

ALMA MATER STUDIORUM · UNIVERSITÀ DI
BOLOGNA

Scuola di Scienze
Dipartimento di Fisica e Astronomia
Corso di Laurea in Fisica

**UNA TERAPIA INNOVATIVA PER
LA LOTTA AI TUMORI: LA BORON
NEUTRON CAPTURE THERAPY**

Relatore:

Prof. Mauro Villa

Presentata da:

Alessia Pushi

Correlatore:

Dott. Matteo Franchini

Anno Accademico 2022/2023

Sommario

La Boron Neutron Capture Therapy è un'innovativa terapia adroterapica impiegata per il trattamento di malattie oncologiche. Sfruttando un processo a due fasi che prevede l'arricchimento del volume tumorale con nuclidi di ^{10}B e il successivo irraggiamento con un fascio ionizzante composto da neutroni, si innesca la reazione di cattura neutronica $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ che permette di ottenere ottimi risultati clinici. I danni biologici significativi rimarranno infatti confinati all'interno di una regione volumetrica ben precisa, risparmiando i tessuti sani circostanti e limitando quindi il rischio di effetti collaterali.

Questo lavoro di tesi vuole illustrare i principi fisici e chimici su cui si basa l'applicazione in campo biomedico-sanitario di radiazioni elettromagnetiche e particelle di varia natura, soffermandosi in particolar modo sulle più moderne terapie binarie. Verranno introdotte le principali conquiste ottenute dalla comunità scientifica, evidenziando alcune tematiche ancora aperte e i più recenti progetti di ricerca. È infatti possibile concludere che, come tutte le tipologie di adroterapia, la Boron Neutron Capture Therapy necessita ancora di essere approfondita e sperimentata. Potenziandone selettività ed efficacia, sarà più semplice giustificare l'investimento di ingenti somme di denaro in attrezzature adeguate e applicare questo trattamento in maniera più diffusa.

Indice

Introduzione	1
1 Patologie tumorali e terapie oncologiche	3
1.1 Patologie tumorali	3
1.2 Terapie oncologiche	5
1.2.1 Chemioterapia, immunoterapia e chirurgia	5
1.2.2 Radioterapia e adroterapia	6
2 Radiazioni ionizzanti nelle terapie oncologiche	11
2.1 Interazioni di radiazione e materia	11
2.1.1 Sezione d'urto	11
2.1.2 Interazioni tra radiazioni elettromagnetiche e materia . . .	13
2.1.3 Interazioni tra particelle cariche e materia	16
2.1.4 Interazioni nucleari	21
2.1.5 Applicazioni a radioterapia e adroterapia	23
2.2 Radiobiologia	25
2.2.1 Dosimetria	26
2.2.2 DNA e danni intracellulari	28
2.2.3 Curva di sopravvivenza cellulare	30
2.2.4 Fattori fisici, chimici e biologici	32

3	Terapie binarie	37
3.1	Boron Neutron Capture Therapy	37
3.1.1	Trasporto del boro	39
3.1.2	Reazione nucleare	41
3.2	Proton Boron Capture Therapy	42
3.2.1	Reazione nucleare	43
4	Stato attuale e prospettive future della BNCT	45
4.1	Applicazioni cliniche	45
4.2	Studi recenti e applicazioni future	48
4.2.1	Nuovi agenti di trasporto del boro	49
4.2.2	Sorgenti di neutroni	50
4.2.3	Teranostica per la BNCT	53
4.3	BNCT in Italia	53
4.3.1	Progetti di ricerca	54
	Conclusioni	55
	A Sezione d'urto differenziale	59
	Bibliografia	63
	Ringraziamenti	71

Introduzione

Questa tesi si colloca nell'ambito della fisica applicata in campo biomedico-sanitario. Verrà trattata una delle tematiche di maggior interesse in ambito medico ovvero la cura di patologie tumorali più o meno diffuse ed aggressive, spesso correlate ad un alto tasso di pericolosità e mortalità. Irraggiando il corpo di un paziente oncologico con radiazioni ionizzanti e fasci di particelle è infatti possibile danneggiare il materiale genetico cancerogeno e preservare allo stesso tempo i tessuti biologici sani, riducendo così sia l'entità della massa tumorale sia gli effetti indesiderati del trattamento. Negli ultimi anni si sono fatti importanti passi avanti e si è rivolta particolare attenzione alle innovative terapie binarie: sfruttando reazioni nucleari ben precise che avvengono in particolari condizioni fisiche e chimiche, l'efficienza terapeutica può essere notevolmente aumentata. Per questo motivo risulta oggi fondamentale conoscerne i principi e le applicazioni, così da comprenderne a pieno il funzionamento e poter in futuro lavorare al loro potenziamento in campo tecnologico e clinico.

Questa tesi è strutturata in quattro capitoli.

Nel Capitolo 1 si introduce il lettore alle principali tipologie di trattamento attualmente utilizzate in ambito oncologico. Ci si sofferma in particolar modo su radioterapia e adroterapia, riportandone una breve introduzione storica e alcuni dati relativi alla loro presenza in territorio nazionale.

Il Capitolo 2 riguarda nello specifico i principi alla base dell'applicazione delle

radiazioni ionizzanti nelle terapie oncologiche. Dopo aver illustrato i principali meccanismi di interazione con la materia, si spiegherà come fotoni, elettroni o particelle più pesanti come protoni, neutroni o ioni carichi possono rilasciare energia nel corpo del paziente e danneggiare il DNA tumorale. Saranno introdotte alcune importanti grandezze dosimetriche in grado di descrivere quantitativamente il processo, sottolineando come alcuni parametri fisici, chimici o biologici possano amplificarne l'effetto radiobiologico.

Il Capitolo 3 riguarderà invece le terapie binarie, nuove metodologie di trattamento rese altamente selettive grazie al maggior assorbimento del boro quando irraggiato con un fascio neutronico o protonico. Queste terapie prevedono una fase preliminare di arricchimento della regione bersaglio con un isotopo del boro: si localizzerà così con precisione la regione volumetrica in cui si innescherà la reazione nucleare di interesse, riducendo la probabilità di ionizzazione dei tessuti sani circostanti. In questa sezione saranno presentate la Boron Neutron Capture Therapy e la Proton Boron Capture Therapy.

La Boron Neutron Capture Therapy sarà poi presa ulteriormente in esame nel Capitolo 4, presentandone alcune possibili applicazioni cliniche e i risultati fino ad ora raggiunti. Per concludere si descriveranno i progetti di ricerca per un futuro potenziamento dell'efficacia terapeutica: nuovi agenti di trasporto del boro, sorgenti di neutroni e un adeguato sistema di diagnostica.

Capitolo 1

Patologie tumorali e terapie oncologiche

Il cancro è la seconda causa di morte più frequente in Italia: la più recente analisi ISTAT riconduce a forme tumorali 177.858 decessi, il 24% del totale [1]. Nel 2022 sono state effettuate 390.700 nuove diagnosi di tumore [2] e, rispetto ai numeri del 2020, è stato osservato un aumento dell' 1.4% per quanto riguarda la popolazione maschile e dello 0.7% per quella femminile. La crescita dell'incidenza tumorale è una preoccupante realtà a livello globale ed è per questo uno dei temi centrali per la ricerca scientifica, impegnata in particolar modo nello sviluppo di cure sempre più efficaci e con maggior probabilità di successo.

1.1 Patologie tumorali

Il termine cancro o neoplasia si riferisce ad una crescita anomala e incontrollata del numero di cellule in un tessuto. Come suggerito dalla parola stessa, un tumore (dal lat. tumor -oris, der. di tumere «esser gonfio» [3]) è costituito da una massa creata dalla divisione cellulare protratta nel tempo di una cellula contenente una mutazione genetica particolarmente adatta alla sopravvivenza tra le circostanti

cellule sane.

L'origine del meccanismo è quindi un errore o mutazione del DNA cellulare e le possibili cause, sebbene tuttora da analizzare e comprendere pienamente, sono riconducibili ad alcuni tipi di infezioni, familiarità ed ereditarietà del proprio patrimonio genetico o a fattori ambientali quali stile di vita, condizioni di salute e abuso di sostanze potenzialmente cancerogene. L'incidenza di patologie tumorali in aumento può essere quindi ricondotta ad abitudini sbagliate sempre più frequenti nella popolazione mondiale oltre che ad un innalzarsi dell'aspettativa di vita che rende più probabile il manifestarsi di una forma di cancro in età avanzata.

Una volta innescato il processo di cancerogenesi, il tumore può evolvere e continuare a modificarsi rendendo il proprio comportamento altamente imprevedibile.

Si avrà una forma cosiddetta benigna nel caso in cui la zona colpita rimanga circoscritta, causando dolore al paziente per la pressione esercitata dall'agglomerato di cellule sulle zone circostanti ma senza ulteriori effetti immediati. Nel caso in cui invece il cancro inizi a diffondersi ad altri organi tramite metastasi si ha la diagnosi di tumore maligno ed è possibile che si originino forme secondarie in grado di invadere e distruggere i tessuti sani dell'intero organismo.

Al momento della diagnosi un tumore è descritto dal sistema di stadiazione che ne rappresenta il livello di diffusione e sviluppo combinando fattori quali dimensioni, coinvolgimento dei linfonodi e presenza o meno di metastasi localizzate. Queste informazioni saranno poi centrali nell'elaborazione di un piano clinico appropriato.

1.2 Terapie oncologiche

Il trattamento più appropriato per ciascun tipo di cancro diagnosticato viene deciso valutandone posizione, dimensione, stadiazione e salute generale del paziente. Lo studio dei parametri che andranno a contribuire al successo della terapia è volto a massimizzare il controllo locale del tumore cercando di tenere minimo l'inevitabile rischio di complicazioni, assicurando al paziente una buona qualità di vita durante e al termine della cura.

L'obiettivo principale comune a tutte le terapie oncologiche attualmente esistenti è quello di bloccare la riproduzione di cellule cancerogene eliminandole completamente dai tessuti affinché non ci sia la possibilità di recidive ovvero l'insorgenza di un nuovo tumore nell'area dove si era raggiunta la guarigione.

Questo paragrafo riporta le metodologie di trattamento ad oggi più diffuse, soffermandosi in particolar modo sullo sviluppo della radioterapia e dell'adroterapia in territorio nazionale.

1.2.1 Chemioterapia, immunoterapia e chirurgia

L'utilizzo della chirurgia permette l'asportazione del tumore individuato e di alcuni tessuti circostanti potenzialmente cancerogeni in via preventiva. Tuttavia, una tecnica così invasiva non è applicabile a tutti i tipi di neoplasie ed è consigliata solo in alcuni casi in cui il paziente può sopravvivere bene senza la parte asportata, come ad esempio nel caso di tumori della pelle o dell'intestino.

La terapia medica tramite chemioterapia sfrutta l'azione di farmaci citotossici e antiblastici come antitumorali ed è in grado di provocare la morte cellulare delle cellule con un'alta attività proliferativa. Caratterizzata da una ridotta selettività e capacità di distinzione tra cellule sane e malate, spesso presenta un elevato rischio di effetti collaterali non trascurabili quali debolezza, perdita di

peso, alterazioni dell'attività cognitiva e del funzionamento di organi sani.

Tra le altre cure farmacologiche ancora in fase di approfondimento e sviluppo si trovano poi terapia ormonale e immunoterapia che sfruttano rispettivamente l'azione del sistema endocrino e immunitario.

In molti casi la percentuale di efficacia dei trattamenti è aumentata combinando insieme due o più modalità. Tuttavia è possibile che alcune cellule tumorali riescano a sopravvivere ai trattamenti e si sviluppino così neoplasie chemio-resistenti o immuno-resistenti.

1.2.2 Radioterapia e adroterapia

La radioterapia rappresenta ad oggi la terapia oncologica proposta a circa il 60% dei malati di cancro e risulta curativa nel 40% dei casi.

Le terapie radianti agiscono in maniera estremamente selettiva andando a distruggere il DNA delle cellule cancerogene tramite l'irraggiamento della zona bersaglio con fasci di fotoni, elettroni o adroni, in particolar modo protoni e ioni pesanti come ^{12}C .

Oltre alla riduzione e soppressione della neoplasia, questo trattamento locale e non invasivo può trovare applicazioni in ambito precauzionale e palliativo laddove si ricerchino la prevenzione di recidive e una riduzione immediata dei sintomi associati alla presenza della massa tumorale. Può inoltre essere combinata alla chirurgia durante l'intervento vero e proprio o nel pre e post operatorio, facilitandone la riuscita[4].

La somministrazione di radiazioni ionizzanti può avvenire in molteplici modi [5] distinti in:

- Radioterapia esterna - Le radiazioni sono prodotte all'esterno del paziente

e vengono poi indirizzate al bersaglio tramite acceleratori lineari (LINAC). Con le più recenti tecnologie è possibile modificare i parametri del raggio uscente e adattare l'intensità alla configurazione tridimensionale del tumore.

- Radioterapia interna - Con la cosiddetta brachiterapia la sorgente radioattiva viene impiantata all'interno del tumore stesso. Le radiazioni localizzate prodotte dalla sorgente danneggeranno quindi il DNA delle cellule circostanti.

Le potenzialità dell'uso di fasci di particelle per la cura del cancro furono per la prima volta proposte da Robert R. Wilson nel 1946 [6]. Con la disponibilità di acceleratori sempre più potenti, egli evidenziò come si potessero usare dei protoni per raggiungere profondità significative nel corpo del paziente riducendo la quantità di radiazione irradiata fuori dal bersaglio clinico, contrariamente a quanto fatto precedentemente con la radioterapia convenzionale.

Il primo trattamento di protonterapia fu effettuato nel 1954 presso il Berkeley Radiation Laboratory negli Stati Uniti. Successivamente, il campo di ricerca divenne di interesse mondiale e si allargò anche ad altri tipi di particelle cariche: negli anni successivi furono per la prima volta impiegati anche ioni elio e ioni carbonio.

Ad oggi sono presenti nel mondo 123 centri di adroterapia [7] e di questi soltanto 14 sono adibiti al trattamento tramite ioni C. Come evidenziato dal grafico in Figura 1.1 relativo al numero di pazienti trattati con adroterapia tra il 2007 e il 2021, l'utilizzo di protoni è sempre maggiormente diffuso rispetto a quello di particelle più massive nonostante i vantaggi di queste ultime siano stati oggetto di molteplici analisi [8, 9, 10]. Il ridotto numero di centri è dovuto agli alti costi di produzione e mantenimento delle strutture ed è per questo che ulteriori esperimenti e trials clinici stanno cercando di avanzare ulteriormente in campo scientifico così da assicurarsi nuovi fondi finanziari.

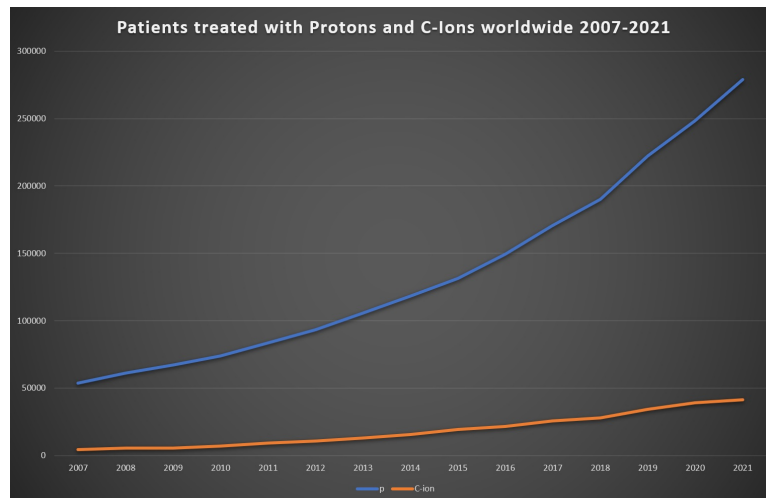


Figura 1.1: Numero di pazienti trattati con protoni (in blu) e ioni carbonio (in arancione) nel mondo dal 2007 al 2021 [7].

