempio, valore di dose media al cervello, valore di dose massima alla pelle), il software del treatment

planning permette il calcolo del tempo di irraggiamento necessario a raggiungere tali limiti. Con il tempo di irraggiamento così calcolato si normalizza tutta la dosimetria e si analizza la distribuzione della dose attraverso il Dose Volume Histogram.

## 1.4 BNCT del Glioblastoma Multifforme

Secondo la classificazione OMS (Organizzazione mondiale della sanità) il glioblastoma multifforme (GBM) o glioma di IV è il tumore cerebrale maligno più comune tra gli adulti. Il GBM rappresenta uno dei tumori più aggressivi e, secondo i dati del National Cancer Institute, nel 2019 sono stati diagnosticati, solo negli Stati Uniti, all'incirca 23820 nuovi casi di tumori maligni al cervello.

I gliomi costituiscono il 32% dei tumori primari al sistema nervoso centrale, dei quali il 28% sono glioblastomi e il 17% sono tumori astrocitari.

Il glioblastoma multifforme è un tumore neuroepiteliale originato da cellule gliali del SNC; sono stati individuati numerosi sottotipi istologici dei gliomi: astrocitoma, oligodendroglioma e oligo-astrocitoma, che sono rispettivamente originati da astrociti, oligodendrociti e cellule neuronali.

L'OMS ha classificato i gliomi, sulla base delle caratteristiche istopatologiche, dal grado I al IV. Per la classificazione del glioblastoma si ricorre anche alle informazioni genetiche e molecolari, che possono essere utili per migliorare le previsioni cliniche-patologiche e, quindi, per creare un piano terapeutico personalizzato.

Oggi l'approccio terapeutico per il glioblastoma multifforme prevede il trattamento con radioterapia convenzionale abbinato a chemioterapia con Temozolomide e, per quanto possibile, resezione chirurgica del tumore. Nonostante il miglioramento dell'iter terapeutico, l'aspettativa di vita per i pazienti affetti da GBM è ancora molto bassa: 14 mesi anche quando trattati. Negli ultimi decenni sono state condotte molte ricerche sulla cura del GBM, purtroppo però non sono stati compiuti concreti passi in avanti in termini di sopravvivenza media dei pazienti. Proprio per questo motivo si continuano a sviluppare nuove strategie terapeutiche come, ad esempio, l'immunoterapia e la BNCT.

### **Trials clinici**

Dal momento che il glioblastoma multifforme costituisce una delle neoplasie più complesse da trattare per l'alto grado di infiltrazione del tumore nel cervello sano, si è esplorata la BNCT come opzione terapeutica sia in fase iniziale che per tumori recidivi.

Di seguito sono riportati i principali trial clinici BNCT per il trattamento del GBM e i relativi risultati. È importante sottolineare come l'analisi dei dati ottenuti sia particolarmente complessa, principalmente per due motivi: fino ad ora ci sono stati pochi protocolli per il trattamento del GBM con la BNCT, e in ognuno di questi trial la BNCT è stata applicata in maniera differente, sia per quanto riguarda l'uso dei farmaci veicolanti del boro sia per le caratteristiche del fascio neuronico scelto. Inoltre, la letteratura riporta trattamenti di BNCT come unica strategia, oppure BNCT abbinata a radioterapia con fotoni, a chemioterapia, o a entrambe. L'enorme variabilità dei protocolli e il numero limitato dei pazienti trattati non permettono di avere una statistica definitiva per lo studio dell'effetto della BNCT sul GBM. Con l'utilizzo, sempre crescente, di acceleratori

per la produzione dei fasci neutronici, ci si aspetta di poter valutare in modo più certo la relazione tra dose somministrata e risultato terapeutico.

In [37] Chadha et al. si riportano i risultati ottenuti su pazienti affetti da glioblastoma multiforme e trattati con BNCT presso il Brookhaven National Laboratory (USA), a metà degli anni '90. Il trial clinico implicava la resezione chirurgica del tumore e, dopo un tempo di 4 settimane dall'intervento, ripetute somministrazioni di f-BPA. La sopravvivenza media, osservata solo in dieci pazienti, è stata di 13.5 mesi (all'epoca per questo tipo di tumore era di 9.7 mesi). Successivamente sono stati trattati 38 nuovi pazienti con glioblastoma multiforme, il protocollo BNCT ha previsto la somministrazione di 250 mg/kg di BPA-fruttosio. Sono stati registrati una sopravvivenza media di 13 mesi e un tempo medio della progressione tumorale di 31 settimane.

[38] descrive 167 casi di pazienti affetti da tumori cerebrali maligni di alto grado e meningioni trattati con BNCT in Giappone dal 2002 al 2014. Il composto borato utilizzato è stato la BPA: è stata somministrata per 2 ore prima del trattamento alla dose di 200 mg/kg/h e durante l'irraggiamento con neutroni epitermici la somministrazione è scesa a 100 mg/kg/h. Nel caso di glioblastomi recidivi è stato registrato un tempo di sopravvivenza medio pari a 10.8 mesi. Per i glioblastomi di nuova diagnosi che sono stati trattati con BNCT la sopravvivenza media osservata è stata di 15.6 mesi che aumenta a 23.5 mesi nei casi in cui è stata aggiunta anche la terapia con raggi X.

In [39] sono riportati i risultati ottenuti dal gruppo di Kawabata et al. su quindici pazienti affetti da gliomi maligni (per la maggior parte GBM). Sette pazienti sono stati trattati con BNCT intra-operatoria, il composto borato utilizzato è stato il BSH con una dose pari a 5 g/peso corporeo; gli altri otto pazienti hanno subito, invece, un trattamento BNCT con fascio esterno di neutroni epitermici, con una dose di BPA pari a 250 mg/kg, combinato con radioterapia a fotoni. Il tempo medio di progressione osservato in tutti i pazienti è di 11.9 mesi, non sono state osservate differenze rilevanti tra i pazienti trattati con BNCT con fascio esterno (11.9 mesi) e quelli che hanno subito l'irraggiamento intra-operatorio (12 mesi). La Overall Survival (OS) a 2 anni è stata del 53.3%. Kawabata S. et al. riportano i risultati ottenuti su trenta pazienti affetti da glioblastoma multiforme trattati con BNCT in Svezia tra il 2001 e il 2003. Come veicolante del boro è stata utilizzata una elevata quantità BPA coniugata con fruttosio (f-BPA) pari a 900 mg/kg e i pazienti sono stati irraggiati con un fascio di neutroni epitermici. È stata registrata una OS media di 14.2 mesi. Uno studio condotto su 23 pazienti con glioblastoma multiforme di nuova diagnosi viene riportato da Kageji et al. in [40]. I pazienti sono stati trattati con BNCT senza trattamenti chemioterapici, utilizzando 100 mg/kg di BSH. Viene riportata una sopravvivenza media di 19.5 mesi, una sopravviveva a 2 anni del 31.8% che si abbassa al 9.1% per la sopravvivenza media a 5 anni. Si tratta di risultati molto promettenti, infatti cinque pazienti affetti da gliomi di alto grado e sottoposti a trattamento BNCT sono sopravvissuti più di tre anni. Lo stesso gruppo ha successivamente pubblicato

Il lavoro [41] descrive uno studio condotto su 120 pazienti trattati con BNCT: 9 di loro hanno riportato una sopravvivenza superiore a 10 anni.

Diverse ricerche tuttora in corso studiano il trattamento di gliomi di alto grado con la BNCT. Un gruppo di ricerca in Giappone ha utilizzato il trattamento BNCT su 21 pazienti affetti da glioblastoma multiforme di nuova diagnosi, studiando gli effetti dovuti

a una combinazione di BPA e BSH. Con il protocollo 1 sono stati trattati 10 pazienti solamente con BNCT, con il protocollo 2 sono stati trattati 11 pazienti gli effetti della radioterapia a fasci esterni combinata con il trattamento BNCT. Per il protocollo 1 il tempo di sopravvivenza medio è stato di 15.6 mesi, mentre nel caso del protocollo 2 è stato di 23.5 mesi [42].

Sulla base del secondo protocollo è stato progettato uno studio clinico di fase II (OSAKA-TRIBRAIN0902, NCT00974987), completato nel 2018. Lo studio Tsukuba BNCT analizza l'effetto della combinazione di irradiazione fotonica con Temolozomide adiuvante e BNCT in cui il composto borato scelto è la BPA (250 mg/kg) [43].

A luglio 2021 sono stati pubblicati i risultati del primo trial clinico in cui è stato utilizzato un fascio neutronico generato da un acceleratore di protoni in Giappone [44]. Il fascio protonico era accoppiato a un target di litio per la produzione di neutroni. Il protocollo è stato applicato a 24 pazienti affetti da GBM recidivo e 3 pazienti con glioma maligno (WHO III), tutti i 27 pazienti erano già stati trattati con TMZ e radioterapia convenzionale.

L'acceleratore utilizzato per la generazione di neutroni epitermici è un ciclotrone (BNCT-30), come veicolante per il boro è stato scelto SSPM-011(4-[10B] borono-l-fenilalanina): un composto analogo alla BPA, che è stato approvato per la prima volta in Giappone come farmaco. Il farmaco è stato somministrato ai pazienti per via endovenosa: prima dell'irraggiamento con una concentrazione di 200 mg/kg/h e durante l'irraggiamento la somministrazione è scesa a 100 mg/kg/h. Il tasso di sopravvivenza dei pazienti sottoposti al trattamento dopo un anno è pari al 79.2 %, che scende a 54.2% dopo 18 mesi dal trattamento e al 33.3% dopo 2 anni.

## Capitolo 2

# Nuovi dati radiobiologici in vitro

Come anticipato nell'Introduzione, la possibilità di esprimere la dose da campo misto della BNCT in unità fotone-equivalente dipende dalla disponibilità di dati radiobiologici adatti. Il modello radiobiologico più semplice è costituito da colture di cellule tumorali che si irradiano con la radiazione da studiare e con quella di riferimento, per ottenere i fattori RBE o i parametri del modello *photon isoeffective dose*.

La linea cellulare presa in analisi U87GM rappresenta uno dei principali modelli di riferimento per lo studio del Glioblastoma Multiforme umano *in vitro*. Le cellule sono state isolate inizialmente da un paziente maschio di 44 anni affetto da glioma cerebrale, presso l'università di Uppsala, negli USA, nel 1996 [45].

Le cellule di questa linea possiedono una caratteristica crescita bimodale: in una prima fase, detta precoce, crescono adese alla fiasca, formando così un monostrato cellulare, successivamente in una seconda fase, tardiva, si creano delle formazioni sferoidali di grandi dimensioni (circa  $200\mu m$ ) che tendono a staccarsi dal monostrato cellulare [46].

Nella tesi di Barbara Marcaccio [47] e in [48] è stata dimostrata l'importanza di una accurata analisi dosimetrica degli esperimenti di radiobiologia. Infatti, assumere equilibrio di radiazione nello strato cellulare (e quindi approssimare la dose con il kerma) può portare a una cattiva interpretazione dei dati di sopravvivenza che si propaga poi nella dosimetria fotone-equivalente nel paziente. In questa tesi, si utilizza la dosimetria corretta calcolata nei lavori citati.

Presso il reattore Triga Mark II del laboratorio LENA di Pavia sono stati condotti diversi esperimenti per lo studio della sopravvivenza cellulare della linea U87 sotto l'effetto di diverse tipologie di radiazioni. Le cellule sono state irraggiate con fotoni, con fascio neutronico e fascio neutronico dopo la somministrazione di BPA [49]. Per studiare la sopravvivenza della linea U87 in funzione della dose di fotoni era stato fatto un primo irraggiamento con i raggi X utilizzando un irradiatore Best<sup>TMT</sup>Theratronics, svolto presso Policlinico San Matteo di Pavia [49]. I raggi X emessi da questo dispositivo hanno una energia media di 60-80 keV, che risulta essere molto minore rispetto all'energia della componente  $\gamma$  presente durante il trattamento BNCT. Inoltre, per poter fare previsione sull'effetto clinico di una certa distribuzione di dose in paziente, la radiazione di riferimento dovrebbe essere quella della radioterapia convenzionale a fotoni, caratterizzata da energie maggiori. Inoltre, poichè si utilizzano gli stessi parametri per la componente

gamma del campo della BNCT e per la radiazione di riferimento, è importante che la radiazione di riferimento abbia caratteristiche spettrali simili ai fotoni generati nei tessuti per interazione neutronica. Per questo motivo è stato svolto un secondo esperimento di sopravvivenza cellulare utilizzando una sorgente di cobalto-60. L'energia dei fotoni emessi dal cobalto è infatti confrontabile con quella della componente di fotoni del campo BNCT e più simile a quella del trattamento convenzionale. La sopravvivenza cellulare è stata valutata tramite test di clonogenicità applicando il metodo dell'efficienza di piastramento come descritto successivamente [50].

## 2.1 Irraggiamento con fotoni da Co-60

Presso il Lena di Pavia colture di cellule U87 sono state irraggiate con diverse dosi di fotoni da Co-60. Sono state irraggiate contemporaneamente 5 fiasche contenenti le cellule U87 in adesione, posizionate all'interno di un'apposito pozzetto circondato da 13 barre di cobalto. I fotoni, utilizzati per l'irraggiamento, sono quelli provenienti dal decadimento del cobalto, che, con un tempo di dimezzamento di 5.3 anni, decade in  $^{60}\text{Ni}$  emettendo due fotoni di energia pari a 1.1732 MeV e 1.3325 MeV.

Per fare in modo che le fiasche ricevessero cinque diversi valori di dose sono state irraggiate a tempi differenti. I tempi di irraggiamento, per ottenere i valori di dose voluti, vengono calcolati utilizzando una calibrazione precedentemente effettuata e assumendo equilibrio elettronico nelle cellule. I valori di dose somministrati e i relativi valori di sopravvivenza cellulare sono riportati nella tabella ??.

Dose (Gy)	Err. dose (Gy)	Sopravvivenza (%)	Err. sopravvivenza(%)
0	0	100	24
2	0,23	45	8
3,5	0,55	34	8
5	0,47	26	9
7	0,53	13	4
10	0,97	1	1

Tabella 2.1: Dati relativi alla sopravvivenza cellulare in seguito all'irraggiamento a diverse dosi di fotoni

### 2.1.1 Simulazione dell'irraggiamento con MCNP6

Come fatto in precedenza per l'irraggiatore di raggi X [51], si è voluto provare che l'assunzione di equilibrio elettronico nelle cellule fosse giustificata.

Le condizioni di equilibrio delle particelle cariche (CPE: charged particle equilibrium) sono verificate se, in un volume  $V$  del mezzo irraggiato da radiazioni ionizzanti, per tutti i tipi di particelle cariche entranti si ha:

$$\sum (K_{in})_c = \sum (K_{ex})_c \quad (2.1)$$

Dove  $(K_{in})_c$  indica la somma delle energie cinetiche di un determinato tipo di particelle entranti nel volume  $V$  mentre  $\sum(K_{ex})_c$  la somma delle energie cinetiche di un determinato tipo di particelle uscenti dal volume  $V$  [32].

Per verificare che queste condizioni siano rispettate, è stata effettuata una simulazione del set-up sperimentale con MCNP6. È stata quindi riprodotta la geometria della struttura utilizzata per l'irraggiamento, come mostrato in figura 2.1.

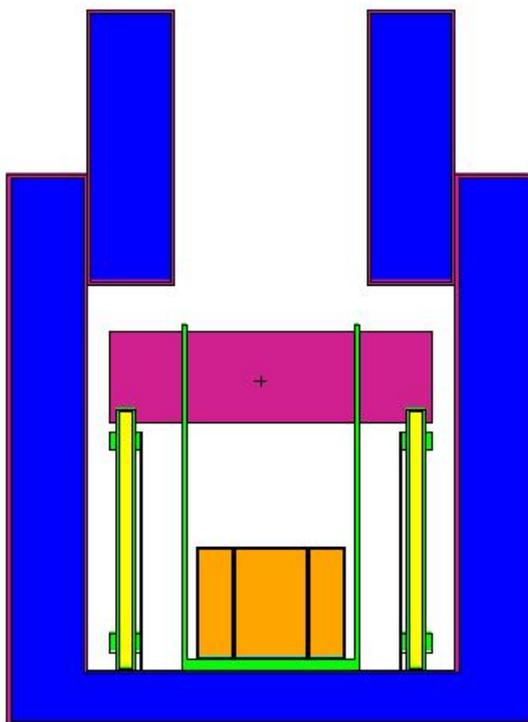


Figura 2.1: Sezione longitudinale della struttura per l'irraggiamento con fotoni.

