

# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Fisica e Astronomia "Galileo Galilei"

Corso di Laurea Triennale in Fisica

Tesi di Laurea

## Microdosimetria in BNCT

Relatore

**prof. Marco Mazzocco**

Correlatori

**dott.ssa Valeria Conte**

Laureando

**Alessandro Collatuzzo**

**1219650**

Anno Accademico 2021/2022



## Sommario

La terapia con cattura neutronica del boro (BNCT) è una forma avanzata di radioterapia combinata, particolarmente indicata per il trattamento di tumori radioresistenti e infiltranti quali il glioblastoma. La tecnica consiste nella somministrazione di un farmaco che veicola selettivamente all'interno delle cellule neoplastiche un isotopo del boro non radioattivo, il  $^{10}\text{B}$ , e il successivo irraggiamento con neutroni termici. Il  $^{10}\text{B}$  cattura un neutrone e produce una particella  $\alpha$  e uno ione di  $^7\text{Li}$  che perdono tutta la loro energia entro una distanza paragonabile al diametro della cellula. Se le cellule neoplastiche hanno una concentrazione di Boro superiore a quelle sane, l'irraggiamento consente di distruggere il tumore risparmiando i tessuti sani. Una facility per BNCT è in Corso di realizzazione al CNAO (Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica), e sarà installata nel 2024.

La dose assorbita nelle cellule tumorali dipende dal flusso di neutroni termici e dalla concentrazione microscopica di  $^{10}\text{B}$ . In generale, si produce un campo di radiazione complesso formato da neutroni termici, epitermici, veloci, da raggi gamma e dalle particelle secondarie prodotte dentro il paziente dalle interazioni neutroniche. Tutte queste componenti hanno una diversa capacità di indurre un danno biologico, per cui i rispettivi contributi in dose vanno discriminati. A tale scopo la microdosimetria è una metodologia sperimentale idonea in quanto consente di discriminare i vari contributi del campo di radiazione con un unico strumento.

In questo lavoro di tesi verrà utilizzato un microdosimetro a gas, con pareti tessuto equivalenti aventi una concentrazione di  $^{10}\text{B}$  pari a 100 ppm, per la caratterizzazione microdosimetrica del campo di neutroni termici disponibile presso l'acceleratore CN dei Laboratori Nazionali di Legnaro (sorgente MUNES). Si misureranno e discuteranno spettri microdosimetrici presi a diverse densità del gas, quindi a diversi diametri simulati, nel range 1-10  $\mu\text{m}$ .

# Indice

Indice	ii
<b>1 Le radiazioni ionizzanti nella terapia oncologica</b>	<b>1</b>
1.1 Adroterapia . . . . .	1
1.2 RBE e LET . . . . .	4
<b>2 Microdosimetria</b>	<b>7</b>
2.1 Grandezze microdosimetriche . . . . .	7
2.2 I rivelatori proporzionali a gas tessuto equivalente - TEPC . . . . .	9
<b>3 Materiali e Metodi</b>	<b>11</b>
3.1 Il rivelatore Willi-B . . . . .	11
3.2 Il campo di neutroni termici . . . . .	13
3.3 Analisi dati . . . . .	14
<b>4 Risultati</b>	<b>17</b>
4.1 Calibrazione . . . . .	17
4.2 Misure a $1\ \mu\text{m}$ . . . . .	17
4.3 Misure a diversi diametri simulati . . . . .	20
<b>5 Conclusioni e sviluppi futuri</b>	<b>25</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>27</b>

# Capitolo 1

## Le radiazioni ionizzanti nella terapia oncologica

### 1.1 Adroterapia

L'adroterapia è un tipo di trattamento terapeutico che sfrutta le radiazioni ionizzanti per la cura dei tumori. Il principio di funzionamento della cura si basa sull'irraggiamento del tessuto tumorale con un fascio di particelle ionizzanti. I piani di trattamento massimizzano il deposito energetico nel tessuto neoplastico così da ottimizzare il controllo tumorale (TCP - Tumor Control Probability) e minimizzare i danni collaterali (NTC - Normal Tissue Complications). I fotoni rilasciano il massimo della dose a piccole profondità, poi questa diminuisce per attenuazione come visibile in figura 1.1. Viceversa, per gli ioni la perdita di energia è descritta dalla formula di Bethe-Bloch: il profilo di dose mostra un massimo, detto Picco di Bragg, in corrispondenza del fine range, prodotto ad esempio dall'interazione di protoni o ioni carbonio. Ciascuna specie di radiazione (tipo di particelle e velocità) è caratterizzata da un particolare profilo di dose che dipende anche dal materiale attraversato.

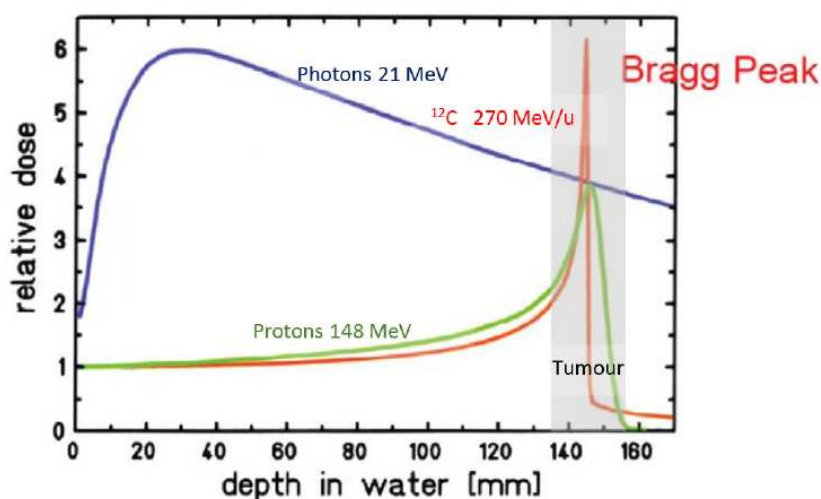


Figura 1.1: Andamento della dose assorbita in funzione della profondità del materiale attraversato, in questo caso acqua. Le tre differenti curve rappresentano tre diverse radiazioni ionizzanti [3].

Per tumori che hanno un volume ben definito l'adroterapia è vantaggiosa rispetto alla radioterapia convenzionale con fotoni per la possibilità di conformare in maniera più precisa il profilo di dose al volume tumorale. Viceversa, gli ioni sono poco indicati per tumori diffusi e disseminati all'interno del tessuto sano; in questo caso è più efficace localizzare la sorgente di radiazione nelle cellule tumorali. Il principio di funzionamento della BNCT (Boron Neutron Capture Therapy) si basa proprio su questo. La terapia consiste in due fasi: la prima che prevede l'iniezione di un farmaco che trasporta il  $^{10}\text{B}$  all'interno delle cellule tumorali che viene successivamente irraggiato con neutroni termici. Singolarmente il  $^{10}\text{B}$  e i neutroni termici sono innocui, ma quando un atomo di  $^{10}\text{B}$  cattura un neutrone termico fissiona producendo  $^4\text{He}$  e  $^7\text{Li}$  mediante la reazione nucleare:



Tale reazione è particolarmente favorita in quanto possiede un'elevata sezione d'urto di cattura per neutroni termici (circa 3840 barn a 25 meV) e un Q-valore di 2.79 MeV; esistono poi due possibili canali di reazione: uno che avviene nel 94% dei casi in cui assieme ai prodotti di reazione sopra riportati compare anche un fotone a 480 keV di energia, e uno che avviene senza la produzione di quest'ultimo. Di conseguenza, nella maggior parte dei casi, le particelle di  $\alpha$  e  $^7\text{Li}$  sono emesse in direzioni opposte con energia cinetica rispettivamente di 1.47 MeV e 0.84 MeV e solo nel restante 6% si ha la produzione degli stessi elementi ad energie più elevate, rispettivamente 1.78 MeV e 1.01 MeV.  $^7\text{Li}$  ed  $^4\text{He}$  sono particelle cariche densamente ionizzanti che rilasciano tutta la loro energia in una regione ristretta di spazio, al più qualche  $\mu\text{m}$ , confrontabile con le dimensioni cellulari; in questo modo i prodotti di reazione non riescono a raggiungere le cellule limitrofe e ciò garantisce la circoscrizione dell'evento alle sole tumorali, senza intaccare quelle sane poste nelle vicinanze. L'attraversamento delle due particelle è tale da provocare danni irreparabili alle strutture sensibili del nucleo cellulare a partire dal DNA causando la morte della cellula.

