

ALMA MATER STUDIORUM · UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

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

Esperimento FOOT: calibrazione dello scintillatore con fasci di protoni e ioni carbonio

Relatore:
Chiar.mo Prof. Mauro Villa

Presentata da:
Caterina Faccioli

Correlatore:
Dott. Riccardo Ridolfi

Anno Accademico 2018/2019

Abstract

L'adroterapia è una tecnica di radioterapia esterna che si basa sull'irraggiamento della regione tumorale con un fascio di protoni o ioni pesanti. Il principale vantaggio di questo tipo di trattamento è quello di poter agire su organi o tessuti in profondità senza intaccare i tessuti sani attraversati dalla radiazione.

L'esperimento FOOT (*FragmentatiOn Of Target*) fornisce misure utili alla pianificazione di trattamenti adroterapici al fine di renderli maggiormente efficaci di quelli attuali. In particolare, l'esperimento studia i processi di frammentazione nucleare che avvengono nell'interazione fascio-bersaglio, occupandosi di effettuare misure di sezioni d'urto differenziali in funzione dell'angolo e dell'energia dei frammenti prodotti, con una risoluzione del 5%.

L'apparato sperimentale FOOT comprende diversi rivelatori, tra cui uno scintillatore organico di tipo plastico, formato da due strati composti da 20 barre ciascuno. Nel mese di marzo 2019, presso il CNAO di Pavia, sono stati acquisiti alcuni dati preliminari al fine di effettuare la calibrazione dello scintillatore plastico impiegato nell'esperimento. Per far ciò sono stati fatti collidere quattro fasci differenti (protoni a 60 MeV e ioni ^{12}C a 115 MeV/u, 260 MeV/u e 400 MeV/u) direttamente sul rivelatore, il quale era montato su un supporto mobile programmato per effettuare un movimento "a croce". Grazie alle misure effettuate è stato possibile portare avanti, in questo progetto di tesi, sia una calibrazione delle barre scintillanti sia una determinazione della lunghezza di attenuazione del segnale all'interno dello scintillatore stesso.

Per quanto riguarda la calibrazione è stato possibile realizzare una curva per ogni barra, utilizzando la legge di Birks relativa alla risposta degli scintillatori organici e verificando la compatibilità dei parametri A e k_B , ottenuti dal *fit*, tra le diverse barre.

Infine è stata ricavata la lunghezza di attenuazione del segnale ricevuto alle estremità destra e sinistra delle due barre maggiormente colpite dal fascio. I valori ottenuti risultano tra loro compatibili entro le incertezze sperimentali.

Indice

Introduzione	1
1 Principi fisici e biologici alla base dell'adroterapia	3
1.1 Oncologia, radiobiologia e dosimetria	3
1.1.1 Terapie oncologiche esistenti	4
1.1.2 Curare tumori con radiazioni	5
1.1.3 Dose assorbita, dose equivalente, dose efficace	8
1.1.4 LET, RBE, OER	10
1.1.5 Sopravvivenza cellulare	13
1.2 Interazione della radiazione con la materia	15
1.2.1 Interazione di fotoni con la materia	15
1.2.2 Interazione di particelle cariche con la materia	18
1.3 Adroterapia	27
1.3.1 Adroterapia e radioterapia a confronto	28
1.3.2 Centri adroterapici in Italia	30
2 L'esperimento FOOT	33
2.1 Motivazioni e scopo dell'esperimento	33
2.2 Cinematica inversa	35
2.3 Apparato sperimentale	36
2.3.1 <i>Setup</i> elettronico	36
2.3.2 <i>Setup</i> a emulsione	43
3 Calibrazione dello scintillatore	45
3.1 Presa dati e <i>setup</i> sperimentale	45
3.2 Scintillatori organici	47
3.3 Calibrazione attraverso la legge di Birks	49
3.4 Studio dell'attenuazione del segnale	54
Conclusione	59
Bibliografia	61

Introduzione

La ricerca contro il cancro è in piena evoluzione. Negli ultimi decenni infatti, grazie ai diversi studi in ambito scientifico e all'innovazione in ambito terapeutico, sempre più spesso il percorso della malattia può essere gestito con successo. Ad oggi, le terapie oncologiche più affermate possono essere distinte in quattro macro-categorie: trattamenti chirurgici, chemioterapici, radioterapici e terapie ormonali. I diversi approcci terapeutici sono spesso utilizzati in combinazione, al fine di aumentare l'efficacia complessiva del trattamento e migliorare la qualità di vita del paziente.

Il trattamento di maggior interesse sotto l'aspetto fisico è quello radioterapico. La radioterapia è la tecnica fisico-medica che prevede l'utilizzo di radiazioni ionizzanti direttamente sul volume tumorale. Irraggiando la regione neoplastica, infatti, si può interagire con il patrimonio genetico cellulare, alterando il ciclo vitale e la proliferazione incontrollata delle cellule maligne. In particolare, la forma di radioterapia attualmente più diffusa è la cosiddetta radioterapia "convenzionale", la quale impiega fasci di fotoni. Sebbene questa tecnica sia ad oggi indispensabile per la lotta contro il cancro, vi sono alcuni casi in cui essa risulta poco efficace. Nel caso di tumori profondi, radioresistenti o localizzati in prossimità di organi a rischio, infatti, l'adroterapia si è mostrata molto più incisiva rispetto alla radioterapia convenzionale.

L'adroterapia è una forma particolare di radioterapia, basata sull'utilizzo di particelle cariche quali protoni o ioni. La peculiarità di tale tipologia di trattamento risiede nell'andamento caratteristico del rilascio di energia da parte del fascio nella materia. Infatti sia i protoni che gli ioni pesanti che attraversano un mezzo rilasciano pochissime dosi nel canale d'ingresso, per poi andare incontro ad un picco del rilascio di energia (*picco di Bragg*) ad una certa profondità nel tessuto. L'adroterapia sfrutta questo andamento per localizzare il picco di dose in corrispondenza del volume tumorale, regolando l'energia del fascio incidente. In questo modo è possibile preservare i tessuti sani attigui alla regione neoplastica. In questa precisione risiede il grande vantaggio dell'adroterapia rispetto alla radioterapia convenzionale, la quale presenta invece un rilascio di dose più uniforme, aumentando il rischio di

danneggiamento di tessuti sani.

Se da un lato i principi fisici alla base dei trattamenti adroterapici sono ben noti a livello di interazioni elettromagnetiche, responsabili del picco di Bragg, dall'altro gli effetti collaterali dovuti ai processi di frammentazione nucleare che hanno luogo nell'interazione tra fascio e bersaglio non sono ancora stati studiati con precisione. L'esperimento FOOT (*FragmentatiOn Of Target*) nasce con l'obiettivo di colmare queste lacune sperimentali, ricercando dati più precisi circa i frammenti prodotti a seguito dell'interazione nucleare, in modo da poter includere il contributo di questo effetto nei piani di trattamento adroterapici. In particolare FOOT studia i processi di frammentazione nucleare che avvengono nell'interazione fascio-bersaglio, occupandosi di effettuare misure di sezioni d'urto differenziali in funzione dell'angolo e dell'energia dei frammenti prodotti con una risoluzione del 5%.