Le 5 fiasche T25 sono posizionate all'interno di un contenitore cilindrico in alluminio, le cellule sono adese su una delle due facce con area maggiore della fiasca e sono rappresentate come uno strato uniforme di spessore di  $10 \mu m$ , il resto del volume è riempito con mezzo di coltura. Le fiasche sono posizionate come si vede in figura 2.2: tutti gli strati cellulari sono disposti verso l'interno del contenitore cilindrico, in questo modo le cellule si trovano circondate da uno strato di mezzo di coltura dell'ordine di alcuni centimetri, il che dovrebbe garantire che i secondari carichi generati dall'interazione dei fotoni siano in equilibrio nei volumi di interesse per la dosimetria. La fiasca 5 non conteneva cellule, ma solo mezzo di coltura e la sua funzione era proprio quella di garantire questa condizione per le fiasche 1, 2 e 3. Come si può inoltre osservare all'interno del cilindro in alluminio vi sono solo quattro delle fiasche contenenti le cellule. Dopo un tempo di irraggiamento di 4.63 minuti, infatti, la fiasca in posizione numero 1 è stata sostituita con una nuova fiasca, in modo da ottenere i valori di dose desiderati per ciascuna flask.

Attorno al cilindro vi è un supporto in alluminio con 26 alloggi, in 13 di questi di questi, in modo alternato, vi sono posizionate altrettante barrette di  $^{60}\text{Co}$ , ciascuna delle quali è ricoperta da uno strato di alluminio di 2 mm. Sopra il cilindro contenente le fiasche e il supporto per le barre di cobalto è collocato un tappo in acciaio e tutta la struttura si trova all'interno di una schermatura cilindrica in piombo ricoperta in acciaio.

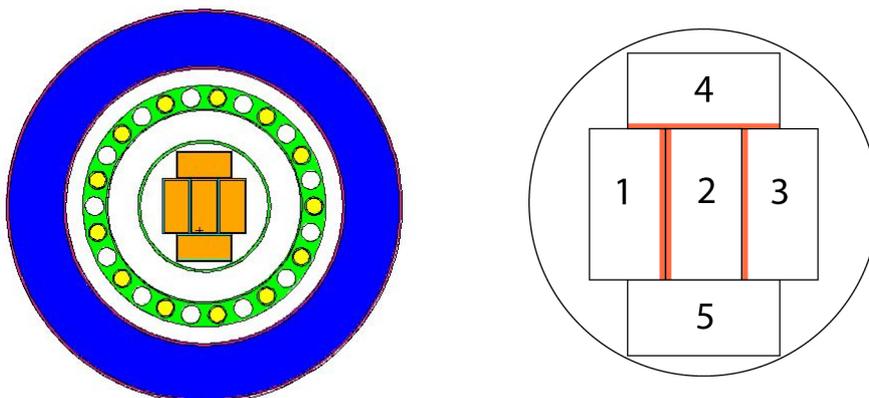


Figura 2.2: A sinistra: Sezione trasversale della struttura per l'irraggiamento con fotoni. A destra: zoom sul posizionamento delle fiasche all'interno del cilindro in alluminio. In rosso: strati di cellule adese.

Definendo come sorgenti le tredici barrette di cobalto con una emissione isotropa di fotoni da 1.1732 MeV e 1.3325 MeV emessi con uguale probabilità, si è quindi proceduto al trasporto delle particelle nella materia, sono stati trasportati fotoni ed elettroni. Per calcolare la dose assorbita dalle cellule e verificare che ci si trovasse nella condizione di equilibrio di particelle cariche sono stati utilizzati sia il tally  $F_{8*}$  che il tally  $F_6$  nelle celle riguardanti i volumi occupati dalle cellule all'interno delle fiasche. La parola *tally* indica la richiesta di un risultato calcolato dal codice di Monte Carlo MCNP. Il tally  $F_6$  è un estimatore della lunghezza di traccia dell'energia media depositata nella cella per unità di massa:

$$F_6 = \frac{\rho_A}{\rho_g} \int \int \int H(E) \phi(E, \vec{r}, t) dE dt \frac{dV}{V} \quad (2.2)$$

Dove  $H(E)$  è l'heating,  $\rho_A$  è la densità atomica e  $\rho_g$  è la densità in grammi. Utilizzare il tally  $F_6 : p$  per il calcolo della dose implica che sia rispettata la condizione di equilibrio delle particelle cariche perchè assume che l'energia trasferita ai secondari sia depositata nel punto di interazione. Il tally  $F_{8*} : e$  invece calcola il deposito di energia da parte dei secondari carichi.

Il confronto tra i valori ottenuti per i due tally per ogni cella dimostra che la condizione di CPE è rispettata. Si è proceduto quindi al calcolo della dose somministrata ad ogni fiasca durante l'irraggiamento. Il tally di MCNP6 calcola la dose assorbita dalla cella per unità di particella emessa dalla sorgente, pertanto per il calcolo della dose totale assorbita

si ottiene tramite opportuna normalizzazione, che richiede la conoscenza dell'intensità di sorgente:

$$D_{tot} = 2 \cdot D_{per\ particella} \cdot A(t) \cdot tempo\ di\ irraggiamento \quad (2.3)$$

Dove il fattore 2 è dovuto al fatto che per ogni decadimento del cobalto vengono emessi due fotoni.

$A(t)$  indica l'attività della sorgente al momento dell'irraggiamento, pari a  $2.11 \cdot 10^{11} Bq$ .

Nella tabella 2.2 sono riportati i valori di dose trovati per ogni tempo di irraggiamento e quelli calcolati a partire dalla calibrazione sperimentale. Gli errori sulla dose calcolata con MCNP sono dell'ordine dell' 1%.

t. irraggiamento (min)	Dose <sub>MCNP6</sub> (Gy)	Dose (Gy)
1,85	2,3	2,0
3,28	4,0	3,5
4,53	5,5	5,0
6,37	7,5	7,0
9,23	11,0	10,0

Tabella 2.2: Confronto tra i valori di dose di fotoni ottenuti dalla simulazione in MCNP6 e calcolati con la calibrazione. L'errore associato al calcolo della dose con MCNP6 è minore dell'1%.

## 2.2 Irraggiamento con neutroni

L'irraggiamento con neutroni per lo studio della risposta delle cellule U87 in termini di sopravvivenza cellulare è stato effettuato presso il reattore Triga Mark II dell'Università di Pavia. Le fiasche, posizionate all'interno della colonna termica del reattore, sono state esposte a un fascio non collimato di neutroni termici con una bassa contaminazione di gamma e una bassa contaminazione di neutroni epitermici e veloci [52]. Sono state irraggiate sia le cellule trattate con BPA prima dell'esposizione al fascio che le cellule non trattate, così da studiare separatamente gli effetti del solo irraggiamento neutronico e del trattamento BNCT completo. In questo modo si può dimostrare che l'irraggiamento con neutroni è fortemente più efficace se combinato con la somministrazione di un composto borato.

### 2.2.1 Misura della sopravvivenza cellulare

Prima dell'irraggiamento la coltura cellulare è stata incubata per 4 ore in terreno contenente  $f-^{10}B$ , con una concentrazione di  $^{10}B$  pari a  $80 \mu g/ml$  (80 ppm). Dopo questo tempo le cellule sono state rimosse dal mezzo di coltura arricchito con BPA, sono state lavate tre volte con PBS e successivamente risospese in un mezzo di coltura fresco, dal momento che lo scopo dell'irraggiamento è quello di studiare l'effetto dato solamente dal boro assorbito dalle cellule e non da quello presente in sospensione. Successivamente è stato

verificato, mediante un test di efficienza di piastramento, che la somministrazione di BPA non risultasse tossica per la linea cellulare U87. Il test permette di determinare la sopravvivenza cellulare e si basa sul fatto che solo le cellule vitali e con capacità replicative possano dare origine a colonie cellulari: la cellula si ritiene sopravvissuta al trattamento se è in grado di compiere almeno sei cicli replicativi creando una colonia costituita da almeno 50 cellule. Confrontando l'efficienza di piastramento delle cellule incubate nel terreno arricchito con il boro e quella delle cellule di controllo, coltivate in un mezzo privo di BPA, è possibile stabilire se la sostanza somministrata risulta neutra, tossica o trofica, in modo da escludere che la morte cellulare a seguito dell'irraggiamento con neutroni non sia in parte dovuta alla sola somministrazione della sostanza borata. Il test di clonogenicità ha rivelato che l'esposizione alla soluzione contenente f-BPA non è risultata in alcun modo tossica per le cellule U87, al contrario, nelle fiasche con il composto borato è stato osservato un aumento del numero delle cellule rispetto alle fiasche di controllo: la sopravvivenza media misurata è stata del  $108 \pm 2.5\%$ . Il fenomeno di crescita cellulare dovuta all'esposizione al composto borato era già stato osservato anche per altre linee cellulari come ad esempio la linea UMR-106 (osteosarcoma), PANC-1 (carcinoma pancreatico) e UTSSC-2 (head-neck) [53]; questo è dovuto al fatto che la BPA deriva dalla fenilalanina, un amminoacido fondamentale per il metabolismo della cellula e che quindi rappresenta un fattore trofico.

Mediante autoradiografia neuronica [54] è stata studiata la concentrazione di boro assorbita dalla linea cellulare, sia per le cellule adese sia per la componente sferoidale.

È stato misurato un assorbimento di boro pari a  $25 \pm 2$  ppm per le cellule adese e  $16 \pm 2$  per gli sferoidi.

Successivamente sia le cellule trattate con BPA che quelle non trattate sono state esposte al fascio neutronico, a ogni irraggiamento è stata aumentata la potenza del reattore mantenendo il tempo di irraggiamento costante, pari a 10 minuti, per evitare che le cellule rimanessero troppo tempo lontano dall'incubatore. Per studiare la sopravvivenza cellulare in funzione della dose, il reattore è stato quindi portato a valori di potenza sempre crescenti pari a: 7,5 kW, 30 kW, 100 kW e 250 kW.

Nelle tabelle 2.3 e 2.4 sottostanti sono riportati i valori di sopravvivenza, osservati mediante test clonogenico, in funzione dei valori crescenti di dose, sia per le cellule trattate con BPA che per quelle non trattate.

Dose (Gy)	Err. dose (Gy)	Sopravvivenza	Err. sopravvivenza
0	0	1	0,1
0,13	0,01	0,82	0,08
0,503	0,005	0,64	0,06
1,68	0,02	0,41	0,03
4,19	0,04	0,014	0,001

Tabella 2.3: Dati relativi alla sopravvivenza cellulare in seguito all'irraggiamento a diverse dosi di neutroni

Irraggiamento con neutroni dopo la somministrazione di BPA:

Dose (Gy)	Err. dose (Gy)	Sopravvivenza	Err. sopravvivenza
0	0	1	0,1
0,58	0,06	0,055	0,005
2,33	0,02	0,007	0,0007

Tabella 2.4: Dati relativi alla sopravvivenza cellulare in seguito all'irraggiamento a diverse dosi di BNCT

## 2.2.2 Analisi delle curve di sopravvivenza

In questa sezione è illustrato come sono state analizzate le curve di sopravvivenza cellulare in funzione della dose per l'irraggiamento con fotoni, fascio neutronico e fascio neutronico dopo la somministrazione di BPA. Lo scopo di questo passaggio è ricavare i parametri  $\alpha$  e  $\beta$  per le tre curve di sopravvivenza, in modo da poterli utilizzare nel calcolo della dosimetria, con il modello *photon isoeffective dose*.

Il modello matematico utilizzato per descrivere la relazione tra la sopravvivenza cellulare e la dose di radiazione di riferimento (fotoni emessi a seguito del decadimento del cobalto) è dato da:

$$-\ln(S_R) = -(\alpha_R D + G_R(\theta)\beta_R D^2) \quad (2.4)$$

Con questa funzione sono stati fittati i valori di sopravvivenza cellulare in funzione dei valori di dose per l'irraggiamento con il cobalto ottenendo  $\alpha_R$  e  $\beta_R$ .

Dal momento che la dose gamma della BNCT è dovuta in gran parte ai gamma emessi dalla cattura neutronica nell'idrogeno e che questo hanno energia simile a quella di fotoni del Co.-60, i parametri  $\alpha$  e  $\beta$  della componente gamma della dose BNCT si assumono uguali ai parametri della radiazione di riferimento. Viene quindi assunto:

$$\alpha_R = \alpha_\gamma \quad (2.5)$$

$$\beta_R = \beta_\gamma \quad (2.6)$$

I neutroni veloci del fascio neutronico sono soprattutto distribuiti in un range energetico inferiori al MeV; per neutroni di queste energie la reazione più probabile è lo scattering elastico sui nuclei di idrogeno, quindi la componente della dose **fast** è dominata da protoni. Il nucleo di rinculo ha una energia paragonabile a quella dei protoni emessi a seguito della cattura dei neutroni termici nell'azoto. Per questo motivo i parametri per la componente di dose da neutroni veloci possono essere posti uguali ai parametri per la componente da neutroni termici, in quanto la loro efficacia biologica è simile. Si assume pertanto:

$$\alpha_{nt} = \alpha_{nf} = \alpha_n \quad (2.7)$$

$$\beta_{nt} = \beta_{nf} = \beta_n \quad (2.8)$$

In questo modo gli otto parametri da determinare si sono ridotti a quattro:  $\alpha_n$ ,  $\beta_n$ ,  $\alpha_B$ ,  $\beta_B$ .

I parametri sono stati stimati fittando i dati della sopravvivenza cellulare in funzione della dose da neutroni e da BNCT con il modello lineare quadratico modificato (si veda Introduzione). Nella funzione di fit viene tenuto in considerazione il fattore di riparo di Lea-Catcheside, viene assunto che la cinetica di riparo segua un andamento biesponenziale con due caratteristici tempi di riparo, uno lento ed uno veloce, e si considerano le lesioni letali di primo ordine e il sinergismo tra le vari componenti delle radiazioni.

Di seguito sono riportati i valori dei tempi caratteristici di riparo per la linea cellulare U87 e la percentuale relativa di cellule riparate dalla cinetica fast e de quella slow sia per i fotoni che per le radiazioni ad alto LET, utilizzati nei fit.

- $t_{0f} = 91,42 \text{ min}$
- $t_{0s} = 1238 \text{ min}$
- $p_{f\gamma} = 0,77$
- $p_{s\gamma} = 0,23$
- $p_{fBNCT} = 0,2$
- $p_{sBNCT} = 0,8$

In seguito, nei grafici, sono riportati i dati di sopravvivenza cellulare e in funzione della dose e i relativi fit sia per irraggiamento con fotoni (Figura 2.3) che per irraggiamento con neutroni e neutroni dopo la somministrazione di boro (Figura 2.4).

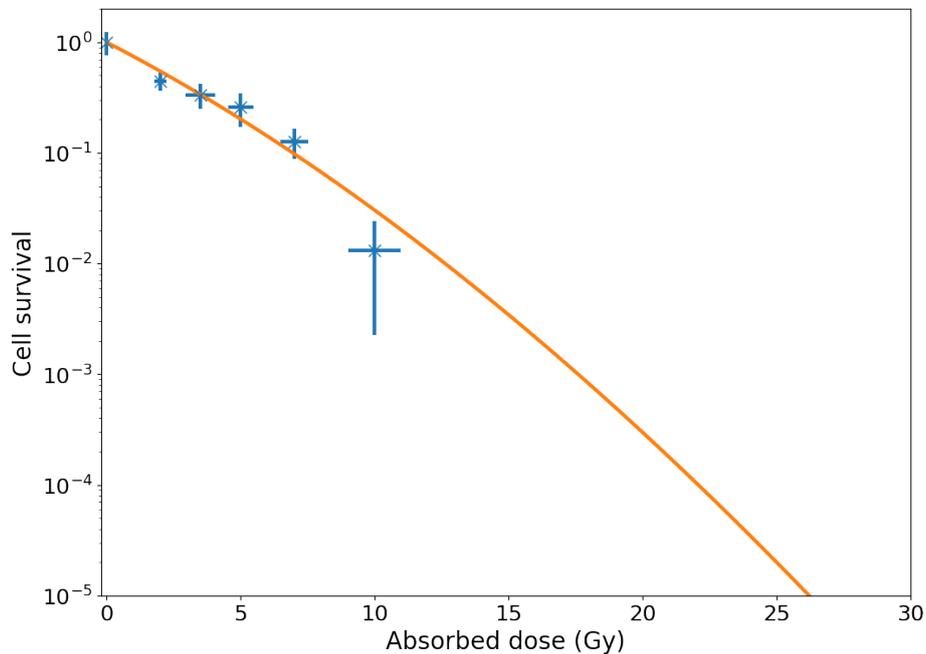


Figura 2.3: Fit della curva di sopravvivenza cellulare in funzione della dose di fotoni assorbita.