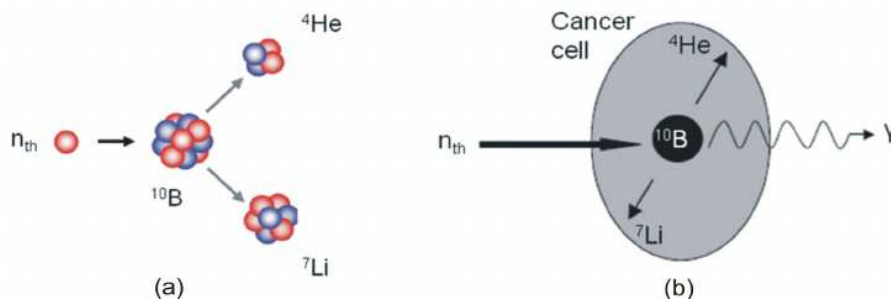


Figura 1.2: Reazione  $^{10}\text{B}(n;\alpha)^7\text{Li}$  e rispettivo danno cellulare [4].

Il successo della terapia dipende dalla selettività con cui il boro viene distribuito nelle cellule tumorali piuttosto che in quelle sane; ad oggi si lavora con rapporti che sono all'incirca 4:1 utilizzando il Borosodiocaptato (BSH) e la Borofenilalanina (BPA).

Come già accennato, la BNCT è particolarmente indicata per il trattamento di tumori diffusi e infiltranti come ad esempio i tumori del cervello e i melanomi cutanei. Per quest'ultimi il fascio di neutroni è di tipo termico, mentre per i primi, essendo allocati più in profondità, è necessario l'utilizzo di un fascio epitermico ( $1 \text{ eV} < E < 10 \text{ keV}$ ), che termalizzi nella zona interessata.

La produzione di neutroni termici/epitermici può avvenire mediante l'utilizzo di reattori nucleari: infatti, il campo neutronico prodotto dal reattore può essere degradato al range termico

mediante un opportuno moderatore. Non potendo certamente tenere i reattori nucleari all'interno degli ospedali, i pazienti che devono sottoporsi a questo tipo di trattamento sono obbligati ad essere trasportati in centri nucleari, rendendo dunque la terapia particolarmente scomoda e poco pratica. Se, in aggiunta a ciò, si considera anche il fatto che in Italia a partire dagli anni ottanta iniziò la dismissione delle centrali nucleari, la BNCT risultava essere una terapia troppo complicata da eseguire e cadde in disuso.

Negli ultimi anni questa tecnica è stata ripresa in considerazione soprattutto grazie allo sviluppo di nuove tecnologie per la produzione di neutroni da acceleratori compatti; quest'ultimi risultano essere, rispetto ai reattori nucleari, molto più sicuri e versatili. I Laboratori Nazionali di Legnaro sono coinvolti in alcuni progetti di ricerca per lo sviluppo di una facility per l'AB-BNCT (Accelerator Based BNCT): MUNES ed ENTER-BNCT si occupano rispettivamente della realizzazione di un target di Berillio per la produzione di neutroni tramite l'interazione di un fascio di protoni da 5 MeV e della realizzazione di un BSA (Beam Shaping Assembly) per neutroni epitermici. Al Centro Nazionale di Terapia Oncologica (CNAO) di Pavia è in costruzione una facility clinica per BNCT.



Figura 1.3: A sinistra: il reattore nucleare di ricerca del L.E.N.A. a Pavia che ha avuto un ruolo importante nello sviluppo della BNCT in Italia, in particolare nel progetto TAO<sub>r</sub>MINA [6]. A destra: l'acceleratore lineare di protoni e la linea di trasporto del fascio verso un bersaglio, presenti all'Università di Nagoya, Giappone [7].

## 1.2 RBE e LET

Il danno radio-indotto aumenta con la quantità di energia depositata per unità di massa, espressa dalla grandezza fisica *dose assorbita*,  $D = \frac{dE}{dm}$ . Non vi è tuttavia una relazione univoca tra dose e danno indotto, infatti si è notato che, a parità di dose, l'entità del danno dipende dalla qualità della radiazione (tipo ed energia della particella): particelle ad alto Z sono più efficaci di fotoni o elettroni. Al fine di tener conto di questa dipendenza del danno biologico dal tipo di radiazione, si introduce l'efficacia biologica relativa (RBE - *Relative Biological Effectiveness*) definita come il rapporto tra la dose assorbita di una radiazione di riferimento, generalmente fotoni ( $D_X$ ), e la dose assorbita della radiazione in esame ( $D_P$ ) che produce lo stesso effetto biologico:  $RBE = \frac{D_X}{D_P}$ . Tale grandezza viene utilizzata in adroterapia per pesare la dose fisica ed ottenere quindi la dose biologica equivalente.

Per comprendere da un punto di vista fisico il motivo per cui il danno biologico non dipenda unicamente dalla dose, bisogna pensare al pattern delle interazioni prodotte dalla radiazione, che può essere più o meno uniforme. In generale le radiazioni più densamente ionizzanti hanno un'efficacia superiore rispetto a quelle sparsamente ionizzanti, in quanto la distribuzione microscopica dell'energia è biologicamente più significativa del suo valore macroscopico medio, similmente a come succede per i fasci di luce, dove una migliore focalizzazione comporta un maggiore danno rispetto ad un fascio di luce diffusa.

La densità lineare del deposito energetico viene descritto dal LET (*Linear Energy Transfer*), definito come l'energia media rilasciata da una particella carica ad un mezzo per unità di percorso:  $LET = \frac{dE}{dl}$ . A maggiori valori di LET corrisponde una più elevata energia depositata in brevi distanze e viceversa; dunque radiazioni ad alto LET comportano un maggiore danno biologico ma una minore penetrazione della particella nel tessuto. L'unità di misura convenzionalmente utilizzata è il  $\text{keV}/\mu\text{m}$ .

Studi più approfonditi hanno dimostrato che la correlazione tra LET ed RBE non è univoca ma dipende anche dal tipo di particella che caratterizza il campo di radiazione, come si può vedere in 1.4.

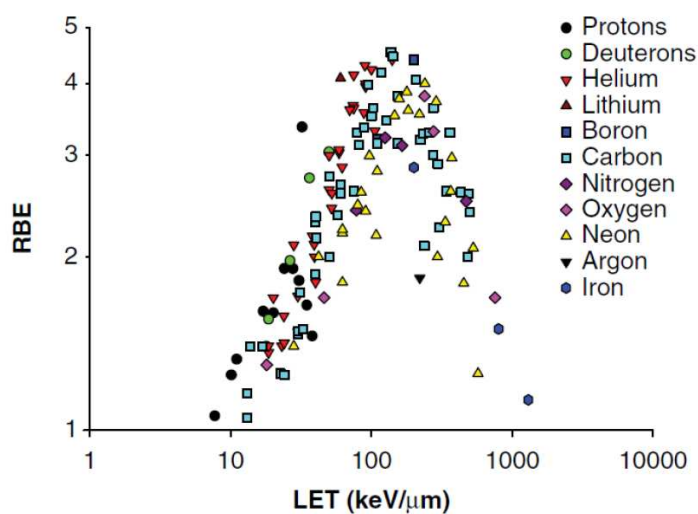


Figura 1.4: Dipendenza tra RBE e LET utilizzando ioni differenti, al 10% di sopravvivenza. In legenda sono indicati le diverse tipologie di radiazioni ionizzanti utilizzate [4]



Il LET non è completamente descrittivo della qualità del campo di radiazione poichè è una grandezza media mentre le osservazioni sperimentali hanno portato a concludere che l'effetto biologico dipende principalmente dalla distribuzione stocastica del deposito energetico a livello microscopico. Diversamente dalla dosimetria che misura grandezze medie, la microdosimetria misura la distribuzione probabilistica del deposito energetico in volumi micrometrici che simulano strutture cellulari sensibili (ad esempio il cromosoma), fornendo grandezze fisiche che sono più correlabili al danno biologico indotto.



# Capitolo 2

## Microdosimetria

Come già anticipato, l'efficacia di una data radiazione dipende principalmente dalla distribuzione microscopica del deposito energetico e la sola misura della dose, in quanto quantità media, non permette di descrivere a pieno la qualità della radiazione.