La tesi è strutturata in tre capitoli. Nel Capitolo 1 vengono fornite alcune nozioni biologiche e fisiche preliminari, necessarie per lo studio delle terapie oncologiche che sfruttano radiazioni ionizzanti. Viene inoltre confrontata l'adroterapia con la radioterapia convenzionale, illustrando anche i centri che si occupano dei trattamenti adroterapici in Italia. Il Capitolo 2 è incentrato sull'esperimento FOOT, descrivendone le motivazioni e lo scopo, oltre che l'apparato sperimentale e le sue possibili configurazioni. Infine il Capitolo 3 è dedicato all'analisi dei dati acquisiti al CNAO di Pavia, al fine di effettuare una calibrazione dello scintillatore e ad una valutazione della lunghezza di attenuazione del segnale all'interno dello stesso.

Capitolo 1

Principi fisici e biologici alla base dell'adroterapia

L'adroterapia è una particolare forma di radioterapia, la categoria di terapie oncologiche che sfruttano radiazioni ionizzanti per la cura dei tumori. Per descrivere e studiare nel dettaglio questo tipo di trattamenti è necessario introdurre alcuni concetti biologici e fisici che caratterizzano l'interazione della radiazione con i tessuti organici. Nella prima sezione (1.1) verranno riportati i principali aspetti biologici delle terapie oncologiche che prevedono l'uso di radiazioni ionizzanti. Nella sezione 1.2 invece verranno descritti i principali meccanismi fisici di interazione delle radiazioni ionizzanti con la materia, soffermandosi su quelli maggiormente coinvolti nel *range* energetico utilizzato in radioterapia convenzionale e adroterapia. Infine nell'ultima parte del capitolo (sezione 1.3) verranno illustrate le caratteristiche principali dell'adroterapia ed i vantaggi che questa presenta rispetto alla radioterapia convenzionale.

1.1 Oncologia, radiobiologia e dosimetria

L'*oncologia* (dal greco *ónkos*, «rigonfiamento» e *lógos*, «studio») è la branca specialistica della medicina che concerne lo studio e il trattamento dei tumori, mentre per *radiobiologia* si intende il ramo delle scienze biologiche che studia gli effetti delle radiazioni sugli organismi viventi o su substrati biologici. La *dosimetria* invece è definita come quella branca della fisica che si occupa del calcolo e della misura della dose assorbita dalla materia quando sottoposta sia alle radiazioni ionizzanti sia alle radiazioni non ionizzanti. In questa sezione verranno brevemente prese in analisi le nozioni fondamentali di queste tre discipline, allo scopo di fornire un'introduzione completa alla tecnica adroterapica.

1.1.1 Terapie oncologiche esistenti

I termini tumore (dal latino *tumor*, "rigonfiamento") e neoplasia (dal greco *nèos*, "nuovo" e *plásis*, "formazione") indicano «una massa di tessuto che cresce in eccesso ed in modo sordinato rispetto ai tessuti normali, e che persiste in questo stato dopo la cessazione degli stimoli che hanno indotto il processo» [1]. Questo comportamento anomalo dei tessuti è determinato da alterazioni del patrimonio genetico cellulare, dovute a diverse cause quali fattori ambientali o fattori ereditari. In ogni caso una neoplasia è riconducibile all'accumulo di mutazioni del DNA, in particolare quando queste riguardano il sistema di controllo della riproduzione e della crescita cellulare. Esistono almeno 200 forme di tumore, categorizzate in base all'organo o al tessuto colpito, ed ogni tumore anche dello stesso tipo si comporta in maniera diversa in ciascun malato [2]. Per questo motivo esistono, per tumori e pazienti diversi, diversi tipi di terapie, che possono anche essere combinate per avere risultati più efficaci. Ad oggi le terapie oncologiche più affermate sono la chirurgia, la chemioterapia, l'immunoterapia e la radioterapia.

La chirurgia risulta maggiormente efficace in caso di neoplasie benigne o tumori confinati e consiste nella asportazione parziale o totale della massa tumorale. Spesso il trattamento chirurgico è accompagnato dalla chemioterapia, per ridurre il volume tumorale prima dell'operazione o per rimuovere eventuali cellule neoplastiche rimaste e tenerne sotto controllo la proliferazione dopo l'operazione .

La chemioterapia consiste nella somministrazione di farmaci che hanno come bersaglio le cellule neoplastiche con l'obiettivo di impedirne la riproduzione, interferendo in modo chimico con il loro ciclo cellulare. Il principale effetto collaterale di questa diffusa terapia è dovuto al fatto che spesso i farmaci chemioterapici non sono specifici, ovvero non sono in grado di distinguere le cellule cancerose da quelle sane.

Con il termine immunoterapia invece si intende un trattamento che punta a istruire o riattivare le cellule del sistema immunitario a riconoscere le cellule tumorali e ad eliminarle. Il sistema immunitario del paziente viene istruito a riconoscere gli antigeni tumorali, diversi da quelli sani a causa delle mutazioni che hanno portato allo sviluppo del tumore, e ad aggredire le cellule che li espongono. Questa terapia secondo alcuni studi sembra essere efficace specialmente nel trattamento di tumori associati ad un gran numero di mutazioni del DNA, secondo l'ipotesi che quanto più un tumore sia geneticamente diverso da un tessuto normale, tanto maggiore sarà la probabilità che il sistema immunitario lo riconosca e lo elimini. Tuttavia applicare questo approccio nella pratica clinica risulta ancora complicato, ed inoltre va sottolineato che le tecniche immunoterapiche comportano diversi effetti collaterali

che possono includere insufficienza renale o problemi polmonari.[4]

Un'altra terapia oncologica ampiamente utilizzata è la radioterapia. In radioterapia vengono utilizzate radiazioni ionizzanti, in particolare fotoni di 5-10 MeV di energia, con lo scopo di provocare nelle cellule neoplastiche danni genetici che influiscano sul meccanismo di riproduzione cellulare, impedendo così la proliferazione indefinita del tumore. Grazie a questo tipo di terapia è possibile agire in modo efficace su una vasta gamma di tumori, in modo particolare su quelli confinati, poiché si tratta di un'azione fisica localizzata. Spesso la radioterapia è combinata con la chirurgia, la chemioterapia ed l'immunoterapia per ottenere risultati migliori. Essendo una tecnica che coinvolge radiazioni ionizzanti, questa terapia presenta indubbiamente alcuni effetti collaterali dovuti al trattamento radiante, soprattutto nel caso di organi a rischio vicini alla posizione tumorale da irraggiare. Proprio per limitare questo effetto indesiderato sono state sviluppate diverse tipologie ed anche forme più avanzate di radioterapia, che condividono con essa il medesimo principio di base. In questa categoria si colloca l'adroterapia, la terapia oncologica che si serve di particelle cariche (adroni) per irraggiare la regione tumorale. Come verrà spiegato in dettaglio in questo capitolo, l'adroterapia risulta essere una tecnica più potente ed efficace della radioterapia tradizionale.

1.1.2 Curare tumori con radiazioni

Per curare un tumore non è necessario uccidere ogni singola cellula maligna, è sufficiente impedirne la riproduzione, o almeno impedirne la riproduzione incontrollata. Dato che il meccanismo di riproduzione cellulare è regolato in ogni suo aspetto dal DNA presente nel nucleo cellulare, l'obiettivo delle terapie oncologiche ionizzanti è quello di danneggiare l'assetto genetico della cellula neoplastica.

