

# Radiazioni - Ricerca e Applicazioni



**Vol XXI n. 2 e 3, Agosto-Dicembre 2018**

*Pubblicazione periodica quadrimestrale*

**Editrice:** Società Italiana per le Ricerche sulle Radiazioni

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

## **Direttore Responsabile**

Francesca Ballarini, Università degli Studi di Pavia e INFN-Sezione di Pavia

e-mail: francesca.ballarini@unipv.it Tel.: 0382 987949

## **Comitato di Redazione**

Mariagabriella Pugliese (*Presidente SIRR*), Francesca Antonelli, Silva Bortolussi, Valentina Dini, Daniele Dondi, Antonella Sgura, Lidia Strigari (*Consiglio Direttivo*)

## **SOMMARIO**

### **NEWS DALLA SIRR**

- *XVIII Convegno Nazionale SIRR*
- *Soci Onorari e nuovo Consiglio Direttivo*

### **NEWS DALLA IARR – Il Kaplan Award a Dudley Goodhead**

### **ARTICOLI SCIENTIFICI**

*Studi di radioprotezione per il progetto di una sala di trattamento di Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) basata su acceleratore, Chiara Magni*

*Valutazione dose-effetto per reni e midollo osseo in pazienti affetti da tumori neuroendocrini trattati con Lutetio\_177 ed Itrio\_90, Serena Saia*

*La frammentazione nucleare in Adroterapia, Federica Gargano*

### **CONFERENZE, WORKSHOP E SCUOLE**

## XVIII CONVEGNO NAZIONALE SIRR, Roma, 10-13 settembre 2018

Lo scorso settembre si è svolto a Roma, presso l'Università degli Studi Roma Tre, il XVIII Convegno Nazionale SIRR, che ha visto la partecipazione di circa 100 iscritti. L'apertura è stata affidata a Matteo Cerri, che ha tenuto una stimolante *lectio magistralis* sul tema dell'ibernazione; a seguire le presentazioni poster, in cui ogni lavoro è stato brevemente introdotto con un talk da tre minuti.

Le giornate successive si sono articolate sulla base di otto sessioni: 1) *Radiazioni non ionizzanti*, con relazione a invito di M. Scarfi sugli effetti biologici dei campi elettromagnetici a radiofrequenza; 2) *Meccanismi biologici radioindotti*, in cui M. Belli ha parlato dell'impatto dell'epigenetica; 3) *Radiazione spaziale*, con invited talk di M. Casolino sullo stato e prospettive dell'esplorazione spaziale umana; 4) *Radioprotezione*, in cui R. Trevisi ha discusso l'impatto della direttiva 2013/59/EURATOM; 5) *Dosimetria e Radiation detection*; 6) *Emergenze nucleari ed esposizioni ambientali*, con una relazione a invito tenuta da F. Lista; 7) *Radiazioni in ambito medico: diagnosi e terapia (1)*, aperta da M. Chinol con un talk sui radionuclidi teragnostici; 8) *Radiazioni in ambito medico: diagnosi e terapia (2)*, in cui G. Paganelli ha parlato delle applicazioni cliniche dei radioligandi anti-PSMA.

Molto numerosi, nonché di ottimo livello, anche i contributed talks, che hanno contribuito a rendere il convegno particolarmente stimolante dal punto di vista scientifico. Le quattro migliori presentazioni (2 orali e 2 poster) effettuate da ricercatori *under 35* sono state premiate al termine del convegno; i premi sono stati assegnati a M. Carante e S. Liverani (migliore presentazione), G. La Verde ed E. Coluzzi (miglior poster)

Le slides dei vari interventi sono disponibili nell'area riservata del sito SIRR (<http://www.sirr2.it/utenti>)

Molto apprezzato anche il programma sociale, con le visite guidate al Foro di Cesare e al Parco archeologico dell'Appia antica - Villa dei Quintili e S. Maria Nova; al termine di quest'ultima si è proseguito per il Casale Consolini, dove è stata organizzata la cena sociale. Da menzionare anche la perfetta organizzazione da parte del comitato, costituito da A. Sgura (coordinatore), F. Antonelli, V. Dini, M. Pugliese e C. Compagno.



*XVIII Convegno SIRR – Foto di gruppo*



*XVIII Convegno SIRR – Il Presidente M. Pugliese attorniato da alcuni membri del Consiglio Direttivo (da sinistra: F. Antonelli, D. Dondi, A. Sgura, S. Bortolussi e il Segretario-Tesoriere V. Dini) alla cena sociale*

***Soci Onorari***

Nel corso del 2018, il Consiglio Direttivo ha deciso di nominare tre Soci Onorari in virtù dell'impegno e della dedizione dimostrati nei confronti della Società: si tratta di Mauro Belli, Giancarlo Gialanella e Caterina Tanzarella. M. Belli e C. Tanzarella hanno ricevuto l'attestato in occasione dell'Assemblea dei Soci tenutasi a Roma il 12 settembre 2018, ove hanno tenuto un breve discorso.

***Il nuovo Consiglio Direttivo***

A seguito delle elezioni tenutesi in occasione del XVIII Convegno Nazionale della Società, in cui sono stati eletti Francesca Ballarini, Francesco Berardinelli, Francesco Cammarata, Florigio Lista (detto Romano), Mario Mariani e Roberta Pozzi, a partire dal 1 gennaio 2019 il Consiglio Direttivo risulta così composto (in ordine alfabetico):

**Francesca Antonelli**, ENEA

**Francesca Ballarini**, Università degli Studi di Pavia e INFN

**Francesco Berardinelli**, Università Roma Tre (*vice Segretario-Tesoriere*)

**Silva Bortolussi**, Università degli Studi di Pavia e INFN

**Francesco Cammarata**, CNR-IBFM

**Valentina Dini**, ISS (*Segretario-Tesoriere*)

**Romano Lista**, Policlinico Militare di Roma

**Mario Mariani**, Politecnico di Milano

**Roberta Pozzi**, ISS

**Mariagabriella Pugliese**, Università "Federico II" di Napoli (*Presidente*)

## NEWS DALLA IARR – *Il Kaplan Award a Dudley Goodhead*

Dudley Goodhead ha vinto il premio Kaplan 2019; il premio, assegnato dalla IARR (International Association for Radiation Research, <https://www.radres.org/page/IARR>), sarà consegnato al 16mo congresso ICRR (International Congress of Radiation Research), che si terrà Manchester dal 25 al 29 agosto 2019. Il nominativo è stato proposto a nome della SIRR da Maria Antonella Tabocchini (che fa parte del “Board of Councillors” della IARR insieme a F. Ballarini), e supportato da diversi altri soci SIRR.