I tre centri di adroterapia attualmente operativi in Italia sono il Centro di AdroTerapia e Applicazioni Nucleari Avanzate (CATANA) di Catania, il Proton Therapy Center (PTC) di Trento e il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO) di Pavia.

Il CATANA è nato dalla collaborazione dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Catania, l'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN) ed il Dipartimento di Fisica e Astronomia dell'Università degli Studi di Catania. Attivo dal 2002, possiede un ciclotrone superconduttore con cui fasci di protoni fino a 60 MeV vengono accelerati e impiegati principalmente per la cura di tumori superficiali e della regione oculare.

Il CNAO di Pavia è l'unico centro nazionale adibito sia al trattamento tramite protoni che a quello con ioni C. La sorgente di particelle è posta all'interno di un sincrotrone costruito da INFN, Conseil Européen pour la Recherche Nucléaire (CERN), Helmholtzzentrum für Schwerionenforschung, Germania (GSI), Laboratory of Subatomic Physics and Cosmology Francia (LSPC) e Università di Pavia.



Figura 1.2: Sincrotrone del CNAO di Pavia [11].

Con un diametro di 25m è in grado di estrarre milioni di particelle e accelerarle fino a energie di 250 MeV per i protoni e 4800 MeV per gli ioni carbonio [11] prima di indirizzarle ad una delle tre stanze per il trattamento. Dal 2011 vengono trattati tumori cerebrali, pediatrici, addominali e della gabbia toracica con una percentuale di successo che dopo soli 5 anni era stata stimata come compresa tra il 70% e il 90% a seconda della tipologia di tumore trattato [12]. Oltre ad essere una sede in cui è possibile trattare neoplasie in zone particolarmente delicate con una precisione notevole, il centro è anche particolarmente attivo sul fronte della ricerca e dello sviluppo.

Il Proton Therapy Centre di Trento è stato invece inaugurato nel 2014 e presenta due sale di trattamento in cui è possibile ruotare il fascio di protoni a 360° attorno al paziente. Il ciclotrone e il sistema di trasporto e rilascio del fascio permettono di raggiungere dai 70 ai 228 MeV di energia cinetica, trattando oltre 300 pazienti all'anno.



Figura 1.3: Sala di trattamento per la protonterapia presso il Proton Therapy Centre di Trento [13].

Capitolo 2

Radiazioni ionizzanti nelle terapie oncologiche

2.1 Interazioni di radiazione e materia

Per poter applicare le radiazioni ionizzanti alle terapie oncologiche è necessario conoscerne le interazioni con il corpo umano: il comportamento di fotoni e particelle cariche nell'attraversare un mezzo ne determina il rilascio di energia e di conseguenza gli effetti fisici e biologici. Nel seguente paragrafo saranno illustrati i processi seguiti da radiazioni elettromagnetiche, elettroni e adroni nella materia e come sia possibile applicarli in campo clinico. Saranno inoltre trattati i concetti di sezione d'urto e della frammentazione nucleare.

2.1.1 Sezione d'urto

La sezione d'urto σ è una grandezza della fisica nucleare proporzionale alla probabilità del verificarsi di un determinato processo fisico. Nella fisica degli acceleratori è indipendente da tutti i parametri fisici del fascio ad esclusione dell'energia, ha le dimensioni di un'area e deriva dalla natura quanto-meccanica dell'interazione tra fascio e bersaglio.

Supponendo di avere N_i particelle incidenti su un bersaglio di superficie dS contenente N_b particelle, σ sarà geometricamente definita come l'area efficace di una particella bersaglio e la probabilità che una delle particelle incidenti interagisca con una delle particelle bersaglio sarà data da

$$P = \frac{Area_{efficace}}{Area_{bersaglio}} = \frac{N_b \sigma}{dS}. \quad (2.1)$$

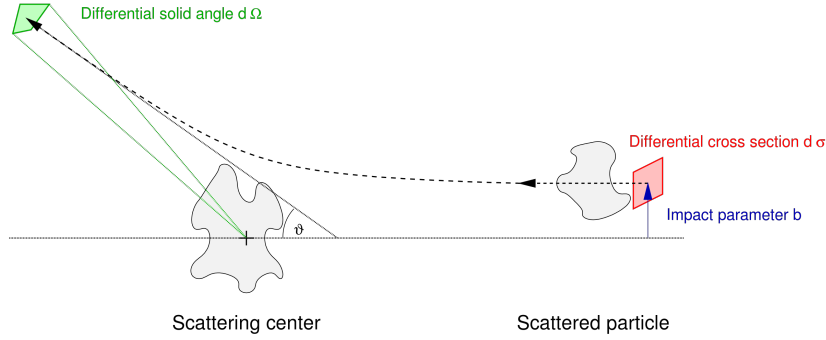


Figura 2.1: Rappresentazione della sezione d'urto differenziale per una particella deflessa di un angolo solido Ω [14].

Utilizzando le densità volumetriche di particelle avremo $N_b = n_b \cdot dS \cdot dx$ e $N_i = n_i \cdot dS \cdot v \cdot dt = \Phi_i \cdot dS \cdot dt$ dove $\Phi_i = n_i \cdot v$ rappresenta il flusso di particelle incidenti per unità di superficie.

Dal numero totale di eventi attesi

$$N_e = N_i \cdot P = \Phi_i \cdot dS \cdot dt \cdot \frac{N_b \sigma}{dS} = \Phi \cdot N_b \cdot \sigma \cdot dt \quad (2.2)$$

è allora possibile la sezione d'urto come

$$\sigma = \frac{N_e}{N_b \cdot \Phi \cdot dt}. \quad (2.3)$$

Considerando l'angolo solido Ω di deflessione rispetto alla traiettoria originaria del fascio incidente, è possibile definire la sezione d'urto differenziale

$$\frac{d\sigma}{d\Omega} = \frac{k^2}{16E^2} \cdot \frac{1}{\sin^4\left(\frac{2\Delta\theta - \pi}{2}\right)}. \quad (2.4)$$

Questo parametro, ottenuto in maniera dettagliata in Appendice A usando un approccio classico per interazioni elettriche, è misurabile tramite rivelatori e dipende esclusivamente dall'energia del fascio incidente e dalle caratteristiche dell'interazione.

2.1.2 Interazioni tra radiazioni elettromagnetiche e materia

I fotoni, essendo i mediatori delle forze elettromagnetiche, interagiscono con le cariche degli atomi all'interno della materia. Considerando solamente i processi a seguito dei quali si osserva una ionizzazione del mezzo attraversato, possiamo distinguere tre principali meccanismi con cui i fotoni possono rilasciare energia:

- Produzione di coppie elettrone - positrone
- Effetto Compton
- Effetto fotoelettrico.

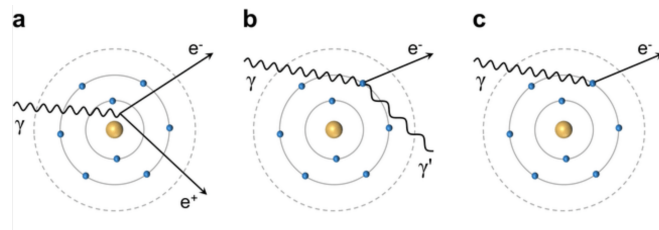


Figura 2.2: Schematizzazione dei tre possibili processi di interazione tra fotoni e materia: produzione di coppie (a), effetto Compton (b) ed effetto fotoelettrico (c). Sfere gialle e blu indicano rispettivamente nuclei ed elettroni degli atomi del mezzo attraversato [15].

Effetto fotoelettrico

L'effetto fotoelettrico è stato spiegato per la prima volta da Albert Einstein nel 1905 [16]. Interpretando i fotoni come quanti di energia $E_\gamma = h\nu$, egli comprese come fosse possibile eccitare gli elettroni di un materiale investito da radiazione elettromagnetica nel caso in cui l'energia incidente superasse un valore di soglia pari all'energia di legame dell'elettrone all'atomo del materiale. L'urto anelastico porta quindi in generale all'assorbimento del fotone incidente e alla ionizzazione del materiale per mezzo dell'emissione dei fotoelettroni liberati dai legami atomici.

La probabilità che un fotone perda energia per effetto fotoelettrico dipende fortemente dalla sua energia e dalla struttura atomica del materiale attraversato: la sezione d'urto è approssimabile a $\sigma_f \propto \frac{Z^5}{E_\gamma^{(3/2)}}$ e diventa particolarmente significativa a basse energie e per grandi valori del numero atomico Z .

Effetto Compton

Nell'effetto Compton invece si ha un urto tra il fotone incidente e un elettrone legato all'atomo. Quando l'elettrone presenta un forte legame con il corrispondente atomo il raggio incidente mantiene la propria lunghezza d'onda λ ma nel caso in cui il legame sia debole e possa essere applicata l'approssimazione a elettrone libero, si osserva un trasferimento dell'energia elettromagnetica al materiale: sperimentalmente si osserva infatti che il raggio uscente presenta una minore energia come conseguenza di una lunghezza d'onda aumentata di

$$\Delta\lambda = \frac{h(1 - \cos\theta)}{m_e \cdot c} \quad (2.5)$$

dove h è la costante di Planck, c la velocità della luce e θ l'angolo di diffusione. Per questo processo la sezione d'urto è $\sigma_C \propto \frac{Z \cdot \ln E_\gamma}{E_\gamma}$.

Produzione di coppie e^+e^-

Il terzo meccanismo possibile è dominante ad alte energie: in presenza del campo elettrico nucleare infatti, se l'energia del fotone supera il valore di soglia pari al doppio della massa di un elettrone ($E_\gamma > 2 \cdot m_e$) si ha la produzione di una coppia elettrone positrone e^+e^- con probabilità $\sigma_{ep} \propto Z^2$, indipendente dall'energia.

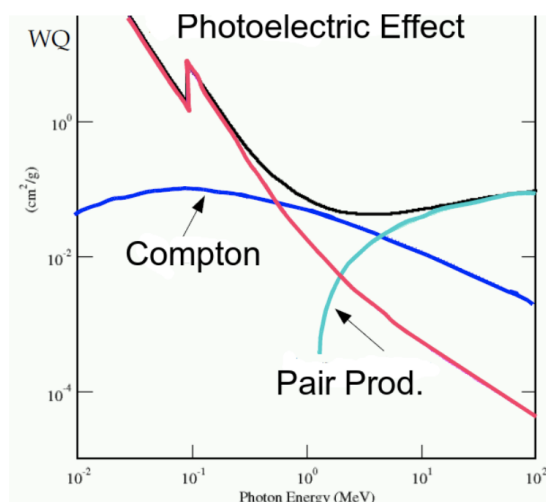


Figura 2.3: Contributi dei tre principali meccanismi per la perdita di energia dei fotoni al variare dell'energia del fascio [17].

L'effetto complessivo dell'attraversamento di un mezzo materiale da parte di una radiazione elettromagnetica sarà dato dalla somma dei contributi di ognuno dei tre meccanismi illustrati, pesata a seconda del valore di E_γ .

Il risultato sarà un'attenuazione esponenziale dell'intensità I_0 del fascio incidente secondo la legge esponenziale [18]

$$I(x) = I_0 \cdot e^{-\mu \cdot x} \quad (2.6)$$

con

$$\mu = \frac{N_A}{A} \cdot \rho \cdot \sigma_{\text{tot}} \quad (2.7)$$

e dove quindi compaiono numero di Avogadro N_A , massa atomica A e densità del materiale ρ e la sezione d'urto totale data dalle tre possibili interazioni

$$\sigma_{\text{tot}} = \sigma_f + \sigma_C + \sigma_{\text{ep}}. \quad (2.8)$$

2.1.3 Interazioni tra particelle cariche e materia

I meccanismi di interazione tra particelle cariche e materia dipendono dal tipo di particella. Di seguito si rivolgerà l'attenzione ai meccanismi rilevanti per la radioterapia, essenzialmente relativi alla quantità di energia rilasciata e alla traiettoria seguita dal fascio incidente all'interno del tessuto, e se ne discuteranno le relative applicazioni.

Bremsstrahlung

Quando un fascio di elettroni attraversa un materiale, le particelle leggere saranno facilmente deviate dai campi elettrici atomici del mezzo.

A causa delle numerose deflessioni subite, il raggio incidente sarà decelerato ed emetterà una radiazione di frenamento affinché sia rispettata la legge di conservazione dell'energia.

A caratterizzare questa perdita di energia è la lunghezza di radiazione X_0 , distanza alla quale l'energia dell'elettrone si riduce di un fattore $\frac{1}{e}$ e propria di ogni materiale secondo la formula

$$\frac{1}{X_0} = 4N_A \cdot \frac{\alpha^3 \cdot Z^2 \rho}{m^2 A} \cdot \ln\left(\frac{183}{Z^{\frac{1}{3}}}\right) \quad (2.9)$$

e che determina la perdita di energia tramite

$$\frac{dE}{dx} = \frac{E}{X_0}. \quad (2.10)$$

Perdita di energia per collisione

Le particelle cariche pesanti che costituiscono il fascio incidente collidono anelasticamente con gli elettroni atomici del materiale attraversato: l'effetto di questa interazione elettromagnetica è piccolo ma ripetuto numerose volte porta ad effetti non trascurabili. Il raggio incidente continuerà a viaggiare secondo la sua traiettoria originaria ma perderà progressivamente energia cinetica, eccitando gli elettroni e ionizzando il mezzo.

La perdita di energia per collisione è un processo statistico e soggetto a fluttuazioni ma è ben descritta dalla formula di Bethe - Bloch:

$$\left| \frac{dE}{dx} \right| = 4\pi \frac{N_A Z \rho}{A} r_e^2 m_e c^2 \frac{z^2}{\beta^2} \left(\ln \frac{2m_e c^2 \beta^2 \gamma^2}{I} - \beta^2 - \frac{\delta(\gamma)}{2} \right) \quad (2.11)$$

che esprime la perdita media di energia per unità di percorso (quantità nota anche come Stopping Power S che rappresenta la forza media di frenamento sentita dalla particella carica) in funzione della composizione chimico-fisica del materiale attraversato e dei parametri massa, carica e velocità della particella. La formula contiene correzioni relativistiche per correggere la definizione data precedentemente da Bohr per lo Stopping Power e contiene in dettaglio i seguenti termini:

- $C = 4\pi N_A r_e^2 m_e c^2 = 0.307 \text{ MeV} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{g}^{-1}$ raccogliendo tutti i termini costanti
- Numero di Avogadro N_A
- Raggio e massa dell'elettrone r_e, m_e
- Velocità della luce c
- Numero atomico Z , numero di massa A e densità ρ del mezzo materiale attraversato

- Numero atomico o carica della particella incidente z
- $\beta = \frac{v}{c}$ e Fattore di Lorentz $\gamma = \frac{1}{\sqrt{1-\beta^2}}$
- Potenziale medio di ionizzazione del materiale I
- Correzione di densità $\delta(\gamma)$ che limita la crescita logaritmica ad alti valori di γ .

