

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

**Studio della frammentazione nucleare
all'interno dei modelli di Efficacia
Biologica Relativa (RBE) con
l'esperimento FOOT**

Relatore:

Chiar.mo Prof. Antonio Zoccoli

Presentata da:

Sara Maietti

Correlatore:

Dott. Alberto Mengarelli

Anno Accademico 2017/2018

Indice

Introduzione	1
1 Fondamenti dell'adroterapia	3
1.1 Interazione tra fotoni e materia	4
1.2 Interazione tra particelle cariche e materia	5
1.2.1 Ionizzazione e picco di Bragg	6
1.2.2 Diffusione coulombiana multipla	9
1.2.3 Interazioni nucleari	10
1.3 Parametri fisici e biologici fondamentali	11
1.3.1 Dose assorbita	11
1.3.2 Linear Energy Transfer (LET)	12
1.3.3 Oxygen Enhancement Ratio (OER)	13
1.3.4 Relative Biological Effectiveness (RBE)	15
1.4 Aspetti biologici dell'interazione	16
1.4.1 Curve di sopravvivenza	16
1.4.2 Danneggiamento del DNA	17
2 Efficacia Biologica Relativa dei Protoni	21
2.1 Dipendenza da parametri fisici	22
2.1.1 Spread Out Bragg Peak e Profondità	22
2.1.2 Linear Energy Transfer	24
2.1.3 Dose	25
2.1.4 Reazioni Nucleari	27
2.2 Dipendenza da parametri biologici	27
2.2.1 α/β Ratio	27
2.2.2 Fase del ciclo cellulare	29
2.2.3 Livello di Ossigeno	30
2.3 Incertezze nella determinazione dell'RBE	32
2.4 RBE: Modelli	33
2.4.1 Modelli <i>LQ-Based</i>	33
2.4.2 Modelli <i>Non LQ-Based</i>	37

2.4.3	Confronto tra i modelli	42
3	RBE nell'esperimento FOOT	47
3.1	Frammentazione nucleare	47
3.2	L'esperimento FOOT	50
3.2.1	L'apparato sperimentale	51
3.2.2	Setup elettronico del detector	52
3.2.3	Spettrometro a emulsione	58
3.2.4	Identificazione dei frammenti	59
	Conclusioni	65
	Bibliografia	67

Introduzione

Il cancro è una patologia di cui gli esseri umani sono a conoscenza già da lungo tempo: è infatti risalente all'epoca degli egizi, più precisamente al 1600 a.C., il primo documento in cui vengono suggeriti alcuni rimedi per il cancro. Per avere testimonianza del primo intervento chirurgico contro il cancro bisogna aspettare il XVII secolo, quando si ebbe l'intuizione che la causa della malattia potesse essere un'anomalia nel sistema linfatico. Da qua, con lo sviluppo della medicina, della biologia e della chimica, inizia a prendere piede l'oncologia, ossia una branca della medicina totalmente dedicata alla cura dei tumori. Un grande passo in avanti per l'oncologia avviene nel corso del '900, grazie agli studi sulla radioattività e sulla composizione del DNA si arriva all'intuizione che le radiazioni ionizzanti possono essere utilizzate per danneggiare le cellule tumorali.

Ad oggi, i metodi principali per la cura del cancro sono la chirurgia, la chemioterapia e la radioterapia: spesso la chirurgia è utilizzata insieme ad una delle due terapie, che prima e dopo l'intervento hanno lo scopo di ridurre la massa tumorale. Mentre la chemioterapia sfrutta l'effetto tossico di alcuni agenti chimici nei confronti delle cellule, la radioterapia utilizza il potere ionizzante di alcune particelle quando attraversano la materia. L'adroterapia è un particolare tipo di radioterapia: essa infatti utilizza come radiazioni ionizzanti fasci di adroni, che hanno il vantaggio di irradiare in maniera più mirata le cellule tumorali, limitando così il danno alle cellule sane che circondano il tumore. Tutto ciò è dovuto alle proprietà fisiche degli adroni e alle modalità con cui essi interagiscono con la materia. La protonterapia, che utilizza fasci di protoni, è la più diffusa ma non l'unica tecnica di adroterapia attualmente presente: possono infatti essere usati anche fasci di ioni pesanti, tipicamente ioni carbonio. Attualmente questo tipo di cura viene utilizzato su casi particolari di tumori: quelli che sono particolarmente radioresistenti e sui quali le tecniche classiche di terapia hanno meno effetto oppure quelli localizzati vicino a zone sensibili del corpo umano, come organi che svolgono funzioni vitali e devono essere danneggiati il meno possibile dalle radiazioni. Il fine ultimo di questa procedura è l'ottimizzazione di quello che viene definito "therapeutic ratio" (rapporto terapeutico). Esso tiene conto del compromesso tra la somministrazione di radiazioni al tumore e ai tessuti sani ed è definito come il rapporto tra probabilità

di eliminazione del tumore e complicazioni ai tessuti sani. Il principio su cui tutte le tecniche di cura dei tumori si basano è il danneggiamento e la distruzione delle cellule tumorali. Nella radioterapia ciò avviene mediante l'interazione delle particelle del fascio con quelle che compongono le cellule: essa può essere sia di tipo elettromagnetico che nucleare. Dal punto di vista dell'interazione elettromagnetica, il vantaggio principale dei fasci di protoni e ioni pesanti è che essi rilasciano la maggior parte dell'energia alla fine del loro percorso, in corrispondenza del cosiddetto picco di Bragg: questo permette di rilasciare meno energia, quindi recare molti meno danni, a tutti i tessuti sani che la radiazione incontra prima del tumore, in opposizione al caso dei raggi X, in cui il rilascio di energia decresce in maniera esponenziale, quindi è piuttosto elevato all'inizio del percorso del fascio. Un modo per quantificare l'efficacia di una radiazione rispetto ad un'altra di riferimento, che convenzionalmente viene identificata con i raggi X, è il concetto di Relative Biological Effectiveness (RBE). L'RBE è il rapporto tra la dose di raggi X necessaria a provocare un determinato danno ad un tessuto e la dose di un'altro tipo di radiazione necessaria a provocare lo stesso danno. Allo stato attuale, per l'RBE dei protoni viene assunto un valore costante di 1.1, ma alcuni esperimenti hanno mostrato un notevole discostamento da questo valore a causa delle interazioni nucleari con i nuclei del corpo umano, che non sono prese in considerazione nella valutazione dell'RBE. In questo ambito si inserisce il lavoro dell'esperimento FOOT (FragmentatiOn Of Target), il cui scopo è lo studio dei fenomeni di frammentazione nucleare che avvengono nei tessuti sani quando il fascio di protoni comincia il suo percorso all'interno del corpo umano: in questo tipo di collisione la frammentazione avviene solo nelle particelle del bersaglio ed è proprio questo fenomeno che può portare all'aumento dell'RBE del protone. Studiando quindi come e quanto la frammentazione nucleare cambi il valore dell'RBE è possibile fare previsioni più precise ed affidabili sugli effetti che un trattamento di adroterapia avrà su un paziente. Lo scopo di questa tesi è uno studio sull'RBE, esponendo nel capitolo 1 l'interazione tra i protoni del fascio e le cellule del corpo umano, definendola nel capitolo 2 sottolineando in particolare le dipendenze dalle altre quantità e i modelli che la descrivono, per poi nel capitolo 3 introdurre l'esperimento FOOT e come i risultati possano contribuire a migliorare tali modelli.

Capitolo 1

Fondamenti dell'adroterapia

L'adroterapia è un particolare tipo di radioterapia che utilizza come radiazioni ionizzanti fasci di particelle cariche, tipicamente protoni o ioni pesanti. Mentre la nascita della radioterapia con fotoni si colloca agli inizi del '900, quando si iniziarono a scoprire gli effetti che le radiazioni ionizzanti possono avere sul corpo umano, il primo utilizzo delle particelle cariche in terapia è riconducibile agli anni '50, dopo che R. Wilson aveva esposto l'idea nel suo articolo *“Radiological use of Fast Protons”* [1]. Dal 1954, quando fu effettuato il primo trattamento di adroterapia, sia i pazienti trattati che le strutture che utilizzano questo tipo di terapia sono notevolmente aumentate, come illustrato nella figura 1.1.

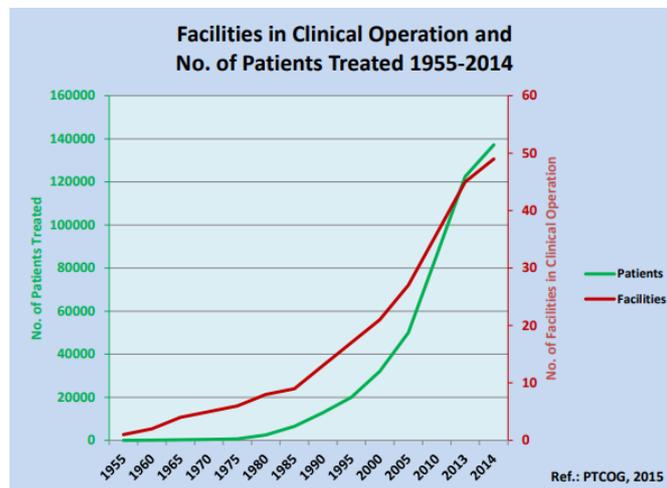


Figura 1.1: Andamento dei pazienti (in verde) e delle strutture (in rosso) che hanno effettuato trattamenti di adroterapia dal 1955 al 2014.

Il motivo principale per cui l'adroterapia sta progredendo sempre più è il fatto che le particelle cariche riescano a colpire e danneggiare in maniera molto mirata le cellule tumorali, causando un'irradiazione dei tessuti sani molto più limitata rispetto a quella provocata dai raggi X. Tutto ciò è dovuto alla particolare forma assunta dalla distribuzione dell'energia rilasciata dalle particelle in funzione della profondità: mentre i fotoni hanno il massimo rilascio all'inizio del loro percorso, le particelle cariche liberano la maggior parte dell'energia in corrispondenza del picco di Bragg, alla fine del percorso. La forma della distribuzione di energia, però, non è sufficiente a quantificare l'effetto fisico e biologico che le particelle cariche possono avere sul tessuto che attraversano, in quanto dipendono anche dai diversi tessuti incontrati e dal tipo di fascio utilizzato. In questo capitolo verranno descritti i fenomeni fisici che avvengono quando un fascio di particelle ionizzanti incontra il corpo umano (paragrafi **1.1** e **1.2**). Verranno poi introdotti e descritti nei paragrafi **1.3** e **1.4** i parametri fondamentali che consentono di valutare l'effetto provocato dall'adroterapia, sia da un punto di vista fisico che biologico.

1.1 Interazione tra fotoni e materia

Per capire i vantaggi dell'uso di fasci di adroni in sostituzione a fasci di raggi X è necessario comprendere la differenza nel modo in cui essi interagiscono con la materia. L'interazione tra i fotoni e gli atomi del bersaglio dipende dalla loro energia e può essere sostanzialmente di tre tipi: l'**effetto fotoelettrico** è il fenomeno più probabile a piccole energie ($< 10^{-1}$ MeV) e consiste nell'interazione del fotone con elettroni fortemente legati dell'atomo del bersaglio. La conseguenza del loro urto è l'assorbimento del fotone (urto anelastico) e la successiva espulsione dell'elettrone dall'atomo, con un'energia cinetica pari alla differenza tra l'energia del fotone e l'energia di legame dell'elettrone: questo implica quindi che l'energia del fotone debba essere maggiore dell'energia di legame. Questo tipo di interazione è seguito dall'emissione di altri fotoni da parte dell'atomo, nel momento in cui esso ritorna allo stato fondamentale. Un altro fenomeno possibile quando un fascio di fotoni attraversa la materia è lo **scattering Compton**, che avviene però con elettroni debolmente legati e ad energie superiori rispetto a quelle che danno origine all'effetto fotoelettrico (fenomeno più probabile fino a $\simeq 10$ MeV). La diffusione Compton si può descrivere con un urto elastico, tale che quando il fotone incontra l'elettrone, che si può considerare fermo, gli cede parte della sua energia, mettendolo in movimento e proseguendo a sua volta, con energia minore e un angolo di deviazione che dipende dalla sua energia iniziale. Il terzo fenomeno che può avvenire è la **produzione di coppie** (fenomeno più probabile ad energie > 10 MeV), nella quale il fotone, passando vicino al campo elettromagnetico creato dal nucleo degli atomi del bersaglio, si annichila in un elettrone ed un positrone. Chiaramente,

per dare luogo a questo fenomeno è necessario che l'energia del fotone incidente sia abbastanza alta da poter essere convertita nella massa delle due particelle: deve essere quindi superiore ad 1 MeV. Il concetto di base della radioterapia a raggi X è sfruttare gli elettroni liberati in questi tre diversi processi, poichè mentre si muovono all'interno del tessuto sono in grado di ionizzare e danneggiare le molecole di DNA delle cellule, in modo da impedire loro di riprodursi. Lo svantaggio principale, però, è che la ionizzazione può avvenire tanto nelle cellule malate quanto in quelle sane. La probabilità per i tre processi è mostrata in figura 1.2.

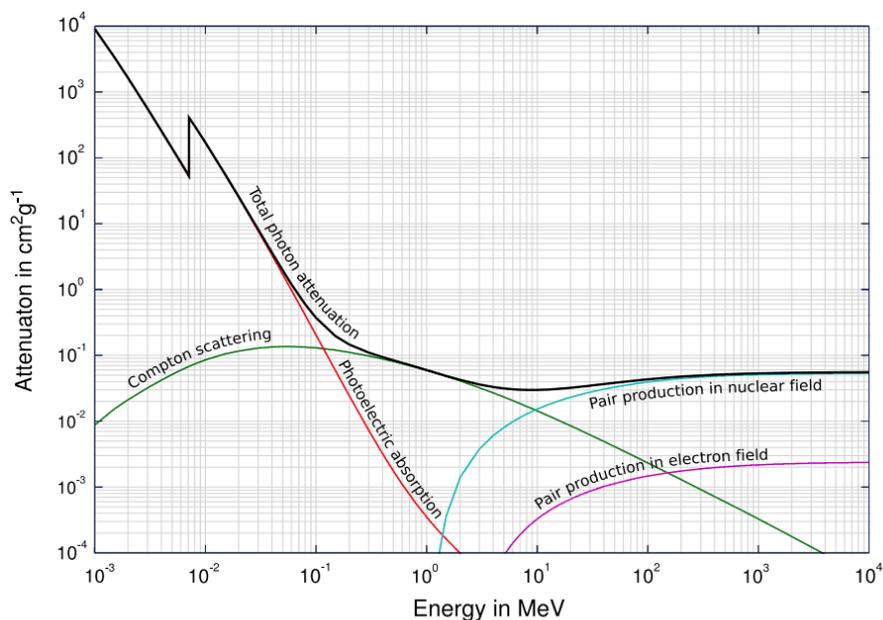


Figura 1.2: Attenuazione dei fotoni nella materia, in funzione dell'energia. Mentre la linea nera indica l'andamento generale dell'attenuazione, le linee colorate mostrano i contributi di ciascun processo.

1.2 Interazione tra particelle cariche e materia

Le particelle cariche, a differenza dei fotoni, sono massive: questo le porta ad avere tipi diversi di interazione con la materia, quando la attraversano. Le particelle cariche utilizzate in adroterapia vengono dette particelle pesanti, perché hanno massa maggiore di quella dell'elettrone, e i tre fenomeni che subiscono attraversando la materia sono: ionizzazione, diffusione multipla e interazione nucleare.

1.2.1 Ionizzazione e picco di Bragg

Quando una particella carica entra all'interno della materia, la prima forza a cui si trova sottoposta è quella coulombiana, esercitata dai nuclei e dagli elettroni degli atomi che compongono la materia in questione. Nel caso di un protone, l'interazione che esso ha con i nuclei fa sì che venga depositata poca della sua energia ma cambi notevolmente la sua direzione, mentre nell'interazione con gli elettroni avviene il contrario: il protone ha cambi di direzione trascurabili ma trasferisce una grande quantità di energia agli elettroni. In questo modo gli atomi cui tali elettroni appartengono possono essere eccitati e, in alcuni casi, ionizzati: ci sono infatti alcuni elettroni, detti δ -elettroni, che possono staccarsi dal proprio atomo e percorrere distanze notevoli all'interno della materia, andando a ionizzare altri atomi. Nell'interazione delle particelle cariche con gli elettroni si ha la perdita di energia maggiore, che viene definita "*stopping power*". L'andamento di questa grandezza è espresso dall'equazione di Bethe-Bloch:

$$-\frac{dE}{dx} = 4\pi N_A r_e^2 c^2 \rho \frac{Z}{A} \frac{z^2}{\beta^2} \left[\ln \left(\frac{2m_e \gamma^2 c^2 \beta^2 T_{max}}{I^2} \right) - 2\beta^2 - \delta - 2\frac{c}{Z} \right] \quad (1.1)$$

Dove i simboli che compaiono nell'equazione 1.1 sono elencati in tabella 1.1:

N_A	Numero di Avogadro: $6.022 \cdot 10^{23} \text{ mol}^{-1}$	ρ	Densità
r_e	Raggio dell'elettrone: 2.817 Fm	β	Rapporto tra velocità della particella e velocità della luce
m_e	Massa dell'elettrone: $0.510 \text{ MeV}/c^2$	γ	Fattore di Lorentz
I	Potenziale di eccitazione medio	δ	Correzione per la densità
Z	Numero atomico del materiale	A	Numero di massa del materiale
z	Carica particella incidente	T_{max}	Massima energia trasferibile in urto singolo

Tabella 1.1: Grandezze che compaiono nell'equazione di Bethe-Bloch

Da cui si nota che la perdita di energia dipende sia dal materiale attraversato che dalla particella che lo attraversa. È importante ricordare che la formula è valida per velocità delle particelle molto superiori a quelle degli elettroni atomici, infatti per β molto piccoli si ha che il termine dominante, ossia quello proporzionale a $1/\beta^2$, diverge e si hanno effetti di cattura degli elettroni atomici, per i quali bisognerebbe introdurre una correzione nella formula. Se invece questa condizione è soddisfatta, si ha che fino a un valore di β prossimo a 1 lo *stopping power* è molto sensibile al cambiamento di energia e diminuisce rapidamente al suo aumentare, fino a raggiungere un minimo quando $\beta\gamma \approx 3$: in questo punto si parla di particelle al minimo di ionizzazione. Ciò che avviene dopo questo minimo è detto aumento relativistico, proporzionale a $\ln(\gamma^2)$, ma dopo un breve intervallo di energia questo effetto finisce, a causa di forze che esulano dai calcoli effettuati per ricavare l'equazione di Bethe-Bloch, e lo *stopping power* acquisisce un andamento costante

indipendente dall'energia (vedi figura 1.3).

Per i nostri scopi è utile semplificare (1.1) nel modo seguente:

$$\frac{dE}{dx} \approx \rho \frac{z^2}{\beta^2} \quad (1.2)$$

Dall'equazione (1.2) si ricavano infatti molte informazioni utili: a parità di energia le particelle con carica maggiore avranno una maggior perdita di energia, e, inoltre, è possibile distinguere le diverse particelle dalla quantità di energia che perdono, poiché essa dipende implicitamente anche dalla loro massa. L'equazione (1.2) mostra che la perdita di energia dipende, attraverso ρ , anche dal tipo di assorbitore in cui ci si trova: nella figura 1.3 è possibile vedere come diversi materiali attraversati inducano in vari tipi di particelle cariche un diverso andamento dello *stopping power*.

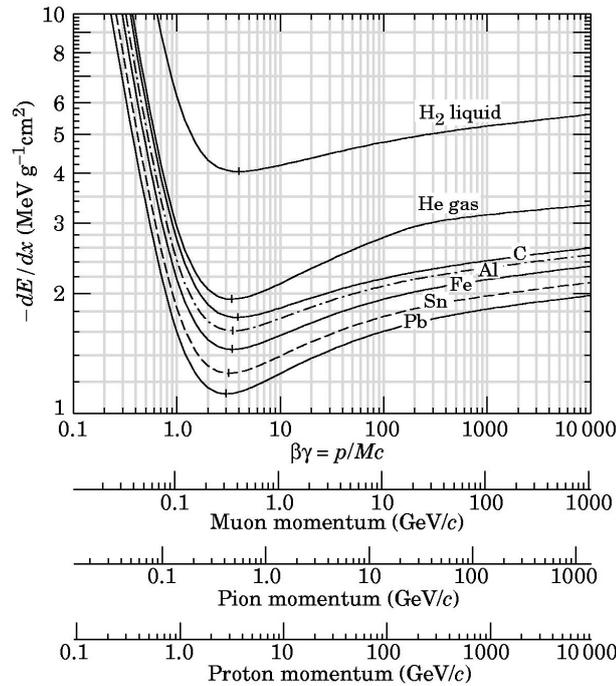


Figura 1.3: *Stopping power* per muoni, pioni e protoni all'interno di diversi assorbitori. Gli effetti radiativi non sono inclusi nel calcolo [2].

Poiché lo *stopping power* di un materiale indica la perdita di energia che le particelle subiscono al suo interno, è facile dedurre che dopo una certa distanza le

particelle esauriranno tale energia, fermandosi. Si può quindi definire un'altra grandezza caratteristica di questo processo, detta "range", definito come la lunghezza percorsa dalle particelle in un materiale prima di perdere tutta l'energia cinetica. Matematicamente, si può definire il range R lungo una traiettoria come:

$$R = \int_{E_0}^0 \frac{dE'}{dE'/dx} \quad (1.3)$$

dove E_0 è l'energia iniziale e dx è lo spessore attraversato. Considerando l'espressione dello *stopping power* data da Bethe-Bloch, il range si può esprimere come:

$$R \propto \int_{E_0}^0 \frac{v^2}{Z^2} dE' \propto \int_{E_0}^0 \frac{E'}{mZ^2} dE' \quad (1.4)$$

Da cui si può dedurre che due particelle, pur avendo la stessa energia cinetica, possono avere diversi range a causa della differenza tra le loro masse.