D. Goodhead è un fisico, e la sua attività di ricerca si è focalizzata sulla struttura di traccia della radiazione e sui conseguenti effetti biologici, dimostrando una eccezionale abilità nell’integrazione tra gli aspetti biofisici e le conseguenze a livello cellulare e sub-cellulare. Goodhead è stato direttore della Radiation and Genome Stability Unit del Medical Research Council ad Harwell, UK, ed è stato membro di molti comitati che si occupano del rischio da radiazioni, incluso l’UK Committee on Medical Aspects of Radiation in the Environment, National Research Council, il National Council on Radiation Protection and Measurements (NCRP) e diversi gruppi di lavoro dell’International Agency for Research on Cancer. È stato consulente per l’UNSCEAR e la IAEA, è stato chair dell’UK Committee Examining Radiation Risks of Internal Emitters e dell’Advisory Group on Ionizing Radiation of Public Health, ed è stato premiato con l’Ordine dell’Impero Britannico. Dudley Goodhead e il suo lavoro continuano a essere di ispirazione per molte persone che lavorano nel campo delle ricerche sulle radiazioni.

# STUDI DI RADIOPROTEZIONE PER IL PROGETTO DI UNA SALA DI TRATTAMENTO DI BORON NEUTRON CAPTURE THERAPY (BNCT) BASATA SU ACCELERATORE

Chiara Magni

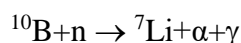
*Dipartimento di Fisica, Università di Pavia & INFN, sezione di Pavia*  
chiara.magni@pv.infn.it

## Abstract

La BNCT (Boron Neutron Capture Therapy, terapia a cattura neutronica sul boro) è una radioterapia sperimentale non invasiva che consiste nell'irraggiamento con neutroni di bassa energia di tumori arricchiti con boro-10. Il vantaggio della BNCT risiede nella sua selettività, che la rende una promettente opzione terapeutica per il trattamento di tumori infiltrati, diffusi o non operabili. La ricerca attuale in questo campo si sta orientando verso facility basate su acceleratori, molto più facilmente inseribili in un contesto clinico rispetto ai reattori nucleari, le tipiche sorgenti di neutroni usate fino ad ora per la BNCT. A Pavia è in progetto l'installazione presso il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO) di una facility clinica di BNCT, basata su un acceleratore di protoni progettato e costruito dall'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare. Tale macchina, accoppiata ad un target di berillio e con un appropriato BSA (Beam Shaping Assembly, l'insieme dei materiali necessari a filtrare, moderare e collimare il fascio), è capace di fornire un fascio di neutroni epitermici adatto al trattamento di tumori profondi. Il progetto di una facility clinica di BNCT da acceleratore richiede la valutazione di diversi problemi di radioprotezione legati principalmente all'attivazione dei materiali esposti al fascio. In questo articolo vengono presentati gli studi sperimentali e computazionali effettuati per la sala di trattamento presso CNAO e i primi risultati ottenuti.

## Introduzione

La Boron Neutron Capture Therapy si basa sulla cattura neutronica del  $^{10}\text{B}$ , che presenta una sezione d'urto maggiore rispetto alle reazioni con gli elementi presenti nel tessuto biologico (3837 barn a 0,025 eV). La cattura produce l'emissione di una particella alfa e uno ione litio-7 (a cui si aggiunge, nel 94% dei casi, un gamma di decadimento dovuto alla diseccitazione del nucleo di litio) secondo la reazione:



Queste particelle, ad alto LET e breve range nel tessuto biologico, depositano tutta la loro energia entro pochi micrometri dal punto di cattura, generando danni irreversibili al DNA della cellula in cui è avvenuta la reazione. Grazie a farmaci borati appositamente studiati per la BNCT è possibile ottenere rapporti di concentrazione del boro tra tumore e tessuto sano maggiori di 3 [1]. L'irraggiamento con neutroni ha quindi come risultato complessivo il deposito di dosi letali al tumore salvaguardando i tessuti sani circostanti. Grazie a questo effetto selettivo, che dipende dalla distribuzione del boro-10 e non dal fascio di neutroni, la BNCT è una possibile opzione per il trattamento di tumori infiltrati o diffusi, non curabili con le terapie convenzionali.

Le tipiche sorgenti di neutroni per la BNCT sono state i reattori nucleari di ricerca; tuttavia la tecnologia degli acceleratori di protoni è oggi in grado di fornire fasci ad alte correnti, che interagendo con target di litio o berillio, possono dare fasci di neutroni adatti alla terapia. Gli acceleratori sono infatti più convenienti da usare in ambienti clinici, grazie alle più facili installazione e manutenzione e alle minori problematiche di sicurezza rispetto ai reattori nucleari [2]. Tramite acceleratori di protoni o deutoni è possibile produrre fasci di neutroni attraverso le reazioni (p,n) o (d,n) su target di berillio o litio. Il fascio ottimale per il trattamento viene poi ottenuto tramite moderazione e collimazione dei neutroni in uscita dalla targhetta, progettando un Beam Shaping Assembly (BSA) con materiali e geometria opportuni.

L'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare ha progettato e costruito un acceleratore di protoni Radio Frequency Quadrupole (RFQ) da 5 MeV e 30 mA. Con un target di berillio è capace di fornire attraverso la reazione  $^9\text{Be}(p,n)^9\text{B}$  un alto flusso neutronico, di intensità dell'ordine  $10^{12} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$  in uscita

dalla targhetta sull'intero angolo solido. A Pavia, grazie alla collaborazione tra il Dipartimento di Fisica dell'Università e la sezione INFN, è in progetto l'utilizzo di questa macchina come sorgente di neutroni per una facility clinica di BNCT. L'installazione di detta facility rientra nel piano di espansione del Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO), che diventerebbe così il primo centro nel mondo a offrire tre tipi di terapia particellare contro il cancro: adroterapia con protoni, ioni carbonio e BNCT. Sono stati progettati e testati con simulazioni Monte Carlo diversi BSA per individuare la configurazione che consente di ottenere dall'acceleratore RFQ la più vantaggiosa distribuzione di dose per il trattamento di tumori profondi. Da studi precedenti è stato dimostrato che l'energia dei neutroni ottimale è nel range 1-10 keV, e per ottenere un simile spettro il migliore materiale da usare come costituente principale del BSA è risultato il fluoruro di alluminio,  $\text{AlF}_3$  [3]. Con questo materiale è possibile ottenere un flusso epitermico elevato alla bocca del fascio ( $10^9 \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$ ) con bassa contaminazione da neutroni termici e veloci.

Il presente lavoro quindi inizialmente ha riguardato la caratterizzazione del fluoruro di alluminio, per verificare la possibilità del suo effettivo utilizzo in una facility clinica. Sono stati reperiti e studiati due tipi di polvere di  $\text{AlF}_3$ , uno di grado chimico e uno di provenienza industriale. Una volta identificato il tipo migliore da usare nella facility è stato simulato un irraggiamento clinico per valutare l'attivazione neutronica del BSA. La forma solida del materiale è stata poi opportunamente creata presso i laboratori di Chimica dell'Università di Pavia tramite processo di sinterizzazione delle polveri, ed è attualmente in fase di brevetto INFN. Prototipi di fluoruro di alluminio solido sono stati quindi analizzati, per verificare eventuali modifiche alle caratteristiche delle polveri date dal processo di sinterizzazione, e per testarne la resistenza meccanica dopo un irraggiamento.