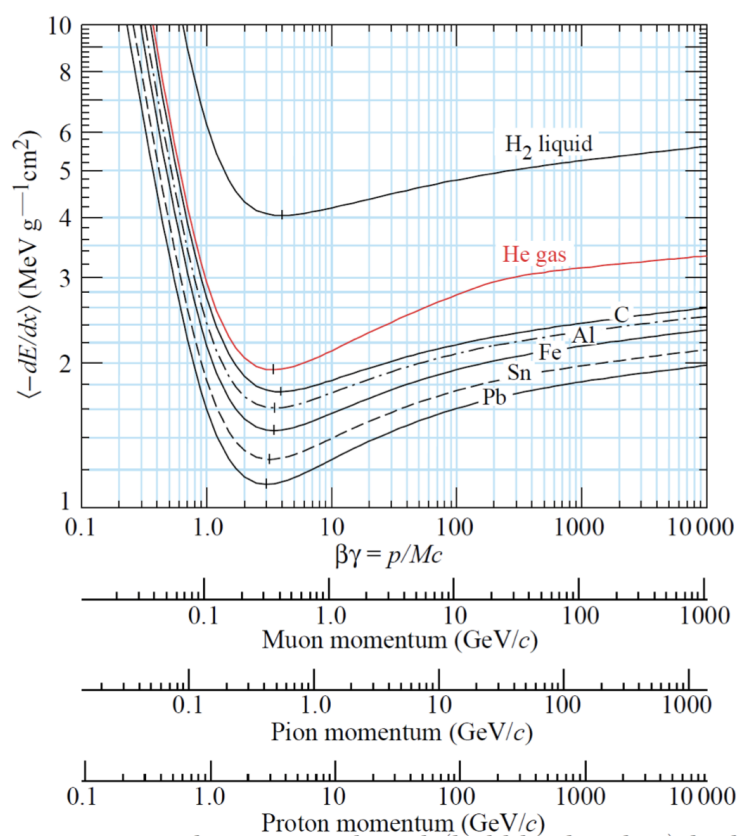


Figura 2.4: Perdita di energia per collisione al variare di $\beta\gamma$ in diversi mezzi materiali. Per particelle con massa diversa lo stesso momento corrisponde a diversi valori di $\beta\gamma$ [17].

Seguendo la formula di Bethe - Bloch, l'andamento caratteristico dello Stopping Power è solitamente riportato in scala logaritmica in funzione di $\beta\gamma$ così da eliminare la dipendenza dal tipo di particella incidente. Il risultato è un grafico come quello illustrato in Figura 2.4 dove si osserva che il comportamento è lo stesso

per ogni mezzo a meno di una traslazione lungo l'asse verticale: a basse energie, come quelle utilizzate in adroterapia, $\frac{dE}{dx} \sim \frac{1}{\beta^2}$ fino a raggiungere il minimo di ionizzazione (MIP) per $\beta\gamma \sim 4$. Successivamente si ha una risalita relativistica in maniera logaritmica fino a tendere ad un valore costante nella regione del Plateau di Fermi: per via dell'effetto densità, la polarizzazione dielettrica del materiale altera i campi della particella veloce e ne perturbano la risposta.

Il rilascio di energia è quindi massimo quando il raggio incidente viene completamente decelerato e, nel punto in cui si fermerà, avremo il cosiddetto Picco di Bragg con una coda praticamente nulla. La distanza totale percorsa nel mezzo prende il nome di Range R

$$R(E) = \int dx = \int_0^{E_0} \frac{dE}{-(dE/dx)} \quad (2.12)$$

dall'inversione e integrazione della Formula di Bethe - Bloch. Il valore preciso è da valutare prendendo in considerazione materiale, tipo di particella incidente e sua energia iniziale ma con buona approssimazione e tralasciando fluttuazioni statistiche si può stimare $R \propto E_0^2$.

La possibilità di localizzare il Picco di Bragg andando a variare l'intensità del fascio ionizzante è uno dei principali vantaggi dell'adroterapia, come sarà discusso nel Paragrafo 2.1.5.

Scattering Coulombiano nucleare

Un secondo tipo di interazione elettromagnetica tra il raggio incidente e la materia è lo Scattering Coulombiano con i nuclei attraversati: gli urti elastici di questo tipo accadono con minor probabilità rispetto a quelli con le nubi elettroniche e non comportano una perdita di energia ma sono tuttavia da non trascurare in quanto deviano il raggio dalla propria direzione originaria.

La sezione d'urto differenziale per unità di angolo solido è data dalla formula di

Rutherford

$$\frac{d\sigma}{d\Omega} = \frac{1}{4} \left(\frac{zZe^2}{4\pi\epsilon_0 m v_0} \right)^2 \frac{1}{\sin^4 \frac{\theta}{2}} \quad (2.13)$$

con Z numero atomico del nucleo colpito, z , m e v_0 caratteristici della particella incidente. L'angolo di deflessione θ sarà di conseguenza con più probabilità piccolo ma la somma dei molteplici contributi darà origine al fenomeno di diffusione multipla.

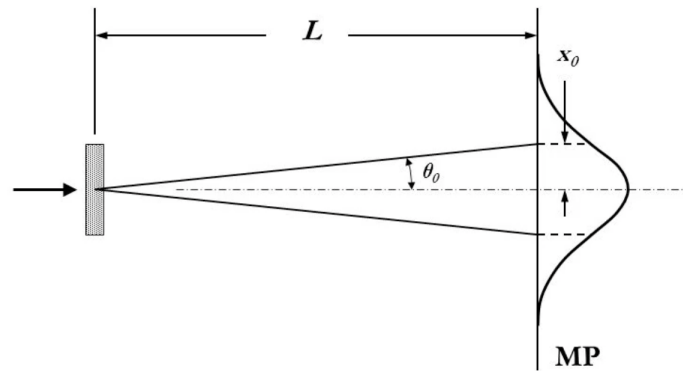


Figura 2.5: Per effetto dello scattering Coulombiano multiplo, il raggio incidente viene deflesso di un'angolo θ e sul piano di misurazione (MP) si osserva una distribuzione con una parte centrale gaussiana.

Recenti studi di questo fenomeno [19] hanno simulato e misurato la deviazione complessiva su protoni di 70, 100 e 130 MeV e bersagli a diverse profondità: in generale si osserva un'allargamento della sezione trasversa del raggio incidente a basse energie e per percorsi compiuti più lunghi. La dose laterale può essere approssimata da una distribuzione gaussiana e rende necessaria una correzione pari alla relativa larghezza a metà altezza, per esempio di 0.41mm, 0.25mm e 0.19mm rispettivamente per protoni con energia rispettivamente pari a 70, 100 e 130 MeV. Questi effetti sono di fondamentale importanza in radioterapia dove è necessario ridurre la quantità di radiazioni ionizzanti depositate fuori dal tumore per evitare di colpire i vicini organi sani a rischio.

2.1.4 Interazioni nucleari

Altri possibili processi con cui le radiazioni ionizzanti possono interagire con la materia sono le interazioni nucleari di tipo elastico o anelastico derivanti da una collisione diretta tra fascio incidente e nuclei. Esistendo un'energia di soglia associata per avere un superamento della barriera coulombiana di repulsione, gli effetti sono visibili solo ad energie sufficientemente alte nel caso di particelle cariche. Per le particelle elettricamente neutre invece si può avere perdita di energia e assorbimento in un mezzo materiale per lo più a causa della forza nucleare forte.

Frammentazione nucleare

Nel range 70-250 MeV, pari a quello utilizzato in adroterapia, assume particolare importanza la frammentazione nucleare del bersaglio e del proiettile [20] che ha una sezione d'urto data dalla combinazione dei parametri raggio di un nucleone r_0 , numeri di massa della particella incidente e della particella colpita A_i e A_b e parametro d'impatto b secondo la formula di Bradt - Peters

$$\sigma = \pi r_0^2 \cdot ((A_i^{1/3}) + (A_b^{1/3}) - b)^2 \quad (2.14)$$

Per piccoli parametri d'impatto la particella del raggio ionizzante collide centralmente con il nucleo del materiale attraversato ed è possibile avere distruzione completa di entrambi i corpi dall'interazione di tutti i nucleoni.

Statisticamente però lungo il percorso del fascio sono più probabili le cosiddette collisioni periferiche in cui lo scontro avviene ad una maggiore distanza, coinvolge solo una parte dei nucleoni presenti e conduce a un minor scambio di energia [21].

Il modello del processo schematizzato in Figura 2.6 consiste in due fasi consecutive, chiamate abrasione e ablazione.

L'abrasione consiste nella breve fase (circa 10^{-23} s) in cui tra proiettile e bersaglio si crea una zona di sovrapposizione ad alta temperatura. Tale zona prende

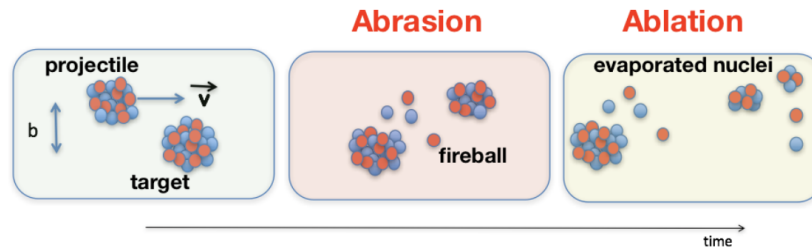


Figura 2.6: Modello del processo di frammentazione nucleare: abrasione e ablazione [21].

il nome di Fireball e successivamente alla sua emissione va incontro alla diseccitazione tramite emissione di particelle leggere e raggi γ , contemporaneamente al rilassamento del proiettile e del bersaglio nella fase di ablazione dalla durata approssimativa di 10^{-16} s che riporta il sistema alla configurazione di equilibrio. I prodotti della collisione - particelle leggere, protoni, neutroni, particelle α , raggi γ e frammenti secondari - sono emessi isotropicamente con velocità inferiori rispetto al raggio da cui sono originate. Il loro effetto causerà una coda allungata rispetto al picco di Bragg atteso, comunque presente per effetto dei "nucleoni spettatori" che non hanno preso parte all'interazione e questo costituisce un effetto secondario indesiderato, al momento investigato in particolar modo dall'esperimento FragmentatiOn Of Target (FOOT [22]).

Interazione tra neutroni e materia

Quando i neutroni incidenti attraversano un mezzo materiale e vengono a trovarsi a distanze di circa 10^{-15} m da altri nucleoni, dall'interazione tramite forza nucleare forte possono innescarsi diversi tipi di processo a seconda della quantità di energia presente nel sistema. Di particolare interesse per le applicazioni mediche sono i processi di cattura neutronica e di fissione nucleare: i primi, presentando una sezione d'urto inversamente proporzionale alla velocità del neutrone incidente, sono i più diffusi per bassi range di energia mentre i secondi sono impiegati in appositi reattori come sorgenti di neutroni.

Nel processo di cattura, i neutroni incidenti vengono assorbiti dai nuclei degli atomi del materiale attraversato. L'isotopo che si viene così a formare può de-eccitarsi tramite emissione di raggi γ che a loro volta depositeranno la propria energia al di fuori della regione in cui sono stati generati. Sono però possibili anche reazioni dirette del tipo (n,p), (n, α), (n,np), (n,2n) tramite le quali il nucleo può emettere particelle cariche come particelle α .

In adroterapia assume particolare rilievo la cattura neutronica del boro ^{10}B o ^{11}B , trattata nello specifico all'interno del Capitolo 3.

L'utilizzo della fissione in ambito terapeutico è, come già accennato, limitato alla fase preclinica. Tramite bombardamento di neutroni veloci è infatti possibile che un nucleo pesante (^{235}U , ^{238}U , ^{239}Pu o ^{232}Th) si scinda in due atomi più leggeri per raggiungere una configurazione stabile. Oltre al rilascio di energia elettromagnetica, vengono liberati anche diversi neutroni che possono essere estratti e utilizzati poi nel fascio ionizzante al momento del trattamento.

2.1.5 Applicazioni a radioterapia e adroterapia

Il trattamento di patologie tumorali con radiazioni ionizzanti, come già accennato nel Paragrafo 1.2.2, prevede la massimizzazione dell'energia rilasciata nella sede della neoplasia - bersaglio. In base alla localizzazione del volume da irradiare è possibile impiegare una delle diverse metodologie per rispettare il vincolo della selettività spaziale, riducendo al minimo la quantità di radiazioni assorbite dai tessuti sani del corpo del paziente.

In Figura 2.7 sono riportati i profili di rilascio energetico di fotoni, protoni e ioni C in funzione della profondità attraversata nello stesso mezzo.

I fotoni, caratterizzati da un'interazione con la materia di tipo esponenziale, rilasciano la massima energia in un punto dello spazio che può essere regolato

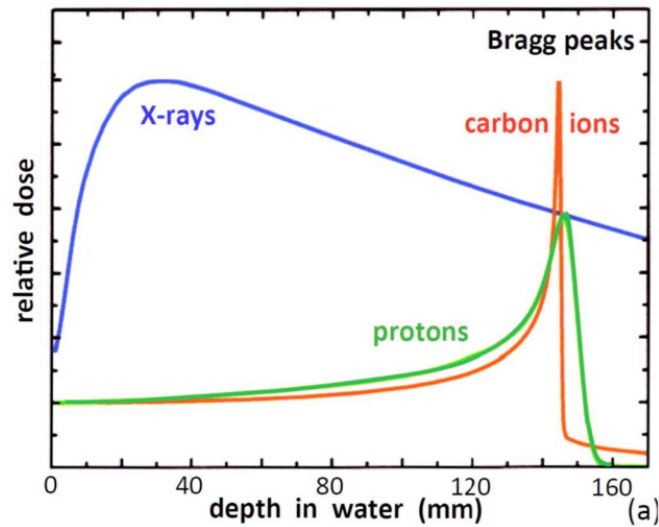


Figura 2.7: Confronto tra l'andamento della dose con la profondità nello stesso mezzo materiale per fasci di fotoni (raggi X in blu), protoni (in verde) e ioni carbonio (in rosso) [23].

dell'intensità del fascio incidente (le relativa tecnica prende il nome di Intensity Modulated Radiotherapy IMRT). Man mano che il fascio procede in profondità si continua però ad avere una ionizzazione rilevante seppur decrescente nel loro intero percorso, al contrario di quanto avviene per protoni e ioni C.

Il principale vantaggio dell'adroterapia consiste allora nell'avere un trattamento più sicuro ed efficace grazie all'interazione tra particelle cariche e materia che produce il caratteristico Picco di Bragg ben localizzato nello spazio, con effetti molto minori sui tessuti che seguono e precedono il picco e dunque il tumore colpito. Il picco risulterà più stretto per minore dispersione energetica longitudinale e laterale all'aumentare della carica e della massa delle particelle utilizzate, così come si può concludere dall'andamento raffigurato per il carbonio rispetto ai protoni. Attualmente studi e applicazioni si concentrano per lo più su ioni carbonio ^{12}C , elio ^4He e ossigeno ^{16}O .

Gli elettroni, anche se non riportati nel confronto, sono distinti da un massi-

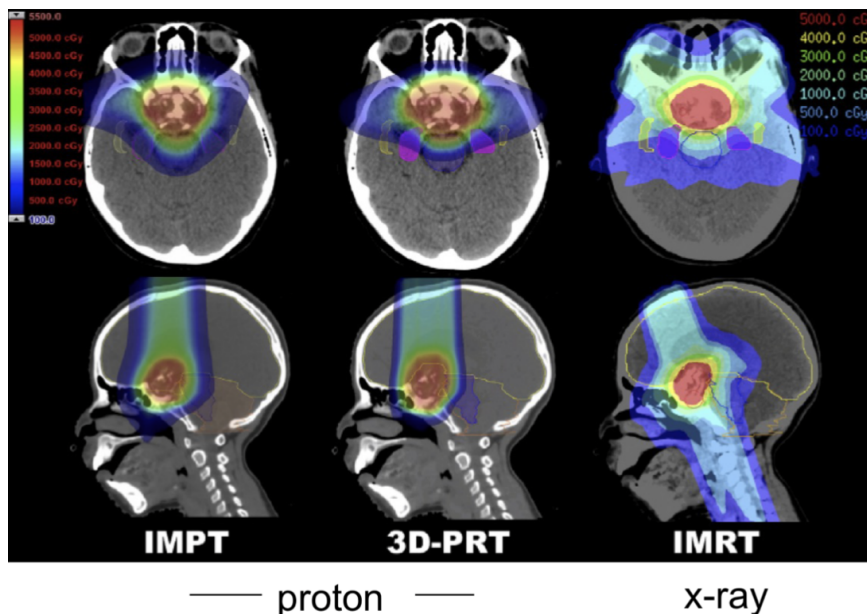


Figura 2.8: Rappresentazione della dose assorbita dai tessuti durante il trattamento di un craniofaringioma pediatrico con protonterapia (a sinistra) e radioterapia convenzionale (a destra) [24].

mo rilascio di energia vicino alla superficie del paziente irradiato e, così come i fotoni, seguono nella loro interazione per Bremsstrahlung una decrescita graduale. Saranno di conseguenza impiegati per lo più nella cura di tumori superficiali come quelli della pelle, melanomi e linfomi della regione cutanea.