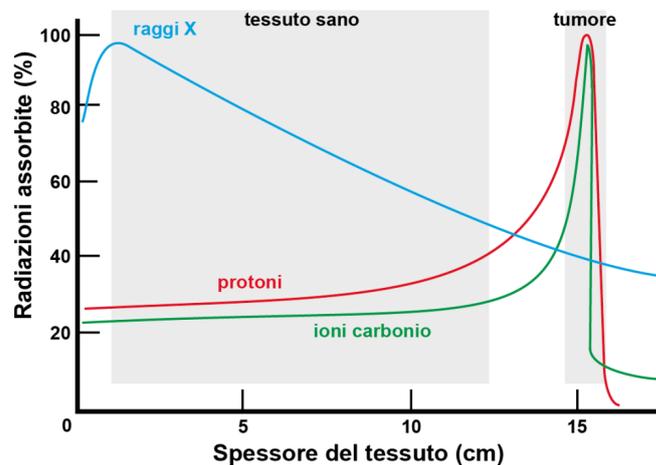


Figura 1.4: Confronto fra profili di Bragg appartenenti a diverse radiazioni ionizzanti impiegate nella cura di tumori.

Altra conseguenza importante è che la maggior parte dell'energia è depositata dalle particelle alla fine del loro cammino, quando la loro velocità è minore. Questo implica che, visualizzando lo *stopping power* in funzione della profondità nell'assorbitore, si avrà un picco pronunciato alla fine del percorso, detto *picco di Bragg*, mentre il grafico, rappresentato in figura 1.4 per diverse particelle, è solitamente chiamato profilo di Bragg. Dal punto di vista della fisica medica, è proprio questo picco che si vuole sfruttare, poichè esso permette un maggiore rilascio di energia ad una nota profondità, ossia dove è più probabile che si trovino le particelle da

distruggere: quelle che compongono la massa tumorale. Il vantaggio di questo processo è un minore danno alle cellule sane che il fascio di protoni incontra prima di quelle malate.

1.2.2 Diffusione coulombiana multipla

A causa della grande differenza di massa tra i due corpi, quando un protone attraversa la materia ed interagisce con i nuclei degli atomi che la compongono, l'aspetto principale dell'interazione non è l'energia trasferita da uno all'altro, ma la deviazione della traiettoria del protone provocata dal campo coulombiano del nucleo. Ogni singolo protone subisce una deflessione con probabilità data dalla sezione d'urto di Rutherford, proporzionale a $\sin^{-4}(\theta/2)$, dove θ è l'angolo di diffusione. Quando si ha a che fare con un numero elevato di particelle, quindi di deflessioni, si arriva però ad avere uno spostamento netto della traiettoria del proiettile, nel nostro caso il fascio di protoni, da quella iniziale: questo processo prende il nome di diffusione coulombiana multipla e utilizza un approccio di tipo statistico, poiché si deve tenere conto di moltissime interazioni. Grazie al teorema del limite centrale, per piccoli angoli l'angolo che descrive la deflessione netta del proiettile è distribuito in maniera gaussiana: lo scarto quadratico medio θ_0 di questa distribuzione è definito come [2]:

$$\theta_0 = \theta_{piano}^{rms} = \frac{1}{\sqrt{2}} \theta_{spazio}^{rms} \quad (1.5)$$

$$\theta_{piano}^{rms} = \sqrt{\langle \theta^2 \rangle} \quad (1.6)$$

In questo caso specifico lo scarto quadratico medio è dato dall'espressione:

$$\theta_0 = \frac{13.6 MeV}{\beta c p} z \sqrt{\frac{x}{X_0}} \left[1 + 0.038 \log \frac{x}{X_0} \right] \quad (1.7)$$

dove p indica l'impulso della particella incidente, z la sua carica, mentre x/X_0 è lo spessore del materiale attraversato, espresso in unità di *lunghezza di radiazione* (X_0), una grandezza caratteristica di ciascuna sostanza e legata alla perdita di energia che le particelle subiscono al suo interno.

È importante ricordare che la formula (1.7) è valida, con un'accuratezza pari a circa 11%, solo nei casi in cui le particelle attraversino un solo materiale, il cui spessore è compreso fra 10^{-3} e 100 volte la sua lunghezza di radiazione.

Conseguenza immediata del processo di diffusione multipla è l'aumento della lunghezza percorsa a causa della deviazione dalla traiettoria originaria: di ciò è importante tenere conto nel momento in cui si progetta, si calibra e si posiziona il fascio per la terapia.

1.2.3 Interazioni nucleari

Nel trattare particelle con energie dell'ordine di qualche centinaio di MeV per nucleone, come quelle che compongono i fasci impiegati nella radioterapia, è importante tenere conto, oltre alle interazioni elettromagnetiche, anche di quelle nucleari: nonostante siano meno probabili, infatti, possono avere effetti sul percorso e sull'RBE delle particelle e bisogna quindi considerarle nel momento in cui si pianifica il trattamento per qualsiasi paziente. Poichè le particelle impiegate nell'adroterapia sono tipicamente ioni pesanti o protoni, le interazioni nucleari che avverranno al momento dell'irradiazione del paziente saranno collisioni tra nucleoni. Le collisioni elastiche, che conservano l'energia cinetica, sono meno probabili, quindi di seguito verrà illustrato ciò che avviene nelle collisioni anelastiche, che quindi non conservano l'energia cinetica e che in questo caso hanno come conseguenza processi di frammentazione nucleare. Per le energie utilizzate in adroterapia la frammentazione del protone è statisticamente improbabile.

Una variabile fondamentale di cui tenere conto quando si parla di una collisione è il parametro d'impatto, definito come la distanza tra la linea di movimento della particella incidente e il centro del nucleo bersaglio, considerato fermo [3]. Se il parametro d'impatto è piccolo rispetto alle dimensioni del nucleo, la collisione è centrale, così che a frammentarsi saranno il proiettile ed il bersaglio nella loro interezza: in questo tipo di collisione, quindi, tutti i nucleoni parteciperanno e verrà prodotto un numero elevato di frammenti. Man mano che il parametro d'impatto aumenta, la collisione comincia ad essere di tipo periferico: sono queste le collisioni più probabili lungo il percorso del fascio.

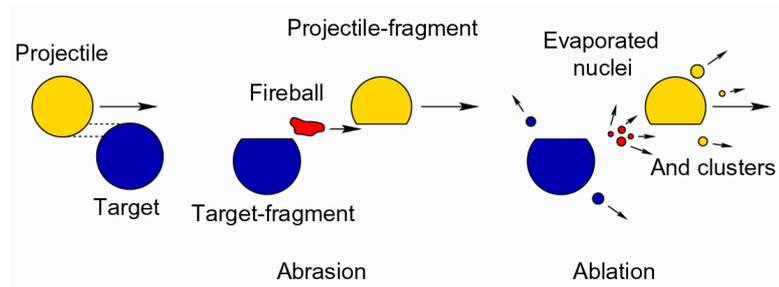


Figura 1.5: Schematizzazione dei due passaggi che rappresentano la collisione tra nucleoni [4].

Tali collisioni possono essere descritte mediante un modello, illustrato in figura 1.5, che comprende due fasi: abrasione e ablazione [3, 5].

Nel momento in cui proiettile e bersaglio vengono a contatto, non tutti i nucleoni presenti interagiscono. Si crea infatti una zona di sovrapposizione, che contiene le

particelle che interagiscono, mentre gli altri nucleoni sono detti spettatori, poiché non partecipano all'interazione. Nell'urto possono frammentarsi sia il proiettile che il bersaglio, ad eccezione del caso in cui il proiettile è un protone, che con le energie in gioco non potrà ulteriormente spezzarsi.

Nella prima fase, ossia quella di abrasione, i nucleoni contenuti nella zona di interazione formano un ammasso detto “*fireball*”, che ha energia superiore a quella del sistema a riposo e che viene espulso sia dal proiettile che dal bersaglio. Nella fase di ablazione, poi, si ha la diseccitazione sia della *fireball* che dei frammenti restanti di proiettile e bersaglio, in modo che tutto il sistema possa tornare all'equilibrio, con conseguente produzione di particelle di vario tipo. Tra i prodotti della collisione si hanno particelle leggere, protoni, neutroni, particelle α , raggi γ e frammenti del proiettile. Mentre ciò che proviene dal proiettile continua a muoversi con direzione e velocità approssimativamente uguali a quella iniziale, tutte le particelle prodotte dal bersaglio sono emesse in maniera isotropa e con velocità attenuata, vicina alla situazione di riposo del bersaglio prima dell'urto.

Le conseguenze delle reazioni nucleari fra particelle cariche e nuclei sono diverse a seconda del tipo di particelle che si usano come proiettile e come bersaglio. È noto, però, che i prodotti della reazione condizionano l'RBE, come verrà accennato nella sezione 2.1.4 e spiegato in maniera più approfondita nel **capitolo 3**, dedicato allo studio portato avanti dall'esperimento FOOT sulla frammentazione nucleare in adroterapia.

1.3 Parametri fisici e biologici fondamentali

Poiché per definizione la radioterapia utilizza particelle ionizzanti per la cura di tumori, è importante poter confrontare e quantificare gli effetti di diverse radiazioni ionizzanti. Le grandezze qui di seguito permettono una valutazione oggettiva di tali effetti, sia dal punto di vista fisico che biologico.

1.3.1 Dose assorbita

La dose assorbita D è una quantità che stima l'effetto radiobiologico di particelle ionizzanti. È definita come l'energia media dE rilasciata da una radiazione ionizzante per unità di massa dm del bersaglio. L'unità di misura utilizzata più spesso in questo ambito è il Gray (Gy), corrispondente a un joule per 1 kg (J/Kg).

$$D = \frac{dE}{dm} \quad (1.8)$$

È importante ricordare, quando si parla di dose, che l'energia rilasciata dalle particelle non coincide esattamente con quella assorbita dal bersaglio, poiché lungo

il loro percorso le particelle che compongono una radiazione ionizzante subiscono decadimenti che fanno perdere loro piccole frazioni di energia.

Si può collegare la dose assorbita allo *stopping power* dE/dx di un materiale, attraverso quella che viene chiamata *equazione fondamentale*:

$$D = \frac{dE}{dm} = \frac{-(dE/dx) \times dx \times dN}{\rho \times dA \times dx} = \frac{\phi dE}{\rho dx} = 0.1602 \frac{\phi dE}{\rho dx} \text{Gy} \quad (1.9)$$

dove ρ , dA e dx sono rispettivamente la densità l'area e lo spessore del materiale attraversato, mentre dN e ϕ sono il numero e il flusso di particelle iniziali. L'ultimo passaggio è dovuto a considerazioni dimensionali e al fatto che per misurare il flusso è più opportuno considerare, invece che un solo protone, 10^9 protoni per unità di superficie [7].

Se da un punto di vista fisico è sufficiente usare la dose assorbita, nel caso in cui si voglia quantificare il danno biologico provocato dalla radiazione è più opportuno usare due quantità, dette *dose equivalente* (H_T) e *dose efficace* (E).

$$H_T = \sum_R w_R \cdot D_R \quad (1.10)$$

$$E = \sum_T w_T \cdot H_T \quad (1.11)$$

dove il fattore w_R tiene conto del tipo di radiazione e il fattore w_T considera il tipo di tessuto. Per entrambe le quantità, l'unità di misura utilizzata è il *Sievert* (Sv), che quantifica la dose assorbita in base al tipo di radiazione e dalle cellule su cui viene usata.

1.3.2 Linear Energy Transfer (LET)

Il LET è il trasferimento lineare di energia, definito come l'energia media (dE) trasferita da una particella carica ad un mezzo per unità di lunghezza (dl):

$$LET = \frac{dE}{dl} \quad (1.12)$$

dove l'unità di lunghezza è intesa lungo la traiettoria della particella che sta attraversando un mezzo. L'unità di misura tipicamente usata per il LET è $\text{keV}/\mu\text{m}$. È importante sottolineare che, quando si parla di energia trasferita nel concetto di LET, si intende solamente quella trasferita nelle collisioni elettroniche: questo implica che si possa ulteriormente affinare il concetto, definendo un LET ristretto, chiamato convenzionalmente LET_Δ , nel quale si tiene conto solo di energie che non superano una certa soglia. In questo modo gli elettroni secondari prodotti con energia particolarmente elevata sono trascurati.

La definizione (1.12) si riferisce ad una singola particella e, estendendo il concetto a un fascio di particelle, otterremo un range di valori possibili per il LET. Sarà quindi necessario conoscere la distribuzione di questi valori o il loro valore medio in un punto: questa media può essere fatta sulla dose (Dose-Averaged LET) o sulla traiettoria (Track-Averaged LET), a seconda dei casi con cui si ha a che fare sarà più conveniente utilizzare l'una o l'altra.

Le radiazioni ionizzanti sono distinte tra quelle ad alto e basso LET a seconda della loro densità di ionizzazione. Entrambi i tipi di LET sono illustrati in figura 1.6: le tracce ad alto LET sono tipicamente riconducibili a particelle cariche (α , ioni pesanti), quelle a basso LET sono generalmente di raggi X o elettroni, mentre protoni possono essere considerati nella regione di transizione.

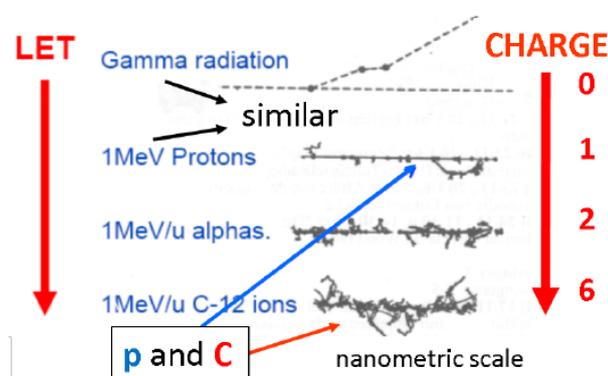


Figura 1.6: Confronto fra LET di diverse radiazioni ionizzanti. All'aumentare della carica, si ha un aumento del LET.

1.3.3 Oxygen Enhancement Ratio (OER)

Un altro fattore determinante nella pianificazione di un trattamento di adroterapia è la presenza o l'assenza di ossigeno nelle cellule che compongono il tumore: è stato provato, infatti, che l'ipossia (ossia l'assenza di ossigeno) ha come conseguenza una maggior radioresistenza dei tessuti. Per questo scopo viene introdotto l' "*Oxygen Enhancement Ratio*" (*OER*), ossia il rapporto tra la dose assorbita in assenza ed in presenza di ossigeno, necessarie a provocare lo stesso effetto biologico.

$$OER = \frac{D_h}{D_a} \quad (1.13)$$

dove i pedici h e a indicano rispettivamente un tessuto ipossico ed uno aerobico (con presenza di ossigeno). Misure sperimentali sull'OER mostrano che questa

quantità dipende da due parametri, α e β , appartenenti al modello Lineare Quadratico, che quantifica la frazione S di cellule che sopravvivono all'irradiazione di una determinata dose D :

$$S = \exp(-\alpha D - \beta D^2) \quad (1.14)$$

Lo studio di Wenzl e Wilkens [9] ha dimostrato che, a seconda del valore del rapporto fra i due parametri, l'OER può variare con l'aumentare della dose assorbita dal tessuto. Un altro fattore che determina la variazione di questa grandezza è il LET: da un altro studio di Wenzl e Wilkens [10], infatti, si evince che l'OER diminuisce al crescere del LET della radiazione. La diminuzione è più lenta nelle zone a basso LET e diventa sempre più rapida al suo aumentare. Da [10] emerge anche che i valori tipici dell'OER per le particelle utilizzate in adroterapia sono compresi fra 1 e 2.

Un altro aspetto di cui bisogna tenere conto è rappresentato dal fatto che le misure sperimentali di OER dipendono fortemente dallo stato *in vivo* o *in vitro* delle cellule e dalla loro tipologia.

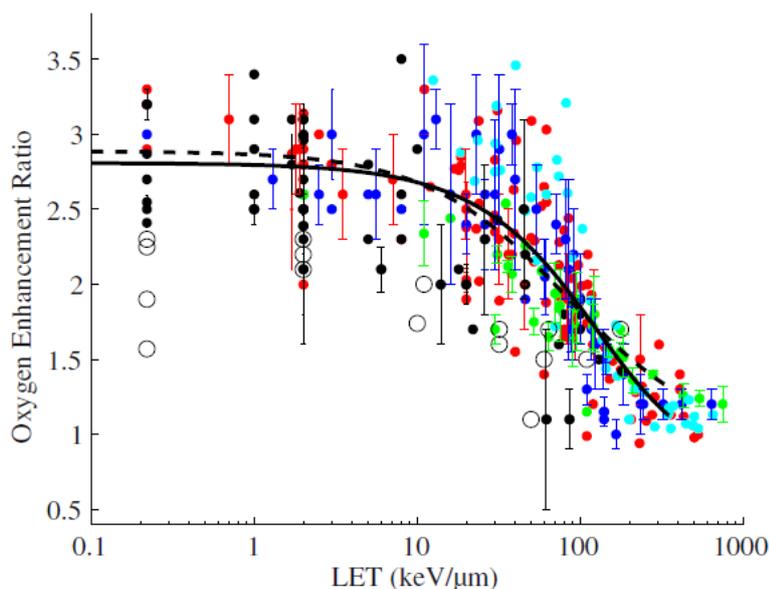


Figura 1.7: Dati sperimentali per la dipendenza dell'OER dal LET *in vitro* (cerchi pieni) e *in vivo* (cerchi vuoti) [10].

1.3.4 Relative Biological Effectiveness (RBE)

L'efficacia biologica relativa (Relative Biological Effectiveness) è una quantità che viene introdotta per confrontare il danno prodotto da radiazioni ionizzanti di diverso tipo. Essa, infatti, è definita come il rapporto fra la dose assorbita di una radiazione di riferimento, generalmente i raggi X (D_{raggiX}), e la dose assorbita di radiazione di cui si vuole testare l'efficacia (D), necessarie a creare lo stesso effetto biologico:

$$RBE = \frac{D_{raggiX}}{D} \quad (1.15)$$

Questa quantità è utile anche nel caso in cui si voglia calcolare la dose efficace (1.11) di radiazioni agenti su un tessuto: essa, infatti, è data proprio dal prodotto tra dose assorbita e RBE.

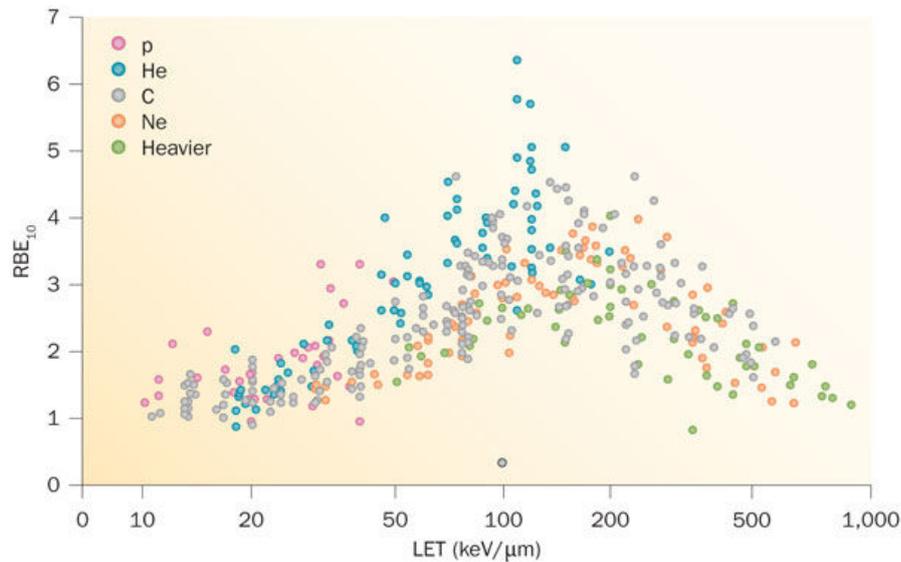


Figura 1.8: Andamento dell'RBE, al 10% di sopravvivenza, in funzione del LET. I diversi colori dei punti sperimentali indicano le varie radiazioni ionizzanti. [11]

L'adroterapia viene considerata più efficace rispetto alla radioterapia classica in quanto ha valori più alti per l'RBE rispetto a quello dei fotoni. Allo stato attuale, per l'efficacia biologica dei fasci di protoni viene assunto un valore clinico medio pari a 1.1, tuttavia è noto che questa quantità non può essere assunta come una costante, poiché essa dipende da tantissimi fattori, sia fisici che biologici: è utile quindi conoscere l'andamento dell'RBE in funzione di grandezze come il LET, la dose, la profondità del tumore e vedere come esso cambia con il tipo di tessuto, lo

stadio di vita delle cellule e la loro tipologia, il grado di ossigenazione del tumore, le reazioni nucleari che avvengono durante l'irradiazione. Osservando la figura 1.8 si può intuire come l'RBE cambia a seconda dei diversi tipi di radiazioni ionizzanti usate e del loro LET.