Successivamente il lavoro si è focalizzato sulla progettazione della sala di trattamento, con particolare attenzione all'attivazione dell'argon-40 naturalmente presente in aria, che produce il radioisotopo  $^{41}\text{Ar}$ . Per non superare 1 Bq/g di attività specifica dell'aria rilasciata in ambiente, obiettivo del progetto presso CNAO, è stato valutato l'effetto di varie composizioni delle pareti della stanza. Sono stati poi effettuati studi dosimetrici simulando la distribuzione della dose nell'aria della sala, valutando sia la dose assorbita sia la dose equivalente, e le dosi assorbite dai principali organi del paziente in un trattamento. Infine sono state valutate le attivazioni neutroniche del corpo del paziente e del materiale delle pareti. Anche queste quantità sono state simulate al variare della composizione delle pareti in modo da determinare il migliore scenario per la sala di trattamento BNCT.

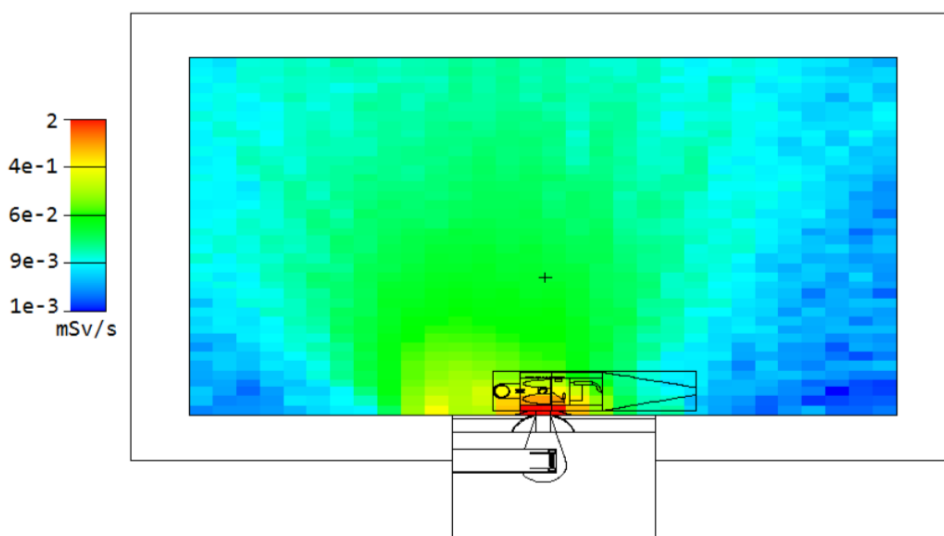
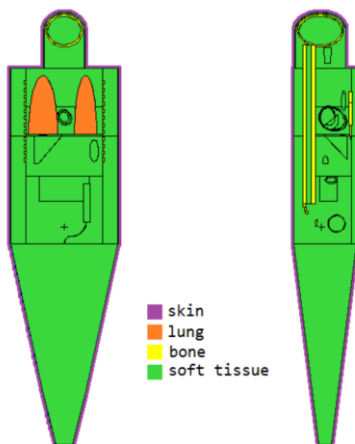


Figura 1: Ambient Dose Equivalent da neutroni veloci simulata nella sala di trattamento



## Materiali e metodi

Le misure sperimentali sono state condotte al reattore nucleare di ricerca TRIGA Mark II del LENA (Laboratorio di Energia Nucleare Applicata) dell'Università di Pavia. I campioni di polvere di  $\text{AlF}_3$  sono stati irradiati nel Canale Centrale del reattore e nel sistema a trasferimento pneumatico ("Rabbit") [4], con flussi di neutroni rispettivamente  $1.9 \cdot 10^{13} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$  e  $8.4 \cdot 10^{12} \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$  a massima potenza [5]. Sul materiale attivato sono state eseguite misurazioni con un dosimetro a scintillazione di materiale tessuto equivalente nell'arco di circa 15 giorni, in modo da ricostruire l'evoluzione temporale dell'intensità di dose. Inoltre è stata effettuata una analisi per attivazione neutronica (Neutron Activation Analysis, NAA [6]) utilizzando un rivelatore al germanio iperpuro per determinare la composizione isotopica delle polveri. Lo scopo era in particolare individuare e quantificare elementi in traccia che avrebbero potuto generare problemi di radioattività indotta nella facility. Le misure hanno permesso di identificare il tipo migliore di fluoruro di alluminio da utilizzare nel BSA. La composizione misurata è stata usata per simulare la geometria del BSA con il codice Monte Carlo MCNP6 [7]. Da una simulazione con trasporto accoppiato neutroni-fotoni è stato possibile stimare l'attività residua del BSA dopo un irraggiamento clinico di 2 ore, un calcolo conservativo dato che la durata di un tipico trattamento di BNCT è inferiore e pari circa ad un'ora. Con il codice FLUKA [8] sono state inoltre effettuate simulazioni per valutare l'evoluzione dell'intensità della dose generata dall'attivazione neutronica del BSA nel tempo.



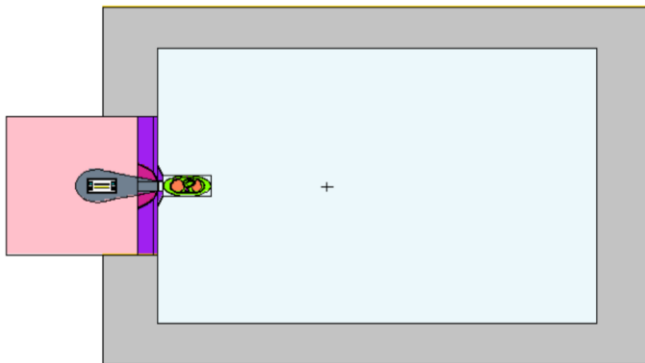
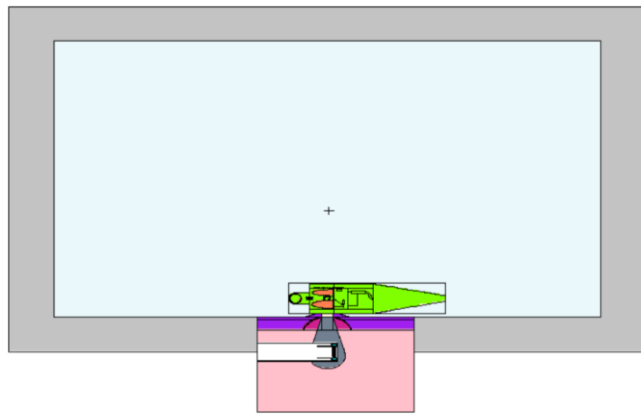


Figura 2: Sezioni coronale e sagittale del fantoccio MIRD utilizzato per le simulazioni (in alto) e della sala di trattamento simulata con il fantoccio in posizione di trattamento (in basso)