Si riporta per completezza in Figura 2.9 il loro andamento energetico al variare della profondità e del parametro energia selezionato per il fascio incidente.

2.2 Radiobiologia

L'effetto delle radiazioni sul corpo umano è stato studiato dalla radiobiologia, combinazione di fisica e biologia necessaria a comprendere quali siano i meccanismi di danneggiamento cellulare, fattori determinanti e rischi dell'esposizione a ionizzazione.

In fase di elaborazione del trattamento si massimizzano tutti i parametri relati-

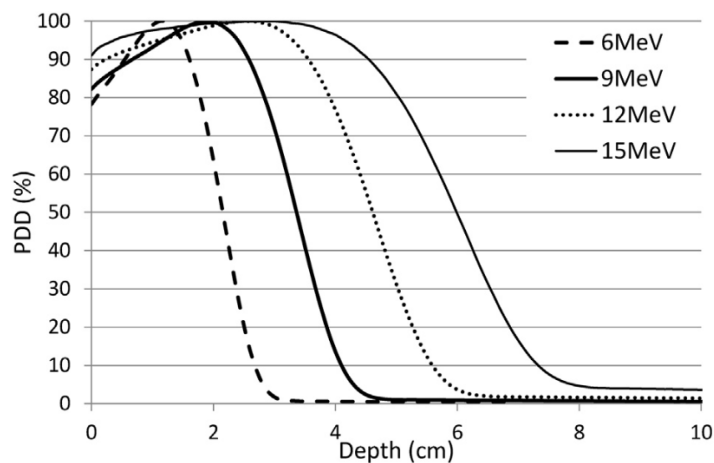


Figura 2.9: Percentuale della dose rilasciata da fasci di elettroni di energia 6, 9, 12 e 15 MeV in funzione della profondità attraversata nello stesso mezzo materiale [25].

vi alla precisione clinica richiesta dal caso trattato e per valutarne l'efficacia il modello matematico della curva di sopravvivenza cellulare.

2.2.1 Dosimetria

All'avvenire dell'interazione, il fascio ionizzante incidente trasferisce parte della propria energia cinetica agli elettroni del materiale attraversato. Questi ultimi iniziano quindi a muoversi nel mezzo ionizzato e possono a loro volta perdere energia collidendo tra loro o emettendo raggi X , lasciando la loro posizione originaria.

Dalla differenza $d\bar{E}$ tra l'energia totale incidente e quella uscente da un elemento infinitesimo di massa dm si ottiene la definizione di dose

$$D = \frac{d\bar{E}}{dm} \quad (2.15)$$

con corrispondente unità di misura $J \cdot kg^{-1}$, più frequentemente espressa in Gray Gy o in $Gy \cdot s^{-1}$ includendo la variabile temporale. La dose rappresenta la grandezza dosimetrica fondamentale per quantificare l'energia assorbita in ogni punto del percorso del fascio ma come espressione puramente fisica non è sufficiente ad

esprimere con accuratezza lo scenario biologico.

Considerando la pericolosità propria di ogni tipo di radiazione, è possibile calcolare la dose equivalente

$$D_{eq} = \sum_R w_R \cdot D_R \quad (2.16)$$

come somma delle dosi assolute di ogni tipo di radiazione incidente pesata da un fattore di ponderazione w_R , tipicamente assunto unitario per fotoni ed elettroni, pari a $w_R = 2$ per i protoni e $w_R = 20$ per gli ioni pesanti.

Una stima ancora più accurata è poi possibile se si considera la diversa radiosensibilità di ogni tipo di tessuto: in Tabella 2.1 sono riportati alcuni dei fattori di ponderazione w_T per organi e superfici del corpo umano, sanciti da direttive internazionali per la sicurezza clinica.

Tessuto	w_T
Gonadi	0.20
Midollo osseo rosso, colon, polmone, stomaco	0.12
Cuore, reni, pancreas	0.12
Gonadi	0.08
Vescica, esofago, fegato, tiroide	0.04
Superficie delle ossa, pelle, cervello	0.01

Tabella 2.1: Fattori di ponderazione per il calcolo della dose efficace in alcuni tipi di tessuti [26].

Per analogia alla precedente formula si definisce allora la dose efficace D_{eff}

$$D_{eff} = \sum_T w_T \cdot D_{eq} = \sum_T w_T \cdot \sum_R w_R \cdot D_R \quad (2.17)$$

che esprime in Sievert Sv una valutazione media più accurata dell'energia trasferita complessivamente dal raggio terapeutico al paziente.

2.2.2 DNA e danni intracellulari

Il percorso radioterapico inizia con la localizzazione spaziale del tumore all'interno del corpo del paziente. Il volume da irradiare (Planning Target Volume - PTV) è successivamente deciso in fase di Treatment Planning in modo da colpire la conformazione tridimensionale nella sua interezza, includendo anche le regioni immediatamente circostanti potenzialmente cancerogene e un margine di sicurezza che tenga conto di possibili errori statistici e sistematici.

Prima della fase effettiva di cura sono poi ricavati tutti i parametri ottimali - numero e tipo di raggi incidenti con relative energie ed intensità, inclinazione, peso statistico - affinché sia massima la dose distribuita al volume target e se ne abbia il massimo deterioramento.

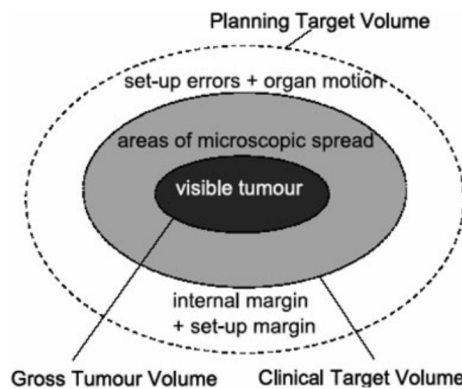
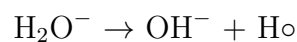
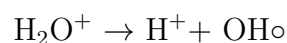


Figura 2.10: Definizione del Planning Target Volume dal volume clinico [27].

Nel momento del trattamento vero e proprio, le cellule tumorali vengono colpite dalla radiazione incidente e portate alla morte tramite un meccanismo di danno intracellulare: il loro codice genetico, portatore delle informazioni che causano la malattia, viene distrutto direttamente dalla ionizzazione o tramite una serie di reazioni chimiche del tipo



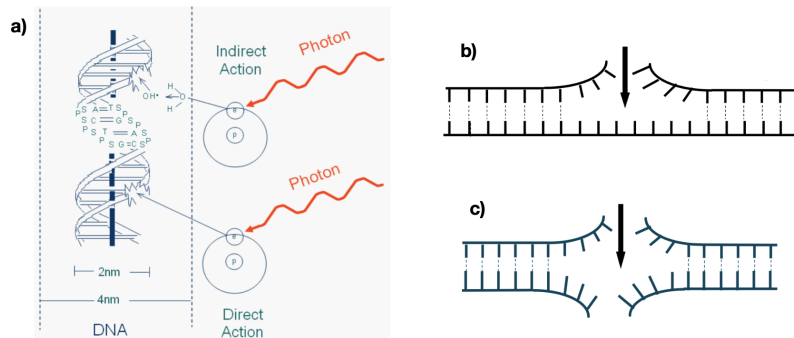


Figura 2.11: Illustrazione schematica dei meccanismi di azione diretta e indiretta (a) e dei loro effetti - Single Strand Break (b) e Double Strand Break (c).

dove la radiolisi dell'acqua forma radicali liberi altamente reagenti con le molecole organiche.

Ad essere colpito è quindi l'acido deossiribonucleico (DNA), struttura a doppia elica dove due catene polinucleotidiche antiparallele sono legate da legami a idrogeno tra le basi opposte (Adenina - Timina e Citosina - Guanina) che contiene l'intero codice genetico cellulare e se strutturalmente alterato conduce alla perdita della capacità di mitosi [28].

I danni provocati possono essere letali e irreversibili, subletali se riparabili dal sistema enzimatico o potenzialmente letali se ci saranno le adeguate condizioni ambientali nei momenti successivi.

Nello specifico, l'esito dipende dal tipo di lesione provocata:

- **Single Strand Break** - Se ad essere danneggiato è solo uno dei due filamenti il singolo danno può essere riparato accuratamente in un breve arco temporale. Il numero di eventi di questo tipo è linearmente dipendente dalla dose e si stima ad esempio che 1 Gy di raggi γ comporti ~ 1000 SSB.
- **Double Strand Break** - Molto più raro rispetto al caso precedente, il danneggiamento di entrambe le catene polinucleotidiche del DNA è associato un maggior effetto citotossico. L'attivazione dei meccanismi di riparazione

viene compromessa e la loro azione mancata o parziale causa effetti irreversibili quali morte cellulare o mutazione genica.

Approssimativamente 50/100 DSB vengono prodotti per Gy di radiazione γ ma l'effetto è più probabile per particelle con una maggior densità di rilascio energetico come quelle utilizzate in adroterapia [29].

2.2.3 Curva di sopravvivenza cellulare

Per quantificare l'effetto della radioterapia si osserva la frazione di cellule ancora vive dopo l'irradiazione. Il relativo parametro, indicato come Survival Fraction (SF) viene descritto al variare della dose secondo il modello matematico Lineare - Quadratico

$$SF(D) = \exp(-\alpha D - \beta D^2). \quad (2.18)$$

La curva di sopravvivenza cellulare rappresentata in scala logaritmica (Figura

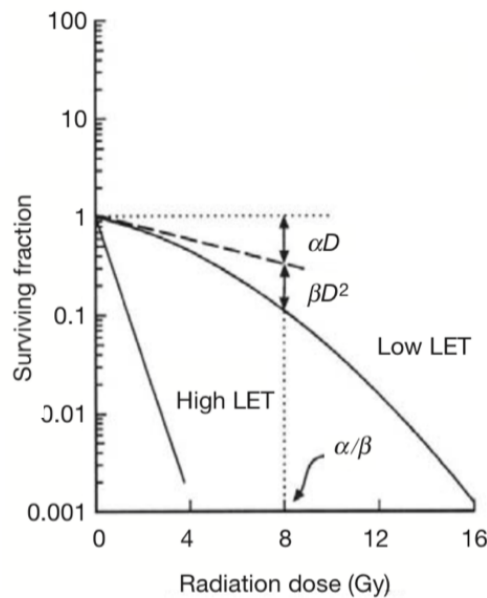


Figura 2.12: Curva di sopravvivenza cellulare in scala logaritmica in funzione della dose assorbita per radiazioni densamente ionizzanti (high LET) e a basso LET. Nel grafico $S_1 = \alpha D$, $S_n = \beta D^2$ e il rapporto $\frac{\alpha}{\beta}$ rappresenta D_q [30].

2.12) è convenzionalmente divisa in due parti. Per piccole dosi S_1 dipende unicamente dai danni direttamente letali secondo la curvatura data dal parametro α . Il cambiamento avviene in corrispondenza della dose di quasi soglia D_q quando il sistema di riparazione cellulare è portato alla saturazione e la curva, con i contributi degli eventi subletali, diventa un'esponenziale con pendenza negativa dipendente da β (S_n).

La spalla ha un' ampiezza correlata al rapporto $\frac{\alpha}{\beta}$ e dipende dalla radiosensibilità. In Tabella 2.2 sono riportati alcuni valori ricavati sperimentalmente [31] per diversi tipi di tessuti, suddivisi in early responding e late responding a seconda della loro capacità di recupero e della radiosensibilità. Questo parametro, caratteristico di ogni tipo di cancro, è particolarmente difficile da ricavare con precisione e rappresenta uno dei principali problemi affrontati al momento della prescrizione della dose.

Early Responding Tissues	$\frac{\alpha}{\beta}$ [Gy]	Late Responding Tissues	$\frac{\alpha}{\beta}$ [Gy]
Pelle	9-12	Midollo spinale	1.7-4.9
Intestino	6-10	Reni	1-2.4
Colon	10-11	Polmoni	2-6.3
Gonadi maschili	12-13	Vescica	3.1-7

Tabella 2.2: Valori di $\frac{\alpha}{\beta}$ per diversi tipi di tessuti [31].

La minima sopravvivenza delle cellule cancerogene teoricamente raggiungibile per alte dosi non può però essere considerata in autonomia: l'alta probabilità di controllo locale del tumore è infatti direttamente correlata ad un aumento degli effetti collaterali per i danni provocati ai circostanti tessuti sani irradiati e distrutti secondo gli stessi meccanismi.

Le percentuali di cura e di possibili complicazioni seguono due andamenti simili al variare della dose come è immediato verificare dal grafico riportato in Figura 2.13. Si rende allora necessario un compromesso clinico: la dose da distribuire al

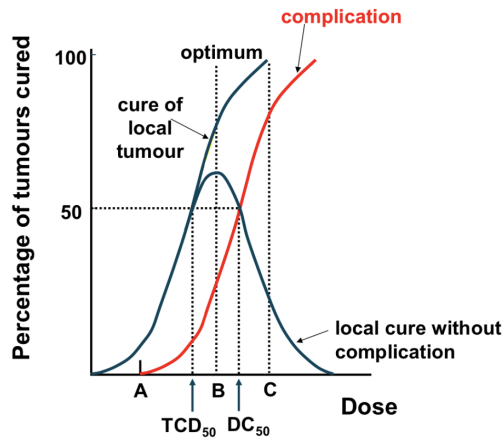


Figura 2.13: Andamenti della percentuale di successo della cura e dei rischi di complicazioni per danni a tessuti sani [24].

paziente è calcolata come valore ottimo per avere rilevanti risultati terapeutici e un rischio controllato per le regioni di spazio al di fuori del volume target.

Questo massimo vincolato è compreso tra il valore della dose necessaria a curare il 50% del tumore e quello risultante in complicazioni irreversibili per il 50% dei pazienti: per la maggior parte dei casi clinici questi valori si trovano nella zona più ripida dell'esponenziale e sono rispettivamente $TCD_{50} = 62\text{Gy}$ e $DC_{50} = 68\text{Gy}$.

2.2.4 Fattori fisici, chimici e biologici

Radiosensibilità e risposta alle radiazioni ionizzanti incidenti dipendono come già accennato da un elevato numero di fattori. Di seguito sono illustrati i principali parametri fisici, chimici e biologici da conoscere e comprendere per un'adeguata applicazione in campo medico.

Fattori fisici

Oltre alla già discussa dose, un'altra grandezza fondamentale consiste nella quantità di energia impartita al mezzo per unità di distanza

$$LET = \frac{dE}{dl}. \quad (2.19)$$

Con il termine Linear Energy Transfer (LET) viene stimata l'energia totale scambiata da una particella incidente nelle collisioni elettroniche lungo il suo percorso in $\text{keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$.