1.4 Aspetti biologici dell'interazione

1.4.1 Curve di sopravvivenza

L'effetto della radioterapia può essere monitorato attraverso le curve di sopravvivenza, dove viene mostrata la frazione di cellule che sopravvivono all'irradiazione, in funzione della dose assorbita. Il modello più utilizzato per descrivere l'andamento della frazione di cellule è quello lineare-quadratico (Linear Quadratic Model), già citato nella sezione 1.3.3. Come visto sopra, la frazione S di cellule che mantiene la capacità di riprodursi, dopo essere stata esposta ad una dose D di una qualsiasi radiazione ionizzante, è pari a:

$$S = \exp(-\alpha D - \beta D^2) \quad (1.16)$$

Si hanno quindi due contributi esponenziali, uno proporzionale alla dose e uno al suo quadrato, il parametro α descrive la pendenza iniziale della curva e il parametro β , generalmente più piccolo, descrive la componente quadratica del meccanismo di distruzione cellulare [12]. Si può anche osservare che il parametro α esprime la radiosensibilità intrinseca della cellula e si può calcolare facendo il logaritmo della porzione di cellule, per ogni Gray di radiazione, che non riescono a riparare i danni indotti dall'irradiazione. Il parametro β , viceversa, esprime i meccanismi di riparazione delle cellule e può essere visto come il logaritmo della porzione di cellule, per ogni Gray di radiazione, che sono in grado di riparare tali danni. Poiché si ha a che fare con un andamento esponenziale, spesso nell'asse delle ordinate viene utilizzata una scala logaritmica, in modo da avere curve che si avvicinino il più possibile a delle rette.

È possibile dedurre il tipo di radiazione con cui il tessuto è stato trattato osservando la curva di sopravvivenza: nella figura 1.9 sono messi a confronto ioni ^{12}C e raggi X. Particelle ad alto LET, a sinistra del grafico, mostrano da subito una pendenza netta della curva, mentre quelle a basso LET, a destra, hanno una "spalla" iniziale. Un'altra informazione che si può ricavare dalla curva è il valore della dose per cui il contributo lineare e quadratico sono uguali, dato dal rapporto α/β . Questo valore è genericamente alto per le cellule molto radiosensibili, che quindi rispondono all'irradiazione con grande rapidità, mentre è più basso per le cellule più radioresistenti, che rispondono più lentamente.

Anche in questo caso bisogna considerare che l'andamento delle curve è influenzato

da tantissimi fattori, tra cui lo stadio di vita in cui la cellula si trova, la presenza di ossigeno nel tessuto e il tasso con cui la dose viene somministrata.

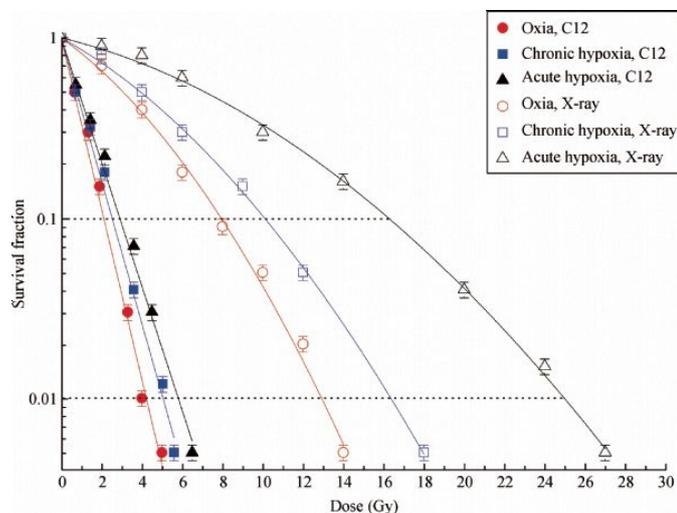


Figura 1.9: Curve di sopravvivenza per radiazioni ad alto LET (^{12}C), a sinistra, e basso LET (raggi X), a destra, con diversi livelli di ossigenazione cellulare.

1.4.2 Danneggiamento del DNA

Lo scopo principale che si vuole perseguire con la radioterapia è la distruzione delle cellule tumorali o, in alternativa, l'inibizione del loro meccanismo di replicazione: questo si ottiene esponendole a radiazioni ionizzanti, che sono in grado di deteriorare tali cellule, agendo principalmente sul loro DNA, che è la parte più "sensibile" della struttura cellulare e che gestisce la riproduzione.

Il danneggiamento del DNA da parte di particelle ionizzanti può avvenire in due modi: mediante *azione diretta* o *azione indiretta*. Nel primo caso sono le particelle stesse ad agire sulle molecole di DNA, interagendo con esse attraverso i meccanismi fisici descritti sopra e causando rotture o mutamenti che possono portare alla morte della cellula. Nel secondo, invece, le particelle agiscono principalmente sulle molecole d'acqua contenute all'interno della cellula, ionizzandole e creando radicali liberi, ossia molecole particolarmente reattive a causa della presenza di un elettrone di valenza spaiato. Nel caso dell'idrolisi dell'acqua, i prodotti principali sono lo ione H^+ e il radicale OH (ossidrilico). Sono proprio queste molecole, poi, che vanno a deteriorare il DNA delle cellule, attraverso reazioni chimiche. Bisogna però tenere conto del fatto che i radicali liberi semplici hanno vita media breve, dell'ordine di 10^{-10} secondi, quindi solo quelli che si trovano abbastanza vicino

alla molecola riescono a prendere parte alla reazione. Il tipo di azione che caratterizza ciascuna radiazione dipende fortemente dal suo LET: le radiazioni ad alto LET, come le particelle cariche pesanti, esercitano principalmente un'azione diretta, mentre quelle a basso LET, come i raggi X, agiscono in maniera indiretta.

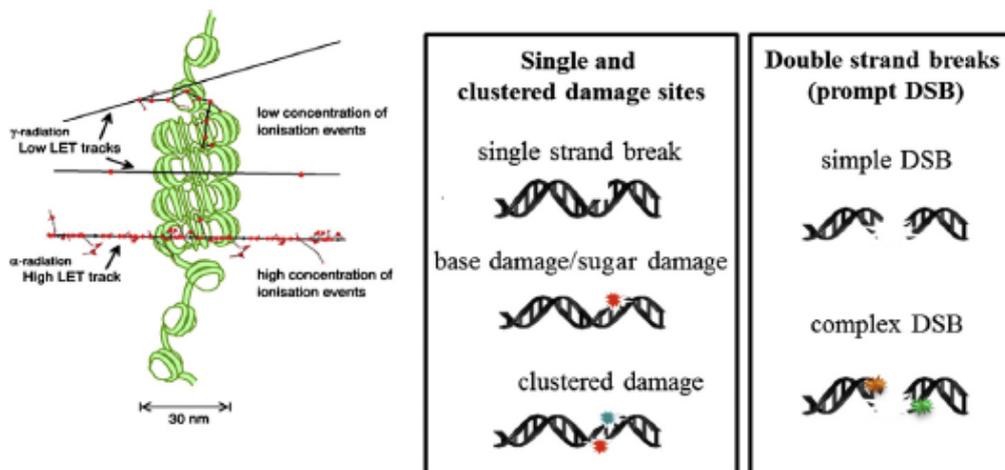


Figura 1.10: Schematizzazione dei possibili danni che le radiazioni ionizzanti provocano nel DNA delle cellule. Le stelle colorate indicano, oltre alla rottura del filamento, una lesione alla base azotata. [13]

Sono tre i tipi di lesioni, tutte rappresentate in figura 1.10, che possono essere causate dalle radiazioni ionizzanti:

1. **Single Strand Break (SSB):** in questo caso si crea una rottura solo in uno dei due filamenti della doppia elica di DNA. Viene considerata la lesione meno grave, perché le cellule sono dotate di meccanismi di riparazione che, in casi come questo, possono ripristinare la parte distrutta usando come modello il filamento ancora intatto. Questo danno può tuttavia causare una mutazione nella cellula, perché se la base azotata legata alla struttura viene danneggiata è possibile che venga sostituita con un'altra di tipo diverso da quello originario.
2. **Double Strand Break (DSB):** questo tipo di danno è più grave, poiché sono entrambi i filamenti ad essere danneggiati. Le due rotture possono essere nella stessa posizione, oppure sfasate di qualche nm, anche se la separazione fra la rottura di destra e sinistra non può essere lontana più di 10 coppie di basi azotate. Il DSB viene detto citotossico, ossia può portare alla morte della cellula: man mano che la dose somministrata e il LET della radiazione

aumentano, infatti, per la cellula sarà sempre più difficile attivare il meccanismo di riparazione e sarà necessario sempre più tempo, fino a che diverrà impossibile rimediare.

3. **Cluster Damage:** si usa questo termine quando sono presenti due o più rotture all'interno di uno o due giri dell'elica di DNA, sia su un solo filamento (*in tandem* damage) che su entrambi (*bistranded* damage). In questo caso la pericolosità del danno dipende dalla cellula in cui avviene, poiché ciascuna ha il suo specifico meccanismo di riparazione, e dalla complessità della rottura. È inoltre noto che questo tipo di danni può portare facilmente a mutazioni della cellula.

Capitolo 2

Efficacia Biologica Relativa dei Protoni

L'Efficacia Biologica Relativa (RBE), già definita nell'equazione (1.15) come rapporto tra dose di fotoni e dose di particelle cariche necessarie a generare lo stesso danno biologico, è una grandezza la cui comprensione risulta fondamentale per il miglioramento della cura dei tumori tramite adroterapia.

Nella pianificazione del trattamento viene utilizzato per i protoni, per tutti i tipi di tumore e di tessuto, un valore costante di RBE, pari a **1.1** calcolato come media di misure sperimentali effettuate sia *in vivo* che *in vitro*. Questo valore però non tiene conto del fatto che l'RBE dipende da varie grandezze, sia fisiche che biologiche, le quali fanno sì che l'andamento dell'efficacia biologica non possa essere determinato a priori ma sia legato al tipo di tessuto che si deve irradiare e al tipo di radiazione che si vuole utilizzare.

Conoscendo tali dipendenze è possibile parametrizzare l'efficacia biologica attraverso vari modelli, che tengano conto del fatto che molte delle grandezze da cui l'RBE dipende sono strettamente collegate fra loro.

In questo capitolo verrà affrontato il tema centrale della tesi, cioè la descrizione dell'RBE partendo dai parametri fisici (paragrafo **2.1**) e biologici (paragrafo **2.2**) da cui dipende, verranno poi descritte le incertezze che possono influire sulla determinazione dell'RBE (paragrafo **2.3**), fino alla formulazione dei modelli principali che descrivono la dipendenza dalle varie grandezze (paragrafo **2.4**).

2.1 Dipendenza da parametri fisici

2.1.1 Spread Out Bragg Peak e Profondità

La distribuzione dell'energia rilasciata dalle particelle cariche ha la particolarità di aumentare con la profondità, a differenza di quella dei fotoni che ha un massimo all'inizio del loro percorso e poi decresce in maniera esponenziale (vedi figura 1.4). Il massimo rilascio di energia da parte delle particelle cariche si ha in corrispondenza del *picco di Bragg*, dopo il quale l'energia liberata si annulla.

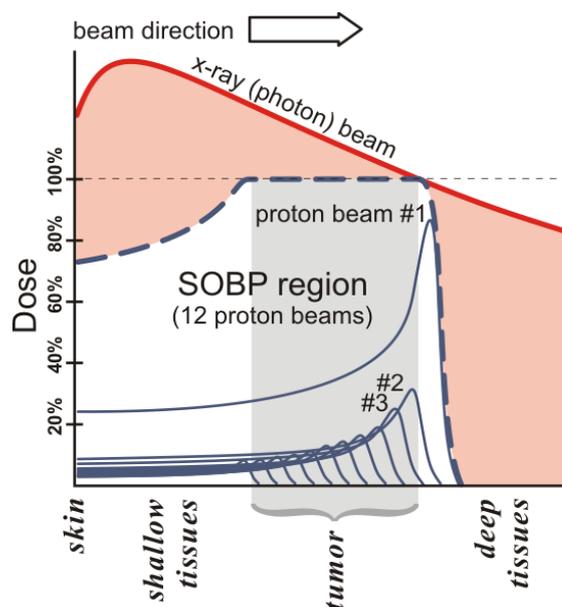


Figura 2.1: Dose assorbita in funzione della profondità per: fasci di raggi X (zona rossa), fasci di protoni monoenergetici (linea blu continua) e fasci di protoni multienergetici (linea blu tratteggiata). Nell'ultimo caso si nota il picco di Bragg allargato, che coincide con l'intervallo di profondità in cui è situato il tumore, a cui viene somministrata la dose maggiore di energia, minimizzando quella che invece colpisce la pelle ed i tessuti sani.

Quando si usano le particelle cariche per irradiare un tumore, però, è necessario tenere conto del fatto che esso ha un proprio spessore e che quindi non può essere irradiato completamente utilizzando un fascio monoenergetico. Per questo motivo, per l'irradiazione in adroterapia si utilizza lo "*Spread Out Bragg Peak*" (SOBP), letteralmente un picco di Bragg allargato: invece di un solo fascio di particelle, vengono impiegati diversi fasci con diverse energie. Conseguenza di ciò è il fatto che la zona corrispondente al massimo rilascio di energia si allarga, assumendo la

forma di un plateau. In questo modo si può far coincidere il plateau con la zona in cui si trova il tumore, riuscendo a colpirlo nella sua interezza, come mostra la figura 2.1. L'ulteriore vantaggio di questa tecnica, anch'esso mostrato in figura, è il fatto che i tessuti sani che circondano il tumore ricevano una dose molto minore di radiazione rispetto a quella che riceverebbero con l'utilizzo dei raggi X. Poiché utilizzando il SOBP l'energia rilasciata in funzione della profondità cambia, è utile cercare di capire come questo influisca sull'RBE. Esso è infatti una funzione della dose, che è collegata direttamente all'energia dall'equazione (1.8). Si può quindi misurare il valore di RBE corrispondente a diverse profondità, per capire come esso cambia: da tali misure si evince che l'efficacia biologica aumenta con la profondità, come si nota dalla figura 2.2.

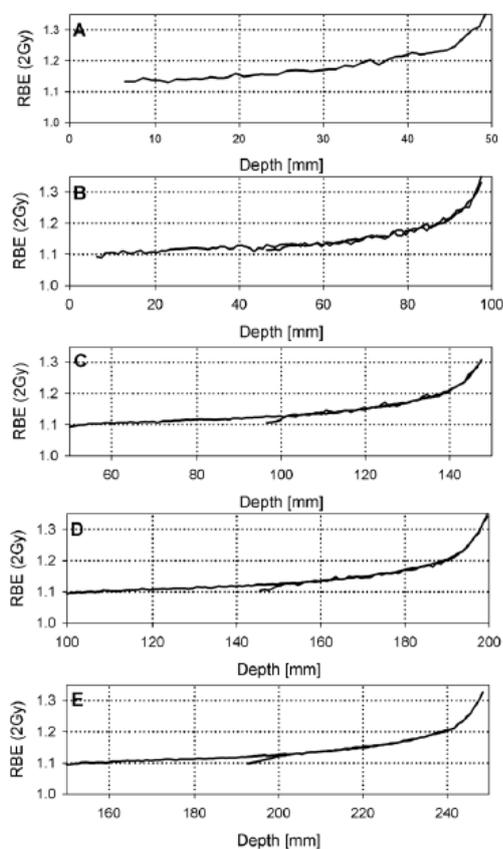


Figura 2.2: Andamento dell'RBE con la profondità per diversi range/spessori del SOBP. A: 5 cm/5 cm; B: 10 cm/5 cm and 10 cm/10 cm; C: 15 cm/5 cm, 15 cm/10 cm; D: 20 cm/5 cm, 20 cm/10 cm; E: 25 cm/5 cm, 25 cm/10 cm.

Gerweck e Kozin [15], infatti, hanno dimostrato che l'aumento di RBE dipende dall'energia del fascio e lo spessore del picco di Bragg allargato: protoni con energia pari a 68 MeV hanno un RBE che va da 1.09 al centro del SOBP a 1.32 nella zona finale, mentre protoni a 200 MeV, cioè con energia più simile a quella usata in ambito terapeutico, hanno un RBE di 1.04 nella zona di entrata, che diventa 1.07 al centro del SOBP e 1.16 nella parte distale. Nel primo caso il picco è largo 2 cm, nel secondo caso 7 cm.

Più in generale, l'aumento dell'RBE è poco visibile nella zona che va dal punto di entrata del fascio alla metà del SOBP, mentre è molto più pronunciato nella zona distale, in cui può andare dal 5% al 10% del valore iniziale [14]. È quindi possibile affermare che lungo il SOBP l'RBE raggiunge valori significativamente maggiori di 1.1 [15]. Nel considerare questi andamenti bisogna tenere conto del fatto che l'aumento può essere influenzato anche dalla dose e dal tipo di tessuto: tali dipendenze verranno approfondite in seguito, rispettivamente nelle sezioni **2.1.3** e **2.2.1**.

Gerweck e Kozin [15] hanno poi ipotizzato che il cambiamento dell'RBE con la profondità possa essere dovuto anche all'energia iniziale del fascio e alla dimensione del SOBP, ma questa dipendenza non è stata investigata in maniera così approfondita da poter dare risultati certi.

La non uniformità nel valore dell'efficacia biologica è un fattore molto importante da considerare nel momento in cui si pianifica un trattamento: l'aumento di RBE alla fine del percorso del fascio, infatti, può essere dannoso nel caso in cui dietro il tumore si trovino organi o altri tessuti particolarmente sensibili.

2.1.2 Linear Energy Transfer

Il trasferimento lineare di energia (LET), già definito nell'equazione (1.12), è un altro fattore che può influenzare l'efficacia biologica. Nel caso in cui si voglia studiare come l'RBE dipende dal LET, bisogna considerare l'espressione che fornisce quest'ultimo, mediato sulla dose, in un punto:

$$LET_d(x) = \frac{\int_0^\infty \phi_E(x) S^2(E) dE}{\int_0^\infty \phi_E(x) S(E) dE} \quad (2.1)$$

Dove $\phi_E(x)$ è lo spettro energetico di protoni in quel punto e S è lo *stopping power* relativo a tale energia [16]. Poiché la formula (2.1) permette di calcolare il valore del LET in un solo punto, è necessario definire un range di valori entro il quale sarà compreso il LET complessivo del fascio utilizzato. In questo caso, considerata l'energia dei fasci terapeutici, si può assumere che tale range vada da 0.3 a 30 keV/ μm [16].

La relazione tra RBE e LET è esprimibile attraverso il modello lineare quadratico

per la frazione di cellule che sopravvive all'irradiazione:

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (2.2)$$

in cui α e β sono due parametri caratteristici del tessuto su cui incide la radiazione e il loro significato è stato descritto nella sezione 1.4.1.

È proprio attraverso queste due grandezze che viene resa chiara la dipendenza dell'RBE dal LET: quasi tutti i modelli che esprimono l'andamento dell'efficacia biologica, infatti, prendono come punto di partenza l'equazione (2.2) e considerano che α abbia una crescita lineare e proporzionale al LET, mentre assumono β costante ed equivalente a quello dei fotoni. Questa ipotesi per il comportamento di α e β è dovuta anche al fatto che le misure sperimentali, illustrate in figura 2.3, confermano in buona approssimazione tali andamenti.

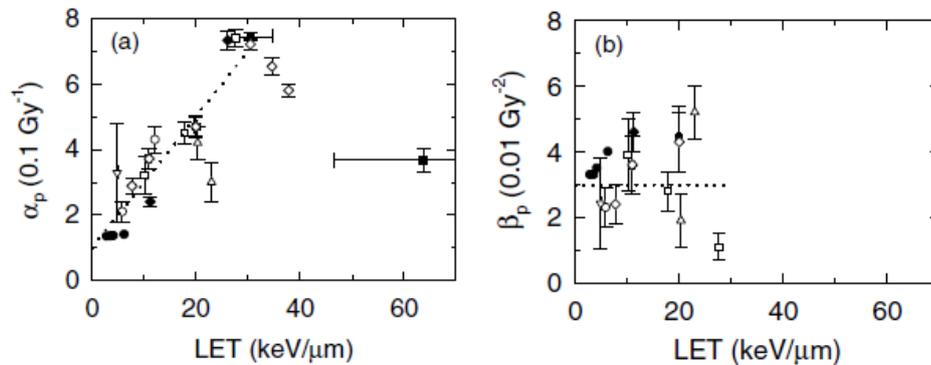


Figura 2.3: Misure sperimentali dei parametri α e β , relativi al modello lineare quadratico per la sopravvivenza di cellule *in vitro*, confrontate con un fit lineare per α e con un valore costante per β [16].

L'RBE è calcolabile come una funzione di α e β , come verrà specificato nella sezione 2.4, e avrà quindi un aumento proporzionale a quello del LET, finché si avrà a che fare con energie proprie dei fasci terapeutici.

2.1.3 Dose

Nello studio della dipendenza dalla dose dell'efficacia biologica relativa, non è possibile individuare un andamento generale che rappresenti questa dipendenza: l'andamento, infatti, è fortemente legato al tipo di cellule in cui ci si trova.

La considerazione più generale che si può fare sull'RBE rispetto alla dose è che esso tende ad aumentare al diminuire della dose: questo però è molto più evidente nelle cellule *in vitro* che in quelle *in vivo*: la figura 2.4 mostra questa differenza.

Mentre nel primo caso l'aumento di RBE è più pronunciato ed evidente, nel secondo è molto più moderato, talvolta quasi assente. Da sottolineare è anche il fatto che la conclusione sopra esposta viene da misure sperimentali dell'RBE: i dati sperimentali relativi a dosi minori di 2 Gy per misure in vivo sono poche, rendendo più complicata un'analisi dell'andamento generale a basse dosi.