E' stato poi simulato con entrambi i codici un modello di sala di trattamento con dimensioni appropriate per quanto riguarda posizionamento del paziente e dosi all'esterno. Con un flusso di neutroni dell'ordine di  $10^9 \text{ cm}^{-2} \text{ s}^{-1}$  alla bocca del fascio, è importante valutare l'attivazione neutronica di tutti i materiali soggetti all'irraggiamento, e di particolare rilievo è l'attivazione dell'aria della stanza. Infatti l'attivazione dell'argon, gas nobile naturalmente presente in aria in percentuali intorno allo 0.9%, produce il beta-emettitore Ar-41, con emivita di circa 109 minuti. Non essendo possibile asportarlo dall'aria della sala di trattamento per filtrazione in quanto gas nobile, per limitare l'attività creata in aria è necessario minimizzare la produzione di argon-41. L'attivazione neutronica dell'aria della sala di trattamento è stata simulata con il codice MCNP6, testando l'effetto di diverse composizioni delle pareti: calcestruzzo ordinario, calcestruzzo arricchito con il 5% di boro naturale, polietilene ordinario e polietilene arricchito con il 7% di litio naturale. Dal *reaction rate* di attivazione si è stimata l'attività dell'aria alla fine di un irraggiamento di 2 ore, tenendo conto del decadimento dell'Ar-41 e dei ricambi di aria effettuati dal sistema di ventilazione della sala. È stata studiata anche l'influenza del materiale delle pareti su dose assorbita, dose equivalente e *ambient dose equivalent* nella stanza, le cui distribuzioni sono state valutate utilizzando una reticolazione dello spazio indipendente dalla geometria ("mesh") di elementi  $10 \times 15 \times 20 \text{ cm}^3$  (Fig.1). Queste quantità sono state simulate sia a fascio aperto sia implementando un modello geometrico antropomorfo (fantoccio MIRD) per il paziente in una posizione rappresentativa per un

irraggiamento (Fig.2). Le simulazioni con il fantoccio hanno anche permesso la valutazione delle dosi assorbite dai seguenti organi del paziente in un trattamento: cervello, polmoni, stomaco, reni, intestino, vescica e fegato. Le dosi sono state calcolate separando i vari contributi dalle reazioni nucleari che avvengono in un tessuto biologico irraggiato con neutroni, considerando anche l'arricchimento con boro necessario per la BNCT:  $^1\text{H}(n,\gamma)^2\text{H}$ ,  $^1\text{H}(n,n')^1\text{H}$ ,  $^{14}\text{N}(n,p)^{14}\text{C}$ ,  $^{10}\text{B}(n,\alpha)^7\text{Li}$ . La concentrazione di boro nei tessuti sani è stata considerata 15 ppm sulla base dell'esperienza clinica in BNCT [1]. Con un fantoccio più semplice si sono stimate le attività residue a fine irraggiamento di tessuto molle, ossa e urina del paziente a partire dai rate di reazione di attivazione. Sono in corso simulazioni con il codice FLUKA per valutare la distribuzione di dose intorno a un paziente trattato prodotta dall'attivazione neutronica dei suoi tessuti, e la sua evoluzione temporale. Con entrambi i codici Monte Carlo è stata infine valutata l'attivazione neutronica del calcestruzzo delle pareti, studiando l'andamento dell'attività residua a partire dalla fine dell'irraggiamento in funzione dello spessore delle mura e del tempo.

## Risultati

Le misure sperimentali sul fluoruro di alluminio hanno permesso di identificare la polvere di provenienza industriale come quella preferibile per l'utilizzo in una facility clinica. Questo tipo di polvere contiene infatti minori tracce di elementi che attivati generano radioisotopi con lunga vita media, oltre a raggiungere una più alta densità in forma solida. Grazie alla quantificazione degli elementi in traccia è stato possibile valutare l'attivazione neutronica del BSA in un irraggiamento clinico di durata conservativa. Come atteso, il contributo maggiore all'attività residua è quello dell'alluminio-28, che ha emivita di circa 2 minuti. I prodotti di attivazione con emivite più lunghe di 10 giorni (cobalto-60, ferro-59, antimonio-124, scandio-46 e zinco-65) portano ad attività specifiche dopo due ore di irraggiamento inferiori a 1 Bq per grammo. Il BSA per il trattamento di tumori profondi è stato quindi opportunamente caratterizzato dal punto di vista di proprietà dosimetriche e di attivazione neutronica.

Le simulazioni effettuate considerando l'intera sala di trattamento hanno dimostrato che il calcestruzzo borato è la scelta migliore per la composizione delle pareti. Questo materiale produce una vantaggiosa riduzione del flusso termico nella stanza attraverso la stessa reazione nucleare su cui si basa la terapia, e porta a valori per l'attivazione dell'argon accettabili rispetto al limite di 1 Bq/g: l'attività specifica dell'aria nella sala dopo due ore di irraggiamento risulta 0.07 Bq/g. Risultati simili si otterrebbero con il polietilene litiato, tuttavia il calcestruzzo è preferibile considerando la sua capacità di assorbire i gamma, e il suo arricchimento con la percentuale considerata di boro è tecnicamente possibile e relativamente economico. Per tutte le quantità studiate il calcestruzzo borato assicura valori più bassi, confermando che una piccola percentuale di boro nelle pareti è sufficiente a ridurre opportunamente il flusso termico e di conseguenza le attivazioni neutroniche così come le grandezze dosimetriche e radioprotezionistiche. Con il calcestruzzo borato, infatti, le distribuzioni di dose nella sala risultano inferiori di un fattore almeno pari a 10 rispetto al caso con calcestruzzo ordinario, e le dosi assorbite dagli organi del paziente sono ridotte dal 5 al 20%. Per le attivazioni del materiale delle pareti, l'aggiunta di boro genera una riduzione di un fattore maggiore di 100 già nello strato più interno.

Nel complesso, questo lavoro conferma la fattibilità di una sala di trattamento BNCT basata su acceleratore RFQ di protoni accoppiato ad una targhetta di Be e ad un BSA costituito principalmente di fluoruro di alluminio, dal punto di vista di considerazioni radioprotezionistiche.

Lo studio ha inoltre fornito un prezioso feedback per la messa a punto di un fascio di neutroni epitermici per il trattamento di tumori profondi. Infatti, il BSA simulato è stato ottimizzato per ridurre il più

possibile l'attivazione dell'aria, utilizzando calcoli di questo tipo. Risulta evidente che la valutazione della performance di un fascio neutronico per BNCT non può basarsi solo su parametri fisici come flusso e contaminazioni, né solo sul calcolo della dose terapeutica al paziente, ma deve anche tenere in considerazione dosi periferiche e valutazioni di radioprotezione sull'ambiente.