Per alti valori di ionizzazione locale il danno causato sarà preciso e di alta entità mentre un LET più basso corrisponde ad una sua maggior dispersione spaziale. Raggi X , γ ed elettroni vengono definiti radiazioni a basso LET, al contrario dei protoni e delle particelle cariche che con un alto LET esauriscono la propria energia cinetica in volumi molto più ristretti. Inoltre, il LET è direttamente proporzionale all'energia iniziale del fascio incidente, cresce all'aumentare della carica e al decrescere della velocità della particella.

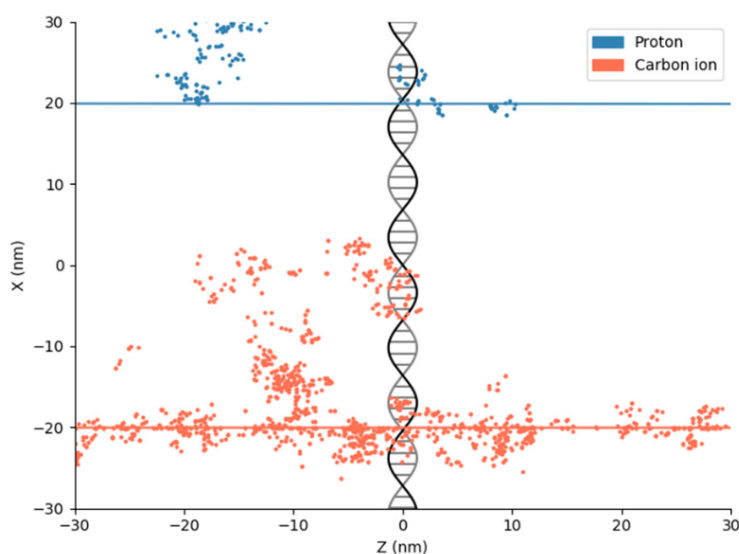


Figura 2.14: Rilascio di energia per protoni con $\text{LET} \sim 5 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$ e ioni carbonio con $\text{LET} \sim 100 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$. Per maggiori LET, l'energia è più densamente localizzata e sono più probabili DSB nel DNA attraversato [29].

Una seconda importante grandezza fisica permette di rendere quantitativo l'efficacia caratteristica di ogni tipo di radiazione. Questo fattore prende il nome di Relative Biological Effectiveness ed è definito come il rapporto tra la dose di raggi X da 250 keV e quella di un qualsiasi altro tipo di radiazione r risultante

nello stesso effetto biologico:

$$RBE = \frac{D_{X250}}{D_r}. \quad (2.20)$$

Quest'efficacia relativa permette di calcolare la dose efficace semplicemente riscalando per un fattore moltiplicativo tabulato il valore D_{X250} , assunto come standard di riferimento.

I valori di RBE possono variare con la dose, il LET e la geometria analizzata ma in alcuni casi possono essere con buona approssimazione considerati costanti. Per la protonterapia ad esempio si assume $RBE = 1.1$ come valore di riferimento.

Fattori biologici

Biologicamente si è osservato un maggior effetto delle radiazioni ionizzanti se emesse in precise fasi del ciclo cellulare: nei momenti di interfase G2 e mitosi la cellula è caratterizzata da meccanismi di riparazione più lenti e meno efficienti nel contrastare i danni subiti al proprio codice genetico. Il frazionamento diventa di conseguenza un importante strumento da poter applicare in radioterapia in quanto, dividendo la dose totale in molteplici porzioni separate da un sufficiente arco temporale, è possibile colpire le cellule in diversi momenti del loro ciclo biologico. Così facendo, viene costantemente replicata la spalla iniziale della SF per una singola dose e si aumentano le probabilità di danno considerando anche la non sincronizzazione di tutte le componenti di una popolazione. Questa metodologia, inizialmente sviluppata appunto per evitare i momenti di maggior radioresistenza, rende il trattamento più sicuro in caso di possibili errori e maggiormente tollerabile dal paziente.

La radiosensibilità è maggiore nelle popolazioni cellulari attivamente proliferanti e minore in tessuti già differenziati e altamente specializzati. Il differenziamento

cellulare è quindi un altro fattore biologico che rende le cellule con un'alta attività mitotica più facili da danneggiare o uccidere se colpite da radiazioni.

Fattori chimici

Fattore determinante nella risposta terapeutica di un tessuto è il suo grado di ossigenazione. La presenza di ossigeno fissa i danni indotti dalla radiazione tramite la reazione chimica con i radicali liberi prodotti dalla radiolisi dell'acqua (si veda Paragrafo 2.2.2) per cui per maggiori concentrazioni di O_2 si nota un significativo aumento della radiosensibilità.

I tessuti sani sono normalmente ben ossigenati, al contrario del PTV: i tumori infatti sono generalmente caratterizzati da un'alta percentuale di cellule troppo lontane dai vasi sanguigni per permettere la diffusione ematica e risultano per questo ipossiche e radioresistenti.

Per produrre lo stesso effetto la dose in assenza e presenza di ossigeno dovranno necessariamente essere diverse e il loro rapporto

$$OER = \frac{D_{\text{hypoxia}}}{D_{\text{oxygenated}}} \quad (2.21)$$

prenderà il nome di Oxygen Enhancement Ratio (OER). Questo indice assume valori di 2.5–3 per fotoni e radiazioni a basso LET mentre decresce fino ad essere approssimativamente unitario per LET superiori a $200 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$ [32].

Per sfruttare clinicamente l'impatto dell'ossigeno si attua la tecnica della riossigenazione tramite la quale il tumore viene gradualmente ridotto in dimensioni così da far diffondere nuovamente il flusso sanguigno ai tessuti interni temporaneamente ipossici, aumentandone la radiosensibilità prima di proseguire con il frazionamento.

È poi possibile simulare l'effetto dell'ossigeno sia in positivo che in negativo con farmaci radiosensibilizzanti e agenti protettivi che alterano l'impatto della

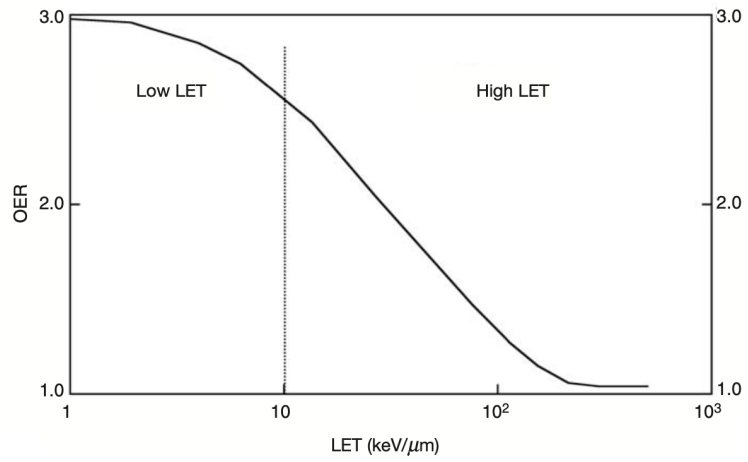


Figura 2.15: OER al variare del LET. La linea verticale separa la regione a basso LET da quella ad alto LET [30].

radiazione incidente e ne incrementano la selettività.

Capitolo 3

Terapie binarie

La conoscenza dei concetti alla base di radioterapia e adroterapia ha condotto allo sviluppo di nuove metodologie e nuove potenziali applicazioni. Saranno di seguito approfondite Boron Neutron Capture Therapy e Proton Boron Capture Therapy. Queste tecniche rendono la radioterapia altamente selettiva tramite la somministrazione di farmaci appositi e, data la combinazione di due processi distinti, vengono definite terapie binarie.

3.1 Boron Neutron Capture Therapy

La Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) è stata per la prima volta proposta da Gordon L. Locher nel 1936, quattro anni dopo la scoperta del neutrone da parte di J. Chadwick (1932) [33]. Sapendo che elementi diversi presentano diversi valori di sezione d'urto per la cattura neutronica, l'idea di Locher fu quella di arricchire la regione tumorale con assorbitori neutronici prima di irradiarla con neutroni termici. In questo modo si massimizza la probabilità dell'innescarsi del processo di cattura neutronica e, grazie alla fissione dello stato eccitato prodotto, si ottiene la perdita di energia per ionizzazione del fascio incidente in una determinata regione volumetrica. La terapia così ottenuta risulta essere altamente

selettiva.

Come approccio binario, la BNCT ottiene effetti significativi sul tessuto organico dalla combinazione sinergica di due componenti (neutroni e nuclei di ^{10}B) singolarmente inefficaci.

Per avere flussi di energia ed intensità favorevoli alla reazione di cattura, i neutroni vengono estratti dai reattori nucleari come neutroni termici ($E_k \sim 0.025 \text{ eV}$) o epitermici ($1 \text{ eV} < E_k < 1 \text{ keV}$). In questo modo anche i tumori più profondi possono essere raggiunti dai neutroni più energetici, decelerati nel tragitto dalla sorgente fino a raggiungere una velocità pari a $\sim 2200 \text{ m} \cdot \text{s}^{-1}$ che corrisponde al valore ottimale per la probabilità di interazione.

Per illustrare i principi fondamentali alla base della terapia, il processo verrà diviso in due fasi principali: l'arricchimento del sito tumorale con il boro e il successivo irraggiamento con fasci neutronici.

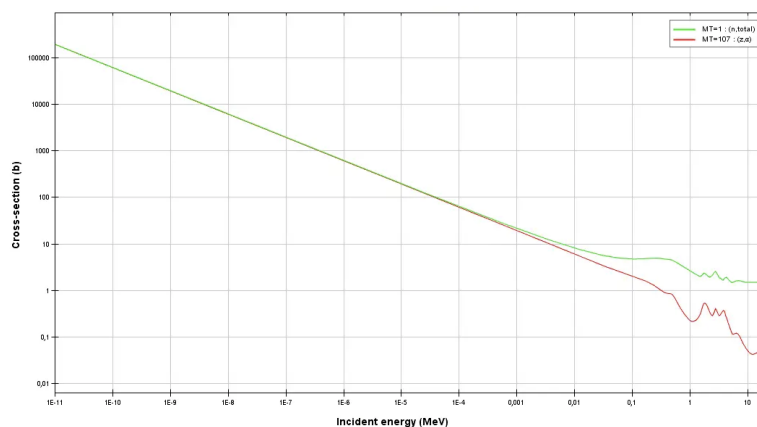


Figura 3.1: ^{10}B : Sezione d'urto totale e per reazioni (n, α) al variare dell'energia incidente.

3.1.1 Trasporto del boro

La scelta del ^{10}B come elemento assorbitore per la BNCT è conseguenza della sua alta sezione d'urto per la cattura neutronica. Quando i neutroni termici attraversano la materia, il processo più probabile è la cattura nucleare con un nucleo stabile come ad esempio ^1H , ^{14}N o ^{10}B . Le sezioni d'urto per il processo in esame, rispettivamente di 0.33, 1.7 e 3990 barns, rendono l'interazione con il boro notevolmente più probabile nonostante la sua minor abbondanza naturale [34].

I nuclidi di ^{10}B vengono trasportati nella regione tumorale attraverso degli agenti di trasporto (carrier) e affinché il trattamento comporti il minor danno possibile ai tessuti sani, è necessario che questi vengano selezionati con caratteristiche precise:

- bassa tossicità per l'organismo;
- capacità di essere assorbiti dai tessuti tumorali in quantità sufficientemente elevata da raggiungere una concentrazione di 20-35 μg di ^{10}B per grammo di tumore, equivalente a $\sim 10^9$ atomi per ogni cellula. Inoltre, per garantire una ricettività significativa soltanto all'interno della regione bersaglio risparmiando quanto più possibile l'area circostante, si assume come valore di riferimento il rapporto tra la concentrazione tumore/tessuti sani e tumore/sangue che deve essere maggiore di 3-5;
- permettere una veloce espulsione dalle cellule sane e una permanenza nel sito tumorale pari almeno alla durata del trattamento.

Negli anni '50 e '60, i primi trattamenti oncologici con BNCT impiegavano come agenti di trasporto il borace $\text{Na}_2\text{B}_4\text{O}_7 \cdot 10\text{H}_2\text{O}$, il pentaborato $\text{NaB}_5\text{O}_8 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, l'acido borico H_3BO_3 e i suoi derivati. Questi farmaci di prima generazione, nonostante fossero stabili e facilmente reperibili, risultavano poco efficienti nel

distinguere le cellule sane dalle tumorali e provocavano gli stessi effetti quasi uniformemente in una regione volumetrica troppo ampia. A causa di questa scarsa selettività, furono allora sostituiti dai composti di seconda generazione. Furono in particolare sintetizzati due composti del boro: il borosodiocaptato (BSH) e la borofenilalanina (BPA).

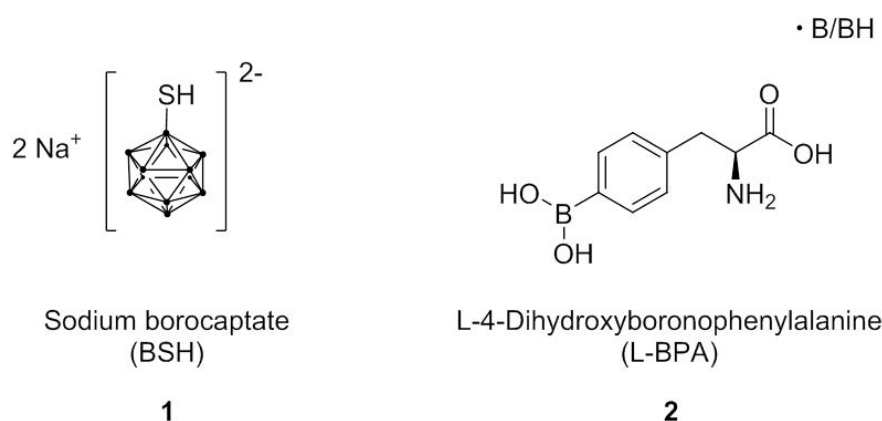


Figura 3.2: Struttura chimica dei due agenti di trasporto del boro BSH e BPA.

Nel 1967 è stato dimostrato che il BSH, formato da 12 atomi di boro, presenta una selettività adeguata al trattamento dei tumori cerebrali [35].

Con gli sviluppi successivi, si scoprì che impiegando la BPA nella BNCT è possibile causare un danno maggiore riducendo il rischio di effetti collaterali. Questo composto infatti ha una struttura simile alla tirosina che partecipando alla sintesi proteica si lega facilmente alle regioni tumorali con un'alta attività proliferativa [36]. Combinando la molecola con il fruttosio (BPA-F) si ottiene inoltre una maggiore solubilità in acqua e se ne facilita l'assorbimento attivo tramite le membrane cellulari.

Ad oggi BPA e BSH sono i due principali vettori di trasporto del boro approvati per il trattamento clinico. Nonostante rappresentino un notevole miglioramento in efficacia rispetto ai farmaci di prima generazione, non sono ancora ottimali ed

è per questo che sono ancora in esame nuove possibilità farmaceutiche.

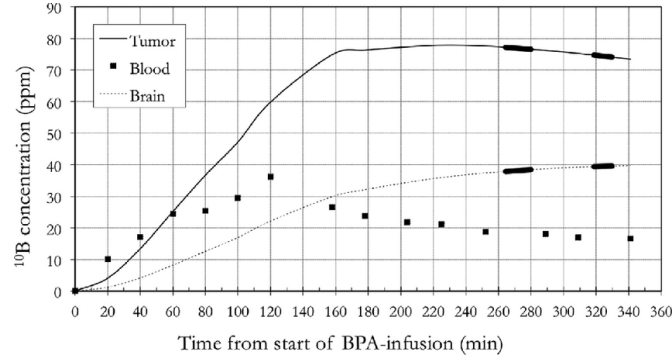
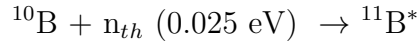


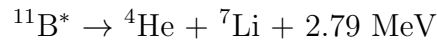
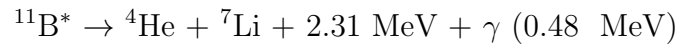
Figura 3.3: Concentrazione di ^{10}B nel tumore, nel cervello e nel sangue di un paziente trattato per un glioma. I dati sono monitorati a partire dalla somministrazione di 450 mg/kg di BPA-F [37].