La microdosimetria misura l'energia depositata evento per evento in volumi con diametro dell'ordine del micrometro. Generalmente si considerano volumi di 1 e 2  $\mu\text{m}$  ma è certamente di interesse la distribuzione microscopica del deposito energetico anche a dimensioni minori, fino a simulare il DNA (2 nm), e a dimensioni maggiori fino a simulare l'intero nucleo cellulare.

### 2.1 Grandezze microdosimetriche

La grandezza fondamentale della microdosimetria è l'*energia impartita*,  $\epsilon$ , alla materia in un volume, definita come la somma di tutte le energie depositate in quel volume nelle singole interazioni  $i$  [10]:

$$\epsilon = \sum_{i=1} \epsilon_i \quad (2.1)$$

Da notare che  $\epsilon$  è una variabile casuale ed è pertanto caratterizzata da una distribuzione di probabilità. In base alla definizione 2.1 l'energia impartita può essere dovuta a uno o più eventi di deposito energetico, cioè a una o più tracce di particelle non correlate. Quando si riferisce a un singolo evento viene indicato come  $\epsilon_s$ .

Un'altra grandezza molto utilizzata è l'energia lineale  $y$ , definita come il rapporto tra  $\epsilon_s$  e  $\bar{l}$  dove  $\bar{l}$  è la corda media del volume simulato. Anche l'energia lineale è una quantità casuale che è dimensionalmente uguale al LET dal quale però differisce per il concetto sia di grandezza stocastica, sia per la dipendenza dal volume considerato.

Come l'energia impartita da cui deriva, l'energia lineale è caratterizzata da una distribuzione di probabilità:  $F(y)$  descrive la probabilità che l'energia lineale sia uguale o minore di  $y$ . La densità di probabilità  $f(y)$  è la derivata di  $F(y)$  rispetto a  $y$ :

$$f(y) = \frac{dF(y)}{dy} \quad (2.2)$$

$f(y)$  rappresenta la probabilità che un evento nel sito abbia energia lineale compresa tra  $y$  e  $y + dy$ .

Allo stesso modo è possibile definire la densità di probabilità di  $y$  pesata in dose:

$$d(y) = \frac{yf(y)}{\int_0^\infty yf(y)dy} \quad (2.3)$$

con  $d(y)$  che rappresenta la probabilità che la dose assorbita sia dovuta a un evento che abbia energia lineale compresa tra  $y$  e  $y + dy$ . Entrambe le densità di probabilità sono, per definizione, normalizzate a 1:

$$\int f(y) dy = 1 \quad \int d(y) dy = 1 \quad (2.4)$$

$f(y)$  e  $d(y)$  vengono chiamate distribuzioni di energia lineale in frequenza e in dose, rispettivamente. È importante sottolineare che si tratta di densità di probabilità e quindi hanno dimensione di  $y^{-1}$ . Si definisce il primo momento della distribuzione di probabilità nelle frequenze come:

$$\bar{y}_F = \int_0^\infty yf(y)dy \quad (2.5)$$

Il primo momento della distribuzione in dose viene chiamato energia lineale media in dose  $\bar{y}_D$  e coincide con il rapporto dei momenti secondo e primo della distribuzione in frequenza:

$$\bar{y}_D = \int_0^\infty yd(y)dy = \frac{1}{\bar{y}_F} \int_0^\infty y^2 f(y)dy \quad (2.6)$$

## 2.2 I rivelatori proporzionali a gas tessuto equivalente - TEPC

Il rivelatore di riferimento in microdosimetria è il contatore proporzionale a gas tessuto equivalente (TEPC - *Tissue Equivalent gas Proportional Counter*) che consiste in una camera sferica o cilindrica con pareti tessuto-equivalenti e contenente un gas, anch'esso tessuto equivalente. In linea di principio si ha una perfetta tessuto equivalenza quando sia le sezioni d'urto d'interazione che gli stopping power massici delle particelle cariche sono uguali a quelle del tessuto e ciò avviene quando si ha una identica composizione elementale. Questo però non è sempre possibile e per rimediare si applicano degli opportuni fattori correttivi. La simulazione di  $1 \mu\text{m}$  di tessuto si ottiene con una camera delle dimensioni del centimetro o del millimetro riempita con gas a bassa densità, in modo tale che l'energia impartita al gas,  $\Delta E_g$ , sia uguale a quella impartita al volume di tessuto che si vuole simulare,  $\Delta E_t$ :

$$\Delta E_t = \left(\frac{S}{\rho}\right)_t \rho_t d_t = \left(\frac{S}{\rho}\right)_g \rho_g d_g = \Delta E_g \quad (2.7)$$

Dove  $\rho_g$  e  $\rho_t$  sono le densità,  $\left(\frac{S}{\rho}\right)_g$  e  $\left(\frac{S}{\rho}\right)_t$  sono gli stopping power massici,  $d_g$  e  $d_t$  sono i diametri dei due volumi, relativi al gas e al tessuto, rispettivamente. Se consideriamo la densità del tessuto come quella dell'acqua, ovvero pari a  $1 \text{ g cm}^{-3}$  allora, riducendo sufficientemente la densità del gas, è possibile simulare il volume di un tessuto sino a livelli micrometrici. Un gas frequentemente usato è il propano ( $\text{C}_3\text{H}_8$ ); si è osservato che uno spessore massico di  $0.075 \text{ mg/cm}^2$  in propano puro corrisponde a  $0.1 \text{ mg/cm}^2$  ( $1 \mu\text{m}$  a densità unitaria) in gas tessuto equivalente a base di propano [2]. Nella seguente tabella vengono riportati vari composti muscolo-equivalenti con le relative percentuali di composizione elementale.

Nome	H	C	N	O	F	Altro
Tessuto ICRU, muscolo	10.2	12.3	3.5	72.9	-	1.1
Plastica A 150 muscolo-equivalente	10.1	77.6	3.5	5.2	1.7	1.9
Gas metano muscolo-equivalente	10.2	45.6	3.5	40.7	-	-
Gas propano muscolo-equivalente	10.3	56.9	3.5	29.3	-	-
Plastica C-552 aria-equivalente	2.5	50.2	-	0.4	46.5	0.4

Tabella 2.1: Tabella della composizione elementale dei composti muscolo-equivalenti con le relative percentuali [10]

Al centro della camera del rivelatore è posto un filamento metallico che funge da anodo mentre le pareti cilindriche svolgono il ruolo di catodo. In configurazione cilindrica si crea un campo elettrico a simmetria assiale che ha la massima intensità sulla superficie dell'anodo.

$$E(r) = \frac{\Delta V}{\log\left(\frac{c}{a}\right)} \frac{1}{r} \quad (2.8)$$

Dove  $a$  e  $c$  sono gli spessori di anodo e catodo rispettivamente,  $\Delta V$  è la differenza di potenziale e  $r$  è la distanza dall'anodo.

Le particelle cariche liberate nel processo di ionizzazione sono attratte dai rispettivi elettrodi e, quando il campo elettrico è sufficientemente intenso, gli elettroni guadagnano abbastanza energia da ionizzare a loro volta le molecole del gas dando luogo a un processo di valanga elettronica, come illustrato in figura 2.1. Il regime di proporzionalità si ottiene quando in media il numero di cariche raccolte all'anodo è proporzionale al numero iniziale di ionizzazioni prodotte dalla radiazione. Sull'anodo si deposita quindi una certa quantità di carica elettrica che sarà proporzionale all'energia della radiazione che ha attraversato il volume sensibile. Il rapporto tra carica finale e carica iniziale viene detto fattore di guadagno del gas. Se il guadagno del gas è abbastanza alto da superare il rumore elettronico, la sensibilità di un TEPC può essere sufficiente a rivelare la singola ionizzazione iniziale. La conversione da numero di ionizzazioni a energia impartita si ottiene moltiplicando il primo per il cosiddetto valore  $W$ , definito come l'energia media spesa da una particella (nel completo assorbimento) per produrre una coppia ione-elettrone.