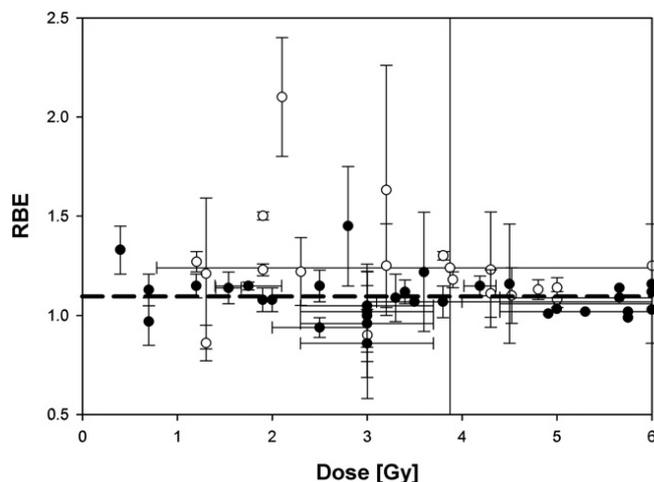


Figura 2.4: Misure sperimentali, con relative barre di errore, per l'RBE dei protoni in funzione della dose assorbita. I punti bianchi rappresentano misure *in vitro*, mentre quelli neri misure *in vivo*. La linea tratteggiata indica il valore costante convenzionalmente assunto per l'RBE, pari a 1.1. [18]

Un altro aspetto di cui tenere conto è il tipo di tessuto in cui ci si trova: questo fattore appare attraverso il rapporto α/β della cellula fra i parametri che descrivono la curva di sopravvivenza (2.2) del sistema. È stato infatti ipotizzato, sempre sulla base di dati sperimentali, che tessuti in cui tale rapporto è più basso, quindi tessuti che rispondono più lentamente all'irradiazione, abbiano un aumento più evidente dell'RBE quando la dose diminuisce. Il rapporto α/β influisce anche sul frazionamento della dose durante la terapia. Esso, infatti, determina quanto è grande la spalla della curva di sopravvivenza delle cellule, descritta dall'equazione (2.2), quindi la quantità di dose che non ha effetto al momento dell'irradiazione: più grande è questo rapporto, più l'andamento della curva si discosta da quello di una retta, come illustrato in figura 2.5. Poiché per i protoni la spalla è spesso piccola o trascurabile, è conveniente ripartire la dose da somministrare in più frazioni di minore energia, in modo che la curva di sopravvivenza effettiva del sistema irradiato, che comprende tutte quelle relative alle singole frazioni, sia in buona approssimazione una retta: in questa maniera l'efficacia biologica dei protoni

aumenta rispetto a quella dei raggi X o γ , in quanto si ha meno "spreco" di dose [8].

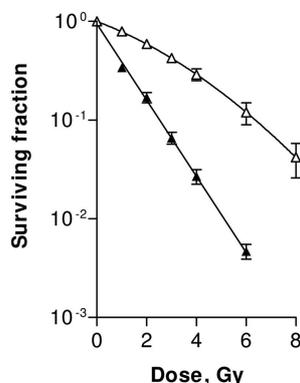


Figura 2.5: Confronto tra curve di sopravvivenza per radiazioni con diverso α/β ratio. La curva di destra presenta una spalla iniziale ed ha un rapporto α/β maggiore di quello della curva di sinistra.

2.1.4 Reazioni Nucleari

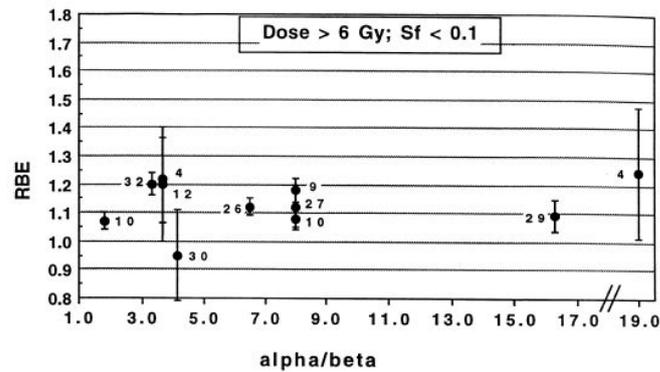
Dal punto di vista fisico, un aspetto fondamentale da considerare nello studio dell'RBE dei protoni sono le reazioni nucleari che avvengono quando il fascio incidente incontra il tessuto da curare: l'esito di tali reazioni, infatti, è la frammentazione degli atomi bersaglio, con conseguente produzione di particelle secondarie. Nello specifico, queste particelle possono essere: altri protoni, nuclei di deuterio e trizio, ^3He , particelle α e frammenti pesanti. Nella valutazione dell'effetto biologico, quindi, bisogna includere il contributo di tali particelle, soprattutto dal punto di vista energetico.

È in questo ambito che si inserisce il lavoro dell'esperimento FOOT, il cui scopo principale è l'identificazione dei frammenti prodotti dalla collisione e la valutazione del loro contributo nel valore dell'RBE dei protoni: tale argomento sarà spiegato ed approfondito nel **capitolo 3**.

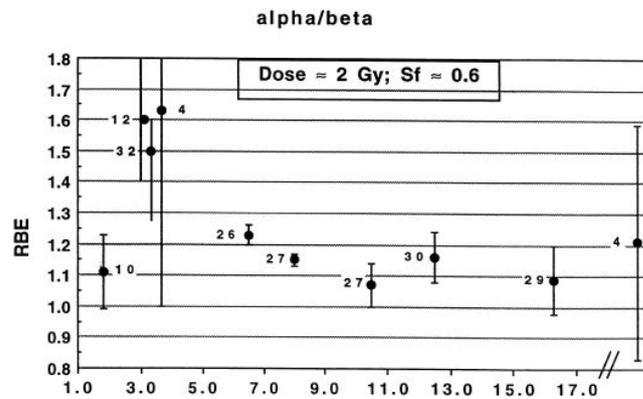
2.2 Dipendenza da parametri biologici

2.2.1 α/β Ratio

Nello studio della dipendenza dell'efficacia biologica dalla dose, i dati sperimentali hanno messo in evidenza un ulteriore fattore da considerare. Prendendo



(a) RBE in funzione di α/β per tessuti irradiati da dosi superiori a 6 Gy



(b) RBE in funzione di α/β per tessuti irradiati da dosi pari a circa 2 Gy

Figura 2.6: Misure sperimentali dell'RBE in funzione del rapporto α/β , con relative barre d'errore. Le misure sono state effettuate al centro del SOBP, per due valori diversi di dose somministrata e, conseguentemente, di frazione di sopravvivenza [15].

il modello LQ (2.2) per la sopravvivenza delle cellule in seguito all'irradiazione, appare evidente che l'andamento dell'RBE dipende anche dal rapporto fra i parametri caratteristici della curva di sopravvivenza, α e β .

La dipendenza dal rapporto α/β è molto più accentuata al diminuire della dose, infatti nei casi in cui la dose è superiore a 6 Gy, rappresentati in figura 2.6(a), non si apprezzano grandi variazioni dell'RBE. Per dosi minori, invece, l'RBE aumenta per i tessuti che hanno un α/β ratio più basso, come nella figura 2.6(b). Da un punto di vista biologico, questo rapporto indica la radiosensibilità del tessuto: è più alto per i tumori e per i tessuti che rispondono più velocemente all'irradiazione.

ne. Man mano che tale rapporto si abbassa, la spalla della curva di sopravvivenza aumenta e il tessuto è più sensibile ai cambi nel frazionamento della dose.

2.2.2 Fase del ciclo cellulare

Da un punto di vista biologico, è importante ricordare che l'RBE cambia anche a seconda della fase in cui le cellule si trovano durante il loro ciclo di riproduzione. Ciò è dovuto al fatto che il bersaglio delle radiazioni ionizzanti nella creazione del danno biologico è il DNA, che si duplica nel momento in cui una cellula si riproduce.

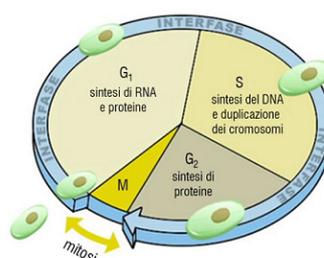


Figura 2.7: Schematizzazione del ciclo di riproduzione delle cellule e delle sue fasi.

Il ciclo di riproduzione, illustrato in figura 2.7, si può dividere in due passaggi: *mitosi* e *interfase*. Un ciclo comincia e si conclude con la mitosi, che è il momento in cui la cellula si divide: i cromosomi destinati alle due cellule figlie sono trascinati ai poli opposti della cellula madre, il cui materiale cellulare (nucleo e citoplasma) viene diviso in due. L'interfase, poi, è a sua volta divisa in tre passaggi: G_1 , S e G_2 . La fase G_1 è un gap durante il quale le dimensioni della cellula crescono e al suo interno vengono create tutte le sostanze necessarie alla fase successiva, detta fase di *sintesi*, che è il momento in cui viene sintetizzato il DNA: tale sintetizzazione consiste essenzialmente nella duplicazione del materiale genetico della cellula madre. L'ultima fase, poi, è la G_2 ed è un altro gap, durante il quale iniziano a verificarsi le modifiche nella struttura della cellula per l'imminente divisione. Sostanzialmente, ciò che fa sì che l'RBE sia più alto in certe fasi della riproduzione cellulare è il fatto che in quei momenti la cellula è più sensibile all'irradiazione, come si nota dalle curve di sopravvivenza in figura 2.8: le fasi M e G_2 , infatti, hanno una curva più ripida rispetto alle altre, che presentano una spalla iniziale.

La curva più ripida indica il fatto che nella relativa fase di riproduzione la cellula è molto più vulnerabile rispetto alle altre, quindi si hanno più probabilità di distruggerla o di impedirne la successiva replicazione. Ciò è dovuto in gran

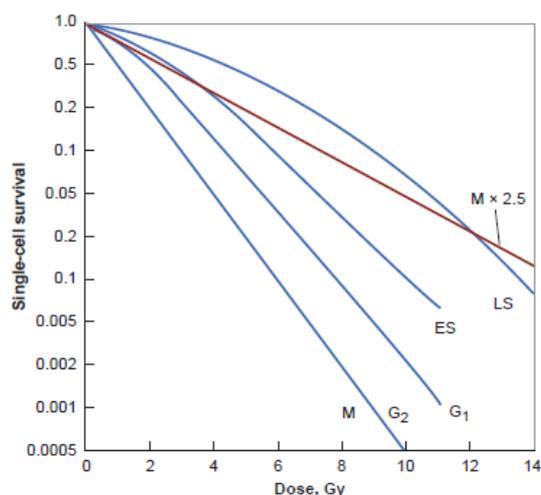


Figura 2.8: Curve di sopravvivenza di cellule animali a seconda della fase del ciclo di riproduzione in cui si trovano. La curva rossa indica l'andamento che ci si aspetta nella fase M nel caso di assenza di ossigeno [8]. Con ES e LS vengono indicati il primo ed il secondo stadio della fase S (“*Early S*” e “*Late S*”).

parte ai meccanismi di riparazione di cui la cellula è dotata: essi sono infatti più efficienti nella fase di sintesi, in cui è più probabile che si verifichino errori nella duplicazione del materiale genetico o nella disposizione dei nucleotidi. La fase S, per questo motivo, ha un picco di radioresistenza, quindi un minimo nell'RBE. Riportando quindi graficamente la sopravvivenza della cellula in funzione della fase, come in figura 2.9, si ha un minimo durante la mitosi, poi un aumento fino al massimo rappresentato dalla fase S ed una successiva diminuzione, fino ad un altro minimo nella G_2 .

È da ricordare anche che questa dipendenza è influenzata dal LET della radiazione. Il range tra la massima e la minima radiosensibilità della cellula, infatti, è più piccolo man mano che il LET delle particelle aumenta [8].

2.2.3 Livello di Ossigeno

Nel valutare l'entità dei danni biologici causati ad un tessuto da parte di una radiazione ionizzante, è importante valutare quanto tale tessuto sia ossigenato. Il primo aspetto da considerare è il fatto che l'Oxygen Enhancement Ratio, definito dalla formula (1.13), è fortemente legato alla curva di sopravvivenza delle cellule, come spiegato nella sezione 1.3.3. Oltre a ciò, l'irradiazione con particelle ionizzanti ha come conseguenza la produzione di radicali liberi, detti *Reactive Oxygen*

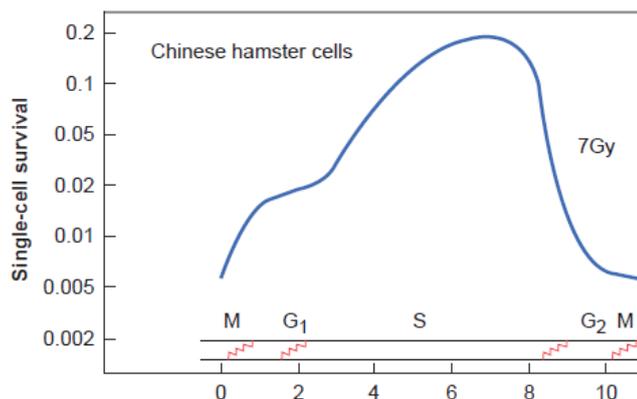


Figura 2.9: Frazione di sopravvivenza di cellule animali in funzione della fase del ciclo di riproduzione per l'irradiazione con 7 Gy di radiazione ionizzante [8].

Species (ROS), che interagiscono con le molecole della cellula grazie alla presenza dell'ossigeno, quindi reagiranno tanto più quanto più il livello di ossigeno nelle cellule sarà alto.

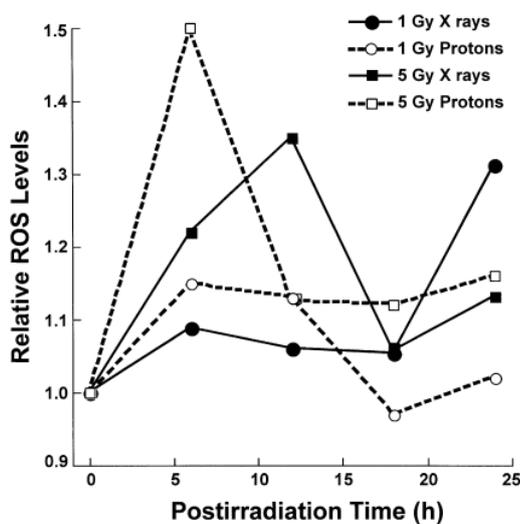


Figura 2.10: Produzione di ROS in funzione del tempo post-irradiazione, per fasci di protoni (linea tratteggiata) e raggi X (linea continua) a dosi di 5 Gy, indicate con quadrati, e 1 Gy, indicate con cerchi [19].

Le misure di Giedzinski [19] hanno inoltre evidenziato, come si può notare nella figura 2.10, che l'irradiazione con fasci di protoni ha come conseguenza la pro-

duzione di una quantità notevolmente più alta di ROS rispetto a quelli prodotti dall'irradiazione con raggi X, soprattutto nei minuti immediatamente successivi al trattamento, indipendentemente dalla dose somministrata. Si è quindi ipotizzato che la maggiore quantità di ROS prodotti sia un fattore determinante per la differenza tra efficacia biologica di protoni e fotoni. L'aumento dell'RBE dovuto ai ROS deriva dal fatto che essi possono interagire con il DNA delle cellule, causandone il blocco del ciclo riproduttivo o l'*apoptosi*, ossia la morte programmata, attraverso la disattivazione di alcune molecole. Alcuni esperimenti ([20]) hanno inoltre ipotizzato che altri tipi di danni causati dai ROS potrebbero essere il danneggiamento delle membrane delle cellule e della loro espressione genica, ossia il processo per cui le informazioni contenute nei geni vengono convertite nelle macromolecole necessarie alla vita della cellula.

2.3 Incertezze nella determinazione dell'RBE

Il fatto che l'RBE dipenda da numerosi fattori implica che il suo valore non possa essere sempre determinato con assoluta precisione, ma sia affetto da incertezze che vanno stimate con la migliore accuratezza. Considerando la situazione dal punto di vista sia fisico che biologico, possono emergere due tipi di incertezze, rispettivamente dette "*range straggling*" e "*biological range extension*". Il *range straggling* deriva dal fatto che il frenamento dei protoni da parte della materia è una somma di eventi di natura statistica, affetti da un'incertezza intrinseca: non si può quindi essere certi che tutti i protoni si fermeranno alla stessa profondità e in corrispondenza dello stesso valore di energia. Questo ha come conseguenza che il picco di Bragg (sia singolo che allargato) non coincida esattamente con quello previsto dalla teoria ma sia un po' più allargato: bisogna perciò tenere conto di questo aspetto, soprattutto nel momento della pianificazione del trattamento. Nel caso in cui, infatti, si abbiano organi a rischio (OAR) molto vicini al tumore, il ripido gradiente di dose alla fine del SOBP potrebbe essere molto pericoloso: in questo caso si considera un'incertezza pari al 3%, calcolando un margine leggermente più largo per il picco di Bragg [20]. Un altro metodo adottato per ovviare a questo problema è l'utilizzo di più fasci in sostituzione di uno unico nella direzione esatta dell'OAR: questo riduce l'incertezza, ma allo stesso tempo ha lo svantaggio di esporre più tessuti alla radiazione ionizzante.

La *biological range extension* è dovuta alla dipendenza dell'RBE dalla dose, dal LET e dall' α/β ratio. Bisogna quindi considerare il fatto che, con il loro aumentare o diminuire, l'efficacia biologica cambia e potrebbe subire un brusco aumento nella parte distale del SOBP, dove si trovano solitamente i tessuti sani. Questo tipo di incertezza si aggiunge al *range straggling*, e diventa particolarmente importante quando si ha a che fare con tessuti molto eterogenei, quindi con diversi valori di α

e β . Per quanto riguarda la dose, invece, è stato ipotizzato che l'incertezza diminuisca all'aumentare della dose, quindi in regimi di ipofrazionamento l'incertezza complessiva potrebbe essere minore [21].

2.4 RBE: Modelli

Come enunciato in precedenza, per il trattamento di pazienti con fasci di protoni viene assunto un valore costante di RBE, pari a 1.1. Questo, tuttavia, non tiene conto di tutti i parametri, sia fisici che biologici, dai quali questa quantità può dipendere e che possono determinare grandi variazioni del suo valore.

2.4.1 Modelli *LQ-Based*

Attraverso le misure effettuate durante i trattamenti di protonterapia è stato possibile sviluppare diversi modelli, che parametrizzano l'efficacia biologica in funzione di diverse quantità: la maggior parte di questi modelli è basata sul modello lineare quadratico delle curve di sopravvivenza delle cellule, che viene utilizzato principalmente attraverso i parametri α e β . Prima di esaminare le espressioni per l'RBE caratteristiche di ciascun modello, è utile ricordare che, secondo l'LQ model, la frazione S di cellule che sopravvivono all'irradiazione da parte di un fascio di particelle ionizzanti in funzione della dose di tale fascio di particelle è pari a:

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (2.3)$$

E quando si calcola l'RBE di una radiazione ci si trova nella condizione in cui tale radiazione, nel nostro caso i protoni, provoca lo stesso effetto di un fascio di raggi X, quindi:

$$\alpha_X D_X + \beta_X D_X^2 = \alpha_p D_p + \beta_p D_p^2 \quad (2.4)$$

Ricordando poi che l'RBE, nelle condizioni (2.3) e (2.4), è definito come il rapporto tra la dose di fotoni e quella di protoni, se ne può ricavare un'espressione in funzione di una dose di protoni D_p fissata:

$$RBE(D_p, \alpha_X, \beta_X, \alpha_p, \beta_p) = \frac{\sqrt{\alpha_X^2 + 4\beta_X D_p (\alpha_p + \beta_p D_p)} - \alpha_X}{2\beta_X D_p} \quad (2.5)$$

Per i modelli fenomenologici sviluppati da Wilkens ed Oelfke, Wedenberg e Carabe-Fernandez le equazioni (2.3), (2.4) e (2.5) vengono assunte come base per ricavare un'espressione analitica dell'RBE, con diverse dipendenze dei parametri di radiosensibilità dal LET e dalla dose.

- **Modello di Wilkens-Oelfke:** In questo caso gli autori hanno assunto un andamento del parametro α_p crescente con il LET e dipendente da un parametro λ : bisogna però fare attenzione, poichè questo tipo di crescita si è visto essere valido solo per radiazioni con un LET fino a 30 KeV/ μ m [16]. α viene quindi parametrizzato, in funzione del LET L , come:

$$\alpha(L) = \alpha_0 + \lambda L \quad (2.6)$$

Dove gli autori hanno assunto α_0 come un parametro libero. Per quanto riguarda il parametro β_p , si ha un valore assunto come costante ed equivalente a quello della radiazione di riferimento:

$$\beta_p := \beta_X \quad (2.7)$$

Questa assunzione è dovuta al fatto che tale parametro, ad alti LET, non ha grande influenza. Dai dati sperimentali, inoltre, emergono andamenti contrastanti del parametro rispetto al LET. Inserendo quindi le equazioni (2.6) e (2.7) nell'equazione (2.5) si può trovare l'andamento previsto per l'RBE da Wilkens ed Oelfke:

$$RBE(D_p, L, \alpha_0, \lambda, \alpha_X, \beta_X) = \frac{\sqrt{\alpha_x^2 + 4\beta_x D_p (\alpha_0 + \lambda L + \beta_X D_p)} - \alpha_X}{2\beta_X D_p} \quad (2.8)$$

Così come il parametro α , anche l'RBE previsto da questo modello aumenta all'aumentare del LET: ciò è ben visibile nella figura 2.11, che mostra l'efficacia biologica in funzione del LET, per due percentuali diverse di sopravvivenza.

- **Modello di Wedenberg:** in questo caso, invece del semplice parametro α_X , viene considerato il rapporto (α_p/α_X). In maniera simile al caso precedente, però, si assume una dipendenza di tipo lineare dal LET L :

$$\frac{\alpha_p}{\alpha_X} = 1 + kL \quad (2.9)$$

Per questo studio, però, l'autore ha fatto un passo avanti, assumendo che la pendenza della retta non possa essere un parametro libero, bensì debba dipendere dal tipo di tessuto in cui ci si trova [17].