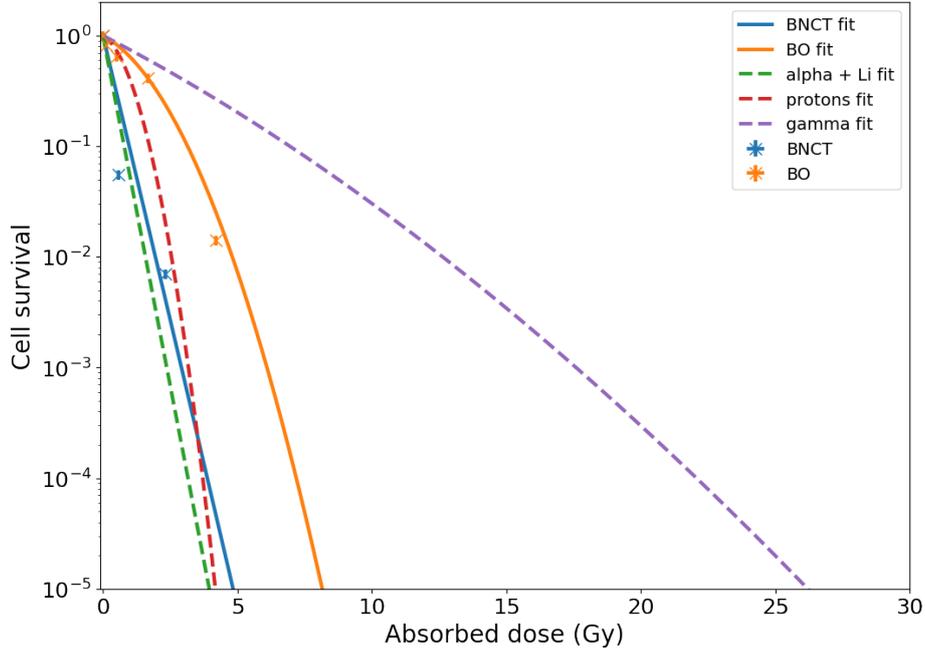


Figura 2.4: Fit delle curve di sopravvivenza cellulare in funzione della dose assorbita per irraggiamento con fotoni (viola), neutroni (arancione) e BNCT (blu). La curva tratteggiata in rosso è quella che considera la sola componente neutronica (senza gamma) e la curva tratteggiata in verde è dovuta alla sola componenti di dose del boro (senza neutroni e gamma).

Dal primo fit sono stati ricavati i parametri  $\alpha_\gamma$  e  $\beta_\gamma$  usati nel secondo fit riportati in tabella 2.5.

	$\alpha(Gy^{-1})$	$\beta(Gy^{-1})$
$\gamma$	$0.29 \pm 0.07$	$0.008 \pm 0.015$
Neutroni	$0.33 \pm 6.0$	$0.77 \pm 7.0$
BNCT	$2.91 \pm 7.0$	0

Tabella 2.5: Valori dei parametri delle curve di sopravvivenza ottenuti mediante il fit dei dati sperimentali.

Per valutare l'impatto dell'utilizzo di una radiazione di riferimento diversa, la figura 2.5 riporta il confronto tra i dati sperimentali e i relativi fit riguardanti l'irraggiamento con fotoni emessi dal cobalto e quello con i raggi X.

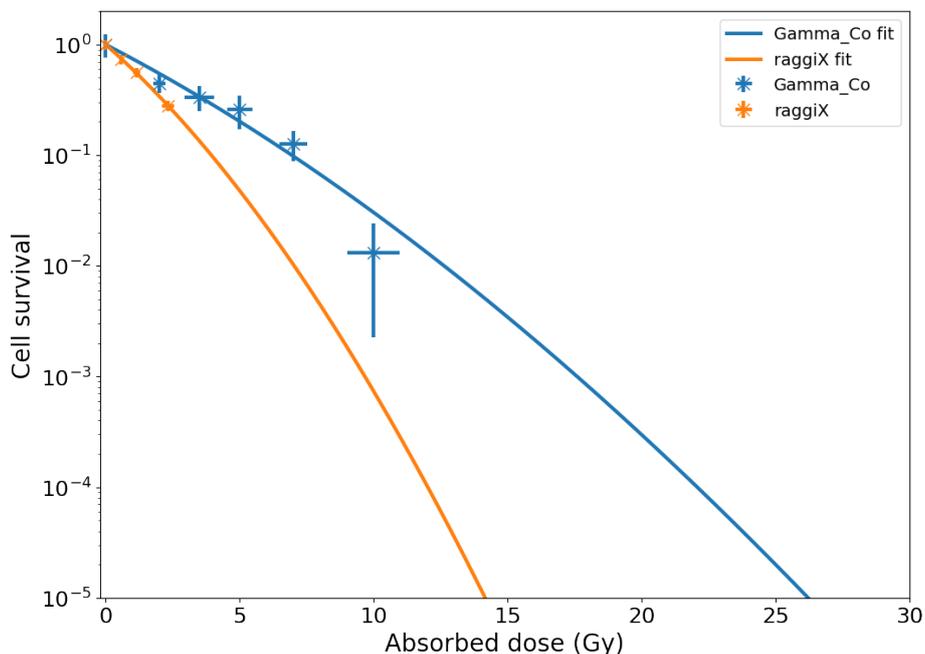


Figura 2.5: Dati sperimentali e relativi fit della sopravvivenza cellulare delle U87 in funzione della dose di fotoni emessi dal Co e dalla dose di raggi X.

Come si osserva dai grafici i raggi X e i  $\gamma$  emessi dal cobalto hanno un effetto molto diverso sulla sopravvivenza cellulare. Nella tabella 2.6 vengono riportati i valori di  $\alpha$  e  $\beta$  ricavati per le due curve, che risultano essere incompatibili. Pertanto il secondo irraggiamento eseguito risulta essere necessario per stimare in maniera corretta l'effetto della componente gamma sulla sopravvivenza cellulare durante un trattamento BNCT.

$\alpha_{Co}(Gy^{-1})$	$\beta_{Co}(Gy^{-1})$	$\alpha_X(Gy^{-1})$	$\beta_{Co}(Gy^{-1})$
$0.29 \pm 0.07$	$0.008 \pm 0.015$	$0.49 \pm 0.03$	$0.03 \pm 0.02$

Tabella 2.6: Confronto tra i parametri ottenuti dal fit dei dati di sopravvivenza cellulare nel caso dell'irraggiamento con fotoni emessi dal cobalto e con raggi X.

I programmi per la determinazione delle curve di sopravvivenza sono stati scritti in Python [55] e per il fit è stato utilizzato ODR (Orthogonal Distance Regression): un pacchetto fornito da scipy che permette di trovare un accordo tra i dati sperimentali e il modello tenendo in considerazione anche gli errori sulla variabile indipendente (la dose nel nostro caso) quando questi non possono essere trascurati [56].

## 2.3 Calcolo dei fattori RBE e CBE

Le curve studiate permettono anche di calcolare RBE e CBE per le cellule U87 irraggiate con il fascio termico del reattore TRIGA di Pavia. Questi fattori, sebbene non siano adatti per ottenere una dosimetria fotone-equivalente nel paziente, servono comunque per caratterizzare l'efficienza biologica della BNCT per fascio, linea cellulare e farmaco borato in questione. Si fissa, quindi, un valore di sopravvivenza (1 %) e si utilizzano i valori delle curve viola, rossa e verde nel grafico di Figura 2.4 per ottenere i valori della dose di riferimento, di neutroni e di BNCT con cui calcolare RBE e CBE secondo la definizione riportata nell'Introduzione. La tabella 2.7 riporta i valori ottenuti. Nella stessa tabella sono riportati anche i valori di RBE e CBE ottenuti da Coderre [11] su esperimenti eseguiti su cellule del Gliosarcoma del ratto, considerando lo stesso endpoint biologico.

$RBE_{p_{GBM}}$	$CBE_{GBM}$	$RBE_{p_{Coderre}}$	$CBE_{Coderre}$
4,9	8	3.2	3.8

Tabella 2.7: Valori di RBE per la componente di protoni (emessi dalla cattura dei neutroni termici nell'azoto e protoni di rinculo dallo scattering dei neutroni fast su nuclei di idrogeno) e di CBE calcolati dalle curve di sopravvivenza delle cellule U87 confrontati con i valori ottenuti da Coderre per il gliosarcoma del ratto.

## 2.4 Confronto tra photon isoeffective dose e modello con RBE

La Figura 2.6 mostra il confronto tra la dose isoeffettiva calcolata con il modello photon isoeffective dose e il modello classico, in funzione della dose assorbita. Per quanto riguarda il calcolo della photon isoeffective dose è stato utilizzato il modello ad azione indipendente (1.16), in cui sono stati usati i parametri  $\alpha$  e  $\beta$  ricavati dai fit dei dati relativi alla sopravvivenza cellulare descritti nei paragrafi precedenti. Il calcolo della dose isoeffettiva con il modello classico è stato eseguito seguendo il modello di Coderre e Morris (paragrafo 1.2.1), sono stati utilizzati i valori di RBE e CBE per il GBM riportati in tabella 2.7. Le componenti di dose, pesate con i fattori  $\alpha$  e  $\beta$  o con i fattori RBE e CBE, a seconda del modello scelto, sono valori ottenuti nel tumore profondo che simula un caso clinico di GBM e descritto nel Capitolo 4.

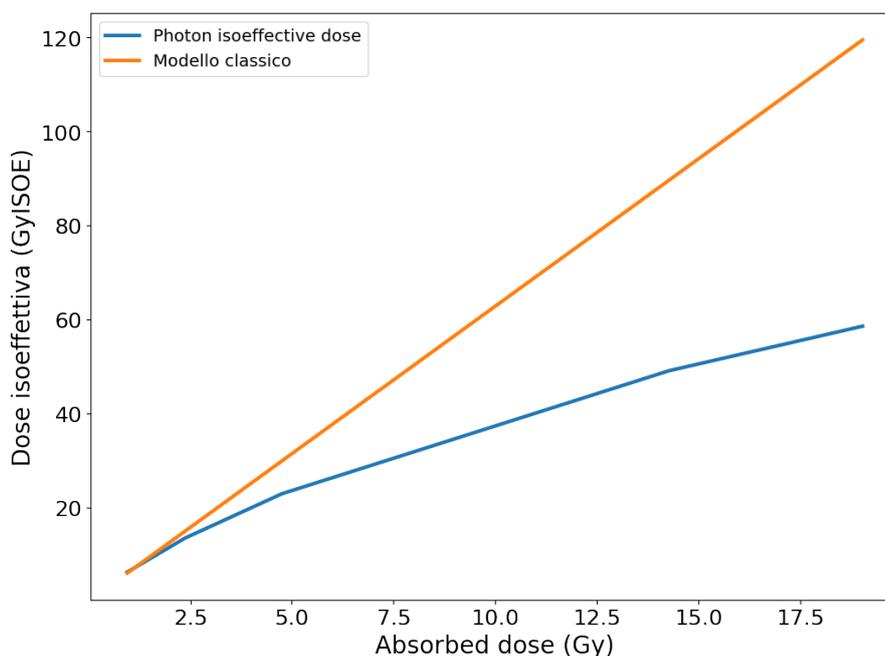


Figura 2.6: valori di dose isoeffettiva ricavata con il modello photon isoeffettiva dose (in blu) e con il modello standard (in arancione) in funzione della dose assorbita.

Come si può osservare dal grafico, l'utilizzo del modello classico sovrastima di molto la dose isoeffettiva nel tumore rispetto al modello photon isoeffettiva dose, soprattutto per valori di dose elevati, tipici della dosimetria ottenuta nel tumore. Di conseguenza, usare il modello a RBE non permette una corretta predizione dell'effetto clinico che si attende da una certa configurazione di irraggiamento.

## 2.5 Conclusioni

In questo capitolo sono stati analizzati i dati della sopravvivenza cellulare della linea U87 per tre diversi tipi di irraggiamento: con fotoni emessi a seguito del decadimento del Co, con neutroni e con neutroni dopo somministrazione di BPA. Grazie ai fit dei dati sperimentali è stato possibile ricavare i parametri  $\alpha_\gamma$ ,  $\beta_\gamma$ ,  $\alpha_N$ ,  $\beta_N$ ,  $\alpha_{BNCT}$ ,  $\beta_{BNCT}$  che verranno utilizzati per i calcoli dosimetrici e quindi per ottenere un piano di trattamento adeguato. Per quanto riguarda l'irraggiamento con fotoni emessi dal cobalto è stata effettuata una simulazione dell'esperimento, in modo da verificare che fosse rispettata la condizione di equilibrio elettronico. Inoltre, sono stati confrontati i parametri ricavati dal fit della sopravvivenza cellulare quando le cellule sono irraggiate con fotoni emessi dal cobalto con quelli ricavati a seguito di irraggiamento delle U87 con raggiX, osservando che i valori di  $\alpha$  e  $\beta$  trovati sono significativamente diversi.

Dalle curve trovate è stato possibile calcolare, per la prima volta, i valori di RBE dei protoni e CBE della componente di dose del boro per le cellule del GBM umano, considerando una sopravvivenza dell'1%. Questi valori sono quindi stati confrontati con

i valori di RBE e CBE trovati da Coderre per il Gliosarcoma del ratto. Infine, sono stati confrontati i valori di dose isoeffettiva ricavati con il modello photon isoeffective dose e con il modello standard in funzione della dose assorbita. Questo confronto evidenzia l'impatto della scelta del modello dosimetrico per la traduzione della dose assorbita in unità fotone-equivalente. Considerando che è stato dimostrato che il modello a RBE non rappresenta adeguatamente gli effetti ottenuti in clinica, l'uso del modello isoeffettivo con adeguati parametri radiobiologici rappresenta uno strumento computazionale innovativo e robusto per l'analisi dei piani di trattamento per pazienti con GBM.

## Capitolo 3

# Ottimizzazione della simulazione del fascio neutronico nella sala di irraggiamento

Questo capitolo affronta il secondo strumento necessario per compiere simulazioni di piani di trattamento per i pazienti BNCT: la simulazione del fascio neutronico.

L'acceleratore con cui si genera il fascio analizzato in questa tesi è stato progettato e realizzato in Italia, da parte dell'INFN (Istituto Nazionale di Fisica Nucleare) ed è in grado di produrre un intenso fascio neutronico, adatto alla terapia BNCT. Si tratta di un acceleratore di protoni a quadrupolo a radiofrequenza (RFQ) in grado di erogare protoni da 5 MeV in corrente continua da 30 mA (Figura 3.1). I protoni incidono su un bersaglio di berillio producendo neutroni attraverso la reazione  $\text{Be}(p,n)\text{C}$ , che a 30 mA produce una intensità di neutroni sul target pari a circa  $10^{14} \text{ s}^{-1}$ , con energia massima 3.2 MeV. Per poter trattare il paziente, il fascio va moderato, filtrato e collimato. È stato quindi progettato un BSA per adattare il fascio neutronico al trattamento dei tumori profondi. Il fascio ottenuto ha energie epitermiche (picco dello spettro di energia compreso tra 1 e 10 keV), in modo che i neutroni possano termalizzarsi nei primi strati del tessuto biologico. Il materiale principale del BSA è il fluoruro di alluminio litiato ( $\text{AlF}_3 + \text{LiF}$ ): un materiale creato presso l'Università e l'INFN di Pavia attraverso un processo di sinterizzazione di polveri di fluoruro di alluminio e fluoruro di litio. Si tratta di un materiale compatto, con una buona resistenza meccanica e una densità uniforme [57].