Il DNA (acido desossiribonucleico) è un lungo polimero formato da monomeri detti nucleotidi. Come illustrato in Figura 1.1 esso assume la classica struttura a doppia elica che verrà poi "impacchettata" a formare i cromosomi, le unità strutturali e funzionali del DNA nel nucleo della cellula. Le informazioni genetiche cellulari sono date dalle particolari sequenze con cui si ripetono le basi azotate nella doppia elica. Infatti, attraverso i processi di trascrizione e di traduzione del DNA, il codice genetico viene interpretato per sintetizzare tutte le diverse proteine necessarie all'organismo, tra cui anche quelle che controllano e regolano il ciclo vitale della cellula. L'obiettivo delle terapie oncologiche che utilizzano radiazioni è quello di apportare danni al DNA delle cellule tumorali, in modo da causarne la morte oppure alterarne il ciclo vitale ed impedirne la proliferazione incontrollata. Questo processo può avvenire attraverso un meccanismo indiretto o diretto.

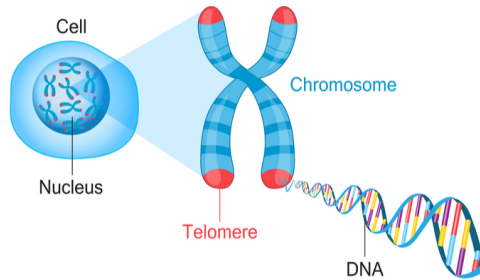
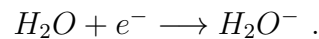


Figura 1.1: Struttura del DNA e avvolgimento del doppio filamento fino al livello del cromosoma, l'unità strutturale con cui il DNA è immagazzinato nel nucleo.

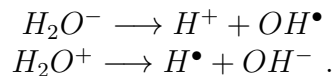
Il meccanismo indiretto è quello che si verifica quando la radiazione colpisce le molecole d'acqua presenti nell'organismo. Questa interazione è anche la più probabile, dato che la radiazione produce ionizzazioni e eccitazioni *random* nel tessuto biologico, e che circa l'80% del nostro corpo è fatto di acqua. L'effetto è una reazione chimica detta radiolisi, ovvero una ionizzazione della molecola H_2O che produce un elettrone libero ed una molecola d'acqua carica positivamente:



L'elettrone liberato possiede un'elevata energia cinetica che dissiperà in un certo intervallo di tempo, sino a che non sarà catturato da un'altra molecola d'acqua con conseguente formazione dello ione H_2O^- :



Nè H_2O^- nè H_2O^+ sono stabili, quindi ciascuno si dissocerà in uno ione ed un radicale libero (rappresentati con un punto):



I radicali liberi sono atomi o molecole che possiedono un elettrone spaiato nell'orbitale più esterno. Si tratta in genere di agenti molto reattivi, poiché tendono ad accoppiare il proprio elettrone spaiato con un altro proveniente da un altro radicale libero, o ad eliminarlo attraverso reazioni chimiche con altre molecole. Per questo motivo essi possono interagire con il DNA apportando danni alla cellula, e persino condurre alla morte cellulare. I prodotti finali della radiolisi sono dunque uno ione idrogeno H^+ , uno ione idrossido OH^- , un radicale libero ossidrilico OH^\bullet ed un radicale libero idrogeno H^\bullet . Le reazioni possibili a questo punto sono molteplici. I radicali liberi possono reagire tra di loro:

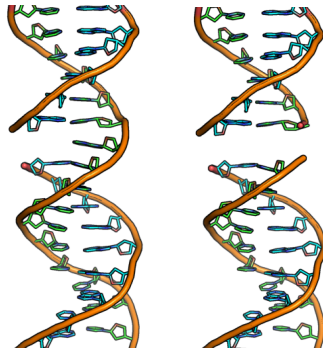
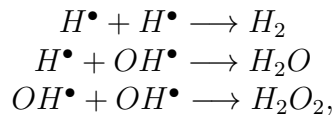
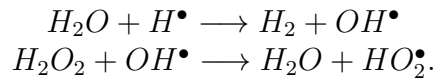


Figura 1.2: Rappresentazione di un *Single Strand Break* (SSB), a sinistra e di un *Double Strand Break* (DSB), a destra.



oppure con altre molecole:



Nel primo caso si nota come possano essere prodotte sostanze innocue come H_2 e H_2O e sostanze dannose per l'organismo come il perossido di idrogeno H_2O_2 che essendo molto reattivo può reagire con molecole biologiche e produrre danni nella cellula. Nel secondo gruppo di reazioni si può notare che i radicali liberi possono reagire con l'acqua, dando origine ad un altro radicale libero ossidrile, ma anche con uno dei propri prodotti di reazione (il perossido di idrogeno), dando origine ad un nuovo radicale libero HO_2^\bullet (idroperossido), anch'esso molto reattivo e quindi pericoloso.

Quanto finora trattato riguardava il meccanismo indiretto attraverso cui le radiazioni possono apportare danni al codice genetico di chi le subisce. Il meccanismo diretto invece è quello che si verifica quando la radiazione colpisce proprio il nucleo della cellula. Si avrà quindi un'interazione diretta della radiazione con la doppia elica di DNA, con possibili danni strutturali, quali la rottura di un filamento, ovvero *Single Strand Break* o di entrambi, cioè *Double Strand Break* (si veda la Figura 1.2).

L'obiettivo delle terapie oncologiche ionizzanti è creare danni permanenti al patrimonio genetico delle cellule neoplastiche, tuttavia non va dimenticato che in generale i danni a livello del DNA rappresentano qualcosa di negativo per l'organismo, perché se subiti da cellule sane possono alterare meccanismi essenziali alla sopravvivenza e funzionalità dell'organismo stesso. Per questa

ragione il corpo umano possiede meccanismi di riparazione del DNA, processi fondamentali che puntano a ripristinare le informazioni genetiche perdute, a seconda del tipo di danno inflitto.

Se il danno subito è di tipo SSB (cioè su un singolo filamento della doppia elica) il meccanismo di riparazione messo in atto dall'organismo è piuttosto semplice: il tratto di codice mancante da un lato viene ricostruito attraverso l'informazione complementare presente in quello opposto. Invece se il danno è di tipo DBS la riparazione è più complessa e può non avere successo. In tal caso si avranno mutazioni genetiche le cui conseguenze possono essere la morte programmata della cellula (apoptosi), la cessazione della sua riproduzione, o anche la formazione di un nuovo tumore. Ovviamente l'obiettivo delle terapie oncologiche che utilizzano radiazioni sarà quello di impedire la riproduzione delle cellule tumorali o di provocarne l'apoptosi, ma non quello di indurre la formazione di una nuova neoplasia. Fortunatamente, regolando la dose (vedi Paragrafo 1.1.3) di radiazione con cui trattare il tumore, è possibile massimizzare la probabilità di controllare il tumore TCP (*Tumor Control Probability*) e minimizzare la probabilità di avere complicazioni nel tessuto sano NCTP (*Normal Tissue Complication Probability*).

1.1.3 Dose assorbita, dose equivalente, dose efficace

In dosimetria, per quantificare l'effetto biologico delle radiazioni direttamente ed indirettamente ionizzanti, sono state definite le grandezze dosimetriche *dose assorbita*, *dose equivalente* e *dose efficace*.

Dose assorbita

La dose assorbita D è definita come l'energia rilasciata dal fascio di radiazioni nell'unità di massa del tessuto irradiato:

$$D = \frac{dE}{dm} \quad (1.1)$$

Nel Sistema Internazionale l'unità di misura è il Gray (Gy), con $1\text{Gy}=1\text{J/kg}$.