[1] Sauerwein W.A.G., Bet P.M., Wittig A. (2012) *Drugs for BNCT: BSH and BPA* in: Sauerwein W., Wittig A., Moss R., Nakagawa Y. (eds) *Neutron Capture Therapy*, Springer

[2] Kreiner A.J. (2012) *Accelerator-Based BNCT* in: Sauerwein W., Wittig A., Moss R., Nakagawa Y. (eds) *Neutron Capture Therapy*, Springer

[3] Postuma I. (2015) “*Clinical application of accelerator-based Boron Neutron Capture Therapy: optimization of procedures, tailoring of a neutron beam and evaluation of its dosimetric performance*”, Ph.D. Thesis, University of Pavia

[4] LENA, Laboratorio di Energia Nucleare Applicata (1999) *Rapporto finale di sicurezza*, Technical report

[5] Alloni D., Prata M. (2014) *Irradiation Channels and neutron fluxes at the Pavia TRIGA Mark II Research Reactor*

[6] Pollard A., Batt C., Stern B., Young S. (2007) *Neutron Activation Analysis* Cambridge University Press

[7] Los Alamos National Laboratory (2003) MCNP™ - *A General Monte Carlo N-Particle Transport Code*, version 5, Technical report

[8] Ferrari A., Sala P.R., Fassò A., Ranft J. (2005) *FLUKA: a multi-particle transport code*, A. Ferrari et al. CERN-2005-010, SLAC-R-773, INFN/TC\_05/11

## Valutazione dose-effetto per reni e midollo osseo in pazienti affetti da tumori neuroendocrini trattati con Lutezio\_177 ed Ittrio\_90

Serena Saia, vincitrice premio per laureandi SIRR 2017

serenasaia@outlook.it

Il campo di ricerca di questo lavoro di tesi ha riguardato il trattamento dei tumori neuroendocrini in pazienti non operabili, con radiopeptidi quali  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE e  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC.

Il sistema neuroendocrino è costituito da cellule che hanno le caratteristiche tipiche sia delle cellule endocrine, che producono ormoni, sia di quelle nervose. Le cellule neuroendocrine sono presenti praticamente in tutto l'organismo e nei diversi organi svolgono funzioni specifiche.

I tumori neuroendocrini, indicati anche come NETs, prendono origine da queste cellule e possono quindi colpire organi anche molto diversi tra di loro; sono inoltre relativamente rari e rappresentano meno dello 0,5 % di tutti i tumori maligni. Si tratta di neoplasie caratterizzate da un'espressione alta e specifica di molecole. Una fra le molecole più interessanti per la diagnosi e la terapia dei NETs è il recettore della somatostatina. La somatostatina è un ormone di tipo proteico che grazie all'interazione con i suoi cinque recettori, ha un potente effetto inibitorio in particolare sulla secrezione di GH (somatotropina o ormone della crescita); dunque l'interazione della somatostatina con questi recettori risulta anti-secretoria e anti-proliferativa sulla cellula tumorale neuroendocrina (fig.1).

Considerando che la somatostatina nativa ha una scarsa manovrabilità per scopi terapeutici, si è provveduto alla sintesi di numerosi analoghi radioattivi, facilmente radiomarcabili, per ottenere radiofarmaci appropriati nelle applicazioni di *terapia recettoriale con radiopeptidi* (Peptide Receptor Radionuclide Therapy, PRRT).

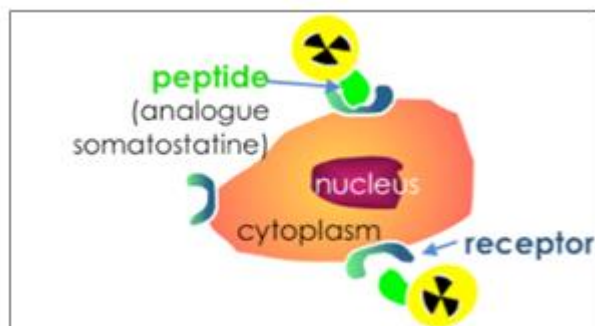


Fig.1 Cellula raggiunta dal peptide radiomarcato

La base biomolecolare di questa terapia sistemica consiste nel trattamento selettivo delle cellule tumorali per mezzo delle radiazioni/particelle emesse dall'isotopo radioattivo trasportato nel tessuto neoplastico d'interesse, cercando di salvaguardare il più possibile i tessuti sani coinvolti. I più comuni ed efficaci composti utilizzati nella PRRT sono i peptidi radiomarcati con Lutezio-177 e Ittrio-90. L'Ittrio-90 ( $^{90}\text{Y}$ ), emettitore puro di elettroni (range in tessuto di circa 11 mm), è più appropriato per il trattamento di tumori di più grandi dimensioni, mentre il  $^{177}\text{Lu}$  (range in tessuto di circa 2 mm) per piccoli tumori e micrometastasi, in accordo con i riscontri preclinici e clinici. La loro combinazione possiede quindi un alto potenziale ai fini di ottenere tassi di guarigione più elevati.

In particolare, la fig.2 fornisce un esempio di efficacia della PRRT, attraverso immagini scintigrafiche e immagini TC del fegato, prima e dopo il trattamento con  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE.

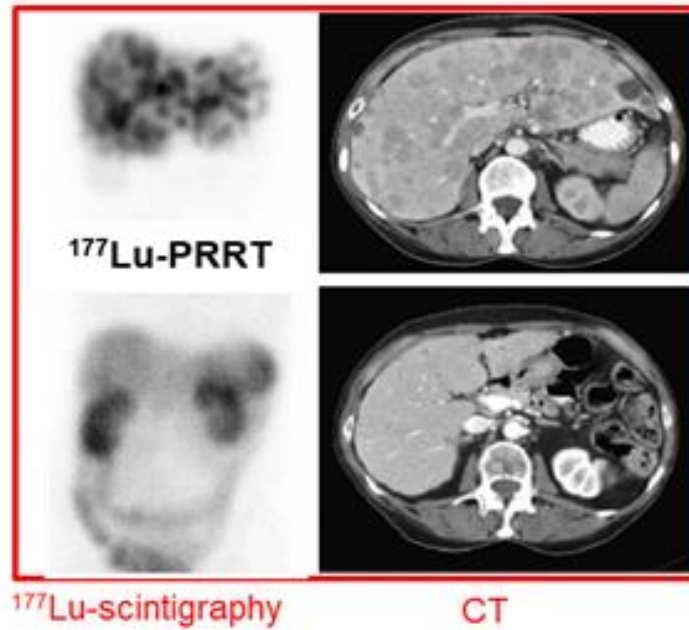


Fig.2 Immagini scintigrafiche e CT prima e dopo il trattamento con  $^{177}\text{Lu-DOTATATE}$ .

Lo scopo principale di questo lavoro è stato trovare delle correlazioni predittive tra la dose assorbita dai reni e dal midollo osseo durante i cicli terapeutici e, rispettivamente, la tossicità renale ed ematologica. Ciò allo scopo di poter individuare una terapia ottimizzata mediante un'opportuna attività da somministrare, massimizzando la dose assorbita dalle cellule tumorali e minimizzando quella relativa agli organi sani coinvolti.