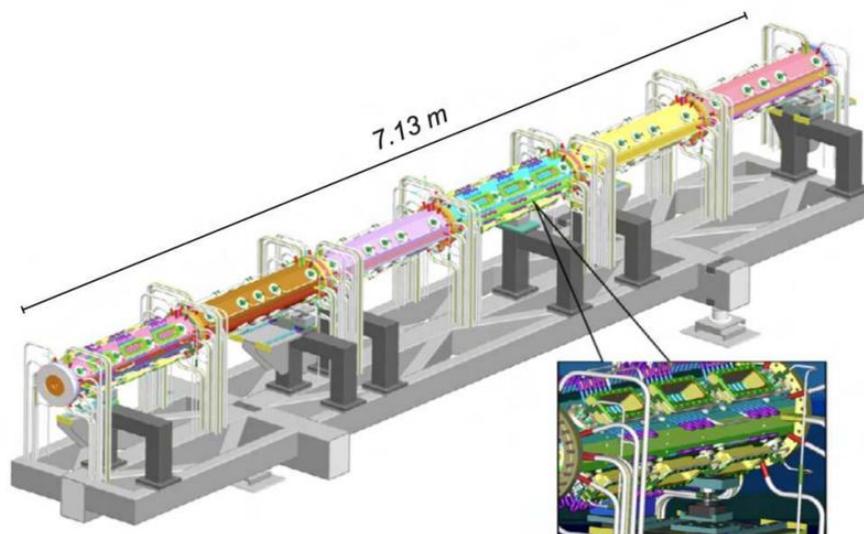


Figura 3.1: Schema dell'acceleratore RFQ realizzato dall'INFN [2]

Nella tesi di dottorato di Chiara Magni [2] è stata simulata la sala di trattamento tenendo conto di aspetti radioprotezionistici riguardo all'attivazione dell'aria, dei materiali nel BSA e nelle pareti e della dosimetria agli organi periferici del paziente e nell'ambiente. La sala di trattamento simulata ha dimensioni di  $3.30 \times 4 \times 6 \text{ m}^3$  con pareti di spessore pari a 50 cm in calcestruzzo borato, che risulta essere il materiale più idoneo dal punto di vista della radioprotezione. La figura 3.2 mostra le sezioni orizzontale e verticale della sala di trattamento [58]. La struttura rosa sulla destra è il BSA contenente il target, dove vengono generati i neutroni.

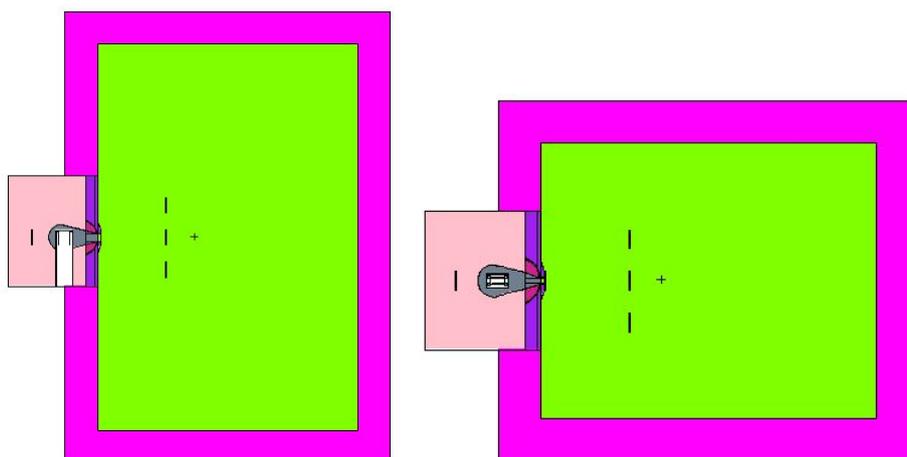


Figura 3.2: Sezione orizzontale (sinistra) e verticale (destra) della sala di trattamento. Simulazione con MCNP6.

Sono stati utilizzati due diversi codici di trasporto: MCNP6 e PHITS. MCNP è considerato il *gold standard* per il trasporto neutronico, PHITS permette di utilizzare degli strumenti diversi per calcolare determinate quantità (ad esempio la microdosimetria) ed è *open access*. Di conseguenza si è ottimizzata la simulazione della sorgente in entrambi i codici, per permettere maggiore flessibilità di utilizzo nel treatment planning.

### 3.1 La sorgente di neutroni

Come accennato precedentemente MCNP è il codice di riferimento per quanto riguarda il trasporto dei neutroni. Per questo motivo, la sorgente di neutroni emessi dal target di Be è simulata in grande dettaglio utilizzando MCNP e validata rispetto ai dati sperimentali [1] [3] [59]. La sorgente neutronica utilizzata nell'input di MCNP6 riproduce la distribuzione degli spettri doppi differenziali prodotti nel target dalla la reazione (p,n) con protoni da 5 MeV sul berillio [59]. Tale sorgente emette neutroni che vengono poi trasportati attraverso il BSA. Per caratterizzare il fascio neutronico che irraggia il paziente sono stati utilizzati i tally di flusso superficiale:  $F2 : n$ .

Richiedendo il tally  $F2 : n$  su una superficie circolare di raggio 6 cm e su una superficie ad anello con raggio interno pari a 6 cm e raggio esterno pari a 12 cm collocati in corrispondenza della bocca del fascio è stato ottenuto lo spettro energetico dei neutroni sia nella zona centrale che in quella laterale come mostrato in figura 3.3.

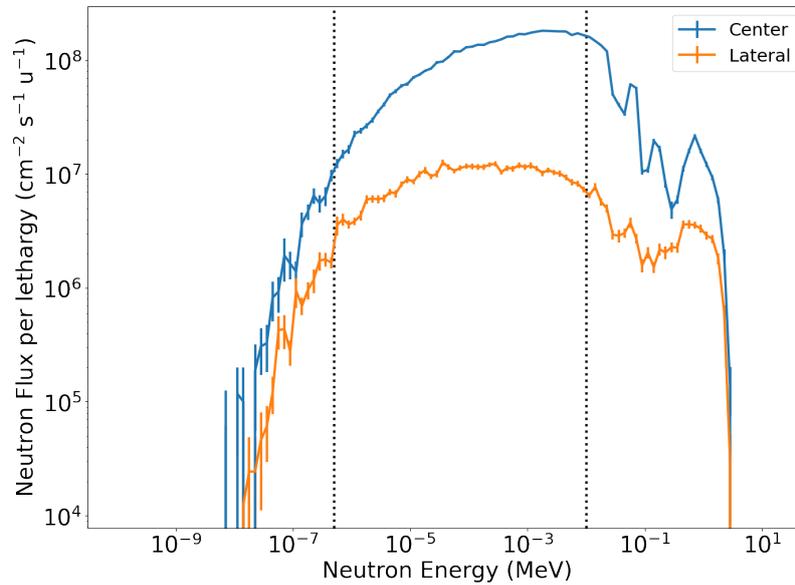


Figura 3.3: Spettro energetico dei neutroni ottenuto con simulazione in MCNP6. In azzurro spettro nella zona centrale, in arancione spettro nella regione laterale.

È stata ottenuta anche la distribuzione radiale del flusso richiedendo il tally  $F2 : n$  su una superficie circolare di raggio 1 cm in corrispondenza della bocca del fascio e su 39 superfici ad anello di spessore pari a 1 cm ad esso concentriche per un raggio massimo

pari a 40 cm. L'andamento radiale del flusso è stato studiato per 3 diversi bin energetici: termici (fino a  $0.5 \cdot 10^{-6}$  MeV), epitermici (da  $0.5 \cdot 10^{-6}$  MeV a  $20 \cdot 10^{-3}$  MeV) e fast (da  $20 \cdot 10^{-3}$  MeV a 20 MeV). Gli spettri sono mostrati in figura 3.4.

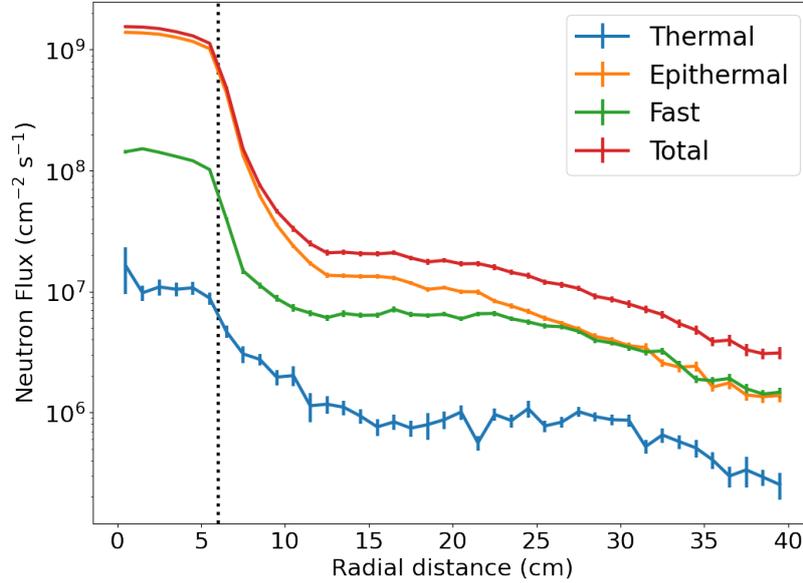


Figura 3.4: Andamento radiale del flusso neutronico per energie termiche (in azzurro), epitermiche (in arancione) e fast (in verde). Ottenuto con simulazione in MCNP6.

## 3.2 Ottimizzazione della simulazione del fascio con MCNP6

La descrizione della sorgente di neutroni prodotta nel target di berillio per simulare l'irraggiamento del paziente o di set-up sperimentali, sebbene molto precisa, è poco efficiente. Infatti, il trasporto attraverso il BSA richiede un tempo di simulazione lungo, e l'inverso del prodotto di errore statistico associato al risultato e il tempo di calcolo (che costituisce la figura di merito calcolata da MCNP per valutare l'efficienza di una simulazione) è un numero sempre molto basso.

Pertanto, per ottenere dei risultati statisticamente accettabili in un tempo molto più breve è stata generata una sorgente *traccia per traccia*. La disponibilità di uno strumento efficiente in termini di tempo di calcolo è requisito fondamentale per un software per i piani di trattamento. In prospettiva, infatti, tale software deve mettere in grado i fisici medici di compiere le simulazioni necessarie per individuare la migliore configurazione di irraggiamento per somministrare la dose terapeutica al tumore minimizzando la dose assorbita dai tessuti sani.

Per simulare questa tipologia di sorgente, viene scelta, tramite l'istruzione SSW in MCNP, una superficie vicina alla regione di interesse per il calcolo dei tally e, in una prima simulazione, vengono accumulate sulla suddetta superficie le informazioni delle particelle che la attraversano (energia, posizione, direzione di volo). In una seconda simulazione è

possibile utilizzare, grazie alla card SSR, le informazioni accumulate sulla superficie scelta in sostituzione della sorgente originale, riducendo di molto i tempi di calcolo.

Nel caso in questione è stata scelta come superficie-sorgente un piano perpendicolare alla direzione del fascio, posizionato nel BSA, a ridosso della bocca del fascio, evidenziato in giallo in figura 3.5. La figura mostra un ingrandimento del BSA vicino alla posizione di irraggiamento (la struttura viola è il cono che facilita l'avvicinamento del paziente al fascio). La struttura grigia è il cuore del BSA, cioè il moderatore/filtro di fluoruro di alluminio, che circonda il target (geometria rettangolare in questa sezione). La sorgente originale campiona gli spettri doppio-differenziali nella geometria del target e si trasportano neutroni e fotoni attraverso tutta la struttura fino a formare il fascio. La posizione scelta per costruire una sorgente traccia a traccia, si trova più vicino alla posizione del paziente e evita il tempo-calcolo necessario per una parte della geometria che resta sempre uguale per ogni treatment planning.

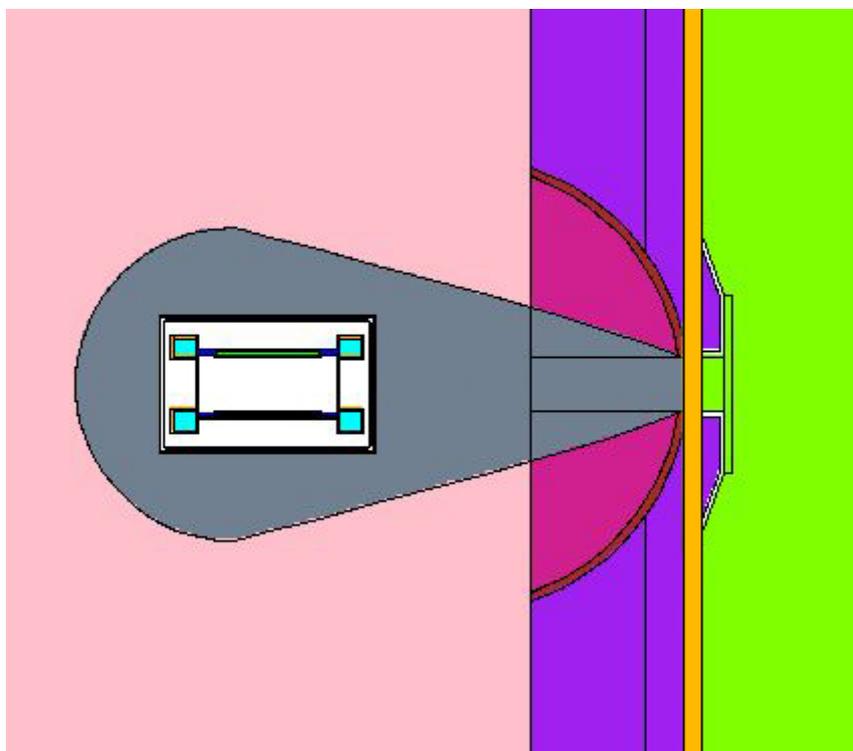


Figura 3.5: Vista del BSA della sala di trattamento simulata in MCNP. La linea in giallo indica la superficie che è stata utilizzata per la generazione della superficie-sorgente.

Per ottenere il file binario con lo spazio delle fasi da campionare nella successiva simulazione con SSR, è stata necessaria una simulazione di una settimana con un cluster multiprocessore e multiGPU con un sistema di storage parallelo da 233TB e con un totale computazionale di 672 Intel CPU Core, 71680 Nvidia Cuda Cores e 8960 Nvidia Tensor Cores, di cui è stato utilizzato un nodo di 64 CPU.

La sorgente, prima di poter essere utilizzata per il calcolo della dosimetria, deve essere

validata rispetto alla descrizione della sorgente completa. Pertanto, abbiamo studiato lo spettro energetico dei neutroni sia nella zona centrale che in quella laterale e la distribuzione radiale del flusso, con gli stessi tally descritti nel paragrafo precedente. I risultati ottenuti sono stati quindi confrontati con i risultati della sorgente neutronica completa nel target di berillio. Il risultato di questo confronto è mostrato in figura 3.6. L'accordo è molto buono, e questo permette di utilizzare la sorgente superficiale come input per le simulazioni della dosimetria in paziente.

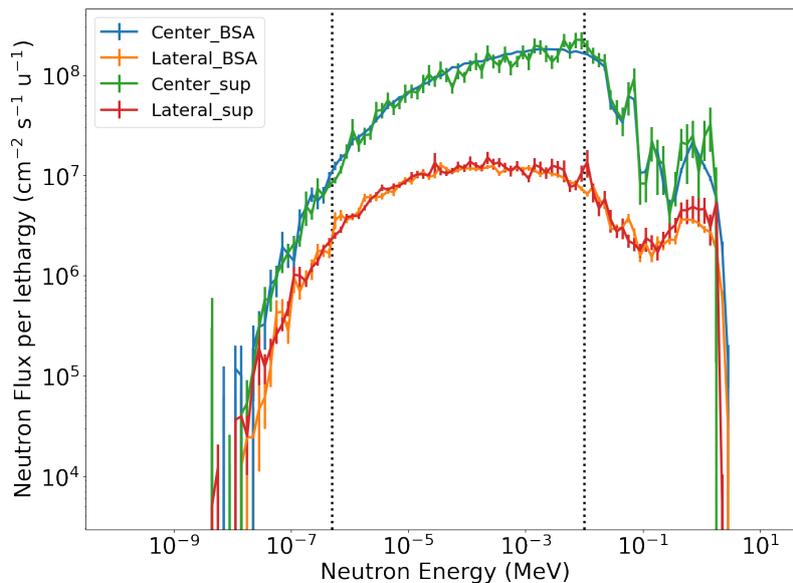


Figura 3.6: Spettro energetico dei neutroni ottenuto con la sorgente traccia per traccia, simulazione in MCNP6: in verde spettro nella zona centrale, in rosso spettro nella regione laterale. Confronto con gli spettri ottenuti con la sorgente neutronica dovuta alla reazione (p,n) su Be (blu nella regione centrale, arancione nella regione laterale).