3.1.2 Reazione nucleare

Irraggiando la zona tumorale arricchita di atomi di ^{10}B , avviene il processo di cattura neutronica



a cui segue la fissione nucleare dello stato nucleare eccitato. L'atomo $^{11}\text{B}^*$ risulta infatti altamente instabile e decade velocemente tramite una delle due possibili reazioni esoenergetiche



rispettivamente con una probabilità del 94% e del 6%.

Nel complesso la reazione $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ porta alla formazione di particelle α con un LET di $150 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$ e ^7Li con un LET di $175 \text{ keV} \cdot \mu\text{m}^{-1}$. I due pro-

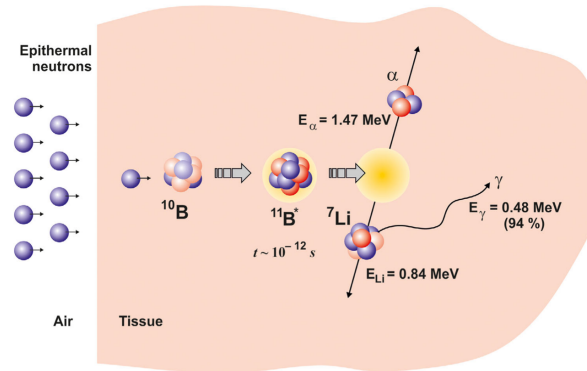


Figura 3.4: Reazioni alla base della BNCT: cattura neutronica del boro e fissione $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ [38]

dotti ad alto LET si diffondono quindi nel tessuto circostante, liberando una grande quantità di energia in un range approssimativamente compreso tra i 5 e i 9 μm . Considerando un diametro cellulare di circa 10 μm [36], la ionizzazione e il conseguente danno biologico della BNCT vengono confinati all'interno della configurazione volumetrica del tumore-bersaglio tramite la localizzazione del ^{10}B .

3.2 Proton Boron Capture Therapy

La Proton Boron Capture Therapy (PBCT) sfrutta la cattura nucleare del boro quando irraggiato da un fascio protonico. I farmaci di trasporto del boro sono gli stessi precedentemente introdotti per la BNCT e nei meccanismi di reazione viene in particolare coinvolto l'isotopo ^{11}B che rappresenta l'80% del boro in natura (a differenza del ^{10}B presente nel restante 20%).

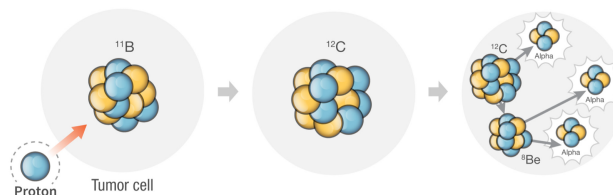


Figura 3.5: Rappresentazione della reazione alla base della PBCT [39].

3.2.1 Reazione nucleare

La reazione di fusione di un protone con un nucleo di ^{11}B è stata studiata a partire dal 1960 e presenta sezioni d'urto significative quando il fascio incidente è composto da protoni lenti, ossia nella regione del picco di Bragg: la massima sezione d'urto per il processo, pari a 1.2 barn si ha per un'energia del centro di massa pari a 675 keV[40]).

La reazione, nel complesso indicata come



è divisibile in due processi consecutivi, come illustrato in Figura 2.5. In un primo momento, il protone interagisce con l'atomo di boro e dalla loro fusione si viene a formare un nucleo di carbonio al secondo o terzo stato eccitato. La particella $^{12}\text{C}^*$ decade emettendo una prima particella α e un nucleo di ${}^8\text{Be}$. Rispettando la conservazione del momento angolare nella reazione, è possibile che il ${}^8\text{Be}$ così prodotto si presenti allo stato fondamentale o in uno dei suoi stati eccitati. In entrambi gli scenari, decade successivamente dividendosi in altre due particelle α .

Le particelle α prodotte hanno un range medio in acqua inferiore ai 30 μm , paragonabile alle tipiche dimensioni cellulari, ed hanno quindi significativa probabilità di provocare danni biologici localizzati, potenziando gli effetti della protonterapia convenzionale la quale non presenterebbe lo spettro energetico ideale per il raggiungimento della zona tumorale.

La creazione di tre particelle α a corto range ed alto LET (si assume come valore di riferimento 50-200 keV \cdot μm^{-1}) per ogni protone incidente all'interno della regione tumorale colpita amplificherebbe gli effetti ottenuti per la singola emissione che avviene per la cattura neutronica del boro. Proprio per l'alta densità ionizzante e il potenziale aumento di RBE rispetto alla protonterapia convenzio-

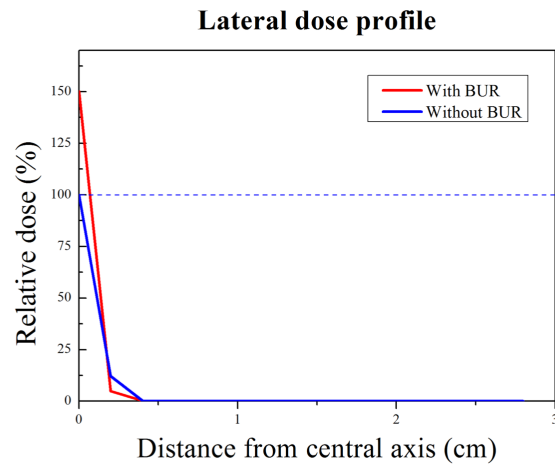


Figura 3.6: Effetti della penombra: la dose laterale depositata in presenza di boro (PBCT, linea rossa) è maggiore rispetto alla protonterapia classica (in blu) [39].

nale, la PBCT necessita ancora di ulteriori studi riguardanti microdosimetria e incertezza sul deposito di energia a livello cellulare.

Capitolo 4

Stato attuale e prospettive future della BNCT

In questo capitolo verrà approfondita la Boron Neutron Capture Therapy. In particolar modo se ne analizzeranno le potenzialità illustrandone le principali applicazioni cliniche e i recenti avanzamenti tecnologici. Ci si soffermerà poi sul relativo panorama italiano di ricerca in campo fisico e medico.

4.1 Applicazioni cliniche

Considerando i valori di LET per le particelle α e ${}^7\text{Li}$ e la selettività data dall'arricchimento della regione bersaglio con ${}^{10}\text{B}$, l'efficacia della BNCT è tra le più alte ottenibili per trattamenti con radiazioni ionizzanti. Risulta tuttavia complessa una stima di un valore di riferimento per l'RBE in quanto la dose assorbita dal paziente dipende fortemente da un elevato numero di parametri quali la distribuzione degli assorbitori neutronici e la natura dei carrier impiegati, oltre alla geometria e alla posizione del tumore. In questo caso la modellizzazione radiobiologica viene solitamente espressa dal fattore CBE (Compound Biological Effectiveness), determinato sperimentalmente per ogni specifico caso.

La Boron Neutron Capture Therapy è principalmente applicata nel trattamento di neoplasie solide invasive o per forme tumorali radioresistenti e ricorrenti in cui gli organi a rischio sono già stati sottoposti ad alte dosi di radioterapia convenzionale [34].

Al momento USA, Giappone, Europa, Cina e Giappone sono i territori maggiormente impegnati in attività di ricerca e di seguito sono riportati alcuni dei principali risultati terapeutici raggiunti [41].

Type of cancer	Number of patients	Country	Year
Recurrent head and neck cancer	62	Japan	2001-2007
Recurrent glioblastoma multiforme	22	Finland	2008
Head and neck cancer	26 (19 squamous cell carcinomas, 4 salivary gland carcinomas, and 3 sarcomas)	Japan	2001-2009
Recurrent malignant meningioma	19	Japan	2005-2011
Recurrent malignant meningioma	30	Finland	2003-2010
Recurrent late stage head and neck cancer	10	China	2003-2004
Recurrent head and neck malignancies	6	Japan	2004
Recurrent malignant gliomas	7	Japan	2013-2014
Glioblastoma	21	Japan	2002-2007
Glioblastoma multiforme	9	Czech Republic	2000-2002
Glioblastoma multiforme	53	USA	1994-1999
Brain tumors	22	USA	1996-1999
Glioblastoma multiforme	6	USA	2002-2003
Extensive squamous cell carcinoma	1	Japan	2007
Glioblastoma multiforme	17	Sweden	2002
Recurrent hepatic cancer	1	Japan	2011
Recurrent lung cancer	1	Japan	2012
Recurrent laryngeal cancer	9	Finland	2006-2012
Extramammary Paget's disease	2	Japan	2012
Vulvar melanoma and genital extramammary Paget's disease	7	Japan	2005-2014

Figura 4.1: Tabella riassuntiva delle applicazioni cliniche della BNCT nella cura di diversi tipi di tumore [38].

Tumori cerebrali

Il glioblastoma multiforme è una forma aggressiva di cancro cerebrale, spesso resistente ad approcci chirurgici e radioterapici. Sono stati condotti numerosi trial clinici per provare gli effetti della BNCT sulla sopravvivenza media, rendendo più

efficace il trattamento di gliomi maligni più o meno avanzati. È stato dimostrato che il boro è potenzialmente in grado di attraversare la barriera emato-encefalica e interferire efficacemente con l'attività tumorale [42] ma i dati attuali non sono ancora sufficienti e il trattamento consigliato in caso di gliomi resta l'irraggiamento di fotoni in fase post-operatoria con la somministrazione di un farmaco chemioterapico antitumorale (temozolomide $C_6H_6N_6O_2$).

Tumori della pelle

Un'altra possibile applicazione clinica della BNCT è il trattamento di tumori alla pelle quali i melanomi: spesso caratterizzati da prognosi gravi e forti instabilità genomiche, rappresentano ad oggi il 60% dei tumori letali alla pelle e la loro incidenza è in forte aumento [43].

Il primo paziente affetto da melanoma acrale lentiginoso ¹ fu trattato nel 1985 [44]. Furono somministrati 200 mg di BPA legata ad acido cloridrico HCl come agente di trasporto del boro e dopo qualche ora la procedura proseguì con l'irraggiamento di un fascio collimato di neutroni termici. La BPA, accumulata nelle cellule coinvolte nei processi di sintesi della melanina e velocemente rimossa dalla pelle sana, permise ad una dose equivalente di 45 Gy di raggiungere il melanoma: una prima regressione fu osservata dopo 2 mesi e dopo altri 7 il tumore era stato completamente rimosso. Successivamente furono sottoposti al trattamento altri 18 pazienti e fu possibile perfezionare l'utilizzo della BPA (in particolar modo del complesso BPA-F), ottenendo in tutti i casi un controllo locale delle metastasi [45, 46].

Tumori della testa e del collo

I tumori testa-collo sono stati oggetto di numerosi studi clinici, sia per quanto riguarda la BNCT come terapia primaria e definitiva sia in scenari di recidive

¹Cancro della pelle che appare nel palmo delle mani, pianta del piede o sotto le unghie come conseguenza di un'alterazione tumorale dei melanociti.

radioresistenti e inoperabili.

In particolare, la reazione alla terapia è stata evidenziata da alti tassi di risposta - pari anche a 83%, 85% e 90% [47, 48, 49]. Gli effetti collaterali, quando presenti, sono stati mucositi temporanee, alopecia, osteomieliti e disfagia ma si può comunque affermare un generale aumento di prospettiva e qualità di vita dei pazienti trattati.

Tumori toracici e addominali

In Figura 4.1 è riportata una tabella riassuntiva delle tipologie di neoplasie fino ad ora trattate con BNCT. Oltre ai casi già citati, tale approccio può essere applicato anche per mesoteliomi², osteosarcomi³, tumori epatocellulari⁴, ai polmoni e agli apparati genitali, ancora in fase di approfondimento.

4.2 Studi recenti e applicazioni future

Per la buona riuscita dei meccanismi di reazione alla base della BNCT è necessario che il ^{10}B venga trasportato con selettività soltanto alle cellule tumorali e che gli strumenti utilizzati per il trattamento siano altamente efficienti e sufficientemente sicuri. La ricerca recente si è allora impegnata particolarmente per lo sviluppo dei cosiddetti farmaci di terza generazione e per l'ottimizzazione dei reattori nucleari impiegati come sorgenti neutroniche. Recentemente si sono inoltre approfonditi i principi della teranostica per avere una visione complessiva della distribuzione del boro all'interno del corpo del paziente, monitorandola direttamente in fase di trattamento.

²Tumori delle cellule della membrana di rivestimento degli organi interni.

³Tumore osseo maligno che si sviluppa prevalentemente in osteoclasti e osteoblasti delle ossa lunghe come omero, radio, tibia, perone e femore.

⁴Tumore delle cellule epatiche, comune soprattutto in fegati affetti da cirrosi o epatite.

4.2.1 Nuovi agenti di trasporto del boro

La terza generazione di farmaci nella regione tumorale nasce per incrementare la specificità del trasporto del boro, partendo dai risultati già ottenuti con BPA e BPA-F. In linea generale si cerca di ottenere un equilibrio tra liposolubilità e idrofilia per permettere un accumulo significativo di boro all'interno delle componenti metabolicamente attive delle cellule cancerogene (nucleo, mitocondri, lisosomi e reticolo endoplasmatico).

Per riconoscere ed essere assorbiti soltanto dai tessuti malati, i cluster di boro vengono incorporati in molecole più o meno pesanti adibite al trasporto per diffusione tessutale o per via ematica. Tra i gruppi funzionali che sono al momento oggetto di sperimentazioni pre-cliniche ci sono [45]:

- Aminoacidi contenenti boro o innaturali (di sintesi) - stabili, poco tossici e in grado di trasportare elevate quantità di boro con una buona specificità.
- Precursori del DNA e suoi agenti leganti - sono un'ampia categoria di molecole, alcune delle quali, contenenti boro, devono essere escluse per un'alta tossicità. Sono in grado di attraversare le membrane cellulari e legarsi ai nuclei in maniera stabile.
- Porfirine - possono essere sintetizzate in modo da contenere anche il 44% di boro con bassa tossicità e alta stabilità. Sono facilmente identificabili tramite microscopia a fluorescenza.
- Glucidi e derivati dei carboidrati.
- Ormoni steroidei.
- Anticorpi e immunoliposomi - sono farmaci altamente selettivi ma eliminati rapidamente dal sistema o respinti dalle barriere cellulari per via delle loro elevate dimensioni. In alcuni studi si propone di utilizzarli in maniera com-

binata con molecole responsabili del trasporto attivo o per somministrazione diretta intracraniale [50].

- Nanoparticelle - in grado di autodegradarsi con il tempo, sono state sintetizzate ed esaminate appositamente come radiosensibilizzanti [51].

Dato che l'unico isotopo del boro richiesto per la BNCT è il ^{10}B , presente in natura solo per il 20%, è necessario che i prodotti farmaceutici presentino un'alta dose di arricchimento di questo isotopo. Ad oggi sono disponibili sostanze chimiche con un arricchimento di ^{10}B pari o superiore al 99% [52].

4.2.2 Sorgenti di neutroni

Come già riportato, affinché la sezione d'urto per la cattura neutronica da parte del boro all'interno del tumore sia significativamente alta, è necessario che il fascio incidente sia composto da neutroni termici. Considerando anche la quantità di energia dissipata nello spessore di materiale biologico attraversato, le possibilità per la produzione di fasci neutronici incidenti nella regione tumorale con $E_k \sim 0.025$ eV sono principalmente reattori nucleari e acceleratori lineari di particelle cariche.