Dose equivalente

La dose assorbita non tiene conto degli effetti biologici indotti da radiazioni di qualità differenti. Per questa ragione è stata introdotta un'altra grandezza, la dose equivalente $H_{T,R}$, definita come:

$$H_{T,R} = \sum_R \omega_R \cdot D_{T,R}, \quad (1.2)$$

Tabella 1.1: Valori assunti dal coefficiente di ponderazione (*radiation weighting factor*) ω_R a seconda del tipo di radiazione.[5]

Tipo di radiazione	Fattore ω_R
Fotoni	1
Elettroni e muoni	1
Protoni e pioni carichi	2
Particelle alfa	20
Frammenti di fissione	20
Nuclei pesanti	20
Neutroni	Funzione continua dell'energia

dove la sommatoria è fatta su tutti i tipi di radiazione R e ω_R rappresenta un fattore di ponderazione che tiene conto del tipo di radiazione R , mentre $D_{T,R}$ indica la dose assorbita dall'organo o tessuto T a causa della radiazione R . Nella tabella 1.1 sono riportati i valori del coefficiente di ponderazione per vari tipi di radiazione. L'unità di misura della dose equivalente è il Sievert (Sv), unità di misura che ha le stesse dimensioni di un Gy ma che indica che si sta tenendo conto del tipo di radiazione incidente.

Dose efficace

La dose equivalente quindi sarà proporzionale all'effetto biologico che ci si può aspettare dalla dose assorbita di radiazione, ma non tiene conto della diversa radiosensibilità dei vari organi/tessuti. Diverse parti del corpo umano infatti avranno differenti risposte ad una stessa dose di radiazione, per cui la International Commission on Radiological Protection (ICRP) ha definito anche una terza grandezza, la dose efficace E :

$$E = \sum_T \omega_T \cdot H_T. \quad (1.3)$$

La dose efficace E non è altro che la sommatoria, su tutte le parti del corpo irradiate, del prodotto della dose equivalente H_T nell'organo/tessuto T e dell'appropriato fattore di ponderazione ω_T (associato all'organo/tessuto T). In Tabella 1.2 sono riportati alcuni valori del coefficiente ω_T per diversi tessuti. Come per la dose equivalente, anche per la dose efficace l'unità di misura utilizzata è il Sievert (Sv).

Tabella 1.2: Valori assunti dal coefficiente di ponderazione (*tissue weighting factor*) ω_T a seconda del tipo di tessuto. [5]

Tessuto	Fattore ω_T
Midollo osseo (rosso), colon, polmone stomaco, seno, tessuti rimanenti*.	0.12
Gonadi	0.08
Vescica, esofago, fegato, tiroide	0.04
Superficie ossea, cervello, ghiandole salivari, pelle	0.01

*I tessuti rimanenti comprendono: ghiandole surrenali, regione extratoracica, cistifellea, cuore, reni, linfonodi, muscolo, mucosa orale, pancreas, prostata, intestino tenue, milza, timo, utero e cervice.

1.1.4 LET, RBE, OER

Le quantità dosimetriche di cui si è appena parlato non sono sufficienti a descrivere in maniera completa gli effetti biologici della radiazione, per questo motivo sono state definite altre tre grandezze: LET, RBE e OER.

Linear Energy Transfer

Il LET (*Linear Energy Transfer*) è l'energia media che una certa radiazione ionizzante rilascia nel mezzo attraversato per unità di lunghezza. Si tratta di una grandezza che descrive l'azione della particella ionizzante nella materia, tenendo conto sia della natura della radiazione, sia del tipo di materiale attraversato. Generalmente si misura in $keV/\mu m$.

Il LET tiene in considerazione solo l'energia trasferita "vicino" alla traccia della particella primaria, escludendo quindi gli elettroni secondari (detti *raggi- δ*) prodotti durante il processo di ionizzazione primario. Infatti, se l'energia è sufficientemente elevata, questi elettroni secondari possono avere a loro volta un effetto ionizzante. In particolare nel LET si trascura ogni interazione prodotta dai raggi- δ con energia maggiore di un certo valore Δ , cioè ogni trasferimento di energia oltre una certa distanza dalla traccia primaria (si parla quindi di *restricted linear energy transfer*).

L'espressione generale del LET sarà quindi:

$$L_{\Delta} = \frac{dE_{\Delta}}{dx} \quad (1.4)$$

dove L_{Δ} è il restricted linear energy transfer e $\frac{dE_{\Delta}}{dx}$ l'energia depositata per unità di lunghezza *meno* l'energia cinetica degli elettroni secondari con $E > \Delta$.

Si può osservare che nel caso limite in cui Δ tende all'infinito non si escluderà nessun trasferimento di energia (in questo caso si parla di *unrestricted linear energy transfer*, equivalente allo *stopping power*, definito nel paragrafo 1.2.2).

In generale esistono due tipi di radiazioni: ad alto LET e a basso LET. Le prime sono radiazioni ionizzanti che depositano grandi quantità di energia in piccole distanze (come particelle alfa, protoni, ioni carbonio), ed hanno quindi un elevato tasso di ionizzazione. Questa tipologia di radiazioni è caratterizzata da un'attenuazione più rapida nella materia, ma dato che la concentrazione di energia depositata è alta, la probabilità di creare danni biologici a livello microscopico sarà elevata. Le radiazioni a basso LET, invece, impiegano più tempo a dissipare la propria energia cinetica lungo il percorso attraversato (come raggi X, raggi gamma, elettroni). Infatti in questo tipo di radiazione gli eventi di ionizzazione sono poco frequenti, e in generale il potere di penetrazione sarà maggiore.

Alla luce delle considerazioni fatte finora, se l'obiettivo delle terapie oncologiche che sfruttano le radiazioni è creare danni genetici di tipo DSB in regioni confinate di un tessuto, le radiazioni più indicate saranno quelle ad alto LET.

Relative Biological Effectiveness

L'RBE (*Relative Biological Effectiveness*) è il rapporto tra la dose di una radiazione di riferimento D_X (tipicamente raggi X o raggi γ) e la dose di una radiazione in esame D_R necessarie per ottenere uno stesso effetto biologico.

$$RBE = \left(\frac{D_X}{D_R} \right)_{\text{Same effect}} \quad (1.5)$$

Questa grandezza è molto utile per confrontare diverse tipologie di radiazioni e stabilire quale sia la più efficace per raggiungere un certo effetto su un tessuto. Infatti, se si conosce la dose necessaria di una radiazione di riferimento per ottenere un certo danno biologico (ad esempio la morte di una data percentuale di cellule), l'RBE fornisce l'informazione sulla dose che servirà per ottenere lo stesso effetto con una radiazione in esame. Questo valore permette dunque di capire quale radiazione sia più efficace per il risultato che si ricerca.

Non è facile stabilire univocamente il valore dell'RBE, poiché esso dipende da diversi parametri quali il tipo di particella, l'energia della radiazione, il LET, il tipo di cellula o tessuto e ovviamente il danno biologico in esame. In Figura 1.3 è mostrata la dipendenza dell'RBE dal LET : come ci si aspetta si ha un incremento di RBE con il LET (le radiazioni ad alto LET sono più

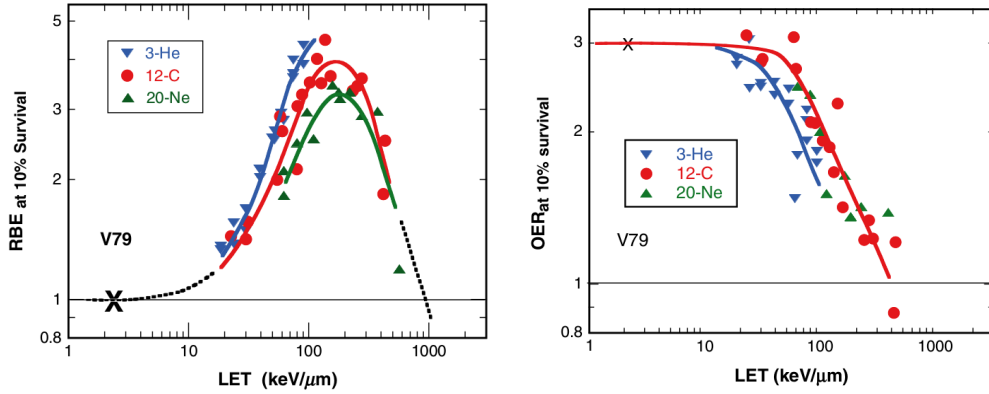


Figura 1.3: RBE e OER in funzione del LET [13].

efficienti nel produrre danni biologici) fino ad un valore di saturazione ($\sim 100 \text{ keV}/\mu\text{m}$). Oltre questo punto, valori più alti di LET non contribuiscono più al danneggiamento delle cellule, perché la densità di ionizzazione è così alta che l'energia depositata nel tessuto è molto maggiore di quella necessaria a produrre danni biologici.