Sia nel caso delle piastrine che dell'emoglobina non è stata trovata alcuna correlazione con la dose assorbita, poiché le dosi al midollo rosso erano molto basse ed è prevalsa la risposta individuale a un trattamento sistemico piuttosto che l'effetto dovuto a un irraggiamento elevato capace di creare correlazioni dose-risposta. Non ci sono stati casi di tossicità ematologica di grado elevato (IV). A dosi molto basse si sono visti allo stesso tempo gradi di tossicità I e II, e viceversa a dosi maggiori, gradi di tossicità I o assenti (fig. 3).

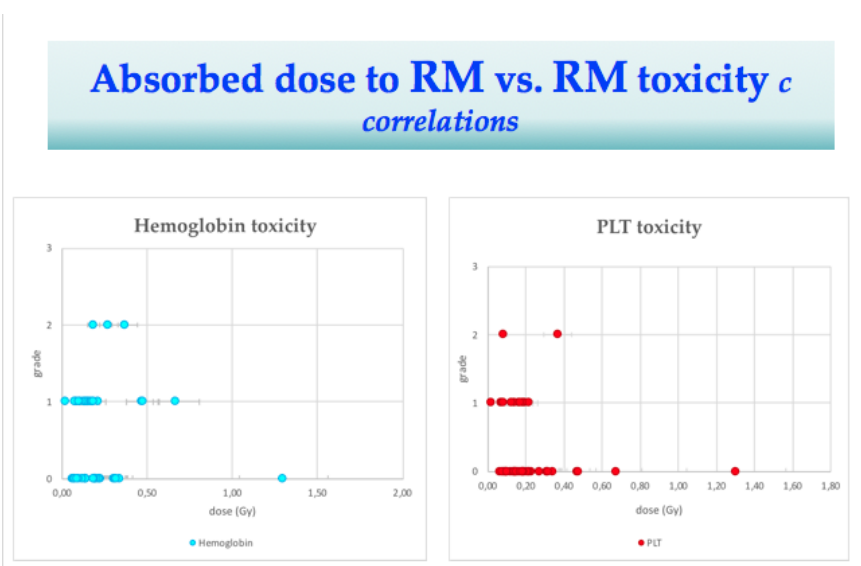
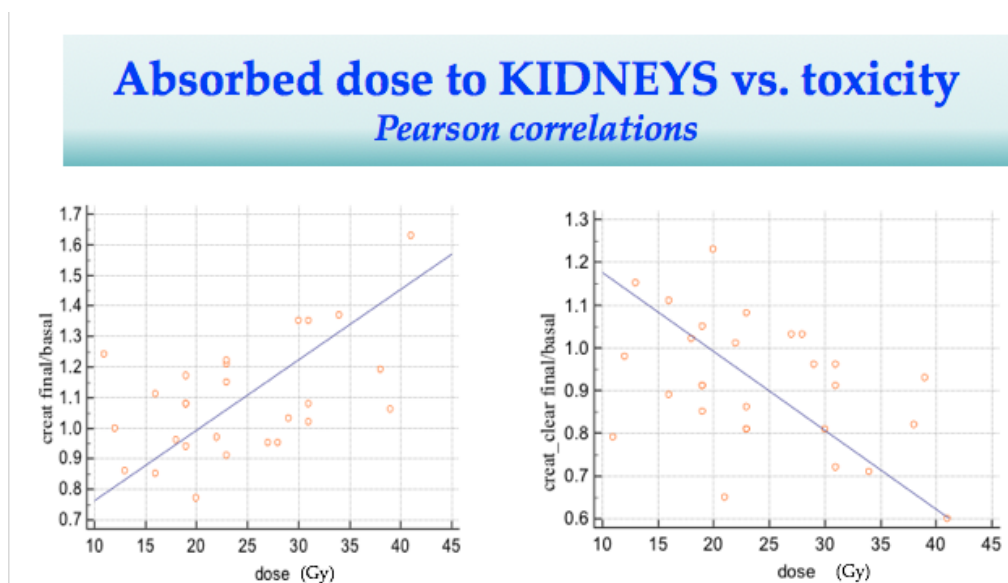


Fig. 3 Tossicità emoglobinica e piastrinica in funzione della dose assorbita: assenza di correlazione.

Per la tossicità renale, invece, sono stati presi in considerazione diversi studi e test statistici: sono state trovate correlazioni con la dose assorbita e in particolare si è evidenziato l'aumentare dei livelli di creatinina nel sangue e la diminuzione della clearance della creatinina, in pazienti con e senza fattori di rischio (fig.4).



*Fig.4 A sinistra, l'aumento del livello della creatinina nel sangue all'aumentare della dose assorbita. A destra il decremento della clearance della creatinina nel sangue all'aumentare della dose assorbita.*

I risultati di questo studio hanno dimostrato che la dose assorbita da PRRT è indice predittivo di tossicità nell'organo critico (il rene) anche se non nel midollo rosso (organo a rischio, non critico). Di conseguenza, tale tossicità, seppur limitata, deve essere attentamente valutata e associata allo studio dopsimetrico.

La correlazione dose-effetto per tossicità ematologica sarà oggetto di ricerche e studi futuri.

## La frammentazione nucleare in Adroterapia

Federica Gargano, vincitrice premio per laureandi SIRR 2017

federica.gargano@icloud.com

Dopo le malattie cardiovascolari, il cancro è la più diffusa causa di mortalità nel mondo, secondo quanto riportato dalla World Health Organization (WHO). Sebbene la chirurgia sia considerata l'approccio standard per la cura dei tumori solidi, molti dei pazienti ricevono trattamenti alternativi a supporto della rimozione chirurgica. Una delle opzioni, soprattutto nel caso di tumori localizzati, è la radioterapia effettuata utilizzando principalmente fasci di fotoni o elettroni. Negli ultimi anni, lo sviluppo di nuove tecnologie e l'evoluzione nelle tecniche oncologiche radioterapiche hanno condotto ad una forma di terapia alternativa nota come *adroterapia*, nella quale vengono utilizzati protoni e nuclei completamente ionizzati soggetti alle forze nucleari forti (adroni, dal Greco: *hadρός*=forte). L'adroterapia presenta numerosi vantaggi rispetto alla radioterapia convenzionale, legati al tipico meccanismo di rilascio di energia che caratterizza l'interazione dei protoni e degli ioni con la materia. All'inizio del suo tragitto attraverso il tessuto, il fascio di adroni è veloce quindi la probabilità che interagisca con la materia è più bassa e di conseguenza il fascio procura un danno minimo alla porzione di tessuto che attraversa. Man mano che penetra i tessuti del paziente, il fascio di adroni perde energia perché viene progressivamente rallentato, fino al punto in cui le particelle cessano completamente di muoversi. In questo punto, detto picco di Bragg, tutta l'energia residua delle particelle viene rilasciata ed il danno provocato ai tessuti bersaglio è massimo. Questa caratteristica consente di trattare con una più alta precisione rispetto alla radioterapia convenzionale tumori localizzati in profondità, minimizzando la dose rilasciata sui circostanti tessuti sani e organi a rischio. Un ulteriore vantaggio legato all'uso di particelle cariche, in particolare nel caso di ioni con  $Z > 1$ , è la più elevata efficacia biologica rispetto ai fotoni, che risulta in una migliore capacità di produrre danno diretto al DNA delle cellule tumorali.