É possibile adattare i reattori nucleari di ricerca alla BNCT tramite approccio diretto o indiretto.

Di questi, il primo consiste nel moderare i neutroni prodotti dalle reazioni all'interno del nucleo dei reattori tramite appositi materiali filtranti come acqua o fluoruri [54]. Con approccio indiretto si indica invece la produzione di neutroni termici tramite fissioni che avvengono all'interno di una lastra convertitrice. Un apparato di questo tipo è il 5-MW Massachusetts Institute of Technology Research Reactor (MITR in Figura 4.2), in grado di produrre ~ 85 kW di energia di fissione a partire da una sorgente di ~ 3380 g di U-235. Considerando la mo-

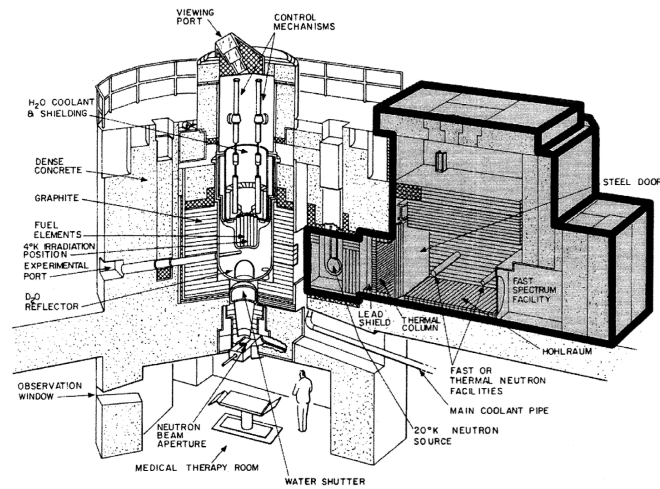


Figura 4.2: Struttura del MITR [53].

derazione garantita dai materiali presenti nella lastra (alluminio, cadmio e fluoro [55]), si ottiene un flusso di 10^{10} neutroni \cdot cm $^{-2}$ \cdot s $^{-1}$. Un flusso di questo genere permette di rendere il trattamento relativamente veloce con una durata compresa tra i 5 e i 10 min.

L'utilizzo di reattori nucleari comporta però numerose difficoltà pratiche come ad esempio gli alti costi necessari alla loro costruzione e manutenzione, la loro posizione spesso distante dai centri ospedalieri e la necessità di perfezionare le metodologie per collimare il raggio neutronico ed estrarlo con un preciso valore di energia caso per caso.

Recentemente sono stati dunque costruiti impianti che utilizzano acceleratori lineari come sorgenti di neutroni, di cui un esempio schematico è riportato in Figura 4.3. Un ciclotrone (o in alternativa un sincrotrone) compatto accelera fasci di particelle fino a raggiungere energie dell'ordine del MeV per poi farle collidere con un bersaglio di litio o berillio e generare neutroni dalle reazioni di fissione nucleare. Solitamente vengono accelerati protoni o deuterio in quanto gli elettroni produrrebbero raggi γ di intensità elevate che sarebbero d'ostacolo per la terapia. Nel complesso l'energia dei neutroni emessi da reazioni del tipo d-Be è

più bassa rispetto ai range energetici dei reattori nucleari e richiede uno spessore minore per quanto riguarda il moderatore. Per quanto riguarda questa così detta Accelerator - Based BNCT, sono tuttavia attivi per il trattamento oncologico soltanto due centri in Giappone [56]. Altri centri sono stati commissionati e sono in costruzione oppure impiegati in attività di sperimentazione pre-clinica per ottimizzare la qualità del fascio di neutroni prodotto e i parametri dell'acceleratore (ciclotrone, sincrotrone, linac o tandem), considerandone la geometria, il materiale e l'alimentazione.

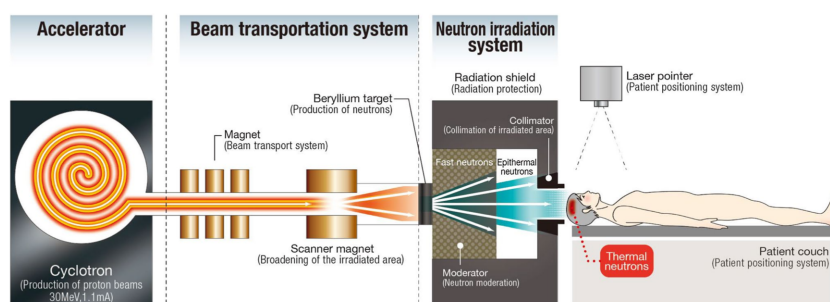


Figura 4.3: Rappresentazione schematica dell'apparato per la somministrazione di Accelerator - Based BNCT [57].

Una volta prodotto il fascio di neutroni da una delle possibili sorgenti, i suoi parametri fisici dovranno essere adattati a quanto deciso in fase di Treatment Planning per ogni caso clinico in base ai valori di riferimento della International Atomic Energy Agency (IAEA). Viene allora attraversata la regione del Beam Shaping Assemblies (BSA) dove moderatore, collimatore e riflettore rallentano il fascio fino all'energia richiesta e lo focalizzano in una precisa configurazione spaziale, limitando la dispersione dei neutroni e la contaminazione con altri tipi di radiazione.

4.2.3 Teranostica per la BNCT

Dato l'importante ruolo che la concentrazione di boro riveste per l'efficacia terapeutica della BNCT, una conoscenza il più precisa possibile della sua configurazione spaziale può comprensibilmente potenziare il trattamento.

A tal fine è possibile impiegare la teranostica, una delle più moderne conquiste della medicina nucleare: utilizzando questo approccio, è possibile ricavare la biodistribuzione del boro all'interno del corpo del paziente in tempo reale anche in fase di trattamento, modellando e modificando di conseguenza i parametri del fascio neutronico irradiato. Una stima della concentrazione di ^{10}B basata esclusivamente sui valori ematici sarebbe insufficiente [58] per cui vengono aggiunte immagini funzionali (MRI o 3D PET/CT) ricavate mediante l'attività metabolica di molecole radiotraccianti (ad esempio ^{18}F , ^{64}Cu o Gd[59]) aggiunte agli agenti di trasporto del boro.

Gli studi relativi a questa tecnologia sono promettenti ma rimangono ancora fortemente subordinati alle ricerche farmacologiche: è necessario che si trovino carrier del boro utilizzabili con una bassa concentrazione, pari a quella richiesta per una buona risoluzione delle immagini PET.

4.3 BNCT in Italia

Il primo progetto di ricerca italiano per la BNCT fu il progetto TAOOrMINA (Trattamento Avanzato di Organi Mediante Irraggiamento Neutronico e Autotrapianto), nato negli anni '80 dalla collaborazione tra INFN e Università di Pavia. Nel 2001 fu trattato il primo paziente, affetto da metastasi epatiche provocate da un carcinoma al colon: il fegato fu espantato, sottoposto ad irraggiamento nel reattore nucleare TRIGA Mark II dell'Università di Pavia e poi reimpiantato[60].

Oltre al reattore di Pavia, in Italia sono impiegati per la ricerca anche il TRIGA



Figura 4.4: Immagini CT del fegato del primo paziente del progetto TAOOrMINA prima della BNCT (a), 7 giorni dopo (b) e a distanza di 6 (c) e 12 (d) mesi[60].

e il TAPIRO dell'ENEA presso il Centro Ricerche Casaccia nei pressi di Roma. Diverse università (Pavia, Torino, Firenze, Trieste, Padova, Pisa e Milano) sono impegnate in attività di ricerca per nuove sorgenti Accelerator - Based e veicolanti del boro.

Nel 2022 è stata approvata l'installazione di un nuovo acceleratore per la produzione di fasci di neutroni per la sperimentazione in campo oncologico al CNAO di Pavia. Il progetto prevede una collaborazione di 5 anni tra CNAO, INFN, Università di Pavia e Politecnico di Milano per sperimentare la BNCT e ottenere i requisiti per la certificazione del dispositivo medico. L'acceleratore in questione, messo a disposizione dall'azienda statunitense Tae Life Sciences, sarà installato nel 2024 [61] e verrà impiegato per indagini scientifiche già approfondite dall'Università di Pavia.

4.3.1 Progetti di ricerca

Con il supporto di INFN e MIUR (Ministero italiano dell'Università e della Ricerca), il gruppo di ricerca di Pavia ha intrapreso numerosi progetti di ricerca riguardanti la BNCT. Si sta ora lavorando all'installazione al CNAO di un acceleratore di tipo Radiofrequency Quadrupole (RFQ) e alla costruzione di detector

per immagini diagnostico-funzionali, oltre che a numerose indagini di tipo clinico presentate in un documento del 2010[61].

Valutando possibilità di cura per metastasi al fegato, tumori polmonari e osteosarcomi, si usano simulazioni Monte Carlo per valutare gli effetti dell'irradiazione tumorale con un campo neutronico uniforme, sviluppando modelli biologici e svolgendo test in vivo su animali. Impiegando nuovi composti boronati si approfondiscono infine tecniche di misurazione per la concentrazione del boro quali α -spettrometria e auto-radiografia neutronica.

Conclusioni

In questa tesi sono stati presentati i principi alla base dell'applicazione di fasci ionizzanti di varia natura in campo medico. Con radioterapia e adroterapia è possibile sfruttare le interazioni fisiche di fotoni, neutroni, protoni e particelle cariche con il tessuto biologico del paziente e colpire il codice genetico delle cellule tumorali, procedendo fino alla completa eliminazione delle neoplasie esistenti. Con questo approccio è possibile curare tumori particolarmente complessi e difficilmente trattabili con altre terapie oncologiche.

Le più moderne ricerche scientifiche hanno contribuito ulteriormente ad aumentare l'efficacia clinica di queste metodologie: sono state sviluppate innovative terapie binarie come la Boron Neutron Capture Therapy e la Proton Boron Capture Therapy. In questo elaborato ci si è in particolar modo soffermati sulla terapia a cattura neutronica del boro, trattandone la reazione nucleare di riferimento $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$ e i relativi effetti ionizzanti. Rispetto alle convenzionali tecniche radioterapiche, questo approccio consente di ottimizzare la selettività del trattamento: tramite la somministrazione di opportuni farmaci è possibile concentrare una dose significativa di ^{10}B all'interno del volume tumorale, rendendolo notevolmente più adatto all'assorbimento del fascio neutronico incidente rispetto ai tessuti circostanti, al di fuori del bersaglio clinico.

La Boron Neutron Capture Therapy rappresenta una terapia efficiente, non inva-

siva e in grado di migliorare la qualità della vita dei pazienti oncologici. Sebbene sia già stata applicata a casi di tumori cerebrali, epatici, della pelle e del torace e abbia già mostrato ottimi risultati, i dati sperimentali ad oggi raccolti non sono stati ancora sufficienti a renderla abbastanza diffusa. È necessario continuare ad approfondire alcune tematiche importanti quali lo sviluppo di nuovi agenti di trasporto del boro altamente specifici, possibilmente verificandone la biodistribuzione con precisione, impiegando per esempio la teranostica. Un ulteriore dibattito aperto rimane poi quello relativo alla mancanza di adeguati centri di trattamento per la BNCT: è necessario che le strutture ospedaliere sorgano nei pressi di reattori nucleari o siano munite di appositi acceleratori lineari in grado di produrre in abbondanza i neutroni idonei alla terapia. Su questo aspetto è in corso la realizzazione di un nuovo centro di trattamento oncologico basato sulla BNCT presso il CNAO di Pavia.

Appendice A

Sezione d'urto differenziale

Si considera il caso di una particella incidente in una regione dello spazio in cui vi è un centro scatteratore sorgente di un campo centrale attrattivo. Si indica con b il parametro d'urto ovvero la distanza tra la traiettoria originaria e l'asse x .

La sezione d'urto con le dimensioni di una superficie sarà data dal rapporto tra

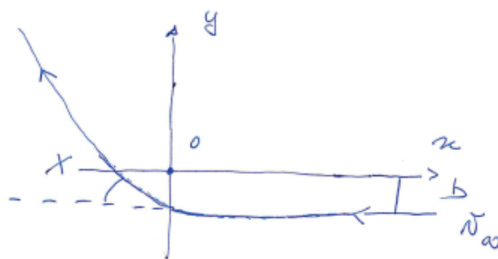


Figura A.1: Traiettoria di una particella attratta da un centro scatteratore. b è il parametro d'impatto, χ l'angolo di deflessione.

il numero di particelle deflesse ad un angolo χ dN e il flusso incidente n

$$d\sigma = \frac{dN}{n}. \quad (\text{A.1})$$

Gli integrali primi del moto della particella sono l'energia cinetica iniziale, quando i due oggetti sono considerabili infinitamente lontani e quindi non interagenti

$$E = \frac{m \cdot v_{\infty}^2}{2}$$

e il momento della quantità di moto

$$p_{\theta} = m \cdot b \cdot v_{\infty}$$

in quanto il moto è piano. Dalla geometria dell'orbita, è possibile dedurre la dipendenza di χ dal parametro d'urto b : $\chi = \chi(b, v_{\infty})$ e la deflessione sarà tanto più forte tanto più passiamo vicino al centro scatteratore.

Nello spazio tridimensionale, le particelle deflesse di un angolo χ si troveranno su una corona circolare di spessore infinitesimo posta a una distanza pari a b dalla retta passante per il centro. È possibile esprimere

$$dN = \text{flusso} \cdot \text{area della corona} = n \cdot 2\pi b \cdot db \quad (\text{A.2})$$

$$d\sigma = 2\pi b \cdot \left| \frac{db}{d\chi} \right| \cdot d\chi \quad (\text{A.3})$$

ed invertire la definizione di angolo solido

$$d\Omega = 2\pi \cdot \sin \chi \cdot d\chi$$

così da ricavare

$$d\sigma = \frac{1}{\sin \chi} \cdot b(\chi) \cdot \left| \frac{db}{d\chi} \right| \cdot d\Omega. \quad (\text{A.4})$$

Nel caso Coulombiano, la particella deviata dal centro scatteratore posto nell'origine del sistema di riferimento (Figura A.2) segue un'orbita kepleriana ed in

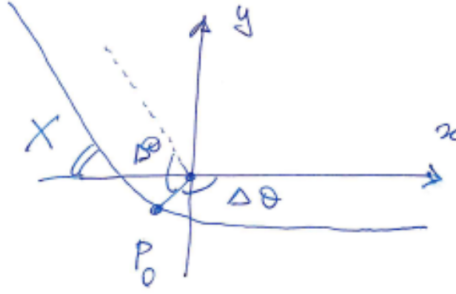


Figura A.2: Traiettoria iperbolica di una particella attratta da un centro scatteratore. $\Delta\theta$ è l'angolo tra il punto di massimo avvicinamento (pericentro P_0) e l'infinito.

particolare sarà un' iperbole del tipo

$$r(\theta) = \frac{p}{1 + e \cos \theta}$$

in coordinate polari con $p = \frac{p_\theta^2}{mk}$ ed eccentricità $e = \sqrt{1 + \frac{2Ep_\theta^2}{mk^2}}$.