Questa dipendenza entra nell'equazione di (α_p/α_X) attraverso il parametro di risposta del tessuto, $(\alpha/\beta)_X$:

$$\frac{\alpha_p}{\alpha_X} = 1 + \frac{qL}{(\alpha/\beta)_X} \quad (2.10)$$

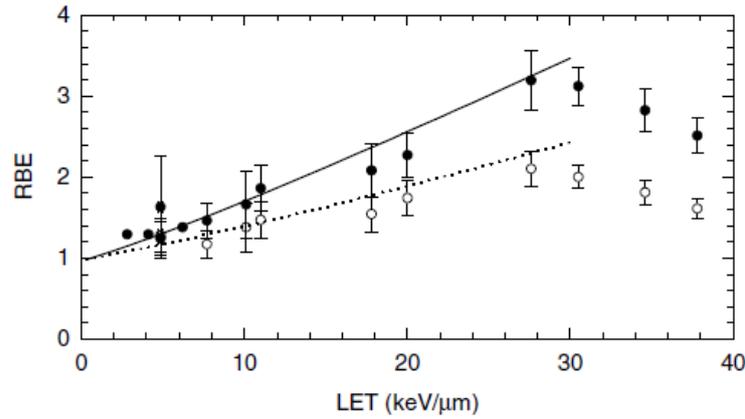


Figura 2.11: RBE dei protoni in funzione del LET, per l'irradiazione di cellule V79. La linea continua e punti neri indicano un livello di sopravvivenza del 50%, la linea tratteggiata ed i punti bianchi un livello del 10% [16].

dove q è un parametro libero. Questo tipo di dipendenza implica che la sopravvivenza di cellule con un alto rapporto di risposta sarà meno influenzata dal LET rispetto a cellule il cui rapporto è basso.

Anche in questo caso per il parametro β l'autore ha riscontrato risultati diversi e discordanti, decidendo di assumere β_p uguale a quello dei raggi X, sempre a causa della poca influenza del parametro ad alti LET:

$$\frac{\beta_p}{\beta_X} = 1 \quad (2.11)$$

Inserendo quindi le dipendenze (2.10) e (2.11), assunte come valide per α e β nell'espressione dell'RBE, si ottiene:

$$RBE(D_p, L, (\alpha/\beta)_X) = -\frac{1}{2D_p} \left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_X + \frac{1}{D_p} \sqrt{\frac{1}{4} \left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_X^2 + \left(qL + \left(\frac{\alpha}{\beta} \right)_X \right) D_p + D_p^2} \quad (2.12)$$

Come per il modello di Wilkens-Oelfke, questa espressione è valida solo nei casi in cui il LET è minore di 30 KeV/ μ m. LET più alti, però, non hanno grande rilevanza nell'ambito della cura di tumori, quindi l'equazione ha validità quasi generale.

Osservando la figura 2.12, che mostra l'RBE, previsto dal modello per i

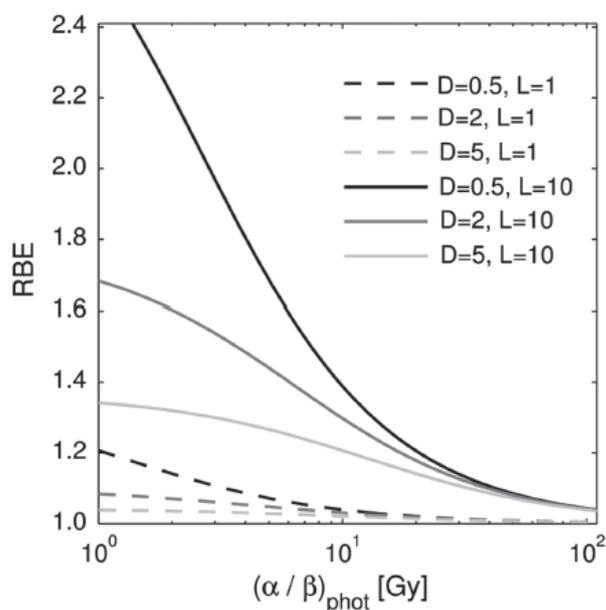


Figura 2.12: RBE dei protoni previsto dal modello di Wedenberg, in funzione di $(\alpha/\beta)_X$. Nel grafico vengono comparate diverse dosi (0.5, 2, 5 Gy) e diversi LET (1, 10 keV/ μm [17]).

protoni, in funzione del rapporto α/β dei fotoni per diverse dosi e LET, si possono fare varie considerazioni su come le diverse variabili lo influenzano: in generale l'efficacia biologica aumenta al diminuire della dose e di $(\alpha/\beta)_X$ e all'aumentare del LET, ma ciò è valido solo per tessuti con $(\alpha/\beta)_X$ basso. Quando tale rapporto è alto, infatti, la variazione nell'RBE è molto meno pronunciata. Un'altra caratteristica importante del modello è il fatto che il parametro q è lo stesso per diversi tipi di tessuto e per diversi frazionamenti della dose.

- Modello di Carabe:** questo modello tiene conto, come i precedenti, della dipendenza dell'RBE da parametri come la dose, il LET e il valore di α e β , ma ipotizza in più che il parametro β possa dipendere dal LET, mentre nei casi precedenti era sempre stato assunto come costante. L'espressione che Carabe ha dato per l'efficacia biologica contiene due quantità, denotate con RBE_{max} , definita come il rapporto tra le pendenze della curva di sopravvivenza a dose nulla, rispettivamente per la radiazione in esame e per quella di riferimento, e RBE_{min} , definito come la radice del rapporto fra i parametri β delle radiazioni rispettivamente ad alto e basso LET,

assumendo appunto che tale parametro dipenda dal LET [22].

$$RBE_{max} = \frac{\alpha}{\alpha_X} \quad (2.13)$$

$$RBE_{min} = \sqrt{\frac{\beta_H}{\beta_L}} \quad (2.14)$$

Dove i pedici nell'equazione (2.14) indicano *high LET* e *low LET*.

A questo punto, utilizzando queste due quantità intrinseche del tessuto in esame, è possibile ricavare l'espressione che regola l'andamento dell'efficacia biologica all'interno di tale tessuto:

$$RBE = \frac{(\alpha/\beta)_X RBE_{max} + \sqrt{(\alpha/\beta)_X^2 RBE_{max}^2 + 4D_X RBE_{min}^2} ((\alpha/\beta)_X + D_X)}{2((\alpha/\beta)_X + D_X)} \quad (2.15)$$

È importante notare che nell'equazione (2.15) l'RBE dipende interamente da parametri relativi alla radiazione a basso LET, per i quali si ha una maggiore varietà di dati tabulati. Si può inoltre affermare che anche in questo caso l'RBE è inversamente proporzionale alla dose, poiché quando essa tende a 0 l'equazione (2.15) tende a RBE_{max} , mentre quando la dose tende ad infinito l'equazione si riduce a quella dell' RBE_{min} .

2.4.2 Modelli *Non LQ-Based*

Oltre ai modelli elencati sopra, ce ne sono alcuni che partono da un'espressione alternativa della curva di sopravvivenza, come nel caso del "*Local Effect Model*" (*LEM*) ed altri che, invece, partono da altri presupposti, come ad esempio il "*Microdosimetric Kinetic Model*" (*MKM*), che ricava l'RBE attraverso un approccio microdosimetrico, o il "*Track Structure model*" (*TS*), che si basa sul "*pattern*" di deposizione di energia all'interno del tessuto.

- **Local Effect Model (LEM):** Questo modello è attualmente utilizzato nella pianificazione di molti trattamenti, non solo con protoni ma anche con ioni pesanti. L'assunzione di base è che la risposta all'irradiazione di un tessuto, quindi il danno provocato, dipenda esclusivamente dalla deposizione locale di dose, non dal tipo di radiazione con cui si ha a che fare. Gli effetti dovuti a diverse radiazioni, quindi, sono dovuti semplicemente alla diversa maniera in cui le particelle depositano la loro energia. Poiché con il tempo il modello è stato modificato e reso più preciso, oggi viene utilizzata la versione detta LEM IV: in questo caso, la complessità del danno biologico causato da una

radiazione è determinata dalla distribuzione della rottura della doppia elica di DNA.

La formulazione più generale del LEM [23] fornisce un'espressione per il numero di eventi di ionizzazione N_{ion} considerati letali per la cellula:

$$N_{ion} = \int \frac{-\ln S_X(d(x, y, z))}{V} dV \quad (2.16)$$

Dove V è il volume della cellula, S_X è la curva di sopravvivenza dopo l'irradiazione con fotoni e $d(x, y, z)$ è la dose locale in tre dimensioni. Per comprendere a fondo la formula (2.16) è necessario tenere conto di tre assunzioni di base che sono state fatte per la formulazione del modello, ciascuna riguardante un parametro che compare nell'espressione.

Innanzitutto, la curva di sopravvivenza delle cellule per l'irradiazione con fotoni è parametrizzata da una versione modificata del modello lineare quadratico: viene infatti introdotta una dose di soglia D_t per tenere conto del cambiamento nella forma della curva di risposta a dosi molto elevate, per le quali la curva è esponenziale con una pendenza $s_{max} = \alpha + 2\beta D_t$.

$$S_X(D) = \begin{cases} e^{-\alpha_X D - \beta_X D^2} & \text{se } D \leq D_t \\ e^{-\alpha_X D_t - \beta_X D_t^2 - s_{max}(D - D_t)} & \text{se } D > D_t \end{cases} \quad (2.17)$$

Una seconda assunzione è considerare una distribuzione radiale della dose: l'andamento è di tipo $1/r^2$ ed è compreso tra un raggio minimo di circa 10 nm ed uno massimo, determinato dall'energia massima degli elettroni- δ , che sono la parte più influente nello schema di deposizione di energia della particella. Entro il raggio minimo la dose è considerata costante, mentre oltre il raggio massimo è considerata nulla:

$$D(r) = \begin{cases} \lambda LET/r_{min}^2 & \text{per } r < r_{min} \\ \lambda LET/r^2 & \text{per } r_{min} \leq r \leq r_{max} \\ 0 & \text{per } r > r_{max} \end{cases} \quad (2.18)$$

dove λ è una costante di normalizzazione.

L'ultima assunzione è sulla geometria del bersaglio. Considerando che il danno si quantifica attraverso i danni indotti nel DNA della cellula e che tale DNA si trova uniformemente distribuito all'interno del nucleo, si assume che esso sia il bersaglio e che abbia una forma cilindrica [23].

Chiariti tutti gli aspetti che caratterizzano le ionizzazioni nelle cellule, è possibile introdurre un'espressione per la complessità C del danno indotto al DNA dalla radiazione:

$$C = \frac{N_{cDSB}^{ion}}{N_{cDSB}^{ion} + N_{iDSB}^{ion}} \quad (2.19)$$

In cui i pedici $iDSB$ e $cDSB$ indicano i danni alla doppia elica di DNA, rispettivamente isolati e raggruppati (*clustered damage*). Tutti i termini della (2.19) possono essere ottenuti attraverso la formula (2.16). A questo punto si può quindi calcolare la dose di raggi X necessaria a provocare la stessa complessità di danni e, conseguentemente, l'RBE come rapporto tra tale dose e la dose (2.18) di particelle cariche.

- **Microdosimetric Kinetic Model (MKM):** L'approccio microdosimetrico di questo modello si basa sul presupposto che i nuclei delle cellule possano essere divisi in volumi grandi circa $1 \mu\text{m}$ e detti *domini*, all'interno dei quali l'andamento dell'RBE cambia a causa della variazione di energia depositata dalle particelle cariche. Tale energia può causare nei domini due tipi di danni, letali o subletali, che determineranno la morte o sopravvivenza della cellula. Va notato che i danni subletali possono subire diverse trasformazioni, essendo così riparati o trasformandosi in danni letali.

L'esposizione di un tessuto ad una radiazione ionizzante, quindi, avrà come conseguenza la ripartizione della dose totale D nei vari domini, che assorbiranno ciascuno una quantità di energia specifica. Tale energia è distribuita in maniera casuale tra tutti i domini ed è proporzionale alla probabilità di creare una lesione letale: i domini che assorbono la stessa energia specifica sono da considerarsi uguali e con la stessa probabilità di sviluppare una lesione letale.

Attualmente viene utilizzata una versione modificata dell'MKM, ideata da Kase [24], che contiene una correzione per tenere conto degli effetti di *overkill*, che si hanno quando la densità di energia in un dominio è maggiore di quella necessaria per la creazione di lesioni letali [24]. La curva di sopravvivenza in questo modello è leggermente diversa da quella utilizzata nel modello LQ ed è data da:

$$S = \exp \left[- \left(\alpha_0 + \frac{\beta}{\rho \pi r_d^2} y^* \right) D - \beta D^2 \right] \quad (2.20)$$

D indica la dose assorbita, α_0 è un parametro che dipende dalle curve di sopravvivenza relative ai raggi X e alle particelle cariche, β è assunto come costante, r_d è il raggio del dominio e ρ la sua densità. y^* è l'energia media in dose, corretta per la saturazione. Essa si può calcolare come:

$$y^* = \frac{y_0^2 \int (1 - \exp(-y^2/y_0^2)) f(y) dy}{\int y f(y) dy} \quad (2.21)$$

$f(y)$ è la densità di probabilità dell'energia ed y è detta *lineal energy* ed è il rapporto tra l'energia assorbita nell'evento di ionizzazione e la lunghezza media di corda del dominio.

y_0 , infine, è detto parametro di saturazione ed è espresso come:

$$y_0 = \frac{\rho\pi r_d R_n^2}{\sqrt{\beta(r_d^2 + R_n^2)}} \quad (2.22)$$

In cui con R_n si indica il raggio del nucleo.

A questo punto, avendo la curva di sopravvivenza corretta, è possibile calcolare l'RBE:

$$RBE = \frac{2\beta D}{\sqrt{\alpha_X^2 - 4\beta \ln(S) - \alpha_X}} \quad (2.23)$$

La figura 2.13 mostra che l'efficacia biologica calcolata con questo modello aumenta con la profondità, raggiungendo un massimo lungo il SOBP e poi tornando a diminuire.

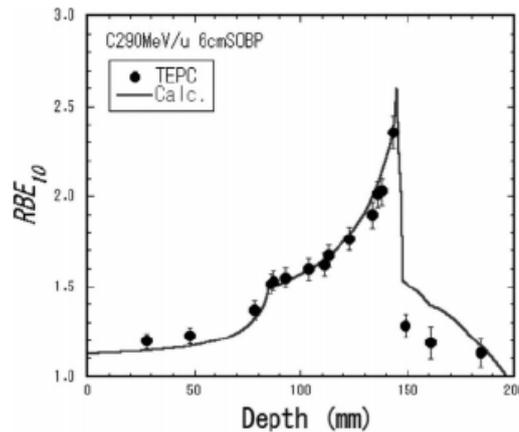


Figura 2.13: Distribuzione di RBE, in funzione della profondità, per un fascio di ioni carbonio di 290 MeV/u con SOBP di 60 mm [25].

Si può poi notare che il valore massimo di RBE dipende dall'energia iniziale del fascio di particelle, e diminuisce all'aumentare dell'energia.

- **Track Structure Model (TS):** Questo modello fenomenologico, sviluppato per la prima volta da Katz [26], ha come scopo il calcolo della sopravvivenza di tessuti biologici in seguito all'irradiazione da parte di ioni.

Il presupposto per lo sviluppo del modello è il fatto che la risposta di un sistema, fisico o biologico, può essere calcolata attraverso il pattern di deposizione dell'energia attorno alla traccia degli ioni. La teoria alla base del

modello di Katz, infatti, non si basa sul modello lineare quadratico, ma tiene conto degli elettroni- δ emessi dagli ioni lungo il loro percorso: sono proprio questi elettroni, con l'energia che depositano attorno alla traccia della particella, a determinarne l'effetto.

La seconda considerazione è che l'effetto delle particelle cariche per ciascuna dose è lo stesso che sarebbe prodotto dalla stessa dose di radiazione di riferimento, uniformemente distribuita. Nel modello TS la probabilità $S(D)$ di sopravvivenza cellulare in seguito a una dose D di radiazione ionizzante, è data dal prodotto tra due quantità, denominate *ion-kill probability* $\Pi_i(D)$ e *gamma-kill probability* $\Pi_\gamma(D)$, corrispondenti ai due modi in cui le cellule del sistema in esame possono essere uccise. :

$$S(D) = \Pi_i(D)\Pi_\gamma(D) \quad (2.24)$$

Nel caso degli ioni, la probabilità di inattivazione delle cellule è valutata in seguito al passaggio diretto di uno ione:

$$\Pi_i = \exp(-\sigma F) = \exp\left(-\frac{\sigma\rho}{L}D\right) \quad (2.25)$$

Dove F indica il flusso di particelle cariche, dipendente dalla densità ρ dell'assorbitore e dal LET L e la dose D della radiazione e σ la sezione d'urto relativa al processo di inattivazione. Questa può essere valutata solo conoscendo la distribuzione media della dose, che in questo caso è di tipo radiale, poiché è determinata dall'emissione di elettroni- δ da parte delle particelle cariche. Per tale distribuzione, poi, si può assumere una simmetria cilindrica. Da un punto di vista analitico, sono state ricavate diverse espressioni per la distribuzione $D(r)$: in tutte si ha una diminuzione della dose proporzionale a r^{-2} e dipendente dal mezzo in cui ci si trova, attraverso la presenza di β , la velocità relativa della particella nel mezzo, e z^* , la sua carica effettiva. Il secondo termine dell'equazione (2.24) caratterizza la risposta del sistema in seguito all'irradiazione da parte di fotoni ed elettroni- δ liberati nel processo di ionizzazione. Tale termine è descritto da una formula *multi-target*:

$$\Pi_\gamma(D) = 1 - \left(1 - \exp\left(-\frac{(1-p)D}{D_0}\right)\right)^m \quad (2.26)$$

dove i parametri D_0 e m , rispettivamente la radiosensibilità e il numero di bersagli da considerare, sono caratteristici del sistema in esame, mentre $(1-p)$ rappresenta la frazione di dose coinvolta nel processo di inattivazione. Il parametro p può assumere valori compresi tra 0 ed 1 ed è definito "*mixing parameter*" del modello, poichè può essere interpretato come il grado

di sovrapposizione tra raggi-delta emessi da particelle cariche vicine: il suo valore è prossimo a zero nel caso in cui il fascio di particelle che irradia il sistema sia composto solo da fotoni e prossimo ad uno quando la radiazione è interamente composta da particelle cariche. Nella regione intermedia, poi, si ha che per $P = 0.5$ il valore dell'RBE è massimo [27]. Il valore di p , quindi, dipende fortemente dalla distribuzione della dose e, conseguentemente, dalla carica delle particelle ionizzanti.

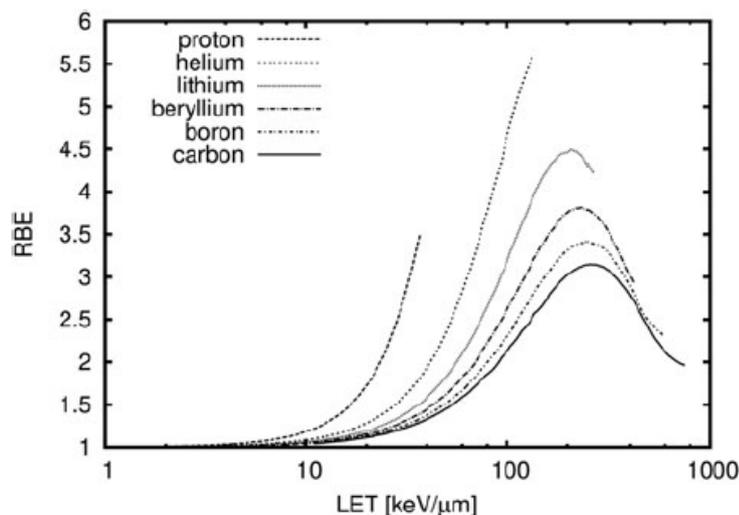


Figura 2.14: Dipendenza dal LET dell'RBE predetto dal modello di track structure per cellule CHO ad un livello di sopravvivenza del 50%. I diversi tipi di linee indicano diverse radiazioni ionizzanti [27].

La figura 2.14 mostra come, indipendentemente dal tipo di particella utilizzata per l'irradiazione, l'RBE ha un andamento sempre meno ripido man mano che il LET aumenta. Esso, inoltre, raggiunge un valore massimo, che è minore al crescere del LET, ed inizia a diminuire per un effetto di saturazione della ionizzazione prodotta.

2.4.3 Confronto tra i modelli

In conclusione, è possibile fare un confronto tra i diversi modelli elencati, sia comparando il tipo di andamento che prevedono per l'RBE, sia cercando di capire quale di essi si adatta meglio ai dati sperimentali. In figura 2.15 sono riportati gli RBE previsti da modelli *LQ-based* (figura 2.15(a)) che quelli previsti da modelli che non prendono come presupposto una curva di sopravvivenza come quella descritta dalla formula (2.3) (figura 2.15(b)), confrontati con dati sperimentali [28].