I risultati clinici ottenuti con l'adroterapia hanno mostrato esiti estremamente positivi per vari tipi di tumore; rispetto ad un trattamento convenzionale non solo vengono risparmiati i tessuti sani e gli organi vitali, ma si rende anche possibile il trattamento di alcuni particolari tumori che risultano resistenti alla radioterapia convenzionale e spesso inoperabili. Gli elementi adoperati oggi in adroterapia clinica sono per lo più protoni e ioni Carbonio. Altri elementi in fase di sperimentazione sono l'Elio e l'Ossigeno.

Quando si utilizzano ioni più pesanti, come il Carbonio o l'Ossigeno, possono aver luogo fenomeni di frammentazione dei nuclei proiettile nell'interazione con i tessuti umani. I frammenti del proiettile prodotti sono caratterizzati dalla stessa velocità ma massa inferiore rispetto alle particelle primarie, tendendo dunque a percorrere una distanza maggiore rispetto ai primari e depositando in tal modo una certa quantità di energia oltre il picco di Bragg. Studi recenti hanno mostrato che anche in caso di terapia con protoni, le interazioni inelastiche del fascio incidente con i tessuti del paziente potrebbero dar luogo alla frammentazione dei nuclei bersaglio, producendo un certo numero di frammenti del target caratterizzati da un basso range con conseguente rilascio di energia nella regione di ingresso del fascio e dunque al di fuori del volume identificato per il trattamento (Planned Treatment Volume). In entrambi i casi, tali frammentazioni determinano un rilascio di energia anche nei tessuti sani circostanti, fenomeno da evitare o minimizzare in questo tipo di terapie di precisione. Nasce da qui la



necessità di valutare la probabilità con cui avvengono questi fenomeni. Solo pochi esperimenti sono stati fino ad ora dedicati alla determinazione delle sezioni d'urto di frammentazione nucleare, soprattutto nel range di energie di interesse per le applicazioni terapeutiche (50-250 MeV per i protoni e 50-400 MeV/u per gli ioni Carbonio). Tali dati sono necessari per integrare gli algoritmi attualmente utilizzati per i piani di trattamento (Treatment Planning System, TPS) con possibile sottostima o sovrastima dell'efficacia biologica assunta negli attuali TPS.

In questo contesto nasce l'esperimento FOOT (FragmentatiOn Of Target), il cui obiettivo è quello di effettuare una serie di misure di sezioni d'urto di frammentazione nucleare per i protoni e gli altri ioni più pesanti utilizzati per l'adroterapia. A tal scopo è stato ideato un apparato sperimentale (Fig.1) caratterizzato da un sistema per il tracciamento delle particelle, un sistema per la misura del tempo di volo ed un calorimetro.

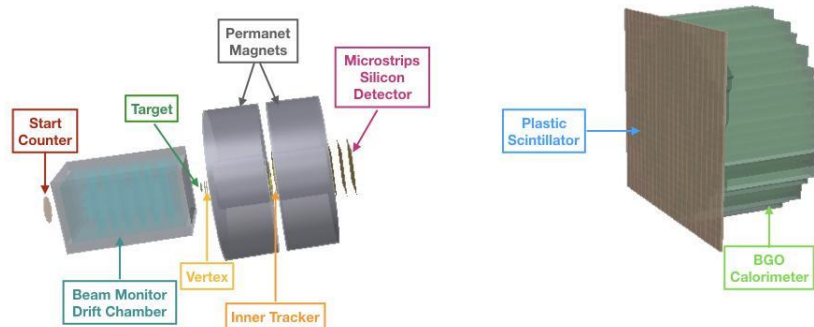


Figura 1: Rappresentazione schematica dell'apparato sperimentale FOOT e dei suoi componenti.

Il monitoring del fascio primario è effettuato per mezzo di uno scintillatore plastico (Start Counter in Fig.1), che misura il rateo del fascio incidente, e attraverso una camera a deriva che misura direzione e posizione del fascio. L'intero apparato sperimentale consentirà di misurare il momento, l'energia cinetica ed il tempo di volo dei frammenti prodotti dall'interazione tra il fascio primario e uno specifico target posto a valle della camera a deriva. Alcuni componenti dell'apparato sperimentale sono già stati prodotti e testati, mentre la configurazione degli altri è ancora oggetto di analisi.

Il mio lavoro di tesi è stato finalizzato allo studio della configurazione di tale apparato sperimentale, con particolare attenzione al rivelatore a microstrips di Silicio (Microstrips Silicon Detector, MSD in Fig.1). Lo scopo principale di tale detector è il tracking dei frammenti a valle dei magneti permanenti, fondamentale per la misura del momento delle particelle e per la ricostruzione della traccia in corrispondenza dello scintillatore e del calorimetro, contribuendo inoltre all'identificazione dei frammenti tramite misura dell'energia depositata da questi ultimi. L'analisi ha come obiettivo quello di fornire dei risultati preliminari sulle performances di tale detector, consentendo di ottimizzarne il design e trovare la configurazione ottimale che soddisfi le esigenze dell'esperimento. A tal proposito, non essendo disponibili sufficienti dati sperimentali, sono state effettuate diverse simulazioni utilizzando il codice Monte Carlo FLUKA, sviluppato da una collaborazione INFN-CERN.

La prima fase dello studio è stata dedicata all'analisi della distribuzione di energia rilasciata dai diversi frammenti. I risultati ottenuti hanno mostrato che il detector contribuisce positivamente alla misura dell'energia depositata, mostrando che l'identificazione dei diversi frammenti è possibile con una imprecisione inferiore al 20% per un'energia del fascio primario di 200 MeV/u (Fig.2. La

probabilità di non distinguere correttamente lo ione è data dall'area di sovrapposizione tra le distribuzioni di energia). Una prova evidente che il rivelatore a microstrips di Silicio contribuisce alla misura dell'energia depositata è fornita dall'analisi dell'accoppiamento con lo scintillatore posto a valle dell'apparato sperimentale. I dati ottenuti dalle simulazioni mostrano un guadagno in risoluzione quando si confrontano i rilasci di energia sul singolo scintillatore e le distribuzioni invece ottenute quando lo scintillatore è accoppiato con il rivelatore al Silicio.