### 3.3 Sorgente superficiale in PHITS

In un secondo momento la superficie-sorgente, precedentemente descritta, è stata trasportata nella simulazione della sala di trattamento descritta in PHITS. In questo modo il piano di trattamento può essere simulato con entrambi i codici di trasporto e i risultati ottenuti possono essere confrontati. La sorgente dettagliata è più difficile da ottenere con PHITS, a causa della sintassi che serve per la descrizione dello spettro doppio-differenziale. Quindi per questa parte del lavoro, in PHITS si è presa in considerazione solo la simulazione di una sorgente superficiale. La sorgente è stata prima tradotta in formato MCPL (Monte Carlo Particle Lists) [60] e successivamente in *dump* per essere utilizzata nella simulazione PHITS. I file dump vengono letti come sorgente impostando il parametro `s-type=17`.

Anche in questo caso la sorgente è stata validata calcolando gli stessi tally utilizzati per lo studio del fascio neutronico generato dalla sorgente originale in MCNP.

Nei grafici riportati nelle figure 3.7 e 3.8 è mostrato il confronto tra i risultati ottenuti con le due sorgenti. Si nota buon accordo per tutte le componenti tranne che per la termica, che per MCNP6 risulta essere più bassa nelle ragioni radiali esterne al fascio. Questo può dipendere da una differenza nelle sezioni d'urto dei materiali utilizzate dai due codici. Tuttavia questa differenza potrebbe avere poca influenza sulla dosimetria calcolata nel paziente, innanzitutto perchè la discrepanza maggiore è *out-of-field*. La dose nel tumore e nei tessuti circostanti è naturalmente determinata dal fascio entro il diametro dell'apertura, soprattutto se il paziente si può posizionare molto vicino al cono. Resta da valutare l'influenza di questa discrepanza nella valutazione delle dosi assorbite dagli organi distanti dal punto di vista radioprotezionistico, e nella valutazione dell'attivazione di materiali e aria.

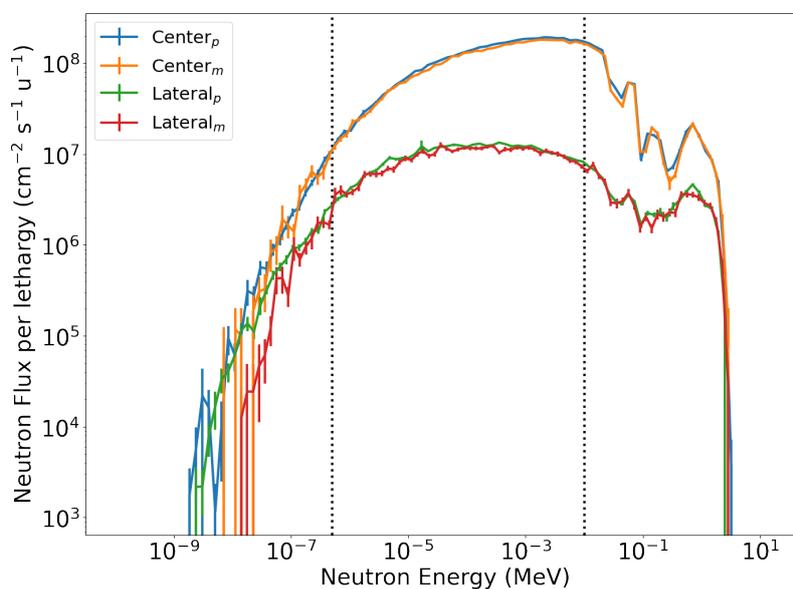


Figura 3.7: Spettro energetico dei neutroni ottenuto con simulazione in PHITS utilizzando la sorgente traccia per traccia. In azzurro: spettro nella zona centrale, in verde: spettro nella regione laterale. I risultati ottenuti sono confrontati con gli spettri ricavati nella simulazione in MCNP con l'utilizzo della sorgente originale (arancione per la zona centrale, rosso per la zona laterale).

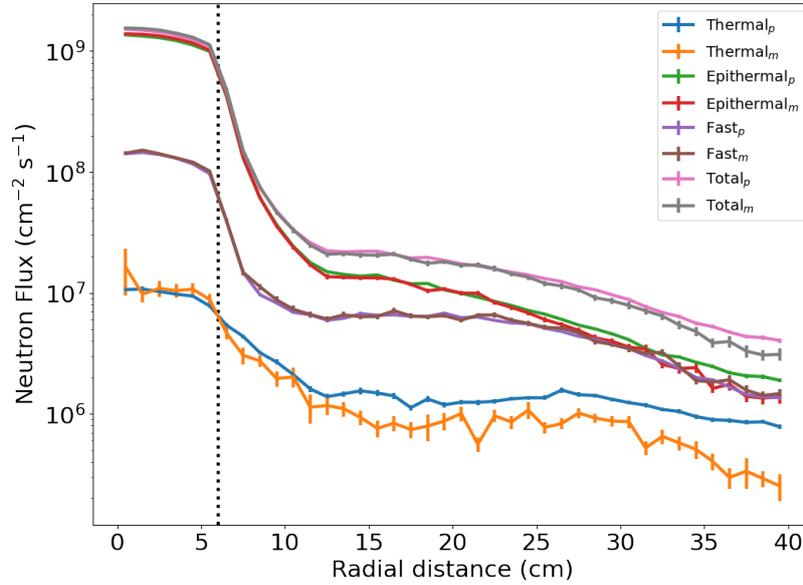


Figura 3.8: Andamento radiale del flusso neutronico per energie termiche (in azzurro), epitermiche (in verde) e fast (in viola), ottenuto con simulazione in PHITS utilizzando la sorgente traccia per traccia. I risultati ottenuti sono confrontati con andamenti radiali del flusso ricavati nella simulazione in MCNP con l'utilizzo della sorgente originale.

### 3.4 Conclusioni: vantaggi della sorgente traccia per traccia

L'utilizzo della sorgente traccia per traccia ha permesso di ridurre notevolmente i tempi delle simulazioni sia quando è stato usato come codice di trasporto MCNP che quando è stato utilizzato PHITS.

Per il calcolo dei tally descritti, simulando il trasporto dello stesso numero di particelle ( $\text{NPS}=10^{10}$ ), si è passati da un tempo di calcolo pari a circa cinque giorni su EOS (cluster di calcolo ad alte prestazioni) a un tempo pari a qualche ora su un normale Personal Computer.

L'utilizzo della sorgente traccia per traccia ha permesso quindi di simulare l'irraggiamento del fantoccio descritto nel capitolo successivo, per l'elaborazione del relativo treatment planning, in un tempo di calcolo accettabile. La simulazione ha richiesto qualche ora in MCNP (dove è stata utilizzata la riduzione di varianza, vedi capitolo successivo) e circa un giorno in PHITS. Per un utilizzo efficiente in termini di tempo di calcolo del codice PHITS sarà in seguito necessaria ulteriore ottimizzazione statistica.

## Capitolo 4

# simulazione di un trattamento GBM

Questa ultima parte del lavoro ha lo scopo di studiare la dose assorbita da un paziente affetto da GBM e sottoposto a trattamento BNCT con fascio neutronico ottenuto da acceleratore. La geometria del paziente è stata approssimata con un fantoccio geometrico.

Come anticipato nell'Introduzione, i Treatment Planning System (TPS) per la BNCT consistono in un programma che trasforma le immagini mediche dei pazienti in un modello computazionale voxelizzato nel linguaggio Monte Carlo del codice di trasporto che si vuole utilizzare, in un modulo per la definizione della posizione del paziente rispetto al fascio, nella possibilità di scegliere i fattori di kerma e di definire la concentrazione del boro da usare nel calcolo. Inoltre vanno indicati i volumi di interesse (Region of Interest, o ROI) dove calcolare la dosimetria. La prima parte del processo consiste nell'ottenere un modello computazionale a voxel del paziente, con il calcolo dei materiali voxel per voxel, posizionando il paziente in corrispondenza del fascio. L'output di questa fase è la costruzione di un file di input per il trasporto di radiazione e il calcolo della dose. Il file contiene la descrizione del fascio di neutroni e dei tally per la dosimetria. A questo punto si può effettuare la simulazione dell'irraggiamento attraverso il trasporto di radiazione con il Monte Carlo scelto. Il risultato del calcolo consiste in un file di output che restituisce la distribuzione dei dose-rate per ogni componente del campo di radiazione. Per definire il tempo di irraggiamento viene impostata la condizione di prescrizione della dose: il valore massimo che può assorbire il tessuto sano più radiosensibile. Il calcolo della dose normalizzata sul tempo di irraggiamento e l'analisi dei risultati, dopo averli trasformati in unità fotone-equivalente attraverso i modelli scelti, costituiscono l'ultima fase del treatment planning. Il modulo del TPS che calcola la dose in unità fotone equivalente si chiama *dose engine*. I risultati del processo sono curve isodose sovrapposte alle immagini mediche e i Dose Volume Histogram (DVH) per volumi di interesse. Il DVH è un istogramma cumulativo che riporta la percentuale di volume che assorbe una dose pari a quella riportata sull'ascissa, mostrando, quindi, l'uniformità della dose, la dose minima e la dose massima.

In questo lavoro di tesi è stato eseguito il piano di trattamento utilizzando un fantoccio geometrico che rappresenta un paziente affetto da Glioblastoma Multiforme. Il calcolo della dose somministrata al tumore e al tessuto sano è stato eseguito con IT\_STARTS, un TPS realizzato nell'omonimo progetto, finanziato dall'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare nello schema *grant giovani*, negli anni 2019-2021. IT\_STARTS è brevemente descritto nel paragrafo successivo.

## 4.1 IT\_STARTS

IT\_STARTS è un progetto realizzato in collaborazione tra il gruppo BNCT di Pavia e il gruppo argentino che ha sviluppato il modello *photon isoeffective dose*, presso la Comisión Nacional de Energía Atómica (CNEA- Buenos Aires). È uno strumento in grado di trasformare le immagini mediche di un paziente in un modello computazionale e di simulare l'irraggiamento restituendo l'analisi della distribuzione di dose assorbita dal paziente. IT\_STARTS è scritto in Python, che è un linguaggio *open source*, e lo stesso codice del TPS, dopo un processo di validazione, sarà reso pubblico attraverso opportuni metodi di condivisione del software per estendere il suo uso a diversi utenti BNCT. Il codice legge le immagini mediche in formato DICOM e costruisce una geometria voxelizzata, scritta nella sintassi dei più comuni codici di trasporto Monte Carlo: MCNP6, PHITS e GEANT4. In questa fase di *commissioning* del TPS, i file di input ottenuti per la stessa configurazione di irraggiamento in PHITS, GEANT4 e MCNP6 vengono confrontati per valutare la coerenza dei risultati dosimetrici ottenuti. Per quanto riguarda la modellizzazione del paziente viene utilizzato un approccio multicell, implementato dalla CNEA [27]: vengono utilizzati dei voxel di grandi dimensioni per la divisione delle regioni uniformi del paziente e dei voxel di piccole dimensioni nelle regioni con elevata variazione di materiali, in modo da rappresentare fedelmente la geometria del paziente limitando il numero di voxel. Una volta costruita la geometria del paziente, è possibile eseguire simulazioni rappresentative di casi modello per studiare la dose assorbita dal paziente per diverse configurazioni dei fasci.

Il *dose engine* di IT\_STARTS comprende tutto il processo per passare dai dati radiobiologici al calcolo della dose fotone-equivalente. Infatti, ha un modulo per l'analisi e il fit delle curve dose-effetto, da cui si estraggono i parametri per il modello dosimetrico scelto. Oltre alla possibilità di calcolare la dose con il modello classico a RBE, IT\_STARTS include il modello *photon isoeffective dose*, che costituisce uno dei punti innovativi di questo TPS. Oltre alla distribuzione di dose nei pazienti è possibile ricavare figure di merito radiobiologiche legate alla clinica come la TCP e la NTCP, grazie all'implementazione nel codice di opportuni modelli. Come ogni TPS, il codice calcola le curve di isodose e i DVH.

Per calcolare la distribuzione della dose nel tumore e nei tessuti sani rilevanti è necessario definire maschere che individuano le *Region Of Interest (ROI)*, cioè i volumi di interesse in cui analizzare la dosimetria. In questo lavoro, per il GBM, sono state definite quattro maschere: il tumore, il cervello, l'osso e la pelle. Nel caso in esame il piano di trattamento non ha riguardato il caso di un paziente reale ma di un fantoccio. La voxelizzazione, in questo caso, non era quindi necessaria, mentre la dose è stata calcolata in

una griglia (*mesh*) sovrapposta alla geometria del paziente.

Per la costruzione del fantoccio questo lavoro si ispira all'articolo di Kawabata et al. [44], che riporta i risultati clinici del trattamento BNCT di 27 pazienti utilizzando un fascio ottenuto con un acceleratore. Il fantoccio e la prescrizione della dose sono quindi stati impostati seguendo quanto riportato nell'articolo. Per mancanza di dati relativi al modello di dose fotone-equivalente usato per i pazienti, non è rilevante il confronto con la dosimetria riportata dagli autori citati. Inoltre, in questo lavoro di tesi abbiamo a disposizione dati radiobiologici più rilevanti per il GBM e un modello di dose fotone-equivalente più robusto.

La geometria del paziente è stata simulata attraverso il modello geometrico Snyder, un fantoccio computazionale di riferimento utilizzato in BNCT, che riproduce la testa di un uomo adulto [30]. Snyder è una rappresentazione sufficientemente accurata di un paziente reale grazie alla sua composizione eterogenea e all'utilizzo dei materiali biologici appropriati. La testa è composta da tre gusci ellissoidali che rappresentano, andando dall'esterno verso l'interno, la pelle, l'osso e il cervello del paziente. Le tre superfici sono definite dalle equazioni riportate in seguito, dove il centro di Snyder si assume sia posto nell'origine. Superficie che delimita il cervello:

$$\left(\frac{x}{6}\right)^2 + \left(\frac{y}{9}\right)^2 + \left(\frac{z-1}{6.5}\right)^2 = 1 \quad (4.1)$$

Superficie che delimita l'osso:

$$\left(\frac{x}{6.8}\right)^2 + \left(\frac{y}{9.8}\right)^2 + \left(\frac{z}{8.3}\right)^2 = 1 \quad (4.2)$$

Superficie che delimita la pelle:

$$\left(\frac{x}{7.3}\right)^2 + \left(\frac{y}{10.3}\right)^2 + \left(\frac{z}{8.8}\right)^2 = 1 \quad (4.3)$$

All'interno del cervello è stato posizionato un volume tumorale, definito da una sfera di raggio pari a 2.54 cm costituito da materiale cerebrale ma caratterizzato da una concentrazione di boro superiore rispetto a quella del tessuto sano. La figura 4.1, mostra tre sezioni del fantoccio.

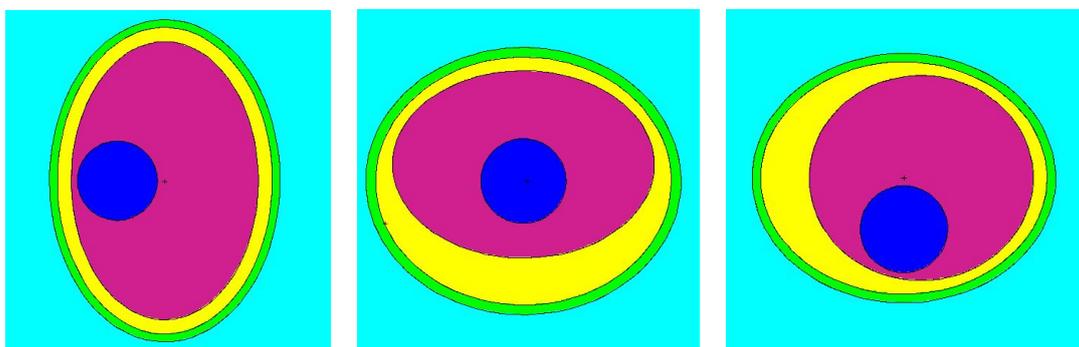


Figura 4.1: Da sinistra a destra: sezioni perpendicolari all'asse X, all'asse Y e all'asse Z della testa di Snyder.