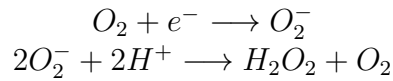
Oxygen Enhancement Ratio

Nella descrizione dei danni biologici delle radiazioni non è stata ancora menzionata l'importanza della presenza dell'ossigeno nella regione da trattare. Infatti gli effetti della radiazione sull'organismo sono fortemente influenzati dall'ossigenazione dei tessuti o organi. Per quantificare questo fenomeno è stato quindi introdotto l'OER (*Oxygen Enhancement Ratio*), definita come il rapporto tra la dose di radiazione in condizioni di ipossia (carenza di ossigeno) e la dose di radiazione in condizioni normali per ottenere lo stesso effetto biologico.

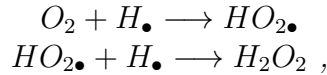
$$OER = \left(\frac{D_{hypoxia}}{D_{air}} \right)_{\text{Same effect}} \quad (1.6)$$

In particolare, è stato osservato che in presenza di ossigeno i danni biologici apportati dalla radiazione sui tessuti sono maggiori. A parità di effetto ci si aspetta quindi che la dose necessaria in condizioni di ipossia sia maggiore della dose normale, cioè un'OER >1 .

Questo fenomeno trova spiegazione nei meccanismi all'origine dei danni biologici dovuti alla radiazione (descritti nel paragrafo 1.1.2). Infatti i danni apportati indirettamente alle cellule attraverso la formazione dei radicali liberi coinvolgono reazioni chimiche cui la molecola di ossigeno può partecipare. In particolare possono avvenire le reazioni:



oppure



in cui si riscontra un'ulteriore produzione di perossido di idrogeno tossico per le cellule.

Queste osservazioni sono importanti, perchè permettono di fare alcune considerazioni riguardo alla resistenza dei tumori alle terapie ionizzanti. Nelle masse tumorali infatti si ha generalmente un processo di *angiogenesi*, ovvero di formazione di nuovi vasi sanguigni che apportano ossigeno e nutrienti necessari alla riproduzione delle cellule tumorali. Il processo di angiogenesi tumorale è spesso caotico, troppo lento e non adeguato alle ingenti richieste di sangue del tumore, soprattutto quando la neoplasia si accresce molto velocemente [7]. Per questa ragione può verificarsi la formazione, all'interno della massa tumorale, di regioni neoplastiche in ipossia, cioè con carenze di ossigeno. Queste regioni tumorali saranno quindi le più resistenti agli effetti della radiazione. Per ovviare a questo problema ci sono diverse tecniche, tra cui uno dei più comuni è il frazionamento della dose. Infatti, separando le somministrazioni di dose, verranno uccise prima le cellule ossigenate (quelle a cui arrivano i vasi sanguigni), permettendo così alle cellule carenti di ossigeno di migrare in zone più vascolarizzate e diventare ossigenate.

Come per l'RBE è possibile descrivere anche una dipendenza dell'OER dal LET, illustrata nel grafico in Figura 1.3.

Si può notare come in regime di basso LET il valore dell'OER sia elevato (OER~3), perché la presenza di ossigeno fa aumentare la produzione di H_2O_2 , mentre in regime di alto LET esso decresce rapidamente fino all'unità. Questo andamento è dovuto al fatto che per radiazioni ad alto LET la quantità di perossido di idrogeno prodotto dalla radiazione è già molto elevata, quindi la presenza di ossigeno non incrementa in modo significativo la sua produzione.

1.1.5 Sopravvivenza cellulare

Come già accennato, le ionizzazioni prodotte dalla radiazione nella materia sono distribuite in modo casuale. Ci si può aspettare dunque che la morte cellulare sia direttamente proporzionale alla dose assorbita dal tessuto, ma i dati sperimentali non confermano questa ipotesi. Infatti non è stata considerata la capacità delle cellule di riparare i danni subiti e quindi di poter

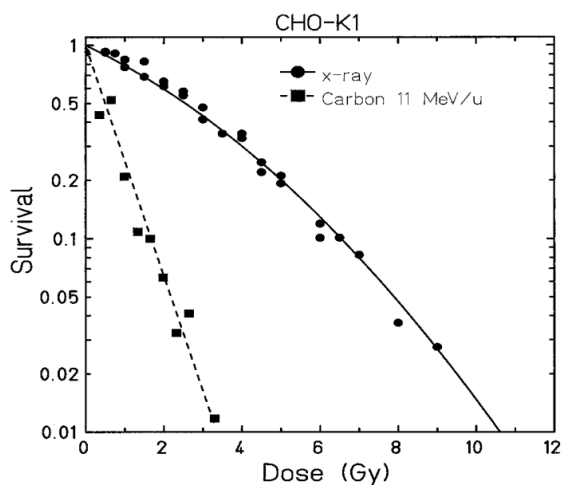


Figura 1.4: Curve di sopravvivenza di cellulare in funzione della dose per raggi X (basso LET) e ioni carbonio a 11 MeV/u (alto LET)[14].

sopravvivere alla radiazione. Il modello per la sopravvivenza cellulare adottato dall'ICRP (*International Commission on Radiological Protection*) nel 1990 è detto *Linear Quadratic model* o LQ:

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (1.7)$$

dove α e β sono due parametri sperimentali che quantificano rispettivamente i danni letali e sub-letali subiti dalla cellula e dipendono dal tipo di tessuto. La frazione S di cellule che mantiene la capacità di riprodursi dopo essere stata sottoposta ad una dose D di radiazione ionizzante, sarà quindi data da due contributi: una parte di cellule che non riesce a riparare i danni subiti dalla radiazione e muore (sia per necrosi che per apoptosi) ed una parte di cellule che invece sopravvive grazie ai propri meccanismi di riparazione. Considerando il logaritmo di S , il primo termine sarà lineare (αD) ed il secondo quadratico (βD^2). Graficando questa funzione si ottengono le cosiddette curve di sopravvivenza, riportate in Figura 1.4. Si può osservare che per le radiazioni ad alto LET si ha una prevalenza dell'andamento lineare e dunque un'elevata morte cellulare, mentre per le radiazioni a basso LET si ha una componente quadratica più pronunciata.

Il rapporto $\frac{\alpha}{\beta}$ ([Gy]) esprime la dose alla quale le componenti lineare e quadratica della mortalità cellulare sono uguali, ed è caratteristico del tipo di tessuto. Per esempio nel caso di tessuto ad alta attività replicativa (come il midollo spinale), si avrà una maggiore radiosensibilità combinata ad una maggiore velocità di risposta, ciò fa sì che la componente β tenda ad essere maggiore, dunque il rapporto $\frac{\alpha}{\beta}$ sarà più piccolo.