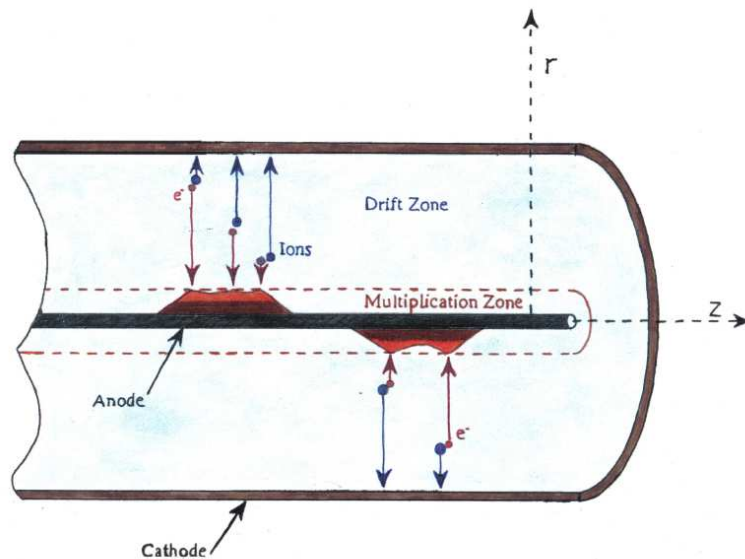


Figura 2.1: Illustrazione della sezione del detector in cui è possibile osservare la zona di drift dove gli elettroni iniziano a muoversi verso l'anodo e la zona moltiplicativa, in cui avviene il fenomeno della valanga elettronica [4].

# Capitolo 3

## Materiali e Metodi

### 3.1 Il rivelatore Willi-B

Willi-B è un TEPC costruito ai LNL appositamente per misure in applicazioni BNCT. Il rivelatore ha una struttura cilindrica ed è composto da un filo in tungsteno dorato posto al centro della camera e spesso  $100\ \mu\text{m}$  che funge da anodo, mentre le pareti della camera, in plastica conduttiva tessuto-equivalente di tipo SHONKA A-150, hanno uno spessore di 1 mm e un diametro interno di 13 mm. Una griglia elicoidale in tungsteno dorato avvolge l'anodo con 19 spire di 6 mm di diametro. Il rivelatore possiede una serie di catodi longitudinali sostituibili, ognuno arricchito con una differente percentuale di Boro (da 0 ppm a 100 ppm).

Il detector è dunque inserito all'interno di un cilindro isolante di rexolite di 0.4 mm di spessore e infine in un guscio di alluminio di spessore 0.2 mm che funge sia da camera da vuoto che da schermo elettrostatico. Una foto del rivelatore e del cubo contenente l'elettronica di front-end e i connettori del gas è mostrata in figura 3.1



Figura 3.1: Immagine del rivelatore Willi-B in cui è possibile notare il detector e il supporto di acciaio su cui è agganciato [5].

La purezza del gas è un aspetto fondamentale in quanto la presenza di inquinanti influisce sulla funzione di risposta del rivelatore. La preparazione del detector consiste nell'instaurare un vuoto di  $10^{-6}$  mbar per ripulire il volume interessato da eventuali elementi contaminanti, in particolare quelli ad elevata affinità elettronica; questi vengono prodotti dalle varie componenti del detector a seguito dell'assorbimento e del successivo degassaggio che porta alla liberazione di tali sostanze all'interno del rivelatore.

La presenza di elementi elettronegativi diminuisce il guadagno del gas in quanto possono legarsi con gli elettroni formati nel volume sensibile a seguito del passaggio della radiazione e dare vita a ioni negativi che hanno una mobilità molto più bassa rispetto agli elettroni. In questo lavoro è stato utilizzato gas propano puro e, considerato il diametro del rivelatore,  $1 \mu\text{m}$  di tessuto viene simulato con una pressione di 31.4 hPa. Si sono simulati siti biologici di 1, 3, 5 e  $10 \mu\text{m}$ .

La carica raccolta all'anodo genera un impulso di corrente proporzionale all'energia depositata dalla radiazione all'interno del volume sensibile. Quest'impulso viene poi raccolto in un preamplificatore a basso rumore il quale trasforma il segnale entrante in un segnale positivo in tensione proporzionale alla carica depositata durante l'evento osservato. Il preamplificatore in carica è stato costruito appositamente per questo rivelatore, ed è caratterizzato da basso rumore e ampio range dinamico. Per avere una buona risoluzione energetica su più decadi, il segnale in uscita dal preamplificatore viene inviato a tre diversi Pulsing Shaping Amplifier regolati a tre diverse amplificazioni. Il segnale amplificato viene poi convertito da analogico a digitale mediante 3 Peak-Sensing ADC (Analog Digital Converter).



## 3.2 Il campo di neutroni termici

MUNES (MUltidisciplinary NEutron Source) è una facility che produce un fascio di neutroni termici sfruttando la reazione nucleare  ${}^9\text{Be}(p,n)$ . I protoni a 5 MeV forniti dall'acceleratore CN dei LNL incidono su un bersaglio di Berillio spesso  $60\ \mu\text{m}$  e saldato ad un substrato di Vanadio. I neutroni che vengono prodotti a seguito della reazione hanno un'energia massima di 3.2 MeV ed è necessario rallentarli; il moderatore è composto da un grande blocco (circa  $3\ \text{m}^3$ ) di acqua pesante e grafite, i neutroni termici escono a  $90^\circ$  rispetto alla linea di fascio attraverso una finestra in bismuto che riduce la componente gamma. Con una corrente di protoni di circa  $3\ \mu\text{A}$  si ottiene un flusso termico nell'ordine dei  $10^6\ \text{cm}^{-2}\ \text{s}^{-1}$  [9]. Il pannello 3.2 mostra due foto del moderatore installato presso il CN.



Figura 3.2: Moderatore all'acqua pesante e grafite BSA (Beam Shaping Assembly) di MUNES. Nell'immagine di destra è visibile il canale di uscita in bismuto [5], [8].

Le misurazioni sono state effettuate a 4 diverse pressioni del gas per simulare diametri di 1, 3, 5 e  $10\ \mu\text{m}$ . Il rivelatore è stato posizionato davanti alla finestra di bismuto (visibile nella figura sopra riportata). A  $1\ \mu\text{m}$  sono state effettuate due misure: una con i catodi borati e una con i catodi non borati. Per tutte le altre dimensioni sono stati utilizzati i catodi borati con 100 ppm di  ${}^{10}\text{B}$ . La presa dati di ciascuno spettro per acquisire un totale di  $10^6$  eventi/spettro è durata circa due ore.

### 3.3 Analisi dati

Gli ADC forniscono tre istogrammi del segnale che, dopo la calibrazione elettronica, appaiono come nel pannello di sinistra della figura 3.3. La diversa altezza dei tre sotto-spettri, basso, medio e alto LET è il risultato della diversa risoluzione di campionamento e quando questi vengono rappresentati in termine di densità di conteggi (numero totale di conteggi nell'intervallo diviso  $\Delta h$ ), gli istogrammi hanno delle regioni di sovrapposizione come indicato nel pannello di destra della figura 3.3. Gli spettri parziali vengono raccordati in queste zone a formare un unico spettro.

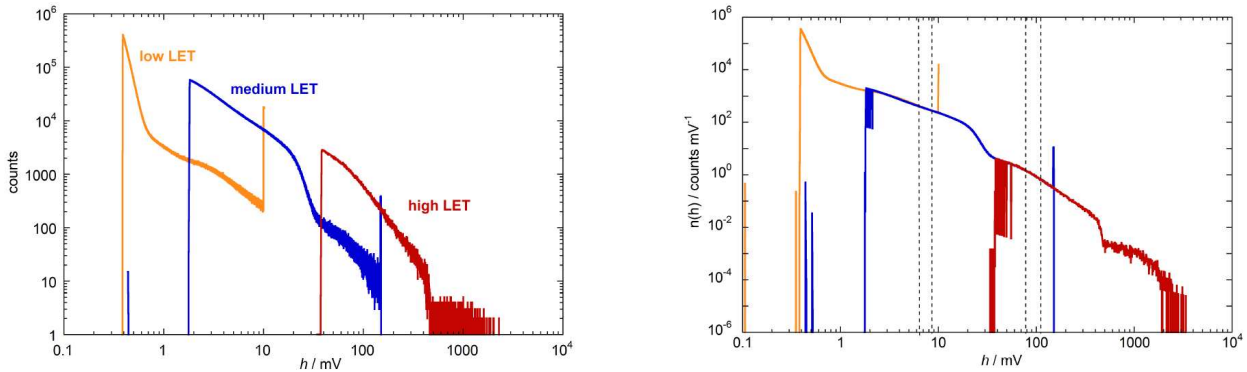


Figura 3.3: A sinistra si possono vedere le tre diverse zone di amplificazione dovute agli amplificatori a basso, medio e alto LET. A destra il procedimento di unione dei tre sotto-spettri dopo la normalizzazione [3].