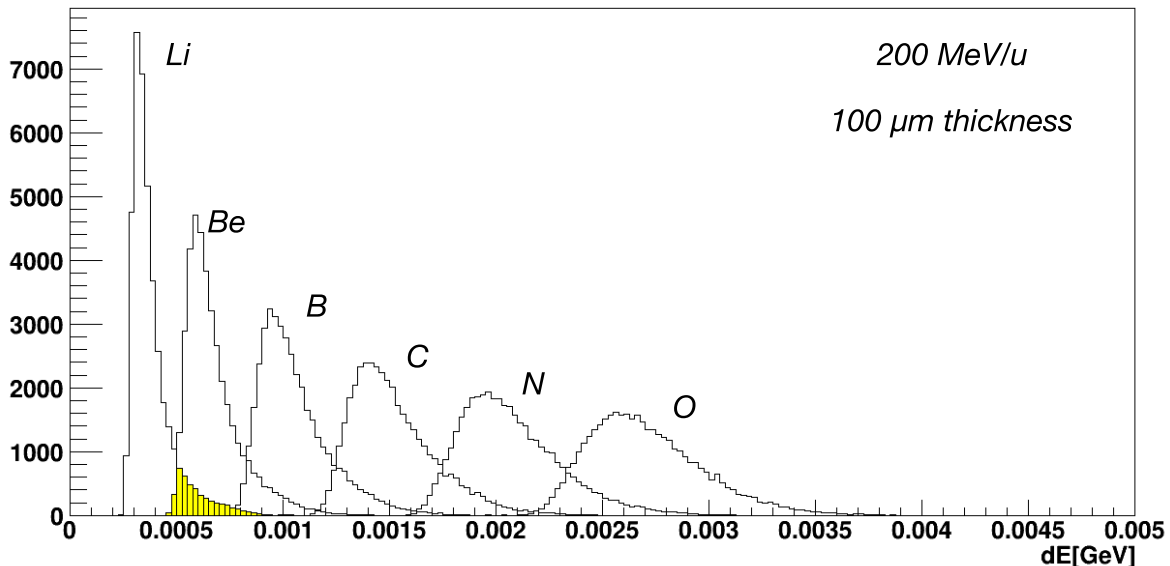


Figura 2: Energia depositata dalle diverse particelle ( $^{16}\text{O}$ ;  $^{14}\text{N}$ ;  $^{12}\text{C}$ ;  $^{10}\text{B}$ ;  $^9\text{Be}$ ;  $^7\text{Li}$ ) a 200 MeV/u. La probabilità di non distinguere il Litio è evidenziata in giallo.

La fase successiva dell'analisi è stata dedicata allo studio dello scattering multiplo e delle frammentazioni secondarie attraverso lo spessore del rivelatore stesso, con lo scopo di investigare la possibilità di aggiungere un ulteriore piano alla configurazione iniziale. La geometria del rivelatore prevede infatti 3 piani di Silicio; l'aggiunta di un quarto piano nasce dall'esigenza di migliorare la ricostruzione della traccia e di conseguenza le performances dell'intero apparato sperimentale. Per quanto riguarda lo scattering multiplo, le simulazioni hanno mostrato che l'aggiunta di un quarto piano non influisce sulla traiettoria delle particelle, in quanto la misura dell'angolo di scattering per le diverse configurazioni non ha mostrato considerevoli differenze. Infine, la probabilità di frammentazioni secondarie attraverso ciascun singolo piano del rivelatore è risultata essere inferiore allo 0.08% per tutte le specie di ioni considerate, non influenzando in tal modo in maniera sostanziale sulla scelta della configurazione finale.

I risultati preliminari raggiunti da tale studio provano dunque la capacità di tale tipo di rivelatore di identificare i diversi ioni e dunque i diversi frammenti e di contribuire alla ricostruzione della traccia, migliorando l'affidabilità delle misure dell'intero apparato sperimentale. Ad ogni modo è necessario un confronto con dati sperimentali in modo tale da confermare l'affidabilità dei risultati ottenuti dalle simulazioni.

## CONFERENZE, WORKSHOP E SCUOLE

**PREDICTIVE MODELS IN EXTERNAL BEAM RADIOTHERAPY** (corso AIFM approvato da ESTRO), Napoli, 25-27 marzo 2019, <https://www.fisicamedica.it/formazione/Agenda-eventi-formativi/predictive-models-external-beam-radiotherapy-4th-edition>

**ESTRO 38** (Annual Meeting of the European Society of Radiotherapy and Oncology), , Milano, 26-30 April 2019, <https://www.estro.org/congresses-meetings/items/estro-38>

**Workshop “Ricerca e innovazione in Fisica Medica e Biomedica: la LOMBARDIA risponde“** - Sinergia tra Enti di Ricerca, Università e Strutture Sanitarie, 17 maggio 2019, Milano, <https://e-commerce.symposium.it/web/it/events/>

**LIV Zakopane School of Physics Breaking Frontiers: Submicron Structures in Physics and Biology** , 21-25 May 2019, Zakopane, Poland, <https://indico.ifj.edu.pl/event/215/>

**XXXVII Conferenza Nazionale di Citometria**, 28-31 maggio, Paestum, <http://www.citometriagic.it/>

**BioEM 2019 Conference**, Montpellier, June 23-28, <http://www.ebea.org/save-the-date-bioem-2019/>

**19th ICCRT** (International Conference on the use of Computers in Radiation Therapy) and **2nd MCMA** (International Conference on Monte Carlo techniques for Medical Applications), , June 17-21, 2019, Montreal, Canada, <http://iccr-mcma.org/>

**Workshop “Big data analytics”** (2019 Summer Courses of the International School of Physics "Enrico Fermi"), 27 - 29 June 2019, Villa Monastero – Varenna, [https://www.sif.it/corsi/scuola\\_fermi/mmxix/205](https://www.sif.it/corsi/scuola_fermi/mmxix/205)

**Space summer school**, June 24-July 5, 2019, Belgian Nuclear Research Centre, Mol, Belgium, [http://academy.sckcen.be/en/Academic\\_courses/Calendar/Space-summer-school-20190624-20190705-a62773f3-6fc8-e811-80cb-ecf4bbc6e827](http://academy.sckcen.be/en/Academic_courses/Calendar/Space-summer-school-20190624-20190705-a62773f3-6fc8-e811-80cb-ecf4bbc6e827)

**ADORE - Application of cytogenetic and EPR/OSL techniques for biological dosimetry and physical retrospective dosimetry**, course jointly organized by the Bundesamt für Strahlenschutz and Helmholtz Zentrum München and supported by EU concert, June 24-July 5, 2019, [http://www.concert-h2020.eu/en/Events/CSC\\_201906\\_ADORE](http://www.concert-h2020.eu/en/Events/CSC_201906_ADORE) (contact: Dr Kulka, [ukulka@bfs.de](mailto:ukulka@bfs.de))

**16th ICRR** (International Congress of Radiation Research), 25 – 29 August 2019, Manchester <http://icrr2019manchester.com/>

**ASTRO Annual Meeting**, September 15 - 18, 2019, McCormick Place West, Chicago, IL, <https://test.astro.org/annualmeeting/>

**ERPW European Radiation Protection Week** 14-18 October 2019, Stockholm, Sweden, <http://www.erpw2019.eu/generalinfo.html>