È stata introdotta la concentrazione di boro nella descrizione dei tessuti biologici per tener conto dell'impatto dell'assorbimento dei neutroni termici nel trasporto. In particolare, si è simulata una concentrazione di 15 ppm nel cervello sano e nell'osso, di 22.5 nella pelle (scalpo), considerando che la BPA viene assorbita in concentrazione più alta in questo tessuto [61]. Nella zona tumorale, si è definita una concentrazione di 30 ppm perchè, nonostante il tumore tipicamente assorba una concentrazione più elevata, si è tenuto conto che il volume tumorale non è quasi mai omogeneo, ed è caratterizzato da infiltrazioni di tumore in aree sane.

La dimensione del tumore e il suo posizionamento riproducono quindi i casi clinici descritti in [44]. Gli autori hanno sottoposto a BNCT diversi pazienti affetti da GBM recidivi, precedentemente trattati con radioterapia e chemioterapia. Le dimensioni dei tumori trattati spaziavano in un range molto ampio: i volumi variavano da 1 a 30 ml con un valore medio pari a 7.3 ml, ed erano collocati nella zona sopratentoriale. Si è deciso quindi di simulare una geometria che riproducesse un volume medio, ma di calcolare in seguito la dosimetria usando ROI tumorali sferiche con raggio variabile tra 1 mm e 2.5 cm, così da riprodurre lo spettro dei pazienti dello studio di Kawabata. In figura 4.2 sono riportate le immagini cliniche di una dei pazienti dello studio di Kawabata, utilizzate come riferimento per le caratteristiche del tumore simulato nel fantoccio.

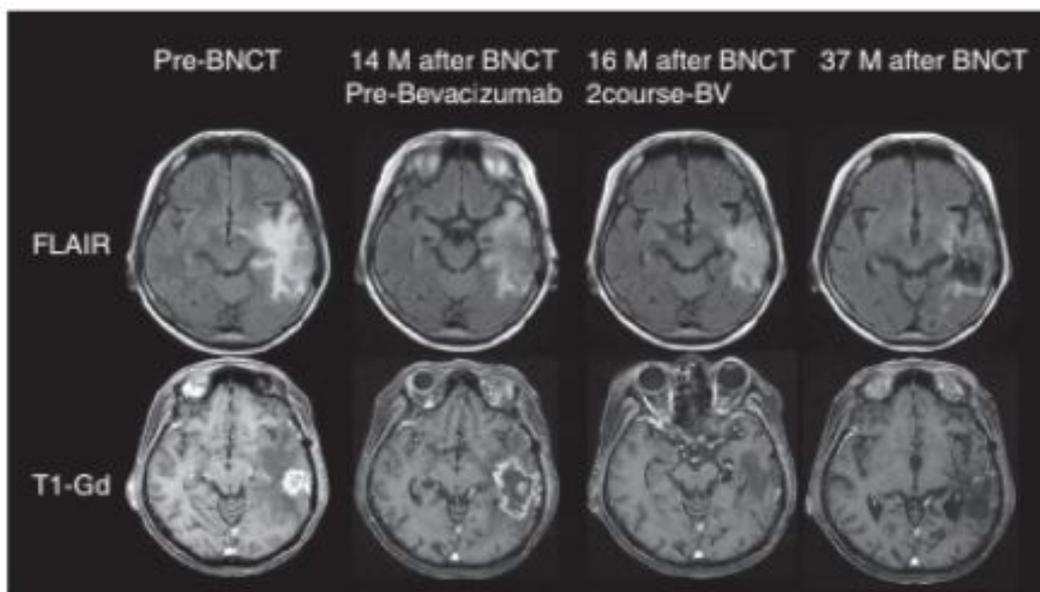


Figura 4.2: Caso rappresentativo del Trial di Kawabata, tratto da [44].

In figura 4.3 sono mostrati esempi di maschere utilizzate per il calcolo della dosimetria nelle ROI rilevanti. La maschera del tumore è stata variata in volume mantenendo il centro della sfera nello stesso punto.

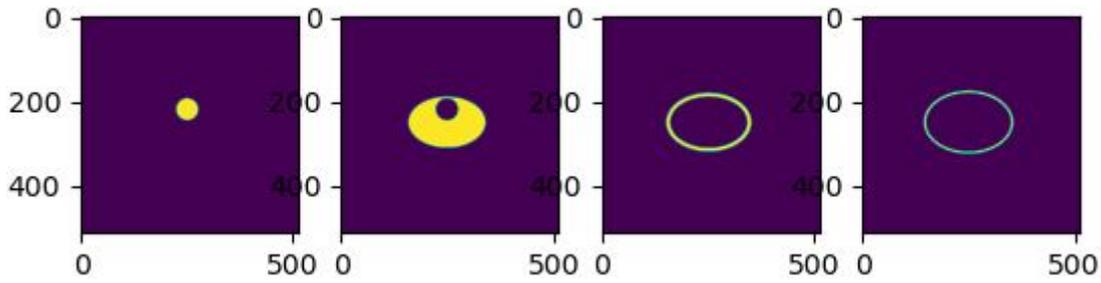


Figura 4.3: Esempi di maschere del tumore, del cervello, dell'osso e della pelle utilizzate per il TP di Snyder con IT\_STARTS.

## 4.2 Simulazione dell'irraggiamento

Il fantoccio è stato posizionato all'interno della geometria della sala di trattamento, a ridosso della bocca del fascio, con la zona target posta il più vicina possibile al fascio neutronico, come mostrato in figura 4.4. La figura rappresenta la visualizzazione della geometria della simulazione con MCNP6. Per il calcolo della dose al tumore e ai tessuti sani è stata utilizzata una griglia (*mesh*) composta da cubi di 1 cm per lato, sovrapposta alla geometria della stanza di irraggiamento e anch'essa visibile nella figura. La simulazione restituisce il risultato dei tally per ogni elemento della griglia.

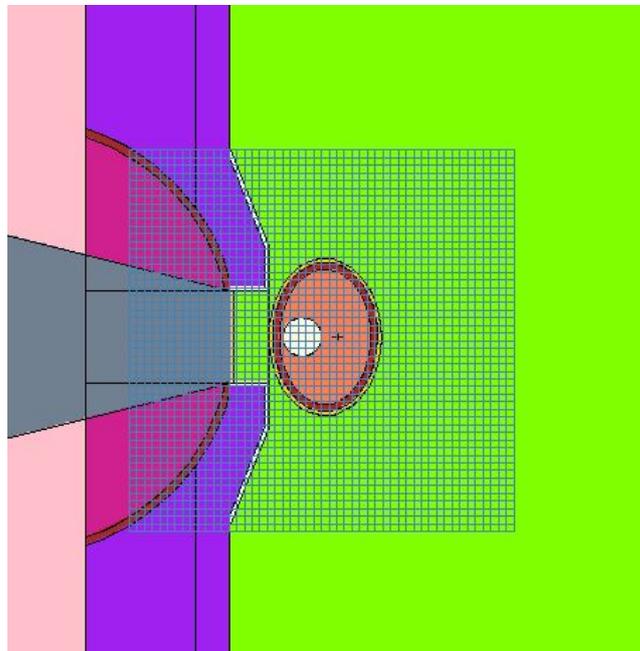


Figura 4.4: Posizionamento di Snyder all'interno della sala di trattamento. Sovrapposta alla geometria è presente la mesh utilizzata per il calcolo dei tally.

Nella mesh sono stati richiesti quattro tally di flusso, tre per i neutroni e uno per i fotoni, che accoppiati agli opportuni fattori di kerma hanno dato come risultati il dose rate per le quattro componenti: dose dovuta alla reazione sul boro (per unità di parte-per-milione di boro-10), dose di neutroni termici, dose di neutroni fast, dose di gamma.

Sono stati calcolati gli stessi tally sia nella simulazione in MCNP che nella simulazione in PHITS. La simulazione in MCNP è stata più efficiente perchè è stata applicata la riduzione di varianza. Questa tecnica permette di migliorare l'efficienza della simulazione, effettuando una simulazione Monte Carlo detta *non analoga*. Nei volumi della geometria più rilevanti per il risultato che si vuole ottenere, si aumenta artificialmente il campionamento dello spazio delle fasi. Il risultato del tally viene poi normalizzato in modo che l'alterazione artificiale delle probabilità di campionamento non introducano un errore nel risultato (*bias*). Ad ogni particella non analoga viene associato un peso che rappresenta il numero di particelle reali che sarebbero presenti nella situazione analoga. Il peso cala se il campionamento è più frequente (nelle zone a importanza maggiore) e aumenta se la zona è campionata di meno (importanza minore). In pratica, nelle zone a maggiore importanza si genera una proliferazione di particelle non analoghe a basso peso, mentre nelle zone a bassa importanza si trasportano meno particelle a peso più alto. Il risultato del tally è la media pesata dei contributi di ciascuna particella. Riassumendo, la riduzione di varianza aumenta la statistica nelle regioni di calcolo dei tally, riducendola nelle regioni di scarso interesse [62]. Nel fantoccio simulato in questo lavoro, l'importanza dei neutroni e dei fotoni trasportati è stata posta pari a 10 e nell'aria della stanza pari a 5, mentre nel resto dei materiali era pari a 1.

In PHITS non è possibile attribuire diverse importanze ai diversi volumi, quindi, per calcolare con una buona precisione il risultato dei tally, è stato necessario simulare più particelle: in PHITS  $10^{11}$ , in MCNP  $10^{10}$ .

Per calcolare la dose in tumori di volumi diversi, sono state costruite 25 maschere che simulano tumori con un raggio minimo pari a 1 mm e massimo pari 2.5 cm (con un salto di raggio di 1 mm tra uno e l'altro). Tutti i calcoli dosimetrici, basati sui parametri per il GBM ricavati dalle curve di sopravvivenza cellulare descritte nel Capitolo 2, sono stati eseguiti in maniera automatica grazie ad IT\_STARTS, con il modello photon isoeffective dose.

La concentrazione del boro per il calcolo dosimetrico nel cervello sano e nell'osso è stata assunta pari a 15 ppm, nel tessuto tumorale è stata assunta pari a 52.5 ppm, applicando il rapporto tra le concentrazioni di boro nel tumore e nella pelle pari a 3.5, come nel protocollo di Kawabata. Infine nella pelle si è assunta una concentrazione di 22.5 ppm come detto sopra.

Seguendo le indicazioni di Kawabata et al., la dose è stata prescritta limitando la dose massima assorbita dalla pelle sana. Il valore limite è stato fissato a 8.5 Gy-Eq di dose massima alla pelle. Per la limitazione, non è stato possibile usare il modello isoeffective, perchè attualmente non esiste ancora, e perchè i dati riportati nel paper citato non sono sufficienti a trasformare il valore di dose da unità Gy-Eq in unità Gy-isoeffettivi. Abbiamo scelto quindi di calcolare la dose alla pelle nel punto di massima dose assorbita, il valore della dose pesata con i fattori RBE e CBE usati dai colleghi giapponesi. La scelta di limitare la dose allo stesso valore di dose pesata con RBE fissi comporta il

rischio che l'effetto biologico provocato dalla stessa dose non sia uguale a causa della diversa composizione del campo misto di radiazione per due diversi fasci. Tuttavia, i due fasci sono entrambi epitermici, e in prima approssimazione (e in mancanza di altri dati per poter procedere con una prescrizione della dose più accurata) possiamo assumere che questa limitazione sia adeguata anche per il fascio impiegato in queste simulazioni. La limitazione sulla pelle ha permesso di calcolare il tempo di irraggiamento che si usa per calcolare la dose assorbita nelle ROI.

### 4.3 Risultati

Per il tumore di volume medio, il tempo di irraggiamento calcolato, con il criterio sopra descritto, è 17.2 minuti per la simulazione in MCNP e 18.3 minuti per la simulazione in PHITS. Le analisi descritte in seguito mostrano che la differenza di tempo di irraggiamento non comporta una differenza sostanziale nella dosimetria nel tumore e nel cervello sano.

La figura 4.5 mostra la distribuzione delle curve di isodose sovrapposte alla geometria del paziente.

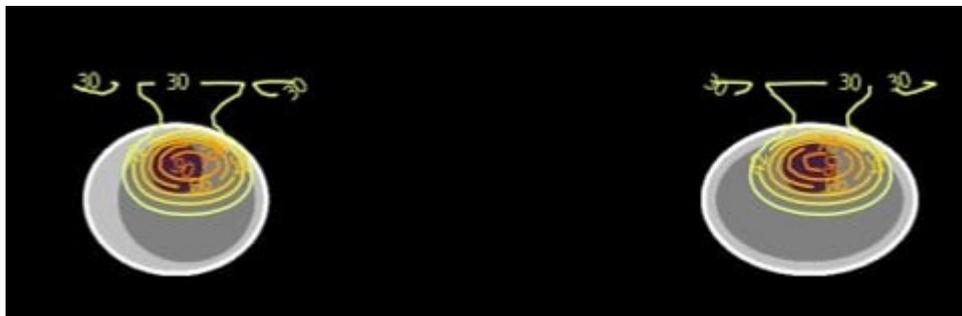


Figura 4.5: Curve di isodose sovrapposte alla geometria del fantoccio Snyder

Per descrivere la distribuzione della dose erogata all'interno del volume di interesse del paziente abbiamo costruito i DVH. La figure 4.6 e 4.7 riportano i DVH ottenuti, con la simulazione in MCNP e in PHITS, per i tumori di raggi pari 0.5 cm, 1 cm, 1.5 cm 2 cm e 2.5 cm. Nel DVH sono state riportate sia la dose nel tumore, per tutte le dimensioni dei GTV specificate, che quella assorbita dal cervello sano, l'organo a rischio più rilevante. La dose isoeffettiva nel cervello sano è stata calcolata usando il modello photon isoeffective dose semplificato pubblicato in [63]. Questo modello si basa sui dati radiobiologici ottenuti in vivo da Coderre e Morris [16].

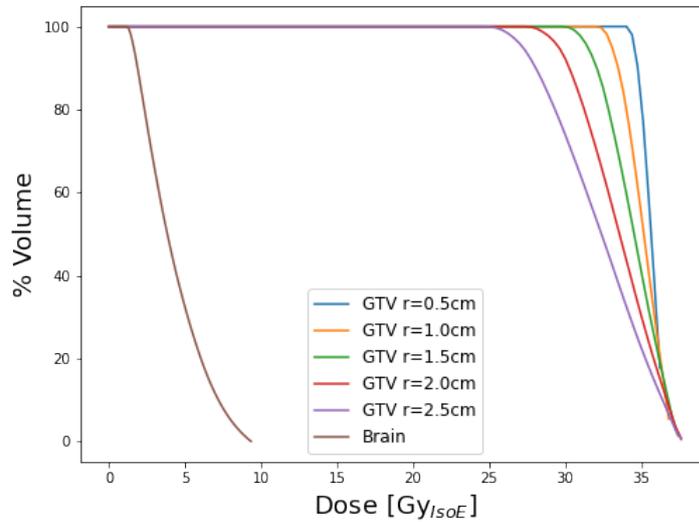


Figura 4.6: DVH per i GBM con di raggio 0.5 cm, 1 cm, 1.5 cm 2 cm e 2.5 cm, calcolati con il modello photon isoeffective dose con parametri ricavati dalle curve di sopravvivenza della linea U87. Simulazione in MCNP.

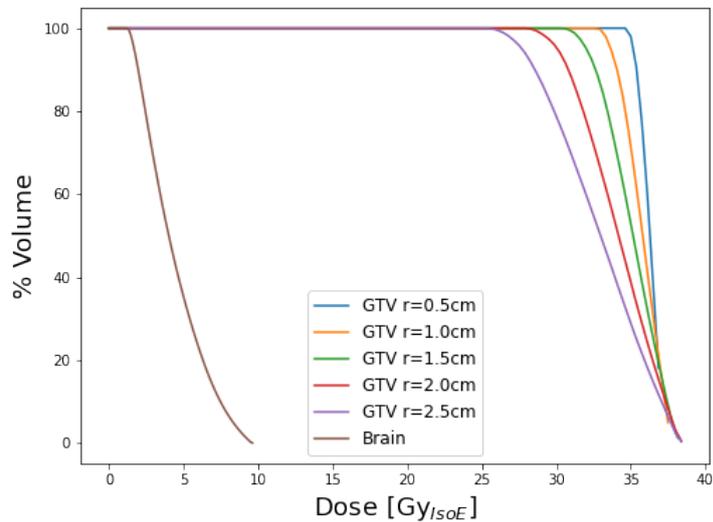


Figura 4.7: DVH per i GBM con di raggio 0.5 cm, 1 cm, 1.5 cm 2 cm e 2.5 cm, calcolati con il modello photon isoeffective dose con parametri ricavati dalle curve di sopravvivenza della linea U87. Simulazione in PHITS.