Per ridurre le fluttuazioni statistiche ad alto LET, l'insieme dei dati viene rebinnato in modo da avere una larghezza del bin costante in scala logaritmica.

Si procede dunque con la calibrazione in energia lineare utilizzando la tecnica dell'electron-edge. La parte dello spettro dovuta all'interazione dei raggi gamma rappresenta l'energia depositata dagli elettroni emessi principalmente dalle interazioni dei gamma in parete. Questa parte presenta una forma caratteristica con una spalla destra e una ripida caduta che corrisponde all'energia massima che gli elettroni possono depositare nel volume. Questa energia massima è rilasciata dai cosiddetti "exact stoppers", ovvero dagli elettroni che hanno range uguale al diametro del volume simulato, e questa energia cambia al variare delle dimensioni del sito. La formula che consente di calcolare l'energia lineare massima in funzione del diametro simulato  $d_t$  è [1]:

$$y_{edge} = 10.8 \cdot d_t^{-0.29} \text{ [keV}/\mu\text{m}] \quad (3.1)$$

Quello calcolato nell'equazione precedente è il valore di energia lineare che va assegnato al punto di flesso della funzione sigmoidea che fitta la regione dell'electron-edge:

$$f(h) = \frac{A}{1 + e^{B(h-C)}} \quad (3.2)$$

Il parametro C è il valore di h in cui la funzione flette.

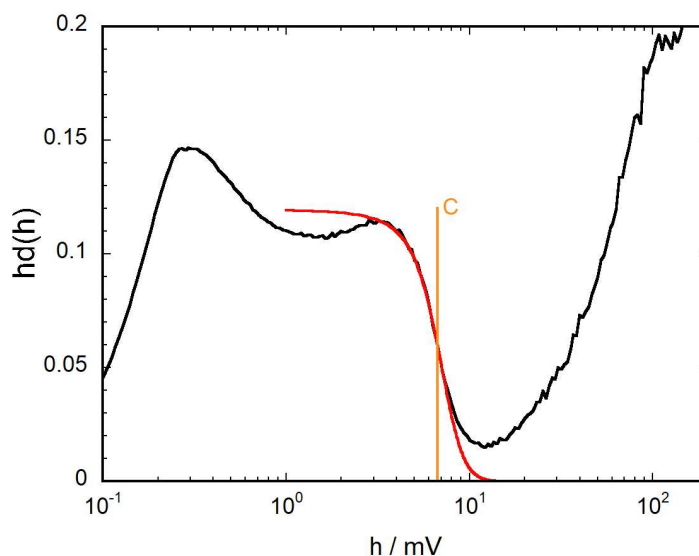


Figura 3.4: Interpolazione della funzione sigmoidea (in rosso) della spalla fotonica di uno spettro dove è indicato (in arancione) il punto di flesso ricavato dal paramtro C della stessa funzione.

Facendo dunque il rapporto tra il  $y_{edge}$  e C si ottiene il fattore di calibrazione dello spettro. Quest'operazione si effettua per ogni sito simulato. La più consueta rappresentazione degli spettri dosimetrici avviene graficando la distribuzione di energia lineale pesata in dose (d'ora in avanti indicata come  $yd(y)$ ) in funzione dell'energia lineale ( $y$ ) in scala semi-logaritmica. Questo tipo di rappresentazione permette di comparare in modo efficiente diversi tipi di radiazione permettendo di osservare con buona risoluzione tutto il range di valori di energia lineale; inoltre, l'area sottesa tra due valori di  $y$  è proporzionale alla frazione di dose ceduta dalla radiazione in questo intervallo di energia lineale.

Le stime teoriche del massimo deposito di energia lineale  $y$  per le particelle  $\alpha$  e gli ioni  ${}^7\text{Li}$ , che saranno utilizzate come confronto con quelle ottenute sperimentalmente, si calcolano considerando l'energia depositata ( $\epsilon$ ) dalla particella all'interno del rivelatore e dividendola per la corda media nel volume simulato [3].

$$y = \frac{\epsilon}{\frac{2}{3}d_t} \quad (3.3)$$

Dove  $\epsilon$  è l'energia che la particella ha rilasciato all'interno del rivelatore ed è calcolata andando a massimizzare la differenza tra l'energia posseduta dalla particella nel momento in cui entra all'interno del rivelatore e quella posseduta dalla stessa nel momento in cui esce;  $d_t$  è il diametro del sito simulato.



# Capitolo 4

## Risultati

### 4.1 Calibrazione

La calibrazione prevede una traslazione dello spettro in modo tale da far coincidere il flesso della electron-edge con il valore calcolato teoricamente; in tal senso, il rapporto tra questi due valori costituisce il fattore di calibrazione in energia lineale  $y$  dello spettro.

Il flesso dell'electron-edge sperimentale  $C$  si ottiene mediante l'interpolazione della funzione sigmoidea (equazione 3.2) e, dopo aver calcolato  $y_{edge}$ , si determina il fattore di calibrazione  $K = \frac{y_{edge}}{C}$ . I valori trovati in questo modo sono riportati nella seguente tabella:

$d_t$ [ $\mu\text{m}$ ]	$y_{edge}$ [keV/ $\mu\text{m}$ ]	$C$	$K$ [keV/ $\mu\text{m}$ ]
1	10.8	10.57	1.02
3	7.8	7.39	1.06
5	6.8	6.68	1.01
10	5.5	5.59	0.99

Tabella 4.1: Valori del flesso dell'electron-edge, calcolati mediante interpolazione di una funzione sigmoidea e mediante equazione 3.1, e fattore di calibrazione  $K$ .

Avendo a disposizione il fattore  $K$  per ogni sito simulato, è possibile procedere con la calibrazione degli spettri. In primis si procede analizzando la distribuzione del sito simulato a 1  $\mu\text{m}$  individuando le singole componenti dello spettro e studiando il loro contributo alla dose totale rilasciata.

### 4.2 Misure a 1 $\mu\text{m}$

Le misure effettuate a 1  $\mu\text{m}$  servono ad illustrare la metodologia di analisi che consente di individuare le varie componenti del campo di radiazione. La figura 4.1 mostra le due distribuzioni di energia lineale in dose misurate con e senza  $^{10}\text{B}$ . La distribuzione di  $y$  senza  $^{10}\text{B}$  è normalizzata a 1, mentre quella con  $^{10}\text{B}$  è moltiplicata per un fattore costante in modo da far combaciare la regione a basso  $y$  corrispondente alle interazioni dei raggi gamma. L'area sottesa dalla linea rossa supera dell' 80% l'area sottesa dalla curva blu, ed indica un pari incremento di dose legato alle reazioni BNC.

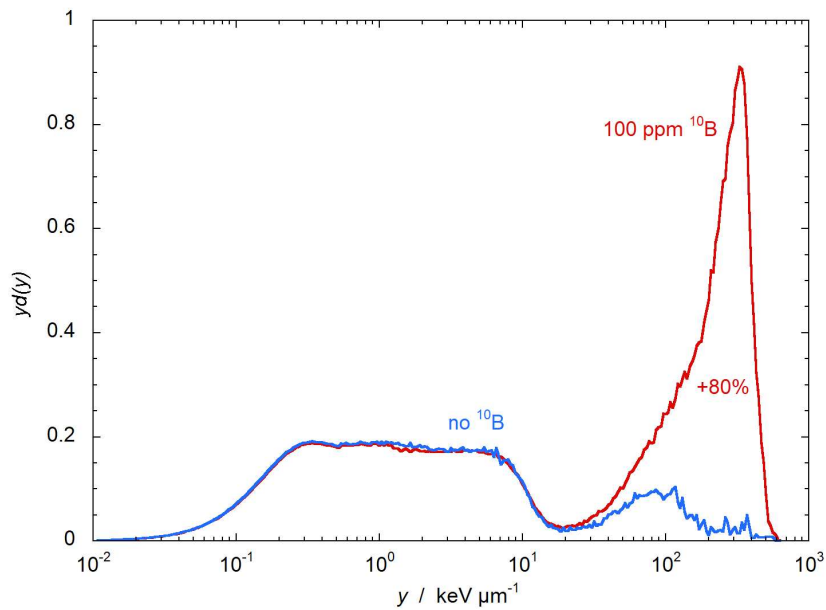


Figura 4.1: Distribuzioni del campo di radiazione con e senza  $^{10}\text{B}$  all'interno del catodo del rivelatore.