1.2 Interazione della radiazione con la materia

Le radiazioni ionizzanti che incidono su un mezzo interagiscono con esso secondo modalità diverse, dipendenti dalle caratteristiche del mezzo, dal tipo e dall'energia della radiazione. In questa sezione verranno discusse le principali interazioni che si hanno in ambito di radioterapia convenzionale ed adroterapia, ovvero rispettivamente le interazioni dei fotoni con la materia e le interazioni delle particelle cariche con la materia.

1.2.1 Interazione di fotoni con la materia

L'effetto che caratterizza il passaggio di un fascio di fotoni in un mezzo è l'*attenuazione*, cioè la riduzione del numero di particelle lungo la direzione di incidenza all'aumentare dello spessore attraversato dal fascio. Infatti, se si definisce la *fluenza* Φ come il numero dN di particelle che attraversa l'aria infinitesima dA ortogonale alla direzione del fascio

$$\Phi = \frac{dN}{dA}, \quad (1.8)$$

allora la fluenza di un fascio di fotoni che penetra in un certo materiale subirà un'attenuazione descritta dalla legge di *Beer-Lambert*:

$$\Phi(x) = \Phi_0 e^{-\mu x} \quad (1.9)$$

dove x è lo spessore di materiale attraversato. Il parametro μ è detto coefficiente di attenuazione lineare e dipende sia dal tipo di materiale che dall'energia dei fotoni. Ha la dimensione dell'inverso di una lunghezza, e si ricava grazie alla relazione

$$\mu = \rho \frac{N_A}{A} \sigma_{tot} \quad (1.10)$$

con A massa atomica (in grammi), N_A numero di Avogadro, ρ densità atomica (in g/cm^3) e σ_{tot} sezione d'urto totale. La grandezza $\lambda = 1/\mu$ (l'inverso del coefficiente di assorbimento) è chiamata *lunghezza di attenuazione* e corrisponde allo spessore di materiale necessario per attenuare il fascio di un fattore $1/e$.

L'interazione delle radiazioni elettromagnetiche con la materia, alle energie utilizzate in terapia (5-10 MeV), è descritta da un insieme di tre diversi effetti: effetto fotoelettrico, effetto Compton, produzione di coppie. La sezione d'urto totale sarà dunque la somma dei contributi relativi ad ogni meccanismo di interazione:

$$\sigma_{tot} = \sigma_{Fotoelettrico} + \sigma_{Compton} + \sigma_{Coppie} \quad (1.11)$$

In Figura 1.5 sono rappresentate le sezioni d'urto dei fotoni relative a ogni effetto. Dalla 1.11, attraverso la 1.10, si ricava che il coefficiente di assorbimento totale è dato dalla somma dei contributi:

$$\mu_{tot} = \mu_{Fototeletrico} + \mu_{Compton} + \mu_{Coppie}. \quad (1.12)$$

Effetto fototeletrico

Se la radiazione incidente interagisce con un elettrone atomico fortemente legato del materiale assorbitore, può avvenire il cosiddetto *effetto fototeletrico*. Il fotone incidente trasferisce tutta la sua energia cinetica all'elettrone, che viene così espulso dall'atomo. Questo può avvenire se l'energia del fotone incidente è superiore all'energia di legame dell'elettrone atomico. L'elettrone così liberato lascia nell'orbita interna una lacuna, che verrà riempita da un elettrone più esterno, avviando un processo a cascata. A causa della differenza di energia tra due *shell* adiacenti, una radiazione e-m nella banda dei raggi X verrà emessa ad ogni transizione elettronica. In alcuni casi invece dell'emissione della radiazione caratteristica (raggi X) l'energia disponibile è usata per estrarre un elettrone dalle orbite più esterne, tale elettrone sarà detto di *Auger*.

La sezione d'urto per l'effetto fototeletrico, ovvero la grandezza che rappresenta la probabilità che si verifichi questo tipo di interazione, è legata al numero atomico Z del materiale assorbitore e all'energia E dei fotoni secondo la relazione:

$$\sigma_{Fototeletrico} \propto \frac{Z^4}{E^{3.5}} \quad (1.13)$$

Effetto Compton

Quando la radiazione elettromagnetica incidente interagisce con un elettrone atomico debolmente legato si ha l'*effetto Compton*. In questo caso, solo una porzione dell'energia del fotone incidente viene assorbita, l'elettrone sarà espulso dall'atomo e il fotone con l'energia rimanente risulterà deviato dalla direzione originaria. A causa del cambio di direzione del fotone, questo tipo di interazione è classificata anche come *Compton scattering* e si può descrivere con:

$$\Delta\lambda = \frac{h}{m_e c} (1 - \cos\theta) \quad (1.14)$$

dove $\Delta\lambda$ è la differenza tra la lunghezza d'onda del fotone deviato e quello iniziale, h la costante di Planck, m_e la massa dell'elettrone, θ l'angolo compreso tra la direzione della radiazione incidente e dell'elettrone diffuso. La probabilità che un fotone interagisca tramite Compton scattering con un

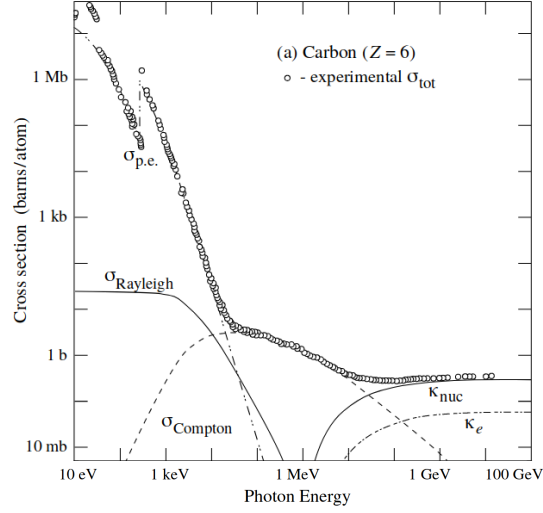


Figura 1.5: Sezioni d'urto dei fotoni su un bersaglio in Carbonio per i vari processi di interazione in funzione dell'energia del fascio incidente[10].

elettrone libero può essere valutata grazie alla formula di Klein-Nishina per la sezione d'urto differenziale:

$$\frac{d\sigma_{Compton}}{d\Omega} = \frac{Zr_e^2}{2} \left(\frac{h\nu'}{h\nu} \right)^2 \left(\frac{h\nu'}{h\nu} + \frac{h\nu}{h\nu'} - \sin^2 \theta \right) \quad (1.15)$$

dove $\frac{d\sigma_{Compton}}{d\Omega}$ rappresenta la probabilità che un fotone venga deviato nell'angolo solido infinitesimo $d\Omega$, r_e è il raggio classico dell'elettrone ($\sim 2.8179 fm$), $h\nu$ l'energia del fotone incidente e $h\nu'$ l'energia del fotone deviato. Integrando tale espressione si ottiene una stima della sezione d'urto totale per l'effetto Compton.