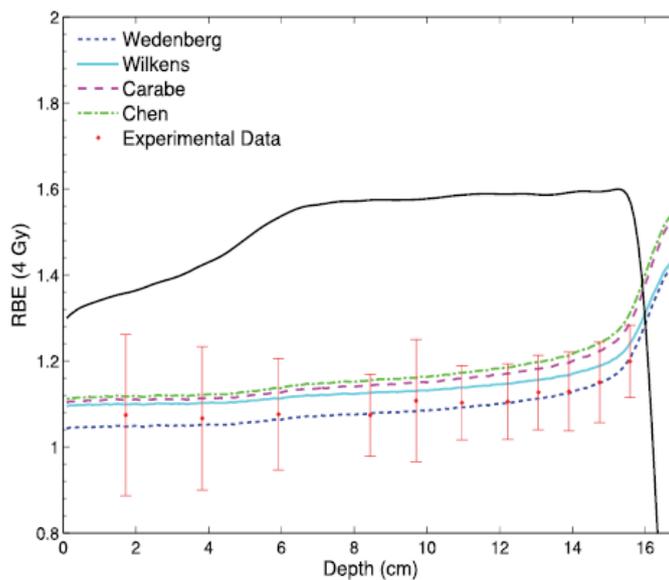
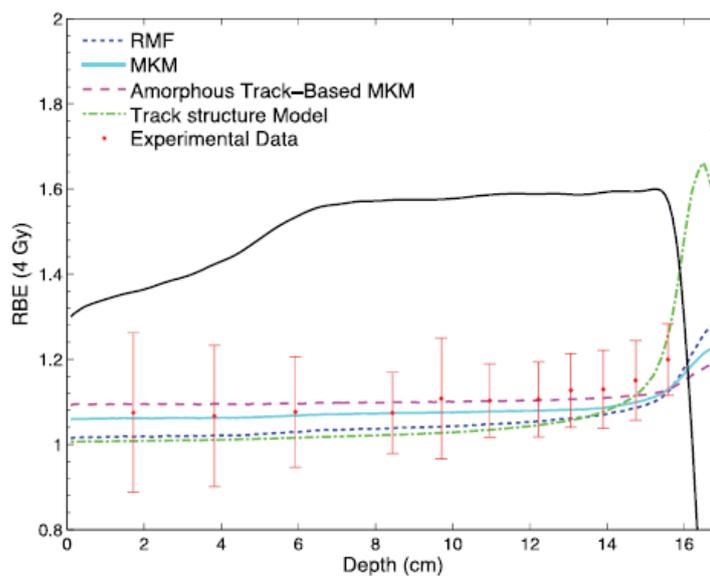
(a) Valori di RBE previsti da modelli *LQ-based*(b) Valori di RBE previsti da modelli *non-LQ-based*

Figura 2.15: Misure sperimentali di RBE (con relative barre d'errore) confrontate con gli andamenti previsti dai diversi modelli, in seguito all'irradiazione con una dose di 4 Gy di protoni a 160 MeV, con un range di 16.1 cm [28].

Dal grafico si evince che in generale tutti i modelli prevedono un valore stabile dell'RBE nella zona che precede il SOBP, un aumento ripido nella zona distale e più modesto nella zona centrale. Dal confronto emerge che il modello di Wedenberg è quello che riproduce meglio i dati sperimentali, ma anche l'andamento predetto dal MKM è in buona approssimazione compatibile. I modelli di Wilkens-Oelfke e Carabe, poi, prevedono un valore di RBE più alto, ma comunque entro una deviazione standard da quello misurato. Il modello Track Structure presenta poi alla fine del percorso un picco di RBE, che non è previsto da nessuno degli altri modelli. Nel grafico con è presente un confronto del LEM con i dati sperimentali, ma è stato inserito il modello RMF (*"Repair-Misrepair Fixation Model"*).

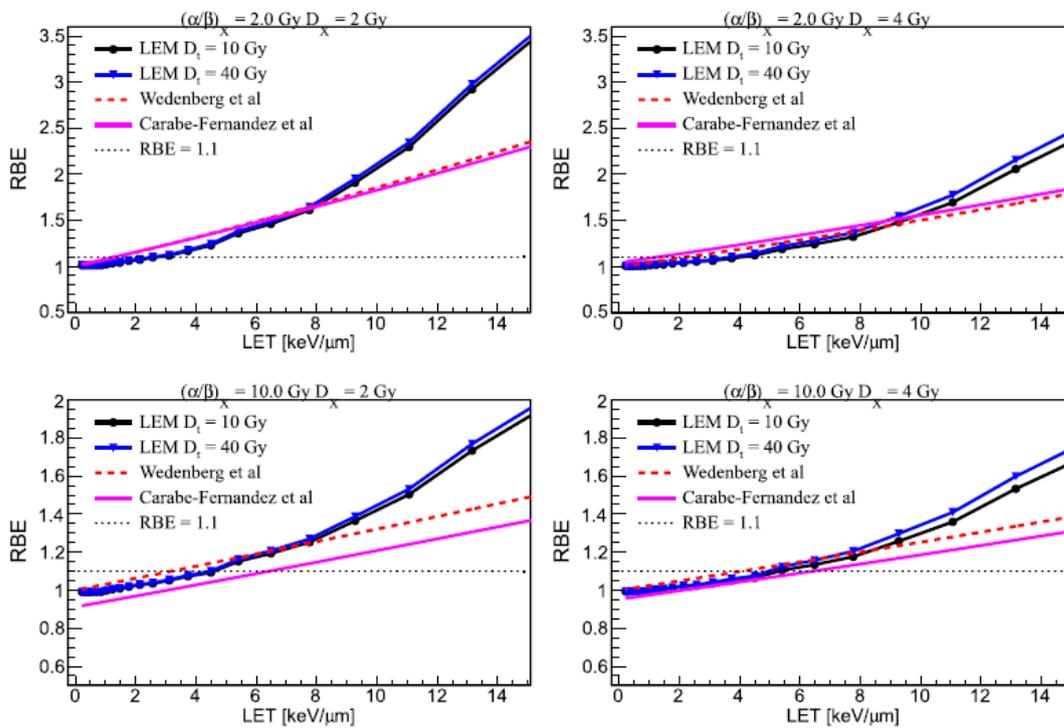


Figura 2.16: Andamento dell'RBE in funzione del LET secondo le previsioni dei modelli LEM, Wedenberg e Carabe, confrontati con il valore costante di 1.1. Gli andamenti sono riportati per due diversi α/β ratio delle cellule e per due diverse dosi.

Lo studio di Giovannini [29] riporta un confronto tra gli andamenti previsti da alcuni dei modelli descritti sia nel paragrafo 2.4.1 che 2.4.2 per l'RBE in funzione del LET. Tali andamenti sono illustrati in figura 2.16 per due α/β ratio pari a 2 e 10 Gy e due diverse dosi, del valore di 2 e 4 Gy. Dal grafico si nota come in generale

l'RBE aumenti all'aumentare del LET e al diminuire di α/β . Confrontando poi i modelli tra loro, si può osservare che l'andamento previsto è simile per tutti i modelli fino ad un LET di circa 8 KeV/ μm , mentre oltre questo valore il LEM prevede un RBE più alto rispetto agli altri modelli. Confrontando poi i due modelli *LQ-Based*, si nota che le loro previsioni sono simili per un valore basso di α/β , mentre all'aumentare di tale rapporto le due previsioni si discostano tra loro.

Capitolo 3

RBE nell'esperimento FOOT

L'efficacia Biologica Relativa (RBE) è una grandezza fondamentale nella valutazione del danno biologico provocato dall'adroterapia. Nonostante attualmente nella pianificazione dei trattamenti venga utilizzato un valore di RBE costante e pari a 1.1 per i protoni, è noto che questa grandezza dipende da tantissimi parametri. Si può tenere conto di queste dipendenze parametrizzando l'andamento dell'RBE con diversi modelli, elencati e descritti nella sezione **2.4**.

C'è tuttavia un processo fisico, che avviene quando i fasci adroterapici attraversano il corpo umano, del quale non si tiene conto in nessuno dei modelli attualmente presenti. Questo fenomeno è detto *frammentazione nucleare* e, a seconda delle particelle che sono coinvolte nella collisione, può dare luogo alla disgregazione del proiettile o del bersaglio, causando la produzione di altre particelle e di frammenti pesanti. Il contributo dei frammenti nucleari non è incluso in nessuno dei modelli per l'RBE a causa dei pochissimi dati sperimentali che si hanno a disposizione per il fenomeno della frammentazione, ma varie simulazioni hanno dimostrato che tale contributo può essere molto significativo in alcune zone del profilo di Bragg. In questo ambito si inserisce l'esperimento FOOT, che si propone di misurare la sezione d'urto per la frammentazione di particelle cariche all'interno dei tessuti umani, in modo da valutare quantitativamente il contributo della frammentazione sulla distribuzione della dose assorbita.

In questo capitolo verrà esposto lo stato attuale delle conoscenze sulla frammentazione nucleare (sezione **3.1**) e verrà poi introdotto e descritto l'esperimento FOOT (sezione **3.2**).

3.1 Frammentazione nucleare

I fasci utilizzati in adroterapia sono composti da particelle cariche, tipicamente protoni o ioni ^{12}C . È noto che, quando le particelle cariche attraversano la mate-

ria, possono interagire con gli atomi che la compongono attraverso diversi processi, regolati dall'interazione elettromagnetica o dall'interazione nucleare.

Nonostante i processi di perdita di energia per interazione elettromagnetica siano quelli più frequenti, le particelle cariche possono collidere con i nuclei degli atomi che compongono il bersaglio: tale collisione può essere elastica o anelastica, anche se quest'ultima ha maggiori probabilità di avvenire. La collisione anelastica fra una particella carica e il nucleo di un atomo può avere conseguenze diverse a seconda del parametro di impatto, ossia della distanza tra la traiettoria della particella proiettile e il centro della particella bersaglio. Una collisione di tipo centrale, quindi con un parametro di impatto in buona approssimazione nullo, avrà come esito la disgregazione di entrambe le particelle (nell'ipotesi che nessuno dei 2 sia un protone), mentre una collisione di tipo periferico, con un parametro di impatto non nullo, provocherà la frammentazione di una o entrambe le particelle, descrivibile attraverso il modello dell'abrasione e ablazione, esposto nella sezione **1.2.3**. Quando si ha a che fare con tipici fasci usati in adroterapia, di energia nell'intervallo tra 200 e 400 MeV per nucleone, a frammentarsi può essere solo il bersaglio, nel caso in cui le particelle del fascio incidente siano protoni, oppure solo il proiettile o entrambi, come nel caso in cui siano ioni pesanti.

Conseguenza della frammentazione nucleare del proiettile è l'attenuazione del fascio primario, accoppiata all'aumento di frammenti secondari con Z minore, che avranno maggiori angoli di diffusione e maggiori profondità di penetrazione, poiché il range delle particelle, a velocità fissata, è proporzionale ad A/Z^2 . L'aumento del range farà sì che i frammenti depositino la loro energia ad una profondità leggermente maggiore di quella che corrisponde al picco di Bragg, dando origine nel profilo di Bragg ad una coda, chiamata appunto *coda di frammentazione*. Al contrario, nel caso in cui sia il bersaglio a frammentarsi, i frammenti nucleari prodotti hanno energia molto bassa e dunque un *range* pressochè nullo, che determina un deposito di energia nella finestra di ingresso, prima della sezione tumorale.

La produzione dei frammenti è un fenomeno di cui è importante tenere conto quando si pianifica un trattamento di adroterapia, perché le caratteristiche di queste particelle (energia, range, LET) possono avere un impatto importante sulla distribuzione della dose assorbita e, conseguentemente, sull'effetto biologico. Il contributo energetico dei frammenti alla dose assorbita è stato preso in considerazione per la prima volta da Cucinotta nel 1991 [31]. Egli ha ipotizzato, attraverso simulazioni effettuate con il modello di Katz descritto nella sezione **2.4.2**, che il contributo dei frammenti sia particolarmente significativo a basse dosi e nella zona di entrata del fascio. Questa ipotesi è stata confermata da Paganetti [30], che con una simulazione Monte Carlo ha ottenuto un andamento per il contributo dei frammenti decrescente con la profondità. Egli ha inoltre osservato un aumento dell'RBE nella parte distale del picco di Bragg allargato (SOBP) dovuto a neutroni secondari.

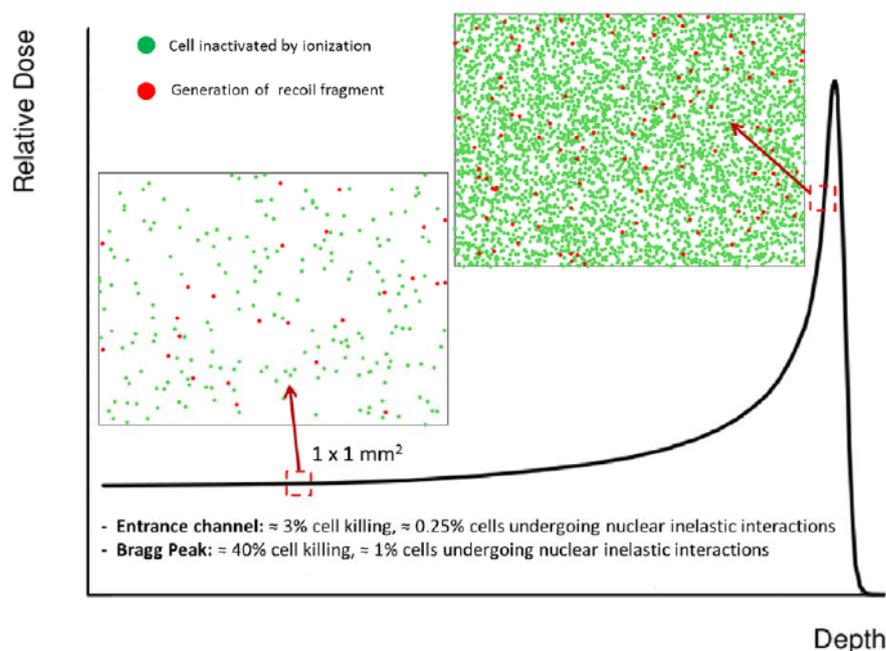


Figura 3.1: Simulazione, effettuata con il modello LEM, dell'effetto di ionizzazione (in verde) e frammentazione (in rosso) in due regioni diverse del profilo di Bragg, per particelle cariche in una superficie di $100 \mu\text{m}^2$ di tessuto umano [20].

Osservando la figura 3.1 appare chiaro che nel picco di Bragg, per ragioni energetiche, il contributo della ionizzazione è molto maggiore rispetto a quello della frammentazione, che quindi in questa zona può essere trascurato (e comunque è un rilascio di dose nella zona tumorale). Lo stesso non si può dire della zona di entrata, dove il contributo della frammentazione è stimato essere intorno al 10% rispetto a quello della ionizzazione.

Ad oggi si ha la convinzione che la produzione dei frammenti nucleari, sia leggeri che pesanti, debba essere presa in considerazione nel calcolo dell'RBE, ma non è ancora presente un modello che includa questo fenomeno.

Per prevedere il contributo energetico del processo bisogna conoscere la *sezione d'urto* σ di ogni frammento prodotto, rispetto alla sua energia cinetica e direzione. I dati sperimentali relativi alla frammentazione sono scarsi per fasci con ioni carbonio ([32],[33]) e assenti per i protoni nell'intervallo energetico in cui opera l'adroterapia: la prima difficoltà sperimentale che si incontra nella misura della sezione d'urto di frammentazione del bersaglio è il cortissimo “*range*” dei frammenti prodotti, il quale rende pressochè impossibile la loro rivelazione all'esterno del bersaglio.

Frammento	Energia (MeV)	Range (μm)
^{15}O	1.0	2.3
^{15}N	1.0	2.5
^{14}N	2.0	3.6
^{13}C	2.0	3.6
^{12}C	3.8	6.2
^{11}C	4.6	7.0
^{10}B	5.4	9.9
^8Be	6.4	15.7
^6Li	6.8	26.7
^4He	6.0	48.5
^3He	4.7	38.8
^2H	2.5	68.9

Tabella 3.1: Frammenti prodotti dalla collisione fra un fascio di protoni a 180 MeV e un bersaglio ad acqua, con relativa energia e *range* [20].

In tabella 3.1 sono elencati i frammenti che un fascio di protoni a 180 MeV può produrre in un bersaglio ad acqua, con la relativa energia ed il *range*. Bisogna quindi utilizzare una tecnica sperimentale che permetta di oltrepassare questa difficoltà: da questa necessità è nato il progetto per l'esperimento FOOT.

3.2 L'esperimento FOOT

L'esperimento FOOT (*FragmentatiOn Of Target*) si inserisce nell'ambito dello studio delle reazioni nucleari che avvengono quando fasci di particelle cariche attraversano il corpo umano. Mentre nel caso dell'adroterapia con protoni si ha la frammentazione del bersaglio, nel caso degli ioni ^{12}C a frammentarsi è anche il proiettile. Lo scopo principale dell'esperimento è la misura sperimentale della sezione d'urto di produzione dei frammenti nucleari leggeri e pesanti, mediante l'identificazione del numero di massa, della carica e la distribuzione dell'energia di tali frammenti. Le misure raccolte potranno migliorare la conoscenza del processo di frammentazione nucleare e permettere una valutazione più accurata dell'RBE al momento della pianificazione del trattamento adroterapico. Per includere il contributo della frammentazione nucleare nel "*Treatment planning system*" (TPS), tuttavia, è necessario che la sezione d'urto venga misurata con un'incertezza massima del 5% e che lo spettro di energia dei frammenti sia determinato con una

risoluzione dell'ordine di 1-2 MeV/u (in cinematica inversa).

La prima difficoltà sperimentale che si incontra nella pianificazione dell'esperimento è il cortissimo *range* dei frammenti prodotti, come già anticipato nella sezione 3.1, che ne rende difficile la rivelazione al di fuori del bersaglio.

Per evitare questa difficoltà l'esperimento utilizza l'approccio della *cinematica inversa*: il principio di base di questa tecnica è l'inversione dei ruoli di proiettile e bersaglio all'interno della reazione tra protoni e nuclei appartenenti al corpo umano. Invece di far incidere un fascio di protoni contro un bersaglio di carbonio e ossigeno, infatti, si utilizzano un fascio di ioni ^{12}C e ^{16}O ed un bersaglio di protoni. In questo modo il *range* dei frammenti prodotti è molto più lungo e la loro energia più alta: tutto ciò rende più facile la misura delle grandezze relative alle particelle e, di conseguenza, della sezione d'urto.

Dal punto di vista del setup sperimentale, è importante sottolineare che come bersaglio non viene utilizzato l'idrogeno puro ma una lastra di carbonio affiancata da una lastra di polietilene C_2H_4 : nonostante l'idrogeno contenga una grande abbondanza di protoni, infatti, si trova normalmente allo stato gassoso e ciò riduce di molto le probabilità di interazione con le particelle del fascio. Impiegando questo tipo di bersaglio, che ha uno spessore complessivo di 2 mm, si potrà calcolare la sezione d'urto relativa ai protoni sottraendo il contributo del bersaglio in carbonio a quello del bersaglio in polietilene:

$$\frac{d\sigma(H)}{dE_{kin}} = \frac{1}{4} \left(\frac{d\sigma(\text{C}_2\text{H}_4)}{dE_{kin}} - 2 \frac{d\sigma(\text{C})}{dE_{kin}} \right) \quad (3.1)$$

Dove con $d\sigma/dE_{kin}$ si intende la sezione d'urto differenziale rispetto all'energia cinetica.

3.2.1 L'apparato sperimentale

L'apparato sperimentale, definitivamente approvato dall'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare a settembre 2017, è stato progettato per soddisfare dei requisiti specifici: innanzi tutto deve poter essere spostato facilmente, poiché come proiettile utilizza fasci di ioni, il cui range di energia va dai 150 ai 400 MeV/u, prodotti in vari centri di adroterapia presenti in Europa (il CNAO di Pavia e l'HIT center di Heidelberg, per citarne alcuni). Questo implica anche importanti limiti di spazio: l'apparato dovrà essere posto all'interno di diverse stanze di trattamento e ricerca, per questo la sua lunghezza complessiva non supererà i 2 metri.

Oltre a dover rispettare i limiti di spazio, sarà necessario misurare contemporaneamente diverse grandezze caratteristiche dei frammenti, nello specifico il momento, la velocità e l'energia cinetica, tutte con un'adeguata accuratezza. Le *performance* che FOOT si propone di raggiungere sono:

- Risoluzione del momento dei frammenti dell'ordine del 5%
- Risoluzione dell'energia cinetica dei frammenti dell'ordine del 2%
- Risoluzione dell'energia totale dei frammenti dell'ordine del 2%
- Risoluzione del tempo di volo dei frammenti dell'ordine di 150 ps

Bisogna inoltre considerare la risoluzione relativa all'angolo di emissione dei frammenti rispetto alla direzione del fascio: l'utilizzo della cinematica inversa richiede che tale angolo abbia un'incertezza dell'ordine dei milliradiani. Questo implica che la direzione del fascio prima di incontrare il bersaglio e dei frammenti subito dopo vengano tracciate con un'accuratezza dell'ordine del mrad. È inoltre necessario minimizzare l'angolo di scattering multiplo sia del fascio che dei frammenti all'interno del bersaglio: si può soddisfare questo requisito mantenendo lo spessore del bersaglio sotto i 4 mm, ma ciò limiterà le probabilità di frammentazione nel bersaglio a 10^{-2} . Per trovare un compromesso tra costi, dimensioni e *performance* richieste, per l'apparato sperimentale sono stati ideati due tipi di setup, con due accettanze angolari diverse. Il primo è un setup di tipo elettronico, con un'accettanza di $\pm 10^\circ$, ottimizzato per la rivelazione di frammenti pesanti, quindi con $Z \geq 3$. Il secondo setup utilizza uno spettrometro ad emulsione ed ha un'accettanza angolare molto maggiore, di circa $\pm 75^\circ$, ottimizzato quindi per frammenti leggeri.

3.2.2 Setup elettronico del detector

Lo scopo principale di questo tipo di setup è l'identificazione della carica e del numero di massa dei frammenti prodotti. Le grandezze necessarie per tale identificazione, che quindi i detector dovranno misurare, sono: il momento p , l'energia cinetica E_k , il "Time of flight" (TOF) e lo *stopping power* dei frammenti. La progettazione dell'apparato è avvenuta con l'aiuto di FLUKA, un codice di simulazione Monte Carlo che contiene modelli di interazione tra particelle cariche e materia che includono anche la frammentazione nucleare.