Entrambe le distribuzioni mostrano lo stesso andamento tra 0 e 20 keV, in cui vengono registrati una serie di eventi riconducibili alla produzione di elettroni a seguito dell'interazione di fotoni con le pareti del rivelatore. Oltre i 20 keV/ $\mu\text{m}$  i due spettri si comportano in modo differente: in quello col  $^{10}\text{B}$  è presente una crescita fino al raggiungimento di un picco all'incirca sui 300 keV/ $\mu\text{m}$  corrispondente al contributo di dose della reazione di cattura neutronica del boro (BNC). Viceversa, in quello dove non è presente il  $^{10}\text{B}$  compaiono due picchi distinti dovuti verosimilmente il primo ai protoni di rinculo, il secondo, più piccolo e spostato più a destra, dovuto ai rinculi di ioni più pesanti, principalmente C presente nella plastica A150. La figura 4.2 mostra a sinistra la distribuzione senza  $^{10}\text{B}$  e a destra quella con  $^{10}\text{B}$ . Sono evidenziate in blu e in arancione la componente gamma e neutronica, rispettivamente.

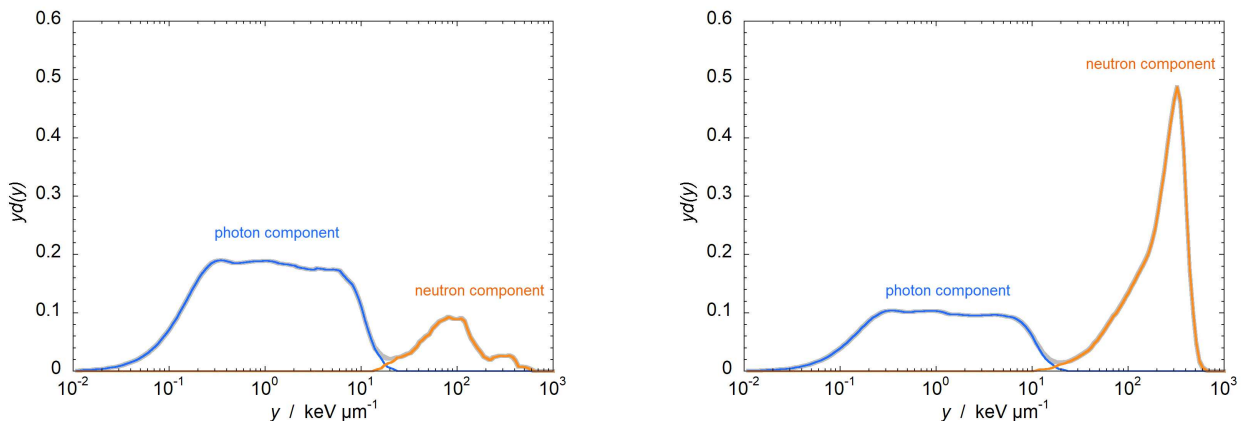


Figura 4.2: Spettri del campo di radiazione con e senza l'aggiunta del  $^{10}\text{B}$  nelle pareti del rivelatore.

Sottraendo dallo spettro di destra quello di sinistra, dopo averlo scalato così da far coincidere la componente gamma, è possibile ricavare la componente in dose dovuta puramente ad eventi BNC. La figura 4.3 mostra le tre componenti che si possono così discriminare: la parte gamma sulla sinistra e la parte dovuta ai neutroni in verde, quest'ultima suddivisa in due contributi: in rosso gli eventi BNC e in blu gli eventi non BNC (neutroni veloci e cattura dei neutroni termici da parte dell'azoto:  $\text{N}(n,p)$ ).

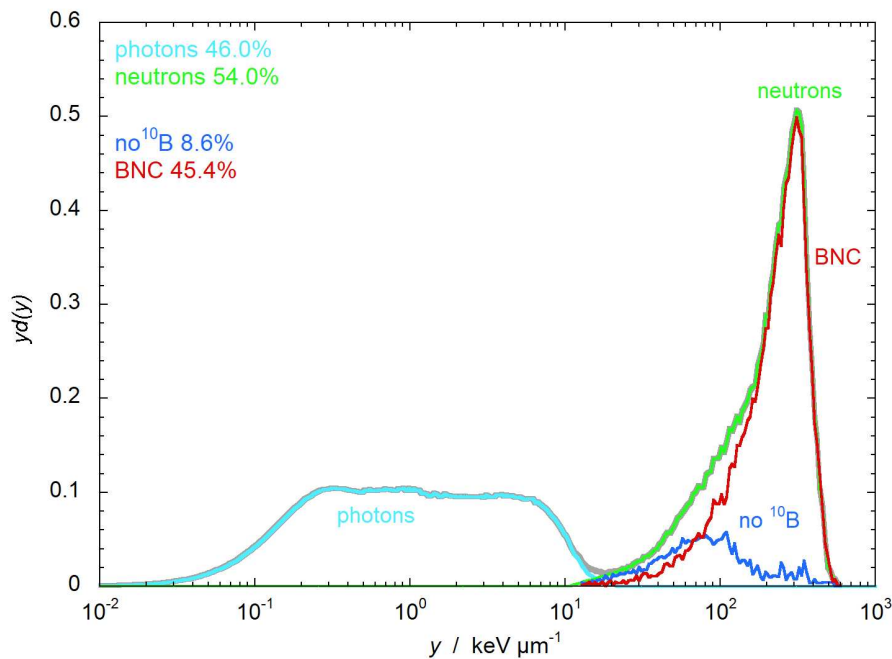


Figura 4.3: Illustrazione analitica dello spettro complessivo in cui sono visibili tutte le varie componenti. La componente BNC è stata ottenuta sottraendo alla curva neutronica con  $^{10}\text{B}$  quella senza  $^{10}\text{B}$ .

Essendo lo spettro normalizzato all'unità di dose, l'area sottesa alle varie distribuzioni corrisponde alla percentuale di dose rilasciata all'interno del materiale attraversato. Le due distinte componenti, fotonica e neutronica, si spartiscono quasi equamente l'intera dose rilasciata, rispettivamente il 46% e il 54% del totale. Analizzando più nel dettaglio quest'ultima, si osserva come i singoli contributi siano nettamente sbilanciati: infatti le reazioni riconducibili alla BNC contribuiscono con il 45.4% della dose totale mentre le altre reazioni neutroniche dovute alle interazioni con gli altri elementi, solo con l'8.4%. Quindi quasi la metà della dose totale è dovuta ai prodotti della reazione di cattura neutronica del boro, ovvero dai nuclei di  $^4\text{He}$  e  $^7\text{Li}$  i quali, osservando la figura 1.4, a queste energie hanno un RBE di circa 3, mentre per i protoni l'RBE è circa 1.1. Dunque gli ioni prodotti dalla BNC, oltre a contribuire con quasi il 50% della dose fisica, hanno un levato impatto biologico.

### 4.3 Misure a diversi diametri simulati

Al fine di approfondire il contributo di ogni singola componente del campo di radiazione, sono stati calcolati i valori teorici di massimo deposito di energia lineale relativi alla particella  $\alpha$  e al  ${}^7\text{Li}$  utilizzando le tabelle energia-range del database SRIM. Tali valori vengono riportati nella seguente tabella.

$d_t$ [ $\mu\text{m}$ ]	$y_{MAX_{Li}}$ [keV/ $\mu\text{m}$ ]	$y_{MAX_{\alpha}}$ [keV/ $\mu\text{m}$ ]
1	538.14	364.50
3	386.14	349.36
5	252.00	332.61
10	126.00	220.56

Tabella 4.2: Valori teorici dell'energia lineale massima della particella  $\alpha$  e del  ${}^7\text{Li}$  al variare del sito simulato, calcolati mediante l'equazione 3.3

Come già detto, si è presa in considerazione la reazione che prevede la produzione di un fotone a 480 keV assieme ai nuclei di  ${}^7\text{Li}$  e  ${}^4\text{He}$  che possiedono energia cinetica pari a 0.84 MeV e 1.47 MeV, rispettivamente.