$$\sigma_{Compton} \propto \frac{Z}{E} \quad (1.16)$$

Produzione di coppie

Per energie di poco superiori ad 1 MeV, un altro fenomeno fisico assume importanza in termini di sezione d'urto: la produzione di coppie elettrone-positrone. Infatti, quando si ha l'interazione della radiazione elettromagnetica con il campo elettromagnetico del nucleo, l'energia del fotone può essere convertita nella massa di una coppia elettrone-positrone. In questo caso la presenza del nucleo è necessaria per garantire il rispetto del principio di conservazione dell'energia e dell'impulso. In particolare questo fenomeno si può verificare se il fotone incidente ha energia maggiore o uguale a 1.02 MeV, pari

all'energia a riposo della coppia di particelle (l'energia eccedente si spartisce come energia cinetica della coppia e del nucleo). L'elettrone ed il positrone così prodotti smaltiscono la propria energia tramite ionizzazioni, ed il positrone va incontro anche ad annichilazione in due raggi fotoni di 0.511 MeV. La sezione d'urto per questo meccanismo si può stimare, per basse energie (~ 10 MeV):

$$\sigma_{Coppie} \propto Z^2 \ln E, \quad (1.17)$$

per alte energie (~ 100 MeV):

$$\sigma_{Coppie} \propto Z^2. \quad (1.18)$$

1.2.2 Interazione di particelle cariche con la materia

A differenza di quanto avviene per i fotoni, il principale effetto delle interazioni delle particelle cariche non è la attenuazione della fluena lungo il loro percorso. Per un fascio di particelle cariche, il passaggio in un mezzo è caratterizzato essenzialmente dalla costante riduzione della propria energia, senza diminuzione della fluena, almeno fino a quando le particelle non hanno più energia cinetica per attraversare ulteriori spessori del mezzo [8]. Per descrivere la perdita di energia della radiazione di particelle cariche nella materia è utile introdurre una grandezza chiamata *Stopping power*, definita come:

$$S = \frac{dE}{dx} \quad (1.19)$$

dove dE è il valore medio dell'energia persa dalle particelle cariche nel percorrere un tratto dx di quel mezzo. L'unità di misura più utilizzata è il MeV cm⁻¹. Nell'ottica di un'applicazione terapeutica della radiazione, questa quantità risulta essere molto significativa, perché fornisce un'informazione sulla distribuzione spaziale di energia rilasciata nel tessuto trattato.

Interazioni elettromagnetiche: perdita di energia

Le principali interazioni che comportano per le particelle cariche perdita di energia lungo il percorso sono di tipo coulombiano. Infatti l'effetto che domina l'andamento dello stopping power dE/dx è prevalentemente quello delle collisioni anelastiche delle particelle incidenti sia con gli elettroni atomici che con i nuclei del mezzo attraversato. Tra queste, dato che il raggio del nucleo ($\sim 10^{-14}m$) è molto inferiore al raggio atomico ($\sim 10^{-10}m$), le interazioni con gli elettroni saranno favorite.

Nelle collisioni con gli atomi del mezzo, i principali effetti di natura elettromagnetica che si possono verificare sono quello di eccitazione, ionizzazione

e Bremsstrahlung (radiazione di frenamento). In tutti questi processi una porzione di energia delle particelle incidenti viene via via rilasciata lungo il percorso, fino a che le particelle cariche non hanno perso tutta la propria energia cinetica e si arrestano.

Per eccitazione si intende il trasferimento di energia che può avvenire tra le particelle cariche incidenti e l'atomo, con l'effetto di promuovere elettroni verso orbitali a maggiore energia. Come conseguenza si avrà una successiva diseccitazione elettronica accompagnata da emissione di fotoni, oppure emissione di elettroni di Auger. La ionizzazione invece può avvenire quando le particelle cariche hanno energia sufficiente a rimuovere un elettrone da un atomo del materiale assorbitore. Il risultato è la creazione di coppie di ioni nella materia circostante. Se gli elettroni liberati hanno elevata energia cinetica diventeranno a loro volta radiazioni ionizzanti, dette radiazioni secondarie. La radiazione di Bremsstrahlung invece è un processo di scattering delle particelle incidenti dovuto al campo elettromagnetico del nucleo. Infatti se la particella carica viaggia su una traiettoria sufficientemente vicina al centro dell'atomo, essa risentirà del campo coulombiano esercitato dal nucleo e verrà quindi deflessa. Questa deviazione comporta una decelerazione della particella, dunque una perdita di energia che verrà emessa sotto forma di un fotone. Per le particelle pesanti il fenomeno di Bremsstrahlung risulta trascurabile, in quanto la perdita di energia associata a questa radiazione di frenamento va come $1/m^2$.

La Bethe-Bloch

Per protoni e ioni pesanti l'andamento dello stopping power dovuto alle collisioni anelastiche con gli elettroni può essere ben descritto dalla formula di Bethe-Bloch. Tale espressione venne inizialmente formulata da Bohr secondo una trattazione classica, poi corretta da Bethe (1930) e Bloch (1933) che aggiunsero contributi quanto-meccanici.

$$-\frac{dE}{dx} = 4\pi N_A m_e r_e^2 c^2 \rho \frac{Z z^2}{A \beta^2} \left[\frac{1}{2} \ln \left(\frac{2m_e \gamma^2 \beta^2 W_{max}}{I^2} \right) - \beta^2 - \frac{1}{2} \delta - \frac{C}{Z} \right] \quad (1.20)$$

dove:

- N_A è il numero di Avogadro;
- r_e, m_e sono raggio e massa dell'elettrone;
- ρ, Z, A sono rispettivamente densità, numero atomico e peso atomico del *materiale*;

- z è il numero atomico della *particella incidente*
- β è il rapporto $\frac{v}{c}$ tra velocità della particella incidente e velocità della luce;
- $\gamma = \frac{1}{\sqrt{1-\beta^2}}$ è il fattore di Lorentz;
- I è il potenziale medio di eccitazione (proprietà del materiale);
- W_{max} è la massima energia trasferibile a un elettrone in una singola collisione;
- δ è termine correttivo di densità. Descrive la schermatura del campo elettrico della particella incidente dovuta alla polarizzazione degli atomi lungo il percorso;
- $\frac{C}{Z}$ è detto termine di correzione di shell. Esso tiene conto degli effetti che si manifestano quando la velocità della particella diventa confrontabile o più piccola di quella di orbitale dell'elettrone atomico.

L'equazione 1.20 rappresenta solo un'approssimazione per la perdita di energia delle particelle cariche a causa delle ionizzazioni e eccitazioni nella materia. Tale approssimazione risulta tuttavia efficace nella condizione $0.1 < \beta\gamma < 10^3$, dove la grandezza $\beta\gamma$ è indipendente dal tipo di particella. In questo intervallo (si veda la Figura 1.6) rientrano largamente i fasci utilizzati in terapie oncologiche.