Quando il denominatore si annulla, l'equazione dell'orbita ha come soluzione l'apocentro (in questo caso il punto di massima distanza dal centro del campo è l'infinito). In modulo

$$\cos(\Delta\theta) = \frac{1}{\sqrt{1 + \frac{2Ep_\theta^2}{mk^2}}}$$

e dalle relazioni trigonometriche

$$\sin(\Delta\theta) = \frac{\sqrt{\frac{2E}{mk^2}} \cdot p_\theta}{\sqrt{1 + \frac{2Ep_\theta^2}{mk^2}}}$$

$$\tan(\Delta\theta) = \sqrt{\frac{2E}{mk^2}} \cdot p_\theta = \sqrt{\frac{2E}{mk^2}} \cdot m \cdot b \cdot v_\infty.$$

Invertendo quest'ultima si ricava il parametro d'urto

$$b = \frac{\tan(\Delta\theta)}{\frac{2E}{k}}. \tag{A.5}$$

Sfruttando infine la simmetria del problema, graficamente emerge che

$$\chi = 2 \cdot \Delta\theta - \pi \Rightarrow \Delta\theta = \frac{\chi + \pi}{2} \quad (\text{A.6})$$

ed è possibile riscrivere l'equazione A.5 come

$$b = \frac{\cot\left(\frac{\chi}{2}\right)}{\frac{2E}{k}}. \quad (\text{A.7})$$

Si calcola allora la derivata composta derivando b rispetto a $\Delta\theta$ e successivamente $\Delta\theta$ rispetto a χ :

$$\left| \frac{db}{d\chi} \right| = \left| \frac{db}{d\Delta\theta} \right| \cdot \left| \frac{d\Delta\theta}{d\chi} \right| = \frac{1}{\frac{2E}{k} \cdot \sin^2 \frac{\chi}{2}} \cdot \frac{1}{2} \quad (\text{A.8})$$

e si sostituiscono le equazioni A.7 e A.8 nella A.4. Sfruttando anche l'uguaglianza A.6 si ricava la sezione d'urto differenziale riportata nel Paragrafo 2.1.1, nota anche come Formula di Rutherford

$$\frac{d\sigma}{d\Omega} = \frac{k^2}{16E^2} \cdot \frac{1}{\sin^4\left(\frac{2\Delta\theta - \pi}{2}\right)}. \quad (\text{A.9})$$

Bibliografia

- [1] ISTAT. *Cause di morte in Italia*. 2020. URL: <https://www.istat.it/it/archivio/284853>.
- [2] Associazione Italiana di Oncologia Medica. *"I numeri del cancro in Italia"*. 2022.
- [3] Enciclopedia Treccani. URL: <https://www.treccani.it/vocabolario/ricerca/tumore/>.
- [4] National Cancer Institute. *"Radiation Therapy to Treat Cancer"*. 2019. URL: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/radiation-therapy>.
- [5] Justine Alford. *"An introduction to radiotherapy: what is it, how does it work, and what's it for?"*. 2017. URL: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/radiation-therapy>.
- [6] Robert R. Wilson. *"Radiobiological Use of Fast Protons"*. In: *Radiobiology* 47.5 (1946), pp. 487–491.
- [7] Particle Therapy Co-Operative Group. URL: <https://www.ptcog.site/>.
- [8] Klaus Herfarth Matthias Uhl e Jürgen Debus. *"Comparing the Use of Protons and Carbon Ions for Treatment"*. In: *The Cancer Journal* 20.6 (2014), pp. 433–439.
- [9] Uli Weber e Gerhard Kraft. *"Comparison of Carbon Ions Versus Protons"*. In: *The Cancer Journal* 15.4 (2009), pp. 325–332.

- [10] Marc W Münter et al. Anna V Nikoghosyan Geraldine Rauch. “*Randomised trial of proton vs. carbon ion radiation therapy in patients with low and intermediate grade chondrosarcoma of the skull base, clinical phase III study*”. In: *BMC Cancer* 10.606 (2010).
- [11] Fondazione CNAO. URL: <https://fondazionecnao.it/en/hadrontherapy/synchrotron>.
- [12] Fondazione CNAO. “*L’adroterapia al CNAO: alcuni risultati significativi*”. 2016.
- [13] Provincia Autonoma di Trento. URL: <https://www.provincia.tn.it/Amministrazione/Enti-societa-fondazioni/Centro-di-Protonterapia-dell-Azienda-Provinciale-Servizi-Sanitari-APSS>.
- [14] Wikipedia. URL: https://en.wikipedia.org/wiki/Cross_section_%28physics%29.
- [15] Dominik Maximilian Soliman. “*Augmented microscopy: Development and application of high-resolution optoacoustic and multimodal imaging techniques for label-free biological observation*”. In: *Ph.D. Thesis, Fakultät für Medizin Institut für Biologische und Medizinische Bildgebung, Fakultät für Medizin der Technischen Universität München* (2016).
- [16] Albert Einstein. “*Über einen die Erzeugung und Verwandlung des Lichtes betreffenden heuristischen Gesichtspunkt*”. In: *Annalen der Physik* 17.132 (1905).
- [17] Prof. Emily Nurse, Prof. Andreas Korn e Prof. Matthew Wing. “*Lectures Notes for Nuclear and Particle Physics, University College London*”. In: (2023), p. 40.
- [18] Philip Mayles, Alan Nahum e Jean-Claude Rosenwald. “*Handbook of Radiotherapy Physics - Theory and Practice*”. Taylor Francis Group, 2007.

- [19] S.B. Jia et al. “*Impact of range straggling and multiple scattering on proton therapy of brain, using a slab head phantom*”. In: *International Journal of Radiation Research* 12.2 (2014), pp. 161–167.
- [20] R. Serber. “*Nuclear Reactions at High Energies*”. In: *Physical Review* 72.11 (1947), pp. 1114–1115.
- [21] Vincenzo Patera e Ilaria Mattei. “*Nuclear interactions and medicine*”. In: *The European Physical Journal Plus* 134.12 (2019), pp. 1–19.
- [22] M. Marafini. “*The FOOT FragmentatiOn Of Target Experiment*”. In: *Varenna Conference* (2018).
- [23] U. Umaldi, J. Balosso e M. Dosanjh et al. “*A Facility for Tumour Therapy and Biomedical Research in South-Eastern Europe*”. In: *CERN Yellow Reports: Monographs CERN-2019-002* (2019).
- [24] Prof. Gary Royle. “*Lectures Notes for Treatment with Ionising Radiation, University College London*”. In: (2023).
- [25] J.H.L. Mott e N.S. West. “*Essentials of Depth Dose Calculations for Clinical Oncologists*”. In: *Clinical Oncology* 33 (2021), pp. 5–11.
- [26] Direttiva 2013/59/Euratom del Consiglio dell’Unione Europea pubblicata nella Gazzetta Ufficiale EU del 17/01/2014. URL: http://www.ac.infn.it/sicurezza/DirEur_GU170114.pdf.
- [27] Bongile Mzenda¹, M.E. Hosseini-Ashrafi¹ e A. Palmert et al. “*Determination of target volumes in radiotherapy and the implications of technological advances: a literature review*”. In: *Journal of Radiotherapy in Practice* 8.1 (2009), pp. 41–51.
- [28] Leslie A. Pray. “*Discovery of DNA Structure and Function: Watson and Crick*”. In: *Nature Education* 1.1 (2008), pp. 1–6.

- [29] Stephen J. McMahon e Kevin M. Prise. “*Mechanistic Modelling of Radiation Responses*”. In: *Cancers* 11.205 (2019), p. 5.
- [30] E. B. Podgorsak. “*Radiation Oncology Physics: a handbook for teachers and students*”. International Atomic Energy Agency, Vienna, 2005.
- [31] Radiology Key. “*Time, Dose, and Fractionation in Radiotherapy*”. URL: <https://radiologykey.com/time-dose-and-fractionation-in-radiotherapy/>.
- [32] Y. Furusawa, K. Fukutsu e M. Aoki et al. “*Inactivation of Aerobic and Hypoxic Cells from Three Different Cell Lines by Accelerated ^3He -, ^{12}C - and ^{20}Ne -Ion Beams*”. In: *Radiation Research* 154.5 (2000), pp. 485–496.
- [33] Gordon L. Locher. “*Biological effects and therapeutic possibilities of neutrons*”. In: *The American Journal of Roentgenology* 36.1 (1936), pp. 1–13.
- [34] Will H. Jin et al. “*A Review of Boron Neutron Capture Therapy: Its History and Current Challenges*”. In: *International Journal of Particle Therapy* 9.1 (2022), pp. 71–82.
- [35] Davis M.A. Soloway A.H. Hatanaka H. “*Penetration of Brain and Brain Tumor. VII. Tumor-Binding Sulfhydryl Boron Compounds*”. In: *J Med Chem.* 10.4 (1967), pp. 714–717.
- [36] Huifang He, Jiyuan Li e Ping Jiang et al. “*The basis and advances in clinical application of boron neutron capture therapy*”. In: *Radiation Oncology* 16.216 (2021). DOI: 10.1186/s13014-021-01939-7.
- [37] H. Koivunoro, E. Hippeläinen e I. Auterinen et al. “*Biokinetic analysis of tissue boron (^{10}B) concentrations of glioma patients treated with BNCT in Finland*”. In: *Appl Radiat Isot.* 106 (2015), pp. 189–94.

- [38] Mayya Alexandrovna Dymova et al. “*Boron neutron capture therapy: Current status and future perspectives*”. In: *Cancer Communications* 40.9 (2020), pp. 406–421.
- [39] Joo-Young Jung, Do-Kun Yoon e Brendan Barraclough et al. “*Comparison between proton boron fusion therapy (PBFT) and boron neutron capture therapy (BNCT): a Monte Carlo study*”. In: *Oncotarget* 8.24 (2017), pp. 39774–39781.
- [40] G. A. P. Cirrone et al. “*First experimental proof of Proton Boron Capture Therapy (PBCT) to enhance protontherapy effectiveness*”. In: *Scientific Reports* 8.1 (2018), p. 1141.
- [41] Timothy D. Malouff et al. “*Boron Neutron Capture Therapy: A Review of Clinical Applications*”. In: *Frontiers in Oncology* 11 (2021). DOI: 10.3389/fonc.2021.601820.
- [42] Meric A. Altinoz, Gulacti Topcu e İlhan Elmaci. “*Boron’s neurophysiological effects and tumoricidal activity on glioblastoma cells with implications for clinical treatment* ”. In: *Int J Neurosci.* 129.10 (2019), pp. 963–977.
- [43] Ahmedin Jemal et al. “*Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2014* ”. In: *J Natl Cancer Inst.* 109.9 (2017). DOI: 10.1093/jnci/djx030.
- [44] Y. Mishima et al. “*Treatment of malignant melanoma by single thermal neutron capture therapy with melanoma-seeking ^{10}B -compound* ”. In: *Lancet* 2.8659 (1989), pp. 388–9.
- [45] Rolf F. Barth et al. “*Boron Neutron Capture Therapy of Cancer: Current Status and Future Prospects* ”. In: *Clin Cancer Res* 11.11 (2005), pp. 3987–4002.
- [46] Mishima Y. “*Melanoma and nonmelanoma neutron capture therapy using gene therapy: overview* ”. In: Larsson B, Crawford J, Weinreich, editors. *Ad-*

- vances in neutron capture therapy. Medicine and physics. Elsevier* 1 (1997), pp. 10–25.
- [47] Kankaanranta L. et al. “*Boron neutron capture therapy in the treatment of locally recurred head and neck cancer* ”. In: *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 69.2 (2007), pp. 475–82.
- [48] Kato I. et al. “*Effectiveness of boron neutron capture therapy for recurrent head and neck malignancies* ”. In: *Appl Radiat Isot* 67.7-8 Suppl (2009), S37–42.
- [49] Aihara T. et al. “*BNCT for advanced or recurrent head and neck cancer* ”. In: *Appl Radiat Isot* 88 (2014), pp. 12–5.
- [50] Yang W., Barth RF. e Wu G. et al. “*Development of a syngeneic rat brain tumor model expressing EGFRvIII and its use for molecular targeting studies with monoclonal antibody L8A4* ”. In: *Clin Cancer Res* 11.1 (2005), pp. 341–50.
- [51] Kataoka K., Harada A. e Nagasaki Y. “*Block copolymer micelles for drug delivery: design, characterization and biological significance* ”. In: *Adv Drug Deliv Rev* . 47.1 (2001), pp. 113–31.
- [52] International Atomic Energy Agency. “*Advances in Boron Neutron Capture Therapy*”. Marketing e Sales Unit, Publishing Section International Atomic Energy Agency, 2023.
- [53] O. K. Harling, K. J. Riley e T. H. Newton et al. “*The Fission Converter-Based Epithermal Neutron Irradiation Facility at the Massachusetts Institute of Technology Reactor* ”. In: *Nuclear Science and Engineering* 140.3 (2002), pp. 223–240.
- [54] E. Bavarnegin, Y. Kasesaz e F.M. Wagner. “*Neutron beams implemented at nuclear research reactors for BNCT* ”. In: *Journal of Instrumentation* 12.5 (2017), P05005.

- [55] O.K. Harling et al. “*The new fission converter based epithermal neutron irradiation facility at MIT*”. In: *International Atomic Energy Agency* (2001).
- [56] International Society for Neutron Capture Therapy. *Accelerator-based BNCT projects*. 2021. URL: <https://isnct.net/bnct-boron-neutron-capture-therapy/accelerator-based-bnct-projects-2021/>.
- [57] Minoru Suzuki. “*Boron neutron capture therapy (BNCT): a unique role in radiotherapy with a view to entering the accelerator-based BNCT era*”. In: *International Journal of Clinical Oncology* 25 (2002), pp. 43–50. DOI: 10.1007/s10147-019-01480-4.
- [58] Sauerwein W. A. G. et al. “*Theranostics in Boron Neutron Capture Therapy*”. In: *Life (Basel)* 11.4 (2021), p. 330.
- [59] Michał Silarski, Katarzyna Dziedzic-Kocurek e Monika Szczepanek. “*Combined BNCT and PET for theranostics*”. In: *Bio-Algorithms and Med-Systems* 17.4 (2021), pp. 293–300.
- [60] A. Zonta, U. Prati e L. Roveda et al. “*Clinical lessons from the first applications of BNCT on unresectable liver metastases.*” In: *Journal of Physics: Conference Series* 41 (2006), pp. 484–495.
- [61] INFN. *New neutron cancer therapy: the collaboration between CNAO, INFN, Milan Polytechnic and University of Pavia gets underway*. 2022. URL: <https://home.infn.it/en/press-releases/press-release-2021/5073-new-neutron-cancer-therapy-the-collaboration-between-cnao-infn-milan-polytechnic-and-university-of-pavia-gets-underway>.

Ringraziamenti

Per prima cosa desidero ringraziare il mio relatore Prof. Mauro Villa e correlatore Dott. Matteo Franchini che mi hanno guidata alla stesura di questa tesi.

Vorrei ringraziare chi mi è stato vicino in questi anni, consapevole del fatto che non deve essere stato facile neanche per voi. I miei genitori, che mi hanno insegnato cos'è la vita e mi hanno resa consapevole che di ostacoli ce ne saranno sempre ma che io sono in grado di superarli tutti, un passo alla volta. I miei nonni, che mi hanno sempre donato un amore immenso e che mi hanno fatto capire l'importanza del celebrare i piccoli e i grandi traguardi. Sara e Andrea: mi piace pensare che forse dovrei essere io il vostro punto di riferimento ma sappiate sempre che siete voi ad essere il mio.

Grazie alle amiche e agli amici che mi sono stati accanto, anche solo per un secondo. A chi ha saputo dirmi una parola di conforto quando ne avevo bisogno e rispettare i miei spazi e i miei silenzi quando era il momento. A chi non ha mai smesso di condividere con me tutte le proprie storie, anche quando ci siamo dovute alzare dai banchi in ultima fila di un'aula di scuola. A chi mi ha vista nelle migliori e nelle peggiori condizioni senza mai farmi sentire sbagliata.

Grazie perché avete creduto in me prima ancora che fossi io a farlo. Mi avete dato la forza di arrivare fin qui.