La geometria del detector, che deve soddisfare tutti i requisiti elencati nella sezione 3.2.1, è illustrata in figura 3.2. L'apparato è idealmente divisibile in tre sezioni: la prima contiene i dispositivi che monitorano il fascio prima della collisione ed il bersaglio, la sezione centrale è adibita al tracciamento del fascio e dei frammenti prodotti e la parte finale del detector misura tutte le quantità necessarie all'identificazione delle particelle.

Di seguito verranno elencati e descritti i rivelatori che compongono ciascuna sezione.

La sezione che precede il bersaglio contiene due rivelatori:

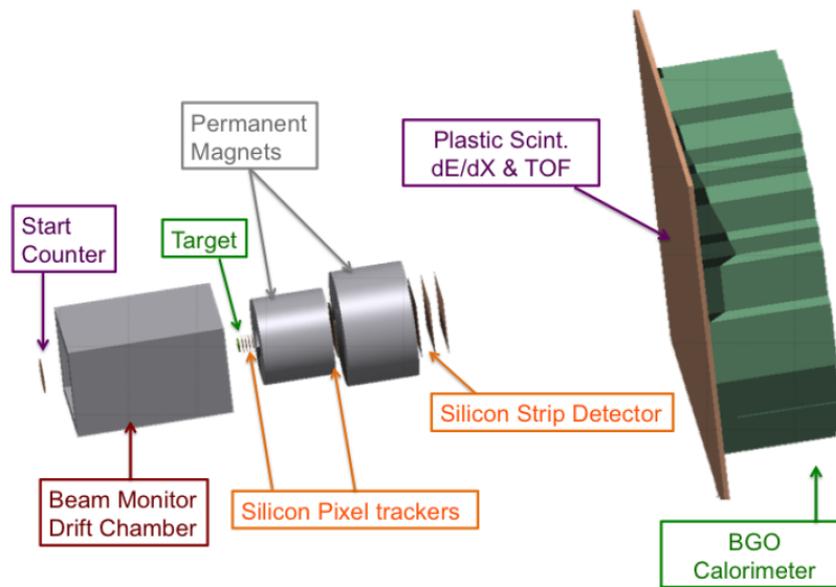


Figura 3.2: Schematizzazione del setup elettronico di FOOT per la rivelazione di frammenti pesanti.

- **Start Counter (SC):** questo dispositivo è composto da un disco scintillatore, spesso $250 \mu\text{m}$ e con un raggio di 26 mm. Quando viene attraversato dalle particelle cariche emette impulsi di luce, che vengono raccolti da 4 fasci di fibre ottiche e trasmessi ad un fotomoltiplicatore. Il suo spessore è tale da minimizzare la probabilità che le particelle interagiscano con la materia prima di incontrare il bersaglio.

Il ruolo dello SC, illustrato in figura 3.3, è dare il segnale di *trigger* all'intero esperimento, fornendo anche il tempo di riferimento per la misura del TOF dei frammenti.

- **Beam Monitor (BM):** è una camera a deriva composta da dodici strati di fili anodici, ognuno inserito tra due piani catodici. La camera contiene un gas, che al passaggio delle particelle cariche viene ionizzato, dando come prodotti ioni positivi ed elettroni. Gli ioni migreranno verso i piani catodici e gli elettroni verso il filo più vicino, producendo altri elettroni a valanga e generando un impulso elettrico nel filo, che potrà quindi essere usato come contatore.

Gli strati di fili sono orientati in maniera alternata sulle direzioni x ed y , in modo da ricostruire la direzione, il profilo e il punto di incidenza del fascio sul bersaglio. Ciascuno strato è leggermente sfalsato rispetto a quello adiacente,

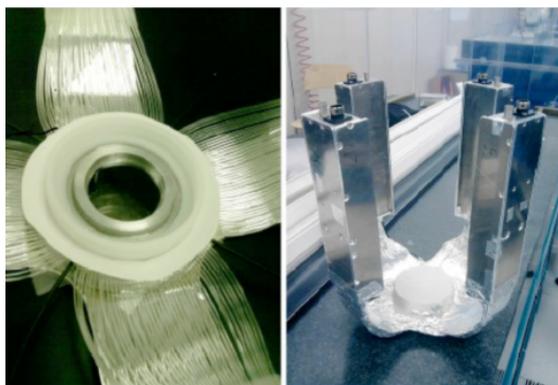


Figura 3.3: Disco scintillatore dello SC e fasci di fibre ottiche visti dall'esterno.

per ridurre le ambiguità nella ricostruzione della traiettoria del fascio. La risoluzione spaziale misurata per il BM è di circa $140 \mu\text{m}$.

Il sistema di tracciamento dell'esperimento FOOT è uno **spettrometro magnetico**, dispositivo composto da 2 magneti permanenti e 3 rivelatori che misurano la posizione dei frammenti, in modo da poter ricostruire la loro traiettoria.

Il funzionamento dello spettrometro si basa sul fatto che la forza di Lorentz generata dal magnete è in grado di curvare la traiettoria delle particelle cariche: conoscendo l'angolo di deflessione delle particelle è poi possibile ricavare il loro impulso.

Il campo magnetico dello spettrometro è in configurazione di Halbach, illustrata in figura 3.4: tale configurazione è ottenuta da due magneti cilindrici, che generano un campo uniforme nella cavità interna e nullo al loro esterno. Nel caso di FOOT il campo magnetico è generato sul piano xy , poichè il fascio si muove lungo z , e nella regione tra i due magneti ha un valore di circa 0.6 T .

I detector per la misura delle coordinate spaziali sono 3: uno è posto prima del campo magnetico (*Vertex tracker*), uno si trova nell'intercapedine fra i magneti (*Inner tracker*) e l'ultimo è collocato all'uscita dal campo magnetico (*Microstrip Detector*). Sono tutti rivelatori al silicio, quindi il loro funzionamento di base è lo stesso: quando le particelle cariche attraversano il semiconduttore generano coppie elettrone-lacuna. I due tipi di portatori carichi vengono quindi attratti dagli elettrodi del rivelatore, che generano così un segnale.

Ciò che differenzia i 3 tipi di rivelatori è quindi la loro struttura, descritta di seguito per ciascun detector:

- **Vertex Tracker (VTX)**: è composto da 4 strati di rivelatori M28 al silicio con spessore pari a $50 \mu\text{m}$. Ciascuno di essi è suddiviso in una matrice di 928×960 pixel di lato $20.7 \mu\text{m}$, per una dimensione totale di $20.22 \text{ mm} \times$

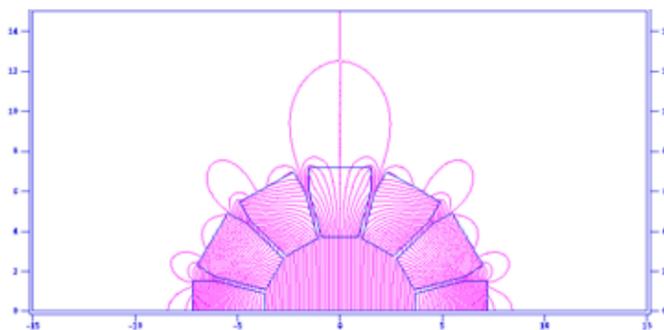


Figura 3.4: Campo magnetico generato dai magneti permanenti dell'esperimento FOOT.

22.71 mm. Gli strati non sono ad uguale distanza l'uno dall'altro, ma sono disposti a coppie, distanti 10 mm l'una dall'altra. I due *layer* che compongono ciascuna coppia sono separati di 2 mm.

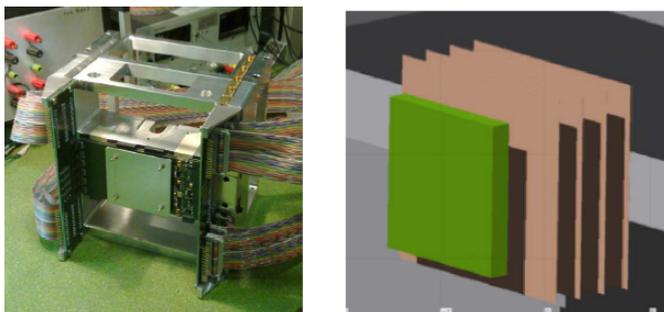


Figura 3.5: Fotografia e schematizzazione della sezione bersaglio-vertex tracker.

- **Inner Tracker (ITR):** il rivelatore si trova nello spazio fra i due magneti permanenti. Questa zona è affetta dalla presenza di un campo magnetico non nullo, ma questo non penalizza le *performance* del detector. Ciò che invece può avere dei leggeri effetti negativi sugli esiti delle misure è la struttura dell'inner tracker (schematizzata in figura 3.6), che comprende materiali aggiuntivi per tenere insieme i diversi pezzi. Il rivelatore è infatti composto da due piani, separati da 2 mm di una schiuma in silicio e carbonio a bassissima densità e sfalsati orizzontalmente fra loro di qualche centinaio di μm . Ciascun piano è costituito da due strutture, suddivise a loro volta in due moduli disposti uno di fronte all'altro. Ogni modulo ha come supporto una striscia di Kapton (una pellicola particolarmente stabile), a cui sono attaccati 4 sensori al silicio della stessa famiglia di quelli usati nel VTX, distanziati fra loro

di circa $30 \mu\text{m}$ e ciascuno con un'area di 4 cm^2 . Lo spessore complessivo di ciascun modulo è di circa $100 \mu\text{m}$.

Il tutto è montato su un supporto metallico che mantiene intatta la struttura globale del rivelatore, interamente progettata per ridurre al minimo la *dead area*, ovvero la zona in cui il segnale è particolarmente basso. Il ruolo dei due *layer* dell'ITR è quello di tracciare le particelle sia nella direzione del fascio che in quella trasversa.

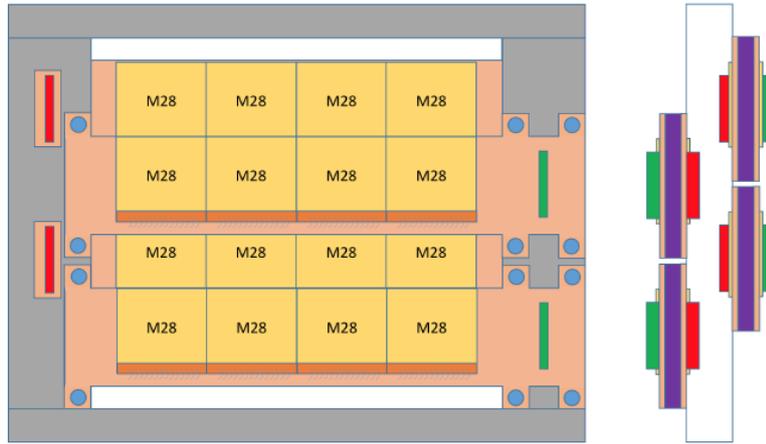


Figura 3.6: Schematizzazione della struttura dell'inner tracker.

- **Microstrip Detector (MSD):** è l'ultimo dispositivo che misura la posizione dei frammenti ed è posto subito dopo i magneti permanenti. A differenza del VTX e dell'ITR questo detector misura anche lo *stopping power* dei frammenti. La superficie che il rivelatore deve coprire è pari a $9 \times 9 \text{ cm}^2$ ed è composta da 3 piani *x-y*, ciascuno composto da due strati di silicio spessi $70 \mu\text{m}$ e tenuti insieme da una striscia di Kapton biadesivo, per uno spessore complessivo di $\sim 155 \mu\text{m}$. I piani sono montati a 2 mm di distanza l'uno dall'altro lungo la direzione del fascio e la loro struttura suddivisa in due strati assicura due misure indipendenti dello *stopping power* dei frammenti che attraversano il detector.

La sezione finale dell'apparato è dedicata alla misura del TOF, dello *stopping power* e dell'energia dei frammenti prodotti dal bersaglio: queste grandezze serviranno poi, in fase di ricostruzione, a determinare il momento, la velocità, la carica ed il numero di massa dei frammenti prodotti dal bersaglio. In quest'ultima parte sono presenti due tipi diversi di rivelatore, elencati e descritti di seguito:

- **Scintillatore plastico:** fornisce lo stop per la misura del TOF e lo *stopping power* del frammento. È composto da due strati ortogonali fra di loro, ciascuno costituito da 20 barre in polistirene lunghe 440 mm e larghe 20 mm, il cui prototipo è illustrato in figura 3.7. La scelta di queste dimensioni per la sezione trasversa permette di tenere sotto l'1% la probabilità che due frammenti interagiscano con la stessa barra. Lo spessore delle barre, invece, è stato scelto in maniera tale da minimizzare la probabilità di ri-frammentazione all'interno del detector. Ad entrambi gli estremi di ciascuna barra sono collegati dei fotomoltiplicatori al silicio, che permettono una migliore lettura del segnale generato dalle particelle.



Figura 3.7: Prototipo per una delle barre che compongono lo scintillatore.

- **Calorimetro:** è l'ultimo detector dell'apparato perché grazie all'elevato *stopping power* del materiale che lo costituisce riesce a misurare l'energia dei frammenti, arrestandone però il percorso al proprio interno. Quando la particelle entrano nei cristalli di germanato di bismuto (BGO) che compongono il calorimetro, infatti, interagiscono con essi attraverso l'interazione elettromagnetica e forte, perdendo completamente la loro energia. Il detector copre un'area circolare di raggio ~ 20 cm, che corrisponde a circa 350 cristalli di BGO di sezione trasversa 2×2 cm². Nella misura dell'energia è importante tenere conto del fatto che l'interazione tra i frammenti e il calorimetro produce neutroni secondari che escono dal detector senza essere rivelati: questo può portare a una notevole sottostima dell'energia, che però può essere ridotta aumentando lo spessore dei cristalli. In questo modo viene data ai neutroni la possibilità di ri-frammentare e il loro contributo energetico può essere recuperato.

3.2.3 Spettrometro a emulsione

Questo tipo di setup è stato ideato per la rivelazione di frammenti leggeri, con $Z \leq 2$. Ha in comune con il setup elettronico la presenza di *start counter* e *beam monitor*, ma tutti gli altri detector vengono sostituiti da una camera a emulsione (ECC), che ha un'accettanza angolare fino a 70° .

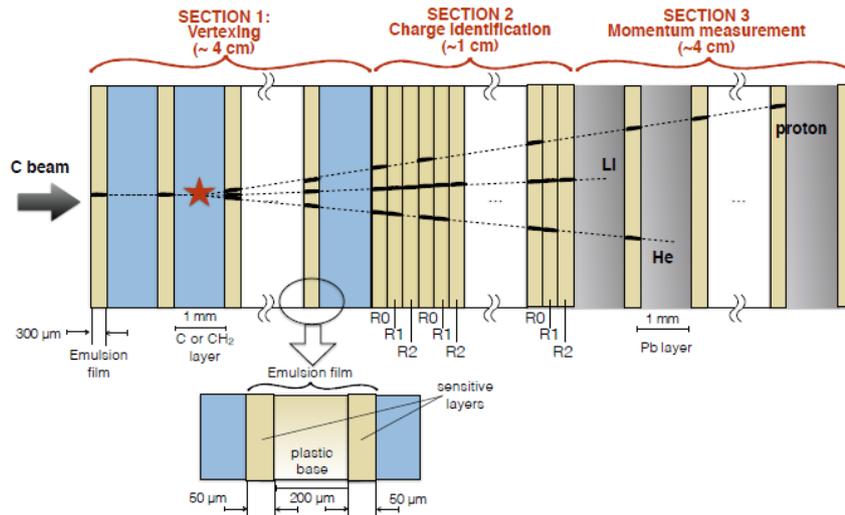


Figura 3.8: Schematizzazione della camera a emulsione utilizzata nel setup di FOOT per la rivelazione di frammenti leggeri.

La ECC, illustrata in figura 3.8, è divisa in 3 sezioni:

1. *Bersaglio e vertex*: la sezione è composta da lastre di C e CH_2 spesse circa 1 mm, che fungono da bersaglio, alternate a pellicole ad emulsione nucleare in bromuro di argento (AgBr) di spessore pari a $300 \mu\text{m}$. Quando i frammenti prodotti dal bersaglio attraversano le pellicole, reagiscono con l' AgBr producendo sottili grani di argento, che formano una traiettoria con densità proporzionale all'energia di ionizzazione del frammento. Questa sezione riesce quindi a tracciare tutti i frammenti prodotti.
2. *Identificazione della carica*: questa sezione ha uno spessore complessivo di 1 cm ed è composta da sole pellicole ad emulsione, con le quali è possibile ricavare il numero atomico, e quindi la carica, dei frammenti.
3. *Misura del momento*: quest'ultima sezione è composta da strati di emulsione alternati a lastre di piombo di circa 1 mm, per uno spessore complessivo di circa 4 cm. Al suo interno tutti i frammenti si arrestano e, attraverso la

misura del loro range, è possibile stimarne il momento. Il numero di strati che comporranno questa parte del detector sarà dettato dall'energia del fascio incidente.

3.2.4 Identificazione dei frammenti

Allo stato attuale, i sottorivelatori che compongono l'esperimento FOOT, descritti nelle sezioni **3.1** e **3.2**, sono in fase di costruzione e test su fascio. La stima delle performance di identificazione viene affidata alla simulazione attraverso FLUKA, un codice Monte Carlo che permette di simulare l'interazione nucleare fra particelle cariche e materia.

Per l'analisi dei frammenti inserita in questa tesi è stata simulata la collisione fra un fascio di ioni ^{16}O all'energia di 200 MeV/u ed un bersaglio di C_2H_4 : gli eventi generati sono $\sim 4 \cdot 10^7$, con una probabilità per la frammentazione pari a $\sim 1\%$. Il codice FLUKA, per motivi di tempo, simula solo le tracce delle particelle soggette alla frammentazione: di queste sono poi state selezionate solo quelle che hanno attraversato tutti i detector. In figura 3.9 sono riportati i grafici delle "hit" sul piano xy per il vertex, l'inner tracker, il microstrip detector e lo scintillatore.

Osservando le figure 3.9(b), 3.9(c), 3.9(d) si può notare come il fascio subisca uno shift lungo la direzione negativa delle x , poco visibile nell'ITR ma molto più pronunciato in MSD e SCN, dovuto alla presenza del campo magnetico diretto lungo y : questo shift è assente nella figura 3.9(a) perchè il vertex è posto prima dei due magneti. Per i frammenti generati è possibile misurare le grandezze cinematiche che li caratterizzano e utilizzarle per ricostruire la loro carica Z e il loro numero di massa A .

La **carica Z** è stata ricostruita utilizzando l'equazione di Bethe-Bloch per lo *stopping power* (vedi spiegazione delle quantità nella formula (1.1)):

$$-\frac{dE}{dx} = \frac{\rho \cdot Z}{A} \frac{4\pi N_A m_e c^2}{M_U} \left(\frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 m_e c^2} \right)^2 \frac{z^2}{\beta^2} \left[\ln \left(\frac{2m_e c^2 \beta^2}{I \cdot (1 - \beta^2)} \right) - \beta^2 \right] \quad (3.2)$$

Lo *stopping power* dE/dx dei frammenti viene infatti misurato dallo scintillatore, ed è riportato in figura 3.10, da cui si notano già i picchi che corrispondono alle diverse cariche.

Il valore di β dei frammenti, che corrisponde al rapporto fra la loro velocità e la velocità della luce, è ricavabile grazie alla misura del TOF, calcolato come differenza fra l'istante di tempo in cui il frammento attraversa lo scintillatore e quello in cui attraversa il vertex:

$$\beta = \frac{v}{c} = \frac{|\vec{d}|}{TOF \cdot c} \quad (3.3)$$

$$TOF = t_{scn} - t_{vtx} \quad (3.4)$$

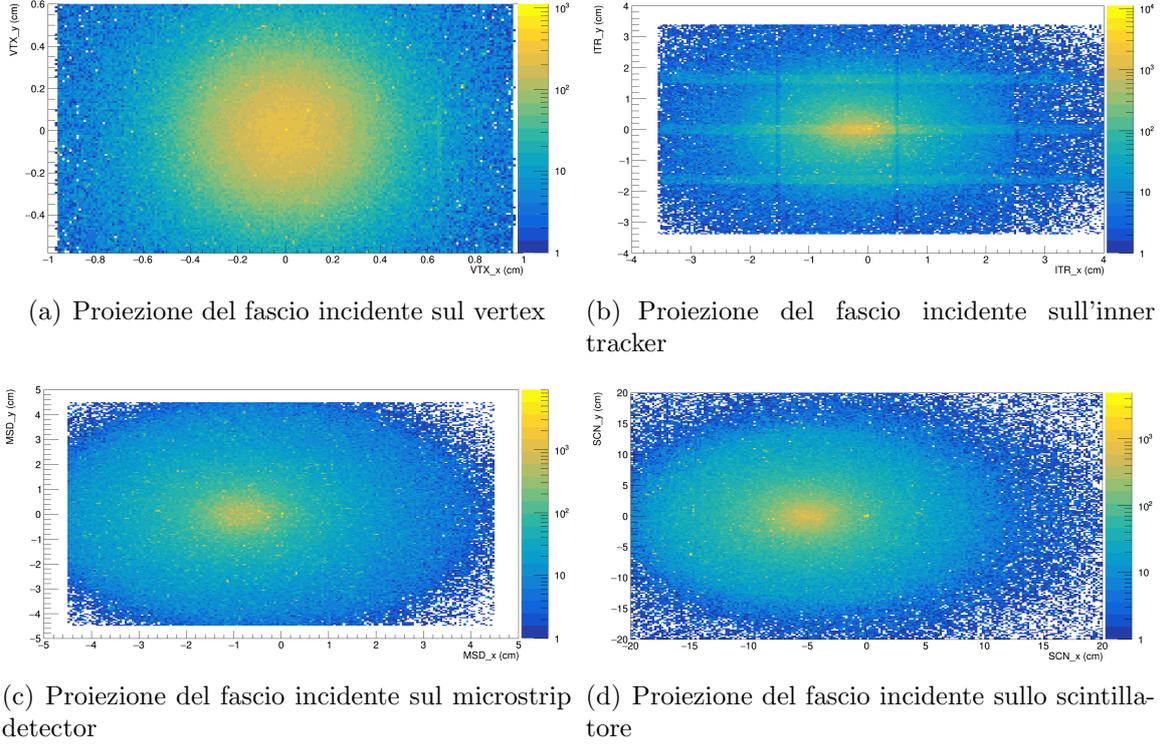


Figura 3.9: Particelle incidenti sui vari detector posti prima e dopo il campo magnetico.

dove \vec{d} è la lunghezza della traiettoria del frammento.