Al variare delle dimensioni del sito simulato l'energia rilasciata sarà differente e questo dipende dall'andamento dello stopping power; la particella incidente può comportarsi come crosser o come stopper: nel primo caso lo ione attraversa tutto il volume sensibile rilasciando solo parte della sua energia mentre nel secondo caso si ferma al suo interno depositando tutta la sua energia. Andando a confrontare l'energia associata al massimo dello stopping power si può notare come questa sia maggiore dell'energia effettiva della particella per quanto riguarda il  ${}^7\text{Li}$  (1300 keV > 840 KeV), mentre risulta minore nel caso della particella  $\alpha$  ( 800 keV < 1.47 MeV).

Mano a mano che si vanno a simulare siti maggiori, se il diametro risulta più grande del range della particella, quest'ultima passerà da crosser a stopper. Nel caso del  ${}^7\text{Li}$ , già per volumi simulati di 5  $\mu\text{m}$  sarà considerato stopper mentre la particella  $\alpha$ , che è più energetica, solamente a 10  $\mu\text{m}$  si comporterà come tale; in particolare, dato che il  ${}^7\text{Li}$  è già stopper a 5  $\mu\text{m}$ , l'energia che rilascia nei siti simulati di 5  $\mu\text{m}$  e 10  $\mu\text{m}$  è la stessa ma, nel passaggio da un sito all'altro, la corda media raddoppia e dunque l'energia lineale viene dimezzata. La particella  $\alpha$  invece non segue questo tipo di andamento in quanto, come già detto, è stopper solamente a 10  $\mu\text{m}$ , e quindi l'energia rilasciata nei vari siti è sempre differente.

Gli spettri microdosimetrici misurati a diversi diametri simulati sono mostrati in figura 4.4.



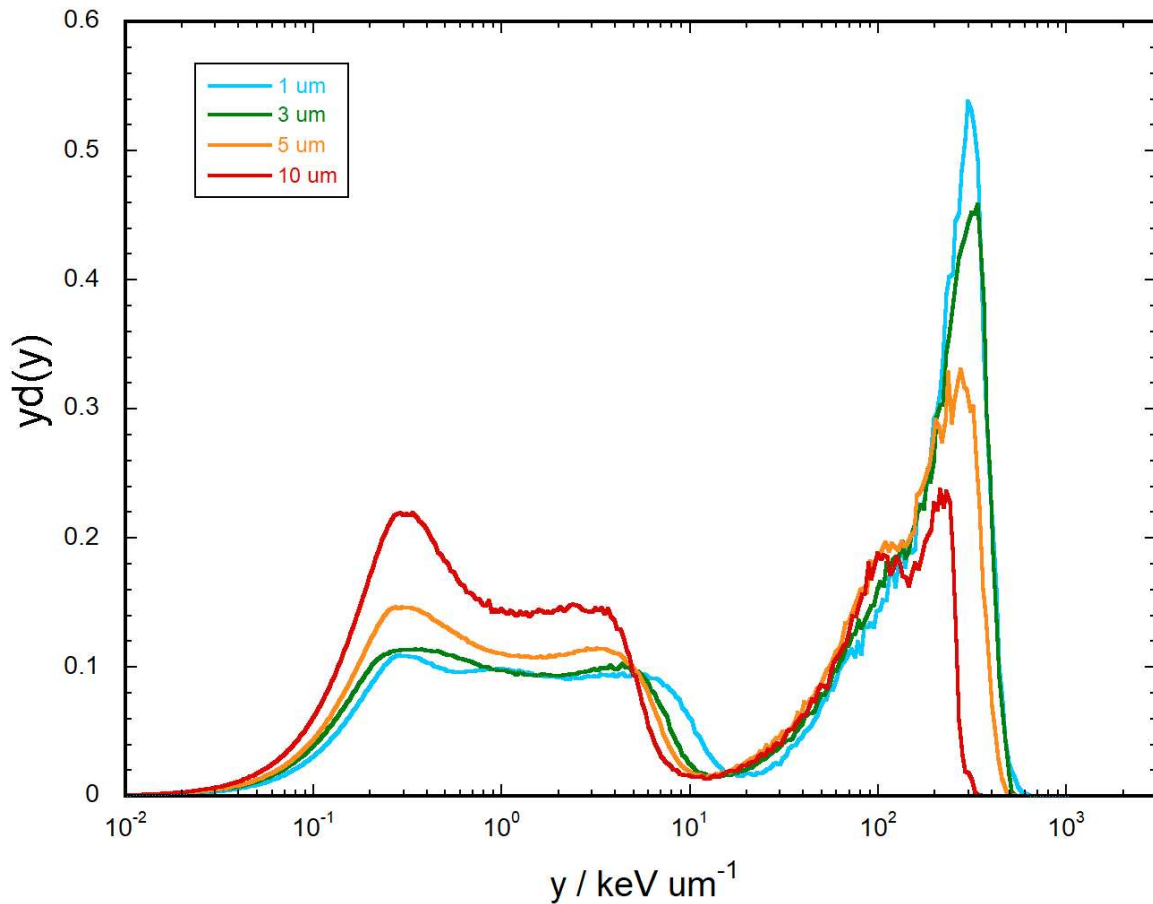


Figura 4.4: Spettro del campo di radiazione che mostra l'andamento di  $yd(y)$  in funzione dell'energia lineale  $y$  al variare del sito simulato

Dal grafico 4.4 si osservano due regioni distinte: una più larga e schiacciata corrispondente alla componente gamma (eventi inferiori ai  $20 \text{ keV}/\mu\text{m}$ ) e una più stretta e piccata che corrisponde invece alla componente neutronica delle particelle  $\alpha$  e  ${}^7\text{Li}$ . Si vede chiaramente che, considerando volumi simulati sempre maggiori, gli spettri si spostano a valori minori di energia lineale mantenendo sempre ben distinte le due componenti del campo di radiazione.

Focalizzando l'attenzione sulla regione neutronica, si nota come, all'aumentare delle dimensioni del sito simulato, il picco, a partire dai  $5 \mu\text{m}$ , si differenzia in due picchi distinti corrispondenti alla particella  $\alpha$  e al  ${}^7\text{Li}$ ; infatti se a  $1$  e  $3 \mu\text{m}$  questi sono praticamente sovrapposti, a  $5$  e a  $10 \mu\text{m}$  sono separati e, almeno nell'ultimo caso, ben distinguibili. Si può inoltre osservare che, variando le dimensioni del sito, il picco della particella  $\alpha$  e del  ${}^7\text{Li}$  si spostano l'uno rispetto all'altro considerando i dati in tabella 4.2. E' possibile notare che per  $1$  e  $3 \mu\text{m}$  il  ${}^7\text{Li}$  ha valori maggiori di  $y_{MAX}$ , mentre per  $5$  e  $10 \mu\text{m}$  è invece la particella  $\alpha$  quella con  $y_{MAX}$  maggiori. Da queste considerazioni, è possibile individuare a quale particella corrisponde ciascun picco della regione neutronica: sebbene per  $1$  e  $3 \mu\text{m}$  non siano visibili i due distinti contributi, possiamo certamente affermare che la spalla destra del picco corrisponde al  ${}^7\text{Li}$ . Gli spettri relativi a volumi simulati di  $5$  e  $10 \mu\text{m}$  sono più strutturati rispetto ai precedenti e, come detto in precedenza, il picco di destra corrisponde alla particella  $\alpha$  mentre il picco del  ${}^7\text{Li}$  si posiziona più indietro.

E' possibile confrontare l'edge-point del picco dei due ioni ricavato dal grafico sempre tramite interpolazione della funzione sigmoidea ( $C$ ) con quello calcolato teoricamente ( $y_{edge}$ ) andando a considerare, in questo ultimo caso, il più alto valore tra particella  $\alpha$  e  ${}^7\text{Li}$  tra quelli della tabella 4.2:

$d_t$ [ $\mu\text{m}$ ]	$C$ [ $\text{keV}/\mu\text{m}$ ]	$y_{edge}$ [ $\text{keV}/\mu\text{m}$ ]	Ione
1	500.14	538.14	${}^7\text{Li}$
3	388.63	386.14	${}^7\text{Li}$
5	339.34	332.61	$\alpha$
10	254.09	220.56	$\alpha$

Tabella 4.3: Confronto tra valori di edge-point calcolati teoricamente e ottenuti dal fit dei dati sperimentali

Analizzando il volume simulato di  $1 \mu\text{m}$  si vede come l'energia lineale sperimentale sia minore di quella teorica attesa e questo è probabilmente dovuto al fatto che si sono considerati gli ioni  ${}^7\text{Li}$  come aventi energia massima al loro ingresso nel volume attivo del rivelatore; questa considerazione porta ad una sovrastima dell'energia lineale all'edge in quanto, così facendo, si assume che la reazione avvenga esattamente sul bordo della parete cilindrica del rivelatore e che dunque, non appena tale reazione nucleare avviene, il  ${}^7\text{Li}$  entra nella camera con tutta la sua energia. Questo non è detto accada sempre: infatti è possibile che la reazione avvenga in un luogo più esterno al rivelatore e che dunque il  ${}^7\text{Li}$  prodotto perda parte della sua energia cinetica ancora prima di raggiungere il volume attivo del rivelatore. Quello che si osserva è un deposito di energia lineale minore che si discosta del 7% dal valore teorico atteso.