Nella figura 4.8 vengono confrontati i DVH del cervello e del tumore, ottenuti, per il tumore di volume medio, con le simulazioni in MCNP e in PHITS.

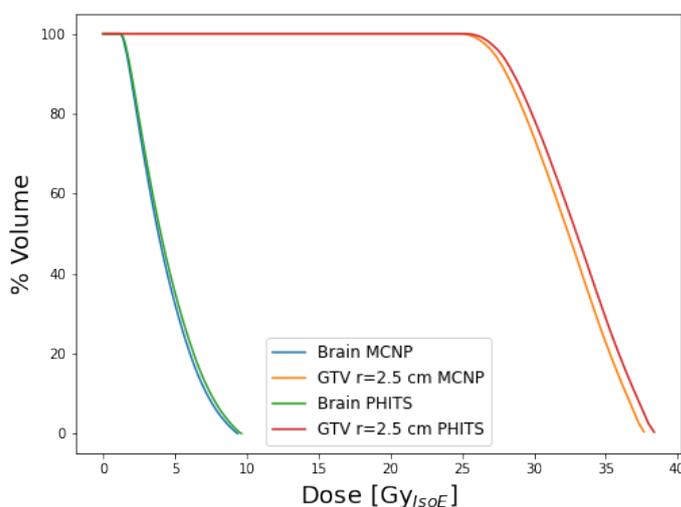


Figura 4.8: Confronto tra i DVH, del cervello e del tumore, per il GTV di raggio di raggio 2.5 cm, ottenuti con MCNP e con PHITS.

Si può notare come ci sia una ottima compatibilità tra i DVH ottenuti con la simulazione in PHITS e quella in MCNP. La differenza che si può apprezzare fra la curva arancione e rossa è ampiamente assorbita dall'incertezza sulla concentrazione del boro nel paziente, che in questo lavoro è stata assunta pari a valori nominali tipici della BNCT, ma che in un trattamento reale è misurata nel sangue [61] o attraverso una PET preliminare con BPA marcata con fluoro-18 [64]. Questo conferma che i due codici sono equivalenti nella determinazione della dosimetria in paziente ed entrambi possono essere utilizzati a seconda delle necessità di calcolo in ciascuna situazione. Osservando i DVH dei GTV si nota come all'aumentare del volume del tumore diminuisce la percentuale di volume target che riceve la dose massima. Questo è dovuto all'assorbimento dei neutroni termici da parte del boro negli strati più vicini al fascio e a una conseguente riduzione del fascio termico nella zona centrale del tumore; questo fenomeno risulta essere tanto più evidente quanto più aumenta il raggio del tumore, che riceve via via una dose sempre meno uniforme.

Sono inoltre stati realizzati i grafici mostrati nelle figure 4.9 e 4.10, per la simulazione in MCNP e per quella in PHITS, che mostrano l'andamento della dose massima, media e minima al GTV, e della dose media al cervello all'aumentare del raggio tumorale.

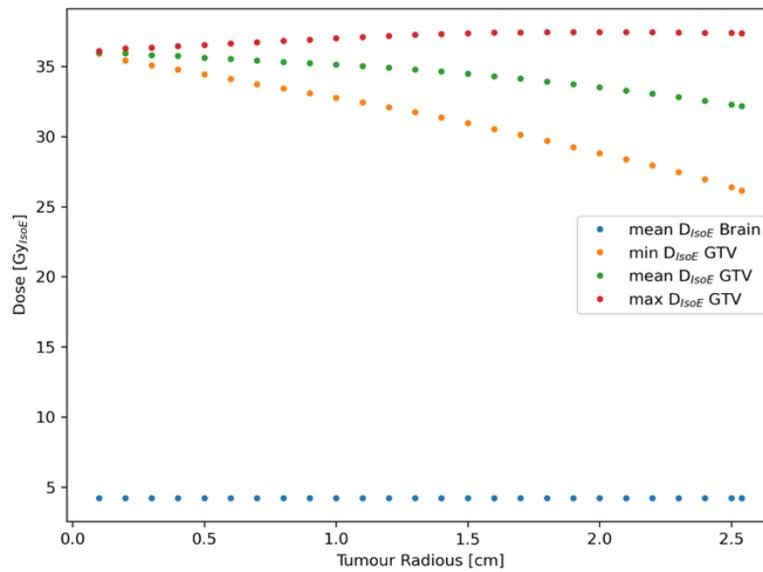


Figura 4.9: Andamento della dose media, massima e minima al GTV e dose media al cervello all'aumentare del raggio del GTV. Simulazione in MCNP

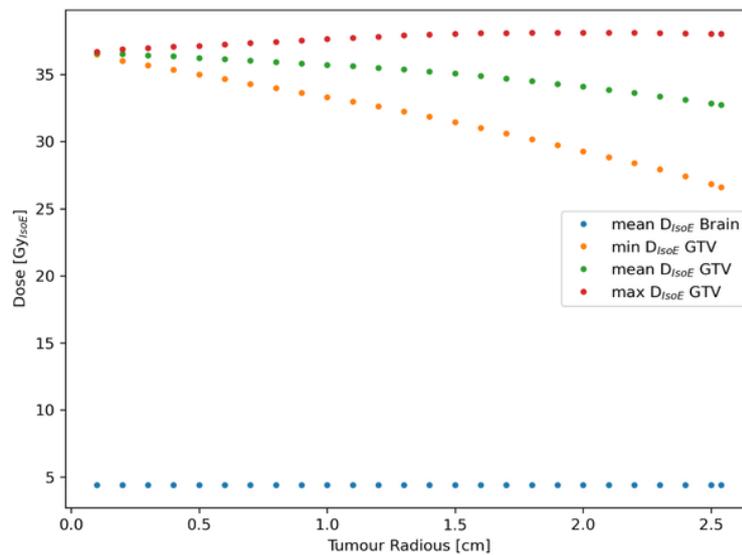


Figura 4.10: Andamento della dose media, massima e minima al GTV, e della dose media al cervello all'aumentare del raggio del GTV. Simulazione in PHITS

Anche in questo caso esiste una buona compatibilità tra le due simulazioni. All'aumentare del raggio del GTV la dose massima al tumore aumenta, perchè la sua parte esterna si trova sempre più vicina al fascio neutronico (il centro del tumore è rimasto invariato per le varie dimensioni delle maschere), mentre la dose minima e di conseguenza la dose media al tumore diminuiscono visibilmente a causa dell'assorbimento dei neutroni termici nei primi strati del volume tumorale. Per quanto riguarda la dose media al cervello rimane costante all'aumentare del raggio del GTV perchè determinata dal tempo di irraggiamento, fissato dalla prescrizione. Si nota come il differenziale di dose assorbita da cervello sano e da tumore si mantenga significativo per tutti i volumi tumorali, anche considerando il valore di dose minima somministrata al tumore. La dose minima al tumore è la figura di merito più importante e il valore che influenza maggiormente la probabilità di controllo tumorale.

## 4.4 Conclusioni

In questo capitolo sono riportate le fasi di costruzione del TP, eseguito con IT\_STARTS nel caso di un fantoccio Snyder in cui è stata simulata la presenza di un GBM. Le dimensioni e il posizionamento del tumore scelti si ispirano ai pazienti trattati in Giappone da Kawabata et al. Sono stati riportati i DVH e i grafici in cui è mostrato l'andamento dei valori di dose minima, massima e media al tumore e della dose al cervello, per le varie dimensioni dei GTV che sono stati analizzati. Si deduce che in un tumore di piccole dimensioni tutto il GTV riceve la dose massima, e la dose diventa via via meno uniforme all'aumentare del raggio tumorale.

È importante notare che non è possibile valutare l'efficacia di questi piani di trattamento da un punto di vista di un risultato clinico. Questo non era lo scopo della simulazione, essendo questo studio una fase di preparazione e di test di strumenti computazionali per affrontare la dosimetria nel paziente in un secondo momento. Per rispondere a questa necessità sarebbe necessario 1) utilizzare un modello di TCP in funzione della dose (isoeffettiva a tumore) oppure 2) avere maggiori informazioni sulla dosimetria dei pazienti trattati. Tuttavia è possibile affermare che i DVH presentati dimostrano che con una sola sessione di irraggiamento dell'ordine dei 20 minuti e in una sessione unica, in tumori rappresentativi di casi reali trattati con BNCT, valori di concentrazione del boro tipici di trattamento con BPA e un fascio neutronico ottimizzato per i tumori profondi, la dose minima è significativamente più alta del massimo della dose assorbita dal cervello sano, dimostrando la selettività del trattamento.

## Capitolo 5

# Conclusioni e Sviluppi futuri

Il lavoro presentato riguarda la simulazione della distribuzione della dose di radiazione somministrata a un paziente in seguito a BNCT, utilizzando un fascio di neutroni ottimizzato per trattare tumori profondi. Abbiamo preso in considerazione un caso clinico di interesse per la BNCT: il Glioblastoma Multiforme, un tumore che attualmente è considerato orfano, e per il quale questa terapia potrebbe rappresentare un'opzione efficace. Attualmente, i pazienti affetti da GBM recidivo, sono reclutati in trials clinici di BNCT in facility basate su acceleratori in Giappone. Il fatto che ci siano trials clinici attivi in centri di BNCT appositamente creati utilizzando la tecnologia degli acceleratori costituisce l'innovazione più importante in questo campo da diversi decenni a questa parte, e apre la possibilità per molti altri ospedali nel mondo di implementare la BNCT per i pazienti. I primi dati pubblicati riguardo al risultato clinico di un primo gruppo di pazienti giapponesi [44] sono stati usati come guida e ispirazione per la simulazione di un trattamento BNCT per glioblastoma, usando l'acceleratore di INFN e il fascio progettato a Pavia.

La tesi descrive lo sviluppo di strumenti computazionali per rendere più efficiente e preciso il calcolo del treatment planning in paziente, utilizzando un software sviluppato a Pavia per questo scopo, arricchendolo con dati e ottimizzandone alcune parti.

Il lavoro svolto ha permesso di simulare un trattamento su paziente, approssimato con un fantoccio geometrico, affetto da Glioblastoma Multiforme e sottoposto a BNCT. La dimensione e la posizione del tumore, la configurazione di irraggiamento, la prescrizione della dose sono stati determinati in base all'esperienza clinica giapponese. La dosimetria è stata calcolata con il software IT\_STARTS, il cui *dose engine* è basato sul modello *photon isoeffective dose*. Questo modello rappresenta un'alternativa al modello standard per il calcolo della dose assorbita dal paziente in unità fotone-equivalente, necessario per fare previsioni sull'effetto clinico del trattamento basandosi sull'esperienza della radioterapia con fotoni. Per calcolare la dose assorbita sia dal tumore che dal tessuto sano con il modello *photon isoeffective dose* si devono conoscere i parametri che definiscono le curve di sopravvivenza cellulare. È necessario cioè fornire al modello le informazioni sulla relazione dose-effetto per il tumore in questione. Tali informazioni non erano disponibili in letteratura, e quindi a Pavia sono stati condotti esperimenti per ricavare le curve di sopravvivenza di una linea cellulare di GBM in funzione della dose. Gli esperimenti e le

curve sono descritti in [49]. I dati disponibili all'inizio di questo lavoro comprendevano curve di sopravvivenza per la linea U87 in funzione della dose assorbita per irraggiamento con neutroni, con neutroni in presenza di boro (BNCT) e con raggi X. Tuttavia, era necessario verificare che questa radiazione fosse adeguata come riferimento per la dose fotone-equivalente. Il riferimento corretto sarebbe un fascio tipico di radioterapia convenzionale a fotoni, in mancanza del quale si può usare una sorgente di cobalto-60, i cui fotoni di decadimento hanno una energia più alta, e più simile a quella dei fotoni di trattamento e a quelli presenti nel campo misto della BNCT. Durante il lavoro di questa tesi, è stato fatto un nuovo esperimento in cui si sono irraggiate le cellule U87 in una facility costituita da barre di cobalto-60 posizionate sulla parete cilindrica di un pozzetto. Per verificare che l'irraggiamento sia avvenuto in condizioni di equilibrio elettronico e che le dosi nominali ottenuti da calibrazione della facility fossero corrette, è stato simulato con MCNP6 l'intero set-up. È stato provato che, per le condizioni sperimentali adottate, la condizione di equilibrio elettronico era verificata. L'output di questa parte del lavoro è anche la simulazione della facility di irraggiamento gamma che può essere usata per lavori futuri.

Le curve di sopravvivenza sono state fittate con una versione del modello lineare-quadratico che tiene conto della riparazione cellulare e della sinergia tra diversi tipi di radiazioni. I parametri del fit per la radiazione di riferimento (gamma del cobalto-60), per i neutroni e per la dose da boro sono stati usati per il calcolo della dose isoeffettiva per il GBM.

La curva di sopravvivenza delle U87 ottenuta tramite irraggiamento con i fotoni del cobalto è stata confrontata con la curva ottenuta con irraggiamento con raggi X. I parametri calcolati per le due curve sono risultati essere incompatibili, provando l'effettiva necessità dei dati ottenuti a seguito dell'irraggiamento con fotoni emessi da cobalto. Questo risultato dimostra che la dose isoeffettiva calcolata nel paziente e usata per fare previsioni sull'efficiacia terapeutica per il tumore e sugli effetti al tessuto sano, è una grandezza molto sensibile, che dipende criticamente da come si producono i dati radiobiologici.

Le curve sono anche servite per calcolare i valori di RBE per la componente di dose di neutroni e CBE per la dose dovuta alla cattura dei neutroni termici nel boro. In questo modo è stato possibile confrontare, in funzione della dose assorbita, i valori di dose isoeffettiva ricavati con la procedura standard e con il *photon isoeffective dose model*, dimostrando che il calcolo di dose assorbita nel trattamento BNCT in unità fotone-equivalente basato su valori di RBE e CBE fissi porta a una sovrastima della isodose assorbita.

Una volta ottenuto lo strumento per calcolare la dose, ci si è concentrati sull'ottimizzazione della simulazione della sorgente neutronica. Si è infatti osservato che l'utilizzo della descrizione completa della sorgente comporta tempi di calcolo molto elevati, e quindi non adatti alla valutazione di un piano di trattamento. È infatti possibile che il calcolo vada ripetuto più volte per trovare la posizione di irraggiamento del paziente più favorevole, soprattutto nel caso di tumori estesi. È stata quindi implementata la sorgente *traccia per traccia* che ha permesso di ridurre notevolmente i tempi delle simulazioni. La sorgente, prima di essere utilizzata per il piano di trattamento, è stata validata. Si è verificato che lo spettro energetico e la distribuzione radiale del flusso ottenuti con la sorgente traccia per

traccia fossero compatibili con quelli ottenuti in una simulazione in cui veniva impiegata la distribuzione completa della sorgente. Per rendere più flessibile il TPS e per allargare le potenzialità del codice, la sorgente è stata costruita e validata con successo per due codici di Monte Carlo: MCNP6 e PHITS. Il fatto che le due simulazioni siano compatibili permette di utilizzare uno o l'altro codice a seconda del tipo di risultato che si intende ottenere, scegliendo di volta in volta il codice più vantaggioso.

L'ultima fase del lavoro ha riguardato la simulazione dell'irraggiamento del fantoccio geometrico, svolta con i due codici di trasporto. Tramite IT\_STARTS sono state create delle maschere di varie dimensioni per la zona tumorale, in modo da studiare la distribuzione di dose su un ampio range di volumi tumorali. Imponendo lo stesso limite di dose alla pelle adottato nel trial di Kawabata et al., in modo da essere sicuri di preservare i tessuti sani, si è trovato un tempo di irraggiamento massimo del paziente pari a 17.2 minuti con la simulazione in MCNP e 18.3 minuti con la simulazione in PHITS. Grazie ai DVH ottenuti è stato osservato che per piccoli volumi tumorali tutto il GTV riceve le dosi massime e all'aumentare del suo volume la dose è via via sempre meno omogenea. In assenza di precise informazioni sulla dosimetria dei pazienti descritti nell'articolo citato, risulta impossibile determinare l'efficacia del trattamento simulato per semplice confronto tra le dosi calcolate in questo studio e gli effetti clinici osservati nei pazienti giapponesi. Tuttavia si può però osservare che per tutti i GTV la dose minima al tumore è sempre maggiore della dose massima al cervello sano, a conferma della selettività del trattamento.