A questo punto, invertendo la formula 3.2, è possibile ricavare la distribuzione di carica dei frammenti generati, riportata in figura 3.11. La separazione delle cariche che si ottiene è netta, con una probabilità di sbagliarla ben sotto l'1%. I picchi non sono centrati esattamente al valore di carica ma mostrano lo stesso spostamento relativo, dovuto a frazioni di energia persa; questo tuttavia non presenta un problema, in quanto i depositi di energia saranno corretti per tale perdita.

Il **numero di massa A** è stato ricostruito in due modi diversi, grazie alla varietà di grandezze misurate dai detector:

$$A_1 = \frac{p}{U\beta\gamma} \quad (3.5)$$

$$A_2 = \frac{E_k}{U \cdot (\gamma - 1)} \quad (3.6)$$

Dove p indica il momento generato dei frammenti, E_k indica l'energia cinetica, ottenuta sommando lo *stopping power* misurato dallo scintillatore all'energia mi-

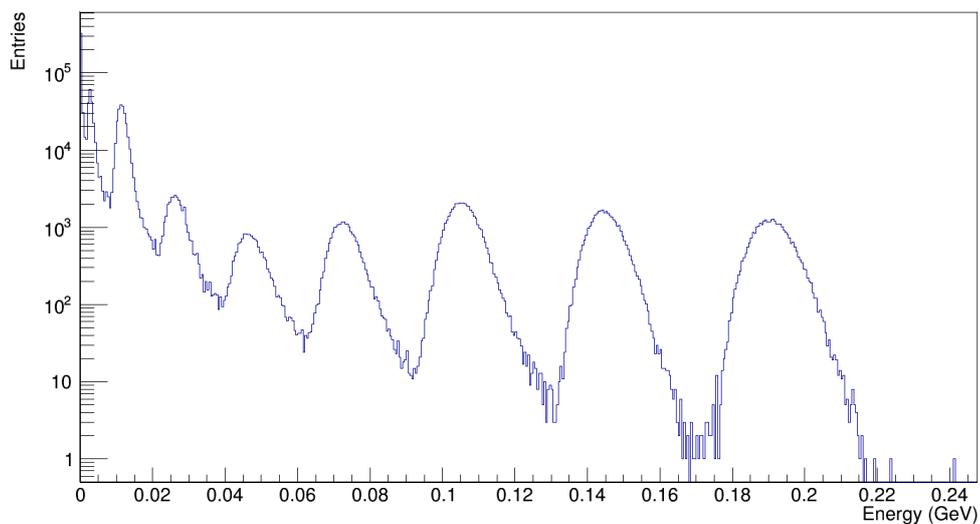


Figura 3.10: *Stopping power* misurato dallo scintillatore per tutti i frammenti prodotti.

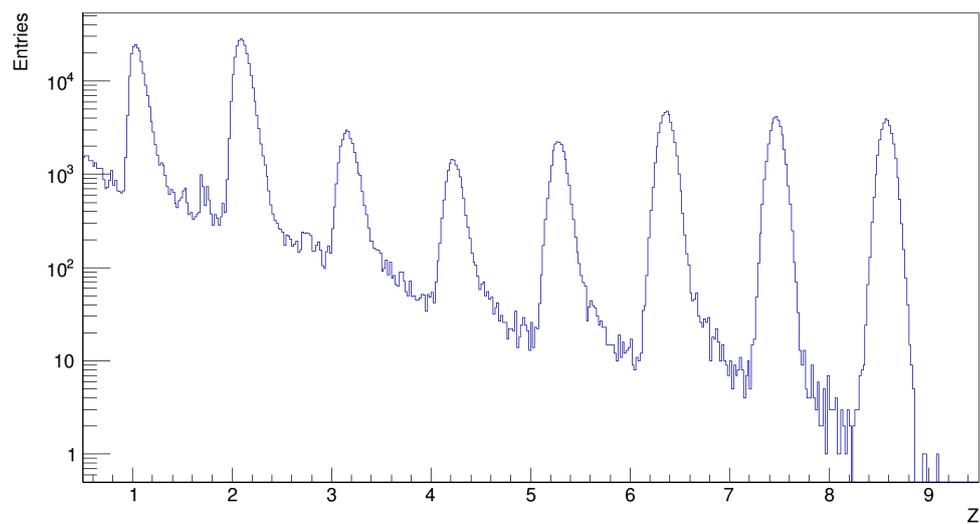


Figura 3.11: Distribuzione della carica Z dei frammenti generati.

surata dal calorimetro, U è l'unità di massa atomica (≈ 931.5 MeV) e β è ricavabile con la formula (3.3).

Prendendo in esame uno solo degli isotopi relativi al carbonio, in questo caso ^{12}C , con i due diversi metodi, riportati in figura 3.12, si nota che A_1 presenta un picco

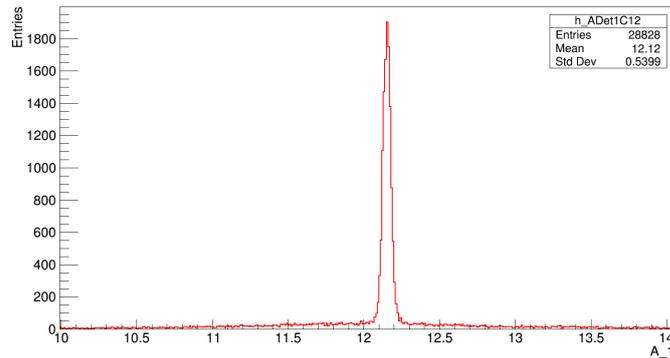
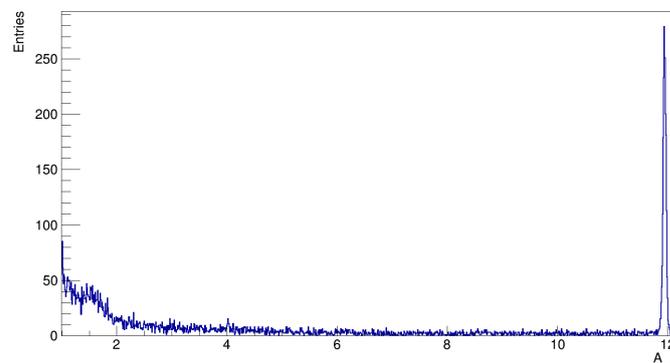
(a) A1 ricostruita per il ^{12}C (b) A2 ricostruita per il ^{12}C

Figura 3.12: Numero di massa ricostruito per il ^{12}C con i due metodi riportati nelle equazioni (3.5) e (3.6).

ben definito, mentre per A_2 si ha una coda a sinistra del picco: ciò è dovuto al fatto che per il calcolo di A_2 viene utilizzata l'energia cinetica misurata dal calorimetro. Quando i frammenti attraversano il calorimetro, infatti, producono anche neutroni, che escono dal detector senza essere rivelati e danno un contributo energetico nullo. Nel caso del ^{12}C questo contributo corrisponde a $\sim 20\%$.

Ciò è ben visibile dalla figura 3.13, dove viene illustrato il rapporto fra energia depositata ed energia cinetica generata: il grafico ha un picco a 1 come ci si aspetterebbe, ma presenta anche una coda dovuta proprio al contributo dei neutroni.

Il sistema di rivelatori ridondante di FOOT permette di misurare A dei frammenti anche con un terzo metodo:

$$A_3 = \frac{p^2 c^2 - E_k^2}{2 \cdot U \cdot c^2 E_k} \quad (3.7)$$

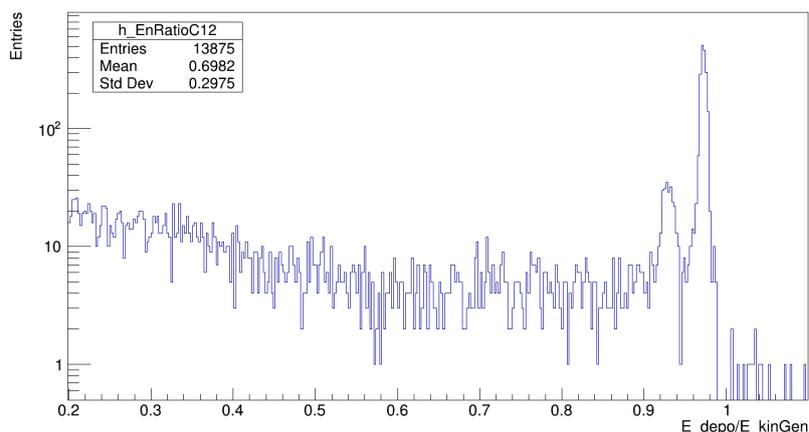


Figura 3.13: Rapporto fra energia depositata (calcolata come somma delle energie misurate dallo scintillatore e dal calorimetro) ed energia cinetica generata per il ^{12}C .

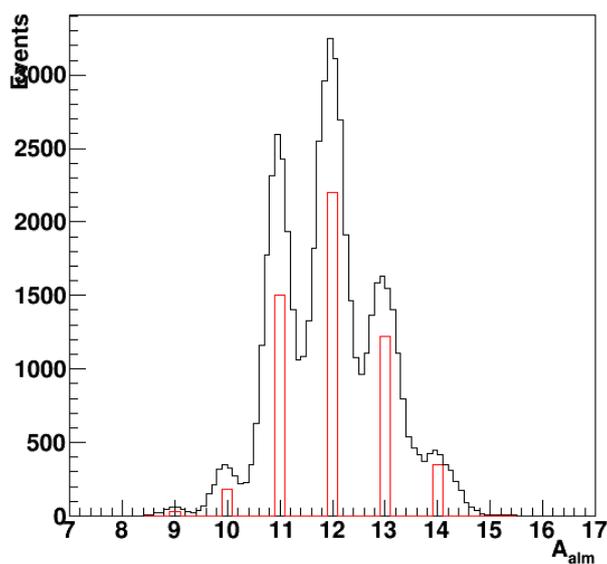


Figura 3.14: Distribuzione del numero di massa A degli isotopi del carbonio ricostruito attraverso l'ALM (in nero), confrontato con quello generato (in rosso).

Tutti e 3 i metodi vengono utilizzati per la stima della risoluzione di A tramite 2 metodi di fit: uno standard di χ^2 ed uno più complicato, detto "Augmented La-

grangian Method" (ALM). Il miglioramento in termini di precisione di risoluzione nella stima di A tramite la procedura di FIT è illustrato in figura 3.14, dove si mostra come l'ALM è capace di risolvere gli isotopi del carbonio.

Conclusioni

L'Efficacia Biologica Relativa (RBE) di una radiazione, definita come il rapporto tra la dose di raggi X e la dose di quella radiazione necessarie a provocare lo stesso danno biologico, è una grandezza fondamentale nella pianificazione dei trattamenti di adroterapia. Questo tipo di terapia utilizza protoni o ioni pesanti in sostituzione ai fotoni e viene considerata più vantaggiosa grazie alla distribuzione della dose: le particelle cariche, infatti, rilasciano la maggior parte della loro energia alla fine del loro percorso, in corrispondenza del *picco di Bragg*, irradiando molto meno i tessuti sani in confronto ai fotoni.

Ad oggi per l'RBE dei protoni viene utilizzato un valore costante pari a 1.1, ma è noto da dati sperimentali che questa grandezza dipende da tantissimi fattori: la dose, la profondità, il tipo di tessuto che viene irradiato, il livello di ossigeno nel tessuto, la fase del ciclo cellulare. Esistono numerosi modelli che permettono di parametrizzare l'RBE in funzione di queste grandezze: alcuni sono basati sul modello *Linear Quadratic* (LQ) per la curva di sopravvivenza delle cellule dopo l'irradiazione. Tale modello assume che la frazione di cellule che sopravvivono all'irradiazione sia un esponenziale, contiene un contributo proporzionale alla dose tramite un fattore α ed uno proporzionale al suo quadrato tramite un fattore β : ipotizzando diversi andamenti per α e β si ottengono i cosiddetti *LQ-based models*. Altri modelli, invece, usano una versione modificata della curva di sopravvivenza, o utilizzano un approccio diverso per la parametrizzazione dell'RBE, esaminando ad esempio i danni che le particelle infiggono al DNA o il modo in cui esse depositano l'energia all'interno del tessuto: questi sono i *Non LQ-Based models*.

Nessuno dei modelli presenti ora, tuttavia, considera tra le dipendenze a cui l'RBE è soggetto quella dalle reazioni nucleari, che avvengono quando le particelle cariche interagiscono con i nuclei del bersaglio. Tali reazioni producono frammenti che possono avere un effetto biologico non trascurabile sui tessuti sani che circondano la zona da irradiare: per questo è importante conoscere bene la sezione d'urto che regola il processo di frammentazione. Attualmente i dati sperimentali inerenti a questo processo sono molto scarsi, poichè i frammenti nucleari prodotti dalla frammentazione del bersaglio hanno un range molto piccolo (dell'ordine del μm) e quindi una probabilità molto bassa di essere rivelati al di fuori di esso.

Da qui è nata la proposta dell'esperimento FOOT, che si propone di misurare la sezione d'urto per la produzione dei frammenti nucleari leggeri e pesanti, in funzione dell'energia e dell'angolo di emissione del frammento, attraverso il metodo della cinematica inversa. Grazie alle misure di FOOT sarà possibile quantificare l'effetto delle reazioni nucleari e, di conseguenza, implementare un modello per l'RBE che tenga conto anche della frammentazione. Nel momento in cui la sezione d'urto per la frammentazione verrà stimata con un'incertezza del 5%, sarà possibile includerla anche nel *Treatment Planning System* per l'adroterapia. Ad oggi, le *performance* ottenute dall'analisi delle simulazioni Monte Carlo permettono di identificare i frammenti misurando Z ed A con le risoluzioni che l'esperimento si è imposto in fase di progettazione per il completo raggiungimento del proprio obiettivo sperimentale.

In questa tesi mi sono personalmente occupata di una ricerca bibliografica di tutti i modelli di parametrizzazione del RBE utilizzati in letteratura al fine di sottolineare analogie e differenze. Ho inoltre svolto l'analisi di dati simulati al fine di misurare le potenzialità dell'esperimento FOOT nello studio della frammentazione nucleare nell'ambito dell'adroterapia.

Bibliografia

- [1] R. Wilson. *Radiological use of fast protons*. Radiology 47(5), 1946.
- [2] K.A. Olive et al. (PDG), Chin. Phys. C38, 090001 (2014) (<http://pdg.lbl.gov>)
- [3] JD Bowman et al. *Abrasion and Ablation of heavy ions*. Lawrence Berkeley Laboratory, 1973.
- [4] K. Gunzert-Marx et al. *Secondary beam fragments produced by 200 MeV/u ^{12}C ions in water and their dose contributions in carbon ion radiotherapy*. New J. Phys. 10 075003, 2008.
- [5] R. Serber. *Nuclear reactions at high energies*. Phys. Rev. 72,1114 (1947)
- [6] E. Haettner et al. *Experimental study of nuclear fragmentation of 200 and 400 MeV/u ^{12}C ions in water for applications in particle therapy* Phys. Med. Biol. 58 8265, 2013.
- [7] H. Paganetti. *Proton Therapy Physics*. CRC Press, 2011.
- [8] E.J. Hall, A.J. Giaccia. *Radiobiology for the Radiologist*. Lippincott Williams and Wilkins, 1972.
- [9] T. Wenzl, J.J.Wilkens. *Theoretical analysis of the dose dependence of the oxygen enhancement ratio and its relevance for clinical applications*. Radiation Oncology 6:171, 2011.
- [10] T. Wenzl, J.J.Wilkens. *Modelling of the oxygen enhancement ratio for ion beam radiation therapy*. Phys. Med. Biol. 56 3251, 2011.
- [11] J.S. Loeffler, M. Durante. *Charged particle therapy—optimization, challenges and future directions*. Nature Reviews Clinical Oncology 10, 2013.
- [12] E.B. Podgorsak. *Radiation Oncology Physics: a handbook for teachers and students*. International Atomic Energy Agency, 2005.

- [13] M. E. Lomax et al. *Biological Consequences of Radiation-induced DNA Damage: Relevance to Radiotherapy*. *Clinical Oncology* 25 (578-585), 2013.
- [14] H. Paganetti et al. *RBE Values for proton beam therapy*. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys* 53(2), 2002.
- [15] L. E. Gerweck, S. V. Kozin. *Relative Biological Effectiveness of proton beams in clinical therapy*. *Radiotherapy and Oncology* 50(2), 1999.
- [16] J J Wilkens, U Oelfke. *A phenomenological model for the relative biological effectiveness in therapeutic proton beams* *Phys. Med. Biol.* 49 2811, 2004.
- [17] M. Wedenberg et al. *A model for the relative biological effectiveness of protons: The tissue specific parameter α/β of photons is a predictor for the sensitivity to LET changes*. *Acta Oncologica* 52(3), 2013.
- [18] H. Paganetti, P. Van Luijk. *Biological Considerations When Comparing Proton Therapy With Photon Therapy*. *Semin. Radiat. Oncol.* 23, 2013.
- [19] E. Giedzinski et al. *Efficient Production of Reactive Oxygen Species in Neural Precursor Cells after Exposure to 250 MeV Protons*. *Radiation Research* 164, 2005.
- [20] F. Tommasino, M. Durante. *Proton Radiobiology*. *Cancers* 7, 2015.
- [21] A. Carabe-Fernandez et al. *Range uncertainty in proton therapy due to variable biological effectiveness*. *Phys. Med. Biol.* 57 1159, 2012.
- [22] A. Carabe-Fernandez et al. *The incorporation of the concept of minimum RBE into the linear-quadratic model and the potential for improved radiobiological analysis of high-LET treatments*. *Int. J. Radiation Biology* 83(1), 2007.
- [23] T. Elsässer, M. Krämer, M. Scholz. *Accuracy of the local effect model for the prediction of biologic effects of carbon ion beams in vitro and in vivo*. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.* 71(3), 2008.
- [24] Y. Kase et al. *Microdosimetric Measurements and Estimation of Human Cell Survival for Heavy-Ion Beams*. *Radiation Research* 166, 2006.
- [25] Y. Kase et al. *Microdosimetric approach to NIRS-defined biological dose measurement for Carbon-ion treatment beam*. *J. Radiat. Res.* 52, 2011.
- [26] R.Katz. *Track structure theory in radiobiology and in radiation detection*. *Nuclear Track Detection*, 2(1), 1978.

- [27] MP Waligorski et al. *The principles of Katz's cellular track structure radiobiological model*. Radiation Protection Dosimetry 166(1-4), 2015.
- [28] L. Polster et al. *Extension of TOPAS for the simulation of proton radiation effects considering molecular and cellular endpoints*. Phys. Med. Biol. 60(13), 2015.
- [29] G. Giovannini et al. *Variable RBE in proton therapy: comparison of different model predictions and their influence on clinical-like scenarios*. Radiation Oncology 11(68), 2016.
- [30] H. Paganetti. *Nuclear interactions in proton therapy: dose and relative biological effect distributions originating from primary and secondary particles*. Phys. Med. Biol. 47, 2002.
- [31] F. A. Cucinotta et al. *Biological Effectiveness of High-Energy Protons: Target Fragmentation*. Radiation Research 127(2), 1991.
- [32] J. Dudouet et al. *Double differential fragmentation cross-section measurements of 95 MeV/u ^{12}C on thin targets for hadrontherapy*. Phys. Rev. C 88, 2013.
- [33] M. Toppi et al. *Measurement of fragmentation cross sections of ^{12}C ions on a thin gold target with the FIRST apparatus*. Phys. Rev. C 93, 2016.
- [34] S. Tavernier. *Experimental techniques in nuclear and particle physics*. Springer, 2010.
- [35] A. Das, T. Ferbel. *Introduction to nuclear and particle physics*. World Scientific, 2003.
- [36] G.R. Lynch and O.I Dahl. *Approximations to Multiple Coulomb Scattering*. Nucl. Instrum. Methods B58, 6 (1991).
- [37] C. Grassberger, H. Paganetti. *Elevated LET components in clinical proton beams*. Phys. Med. Biol. 56 6677, 2011.
- [38] M. Beyzadeoglu et al. *Basic Radiation Oncology*. Springer, 2010.
- [39] *Biological Effects of Ionizing Radiation at Molecular and Cellular Levels. Module VIII-a*. an IAEA and World Health Organization presentation.
- [40] JT Tang et al. *Comparison of radiobiological effective depths in 65-MeV modulated proton beams*. British Journal of Cancer 76(2), 1997.

- [41] H. Paganetti *Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. Variations as a function of biological endpoint, dose, and linear energy transfer.* Phys. Med. Biol. 59 R419, 2014.
- [42] T. Friedrich et al. *Sensitivity analysis of the relative biological effectiveness predicted by the local effect model.* Phys. Med. Biol. 58(19), 2013.