Gli spettri dei volumi simulati di 3 e 5  $\mu\text{m}$  trovano valori sperimentali di Li-edge ed  $\alpha$ -edge compatibili con le previsioni teoriche, come si può vedere dalla tabelle 4.3. In questo intervallo avviene lo scambio dei due picchi e la particella  $\alpha$  diventa quella con maggior deposito di energia lineale  $y$ .

A 10  $\mu\text{m}$  si riscontra una sovrastima del valore teorico rispetto a quello sperimentale del 14% che è compatibile con l'incertezza sulla calibrazione dello spettro a 10  $\mu\text{m}$  tramite l'electron edge. Infatti il range di validazione sperimentale dell'equazione 3.1 non raggiunge i 10  $\mu\text{m}$  [1]. Lo spettro a questo diametro simulato presenta ben distintamente il picco del  ${}^7\text{Li}$  e della particella  $\alpha$  e questo potrebbe far pensare di utilizzare una nuova calibrazione focalizzata su quest'ultimo piuttosto che quella sull'electron-edge.

Osservando più attentamente lo spettro a 10  $\mu\text{m}$  si può notare una gobba nella parte finale della caduta del picco relativo alla particella  $\alpha$  e ciò è attribuibile alla reazione nucleare che avviene senza produzione del fotone; infatti in questa reazione il nucleo di  ${}^4\text{He}$  viene prodotto con una energia maggiore (1.78 MeV) e dunque è ragionevole aspettarsi la presenza di questa piccola regione subito dopo il picco corrispondente alla reazione più frequente, ovvero quella con la particella  $\alpha$  avente energia cinetica di 1.47 MeV. Confrontando il numero di eventi associati alle due diverse produzioni di particelle  $\alpha$  si ritrova corrispondenza con i valori teoricamente attesi: il picco meno energetico avviene con una frequenza del 94% mentre quello più energetico con una frequenza del 6%. In seguito viene riportato un grafico che mette in evidenza gli effetti delle due diverse reazioni nucleari.

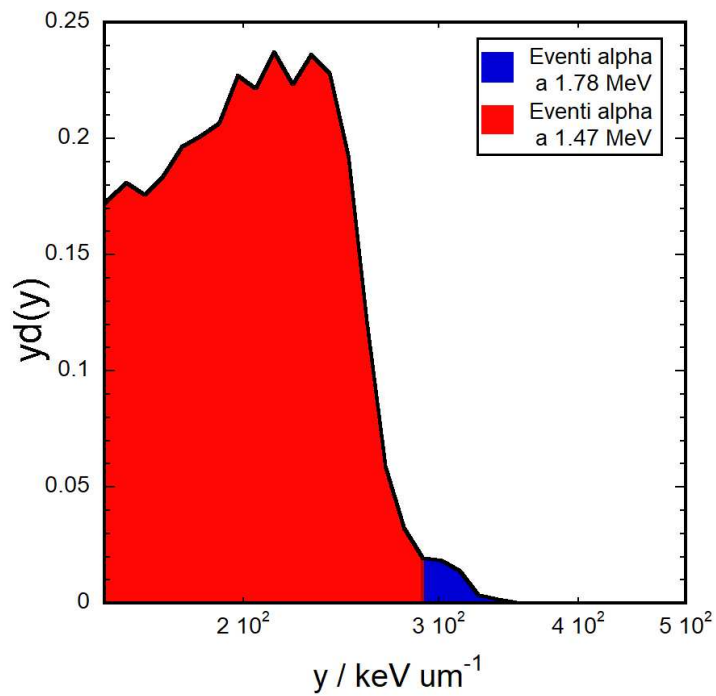


Figura 4.5: Sviluppo dello spettro nella regione del picco della particella  $\alpha$  corrispondente al sito simulato di  $10 \mu\text{m}$ . In blu è evidenziata la zona corrispondente alla reazione da 1.78 MeV e in rosso quella corrispondente alla reazione da 1.01 MeV

Seppur siano presenti alcune imprecisioni, soprattutto a  $1 \mu\text{m}$  e  $10 \mu\text{m}$ , le posizioni relative delle componenti negli spettri risultano comunque consistenti con quanto trovato sperimentalmente. Gli spettri andranno analizzati mettendo meglio a punto la procedura di calibrazione in energia lineale.



# Capitolo 5

## Conclusioni e sviluppi futuri

Osservando i risultati sperimentali ottenuti in questo lavoro si può notare che la microdosimetria consente di discriminare con precisione le varie componenti del campo di radiazione permettendo la valutazione del loro contributo sia in frequenza che in dose. Trattandosi di radiazioni a diversa efficacia biologica (RBE) la stima accurata delle diverse componenti è importante per l'ottimizzazione dei piani di trattamento in BNCT.

Lo studio effettuato a diversi siti simulati suggerisce che una misura fatta a  $10\ \mu\text{m}$  consente di distinguere la componente  $\alpha$  da quella  ${}^7\text{Li}$ . Per capire quanto le distribuzioni microdosimetriche a  $10\ \mu\text{m}$  si correlino agli effetti biologici sarà necessario implementare nuovi esperimenti dedicati di microdosimetria e di radiobiologia in campo BNCT. Questi aspetti sono interessanti non solo per microdosimetri a gas ma anche per quelli allo stato solido (principalmente silicio e diamante) che sono molto attrattivi per l'applicazione medica, ma che difficilmente hanno spessori inferiori ai  $10\ \mu\text{m}$ .

La tecnica di calibrazione tramite electron-edge, validata fino a  $2.5\ \mu\text{m}$ , va ulteriormente approfondita in modo da poter essere applicata con piccola incertezza anche a diametri superiori.



# Bibliografia

- [1] V. Conte, D. Moro, B. Grosswendt, P. Colautti, *Lineal energy calibration of mini tissue-equivalent gas-proportional counters (TEPC)*, Radiation Protection Dosimetry 166, Pages 233–237, (2015)
- [2] S. Chiriotti, D. Moro, P. Colautti, V. Conte, B. Grosswendt, *Equivalence of pure propane and propane TE gases for microdosimetric measurements*, Radiation Protection Dosimetry, 166, Pages 242-246, (2015)
- [3] S. Chiriotti, *Microdosimetry of hadron therapy beams using mini Tissue–Equivalent Proportional Counters*, PhD Thesis, Université Catholique de Louvain (2015)
- [4] P. Porcari, S. Capuani, F. Pastore, *Novel Pharmacological and Magnetic Resonance Strategies to Enhance Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) Efficacy in the Clinical Treatment of Malignant Glioma*, Management of CNS Tumors, InTechOpen (2011)
- [5] G. Giustiniani, *A miniaturized tissue-equivalent proportional counter for characterizing boron capture therapy radiation fields*, Master degree thesis, School of Industrial and Information Engineering, Politecnico di Milano, (2020/2021)
- [6] Biple Visite, Biple, <http://ai-sf.it/biple/facilities/>,(14/11/2022)
- [7] Y. Kiyonagi, Y. Sakurai, H. Kumada, H. Tanaka, *Status of Accelerator-BAsed BNCT Projects Worldwide*, AIP Conference Proceedings 2160, 050012 (2019);
- [8] A. Selva, L. Bellan, P. Colautti, V. Conte, E. Fagotti, *Blistering Resistance of the MUNES Target Prototypes*, Annual Report LNL-INFN (2020)
- [9] A. Selva, L. Bellan, A. Bianchi, G. Giustiniani, P. Colautti, E. Fagotti, A. Pisent, *Microdosimetry of an accelerator based thermal neutron field for Boron Neutron Capture Therapy*, Applied Radiation and Isotopes, 182, 110144, (2022)
- [10] ICRU Report 36, *Microdosimetry*. International Commission on Radiation Units and Measurements, Bethesda USA, (1983)