Questo lavoro ha fornito degli strumenti computazionali e una simulazione di piano di trattamento semplificato con un TPS creato appositamente per la BNCT. Il passo successivo consiste nel raffinare la simulazione utilizzando veri casi clinici. Si intende infatti confrontare la dosimetria ottenuta con la sorgente da noi simulata e la dosimetria di un fascio che è stato realmente utilizzato per il trattamento di pazienti affetti da GBM, di cui si conoscono i risultati clinici. Per poter procedere con questo sviluppo è necessario ottenere le immagini mediche, le ROI, il posizionamento rispetto al fascio, le concentrazioni di boro, la dosimetria e il *follow up* di un certo numero di pazienti affetti da GBM che hanno ricevuto trattamento BNCT. Il gruppo di ricerca in cui si è svolto questo lavoro ha recentemente concordato lo scambio di queste informazioni con un gruppo di BNCT clinica che opera a Taiwan. Grazie a queste ulteriori informazioni, ai dati radiobiologici prodotti in questa tesi e alla sorgente neutronica traccia per traccia da noi generata e validata, sarà possibile realizzare Treatment Planning, basato sul modello *photon isoeffective dose*, per pazienti reali affetti da Glioblastoma Multifforme. La dosimetria su un numero significativo di casi clinici permetterà di valutare l'efficacia del fascio di neutroni ottenuto con l'acceleratore RFQ e il target di berillio, dal punto di vista del risultato clinico atteso in pazienti con gravi patologie.

# Bibliografia

- [1] I. Postuma, «Clinical application of accelerator-based Boron Neutron Capture Therapy: optimization of procedures, tailoring of a neutron beam and evaluation of its dosimetric performance.,» tesi di dott., gen. 2016.
- [2] C. Magni, «Experimental and computational studies for an Accelerator-Based Boron Neutron Capture Therapy clinical facility: a multidisciplinary approach.,» tesi di dott., 2017.
- [3] I. Postuma, S. González, M. S. Herrera et al., «A novel approach to design and evaluate BNCT neutron beams combining physical, radiobiological, and dosimetric figures of merit,» *Biology*, vol. 10, n. 3, p. 174, 2021.
- [4] S. J. González e G. A. S. Cruz, «The photon-isoeffective dose in boron neutron capture therapy,» *Radiation research*, vol. 178, n. 6, pp. 609–621, 2012.
- [5] K. Nedunchezian, N. Aswath, M. Thiruppathy e S. Thirugnanamurthy, «Boron neutron capture therapy-a literature review,» *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, vol. 10, n. 12, ZE01, 2016.
- [6] R. F. Barth, Z. Zhang e T. Liu, «A realistic appraisal of boron neutron capture therapy as a cancer treatment modality,» *Cancer Communications*, vol. 38, n. 1, pp. 1–7, 2018.
- [7] I. V. Korolkov, A. V. Zibert, L. I. Lissovskaya et al., «Boron and Gadolinium Loaded Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Nanocarriers for Potential Application in Neutron Capture Therapy,» *International journal of molecular sciences*, vol. 22, n. 16, p. 8687, 2021.
- [8] S. Rossi, «The national centre for oncological hadrontherapy (CNAO): status and perspectives,» *Physica Medica*, vol. 31, n. 4, pp. 333–351, 2015.
- [9] T. D. Malouff, D. S. Seneviratne, D. K. Ebner et al., «Boron neutron capture therapy: A review of clinical applications,» *Frontiers in oncology*, vol. 11, p. 601 820, 2021.
- [10] A. J. Kreiner, J. Bergueiro, D. Cartelli et al., «Present status of accelerator-based BNCT,» *Reports of Practical Oncology & Radiotherapy*, vol. 21, n. 2, pp. 95–101, 2016.
- [11] J. A. Coderre, J. C. Turcotte, K. J. Riley, P. J. Binns, O. K. Harling e W. Kiger III, «Boron neutron capture therapy: cellular targeting of high linear energy transfer radiation,» *Technology in cancer research & treatment*, vol. 2, n. 5, pp. 355–375, 2003.

- 
- [12] R. F. Barth, W. Yang, J. H. Rotaru et al., «Boron neutron capture therapy of brain tumors: enhanced survival following intracarotid injection of either sodium borocaptate or boronophenylalanine with or without blood-brain barrier disruption,» *Cancer Research*, vol. 57, n. 6, pp. 1129–1136, 1997.
- [13] R. L. Gutman, G. Peacock e D. R. Lu, «Targeted drug delivery for brain cancer treatment,» *Journal of Controlled Release*, vol. 65, n. 1-2, pp. 31–41, 2000.
- [14] A. Wittig, W. Sauerwein e J. Coderre, «Mechanisms of Transport of p-Boronophenylalanine through the Cell Membrane In Vitro,» *Radiation Research*, vol. 153, pp. 173–80, mar. 2000.
- [15] P. Wongthai, K. Hagiwara, Y. Miyoshi et al., «Boronophenylalanine, a boron delivery agent for boron neutron capture therapy, is transported by ATBO+, LAT1 and LAT2,» *Cancer Science*, vol. 106, n. 3, pp. 279–286, 2015.
- [16] J. A. Coderre e G. M. Morris, «The radiation biology of boron neutron capture therapy,» *Radiation research*, vol. 151, n. 1, pp. 1–18, 1999.
- [17] S. González, E. C. C. Pozzi, A. M. Hughes et al., «Photon iso-effective dose for cancer treatment with mixed field radiation based on dose–response assessment from human and an animal model: clinical application to boron neutron capture therapy for head and neck cancer,» *Physics in Medicine & Biology*, vol. 62, n. 20, p. 7938, 2017.
- [18] L. Strigari, P. Pedicini, M. D’Andrea et al., «A new model for predicting acute mucosal toxicity in head-and-neck cancer patients undergoing radiotherapy with altered schedules,» *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, vol. 83, n. 5, e697–e702, 2012.
- [19] G. F. Perotti Bernardini, S. Bortolussi, H. Koivunoro et al., «Comparison of Photon Isoeffective Dose Models Based on In Vitro and In Vivo Radiobiological Experiments for Head and Neck Cancer Treated with BNCT,» *Radiation Research*, vol. 198, n. 2, pp. 134–144, 2022.
- [20] W. Parker e H. Patrocínio, «Clinical treatment planning in external photon beam radiotherapy,» *Radiation oncology physics: A handbook for teachers and students*. Vienna: IAEA, vol. 219, 2005.
- [21] D. Jones, *ICRU report 50—prescribing, recording and reporting photon beam therapy*, 1994.
- [22] A. Wambersie, «ICRU report 62, prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU Report 50),» *Icru News*, 1999.
- [23] P. Mayles, A. Nahum e J.-C. Rosenwald, *Handbook of radiotherapy physics: theory and practice*. CRC Press, 2007.
- [24] W. A. Sauerwein, A. Wittig, R. Moss e Y. Nakagawa, *Neutron capture therapy: principles and applications*. Springer Science & Business Media, 2012.
- [25] X. M. C. Team et al., «MCNP A General Monte Carlo N-Particle Transport Code Version 5 Volume I: Overview and Theory,» *Los Alamos National Laboratory, Los Alamos, NM, LA-UR-03-1987*, 2003.

- [26] T. Sato, Y. Iwamoto, S. Hashimoto et al., «Features of particle and heavy ion transport code system (PHITS) version 3.02,» *Journal of Nuclear Science and Technology*, vol. 55, n. 6, pp. 684–690, 2018.
- [27] R. Farias e S. González, «MultiCell model as an optimized strategy for BNCT treatment planning,» in *Abstracts book of the 15th International Congress on Neutron Capture Therapy, Tsukuba, Japan*, 2012.
- [28] L. Provenzano, «Investigación y desarrollo en BNCT para el tratamiento de nuevas patologías,» tesi di laurea mag., Universidad Nacional San Martín, Buenos Aires, Argentina, 2020.
- [29] D. Nigg, C. Wemple, D. Wessol et al., «SERA—An advanced treatment planning system for neutron therapy and BNCT,» *Transactions of the American Nuclear Society*, vol. 80, n. CONF-990605-, 1999.
- [30] J. Goorley, W. Kiger Iii e R. Zamenhof, «Reference dosimetry calculations for neutron capture therapy with comparison of analytical and voxel models,» *Medical Physics*, vol. 29, n. 2, pp. 145–156, 2002.
- [31] F. H. Attix, *Introduction to radiological physics and radiation dosimetry*. John Wiley & Sons, 2008.
- [32] R. F. Laitano, *Fondamenti di dosimetria delle radiazioni ionizzanti*. ENEA, 2011.
- [33] AA.VV., «Methods and models of dose calculation,» *IAEA TecDoc on BNCT, under publication*,
- [34] V. Mitin, V. Kulakov, V. Khokhlov et al., «Comparison of BNCT and GdNCT efficacy in treatment of canine cancer,» *Applied Radiation and Isotopes*, vol. 67, n. 7-8, S299–S301, 2009.
- [35] R. O. Farias, S. Bortolussi, P. R. Menéndez e S. J. González, «Exploring boron neutron capture therapy for non-small cell lung cancer,» *Physica Medica*, vol. 30, n. 8, pp. 888–897, 2014.
- [36] L. Kankaanranta, T. Seppälä, H. Koivunoro et al., «Boron neutron capture therapy in the treatment of locally recurred head-and-neck cancer: final analysis of a phase I/II trial,» *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, vol. 82, n. 1, e67–e75, 2012.
- [37] M. Chadha, J. Capala, J. A. Coderre et al., «Boron neutron-capture therapy (BNCT) for glioblastoma multiforme (GBM) using the epithermal neutron beam at the Brookhaven National Laboratory,» *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, vol. 40, n. 4, pp. 829–834, 1998.
- [38] S.-I. Miyatake, S. Kawabata, R. Hiramatsu, T. Kuroiwa, M. Suzuki e K. Ono, «Boron neutron capture therapy of malignant gliomas,» *Intracranial Gliomas Part III-Innovative Treatment Modalities*, vol. 32, pp. 48–56, 2018.
- [39] S. Kawabata, S.-I. Miyatake, T. Kuroiwa et al., «Boron neutron capture therapy for newly diagnosed glioblastoma,» *Journal of radiation research*, vol. 50, n. 1, pp. 51–60, 2009.

- 
- [40] T. Kageji, Y. Mizobuchi, S. Nagahiro, Y. Nakagawa e H. Kumada, «Clinical results of boron neutron capture therapy (BNCT) for glioblastoma,» *Applied Radiation and Isotopes*, vol. 69, n. 12, pp. 1823–1825, 2011.
- [41] H. Hatanaka e Y. Nakagawa, «Clinical results of long-surviving brain tumor patients who underwent boron neutron capture therapy,» *International Journal of Radiation Oncology\* Biology\* Physics*, vol. 28, n. 5, pp. 1061–1066, 1994.
- [42] T. Yamamoto, K. Nakai e A. Matsumura, «Boron neutron capture therapy for glioblastoma,» *Cancer letters*, vol. 262, n. 2, pp. 143–152, 2008.
- [43] T. Yamamoto, K. Nakai, T. Nariai et al., «The status of Tsukuba BNCT trial: BPA-based boron neutron capture therapy combined with X-ray irradiation,» *Applied Radiation and Isotopes*, vol. 69, n. 12, pp. 1817–1818, 2011.
- [44] S. Kawabata, M. Suzuki, K. Hirose et al., «Accelerator-based BNCT for patients with recurrent glioblastoma: a multicenter phase II study,» *Neuro-oncology advances*, vol. 3, n. 1, vdab067, 2021.
- [45] M. Allen, M. Bjerke, H. Edlund, S. Nelander e B. Westermark, «Origin of the U87MG glioma cell line: Good news and bad news,» *Science translational medicine*, vol. 8, n. 354, 354re3–354re3, 2016.
- [46] A. Yilmazer, «Evaluation of cancer stemness in breast cancer and glioblastoma spheroids in vitro,» *3 Biotech*, vol. 8, n. 9, pp. 1–11, 2018.
- [47] B. Marcaccio, «From radiobiological experiments to treatment planning in patients: a BNCT dosimetry study,» 2020/2021, Supervisor Silva Bortolussi, Co-supervisor Sara González, Ian Postuma.
- [48] A. M. D. Viegas, I. Postuma, S. Bortolussi et al., «Detailed dosimetry calculation for in-vitro experiments and its impact on clinical BNCT,» *Physica Medica*, vol. 89, pp. 282–292, 2021.
- [49] M. Crepaldi, «Studio radiobiologico in-vitro sull’efficacia della Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) per il glioblastoma multiforme: misura della sopravvivenza cellulare in funzione della dose,» 2020/2021, Supervisor Marco Peviani, Co-supervisor Silva Bortolussi, Cinzia Ferrari.
- [50] L. Cansolino, A. Clerici, C. Zonta et al., «Comparative study of the radiobiological effects induced on adherent vs suspended cells by BNCT, neutrons and gamma rays treatments,» *Applied Radiation and Isotopes*, vol. 106, pp. 226–232, 2015.
- [51] C. Guidi, «Irradiation of reconstructed human skin cultivated in-vitro: computational dosimetry and preliminary radiobiological evaluations for BNCT studies,» 2018/2019, Supervisor Silva Bortolussi, Co-supervisor Ian Postuma.
- [52] S. Bortolussi, N. Protti, M. Ferrari et al., «Neutron flux and gamma dose measurement in the BNCT irradiation facility at the TRIGA reactor of the University of Pavia,» *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, vol. 414, pp. 113–120, 2018.

- [53] C. Ferrari, C. Zonta, L. Cansolino et al., «Selective uptake of p-boronophenylalanine by osteosarcoma cells for boron neutron capture therapy,» *Applied Radiation and Isotopes*, vol. 67, n. 7-8, S341–S344, 2009.
- [54] I. Postuma, S. Bortolussi, N. Protti et al., «An improved neutron autoradiography set-up for B concentration measurements in biological samples,» *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy*, vol. 21, n. 2, pp. 123–128, 2016.
- [55] G. Van Rossum e F. L. Drake Jr, *Python tutorial*. Centrum voor Wiskunde en Informatica Amsterdam, The Netherlands, 1995, vol. 620.
- [56] P. T. Boggs e J. E. Rogers, «Orthogonal distance regression,» *Contemporary Mathematics*, vol. 112, pp. 183–194, 1990.
- [57] C. Magni, M. Ferrarini, I. Postuma et al., «Neutron activation and dosimetry studies for a clinical facility of Boron Neutron Capture Therapy,» *Il nuovo cimento C*, vol. 44, n. 4-5, pp. 1–4, 2021.
- [58] C. Magni, I. Postuma, M. Ferrarini et al., «Design of a BNCT irradiation room based on proton accelerator and beryllium target,» *Applied Radiation and Isotopes*, vol. 165, p. 109314, 2020.
- [59] S. Agosteo, P. Colautti, J. Esposito, A. Fazzi, M. Introini e A. Pola, «Characterization of the energy distribution of neutrons generated by 5 MeV protons on a thick beryllium target at different emission angles,» *Applied Radiation and Isotopes*, vol. 69, n. 12, pp. 1664–1667, 2011.
- [60] T. Kittelmann, E. Klinkby, E. B. Knudsen, P. Willendrup, X.-X. Cai e K. Kanaki, «Monte Carlo particle lists: MCPL,» *Computer Physics Communications*, vol. 218, pp. 17–42, 2017.
- [61] P. Menéndez, B. Roth, M. Pereira et al., «BNCT for skin melanoma in extremities: updated Argentine clinical results,» *Applied Radiation and Isotopes*, vol. 67, n. 7-8, S50–S53, 2009.
- [62] C. J. Werner, J. S. Bull, C. J. Solomon et al., «MCNP version 6.2 release notes,» Los Alamos National Lab.(LANL), Los Alamos, NM (United States), rapp. tecn., 2018.
- [63] M. Pedrosa-Rivera, J. Praena, I. Porrás, M. J. Ruiz-Magaña e C. Ruiz-Ruiz, «A simple approximation for the evaluation of the photon iso-effective dose in Boron Neutron Capture Therapy based on dose-independent weighting factors,» *Applied Radiation and Isotopes*, vol. 157, p. 109018, 2020.
- [64] K. Hanaoka, T. Watabe, S. Naka et al., «FBPA PET in boron neutron capture therapy for cancer: prediction of  $^{10}\text{B}$  concentration in the tumor and normal tissue in a rat xenograft model,» *EJNMMI Research*, vol. 4, n. 70, 2014.