Dalla 1.20 si nota inoltre che lo stopping power dipende sia dalle proprietà del materiale attraversato, che dall'energia e dal tipo delle particelle incidenti. Se si divide dE/dx per la densità ρ del materiale attraversato si ottiene il *Mass Stopping Power*, che si misura in $MeV g^{-1}cm^2$.

$$\frac{dE}{d\chi} = \frac{dE}{\rho dx} \quad (1.21)$$

Con questa grandezza si ottiene un'espressione più generale della formula di Bethe Bloch, che risulterà dipendente dal materiale solo attraverso il termine Z/A , che non varia significativamente per sostanze differenti (per ogni materiale si può fare l'approssimazione $Z/A \approx 1/2$):

$$-\frac{dE}{d\chi} = 4\pi N_A m_e r_e^2 c^2 \frac{Z}{A} \frac{z^2}{\beta^2} \left[\frac{1}{2} \ln \left(\frac{2m_e \gamma^2 \beta^2 W_{max}}{I^2} \right) - \beta^2 - \frac{1}{2} \delta - \frac{C}{Z} \right] \quad (1.22)$$

La Bethe-Bloch così espressa quindi può essere in prima approssimazione considerata indipendente dal tipo di materiale. Rimane dunque da analizzare

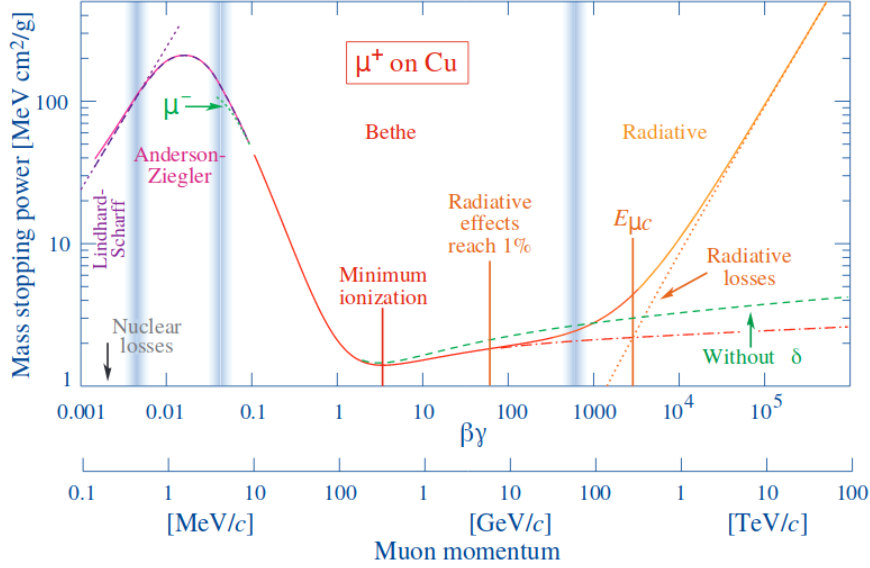


Figura 1.6: Mass stopping power per muoni positivi in rame, con bande verticali che indicano i confini tra le diverse approssimazioni adottate. Sull'asse x si ha $\beta\gamma = p/Mc$ per oltre 12 ordini di grandezza dell'energia e nove ordini di grandezza del momento [10].

la dipendenza della 1.22 dalla radiazione incidente, contenuta nei termini β e z della formula. Il termine β^2 presente a denominatore evidenzia una dipendenza di $dE/d\chi$ dall'inverso del quadrato della velocità delle particelle. Tale dipendenza è prevalente solo alle basse energie ($E < 0.5$ MeV), perché per energie superiori al crescere di E la velocità v delle particelle cresce molto meno poiché β tende asintoticamente a 1 (particelle relativistiche). A energie elevate la dipendenza di $dE/d\chi$ da E è descritta principalmente dal termine logaritmico dentro le parentesi, che fa sì che all'aumentare di E aumenti anche la perdita di energia. In breve, la curva che rappresenta la Bethe-Bloch avrà, per ogni tipo di materiale, una parte che decresce come $1/\beta^2$ fino al raggiungimento di un minimo di ionizzazione (attorno a $\beta\gamma \approx 4$, quindi $\gamma \approx 0.96$). Si ha poi una risalita con andamento $\frac{dE}{d\chi} \propto \ln(\gamma^2)$ (crescita logaritmica relativistica) che viene poi smorzato a causa del termine correttivo di densità fino al cosiddetto "plateau di Fermi" come mostrato in Figura 1.7.

Range

Osservando la Figura 1.7 si può notare che il maggior rilascio di energia per unità di lunghezza si ha per velocità basse ($\beta\gamma < 1$), quindi alla fine del per-

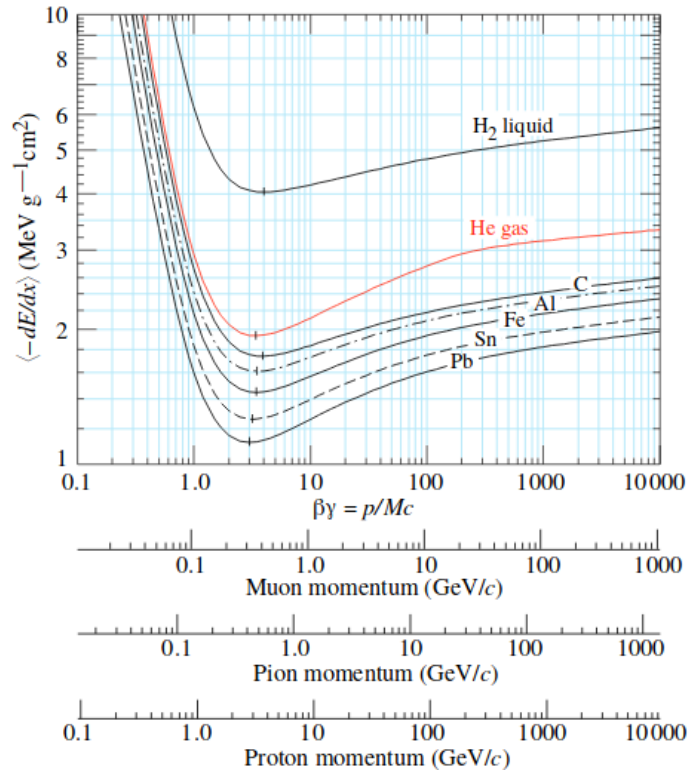


Figura 1.7: Perdita di energia media (mass stopping power) in diversi materiali: idrogeno, elio, carbonio, alluminio, ferro, stagno e piombo. La scala orizzontale è in unità $\beta\gamma$, indipendente dal tipo di particella incidente. In basso sono riportate le scale con corrispondenti valori di impulso per muoni, pioni e protoni [10].

corso della particella carica. Questo effetto è dovuto al fatto che, man mano che le particelle perdono velocità nel mezzo, aumenta il tempo in cui esse possono interagire con gli elettroni atomici, disperdendo più energia. Nell'ottica della terapia è importante quindi capire a che profondità le particelle si fermano nel mezzo, perché sarà proprio lì che ci sarà il maggiore rilascio di dose. Per questo motivo è conveniente introdurre un'ulteriore grandezza fisica chiamata *range*. Il *range* rappresenta la profondità di penetrazione di una determinata particella all'interno di un materiale, e in generale andrebbe distinto dal "percorso", la lunghezza del tragitto compiuto dalla particella prima di perdere completamente la propria energia cinetica. Per particelle cariche leggere (elettroni) il percorso risulta essere molto maggiore del *range* (a causa della loro traiettoria "a zig-zag"), per le particelle pesanti invece queste due quantità sono pressoché identiche (gli ioni pesanti subiscono molto meno scattering e viaggiano su una traiettoria quasi rettilinea). Una buona

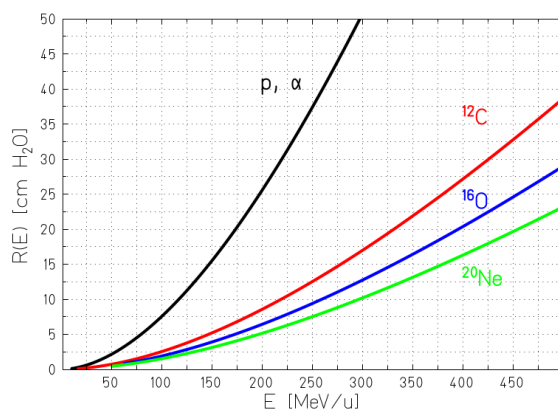


Figura 1.8: *Range* medio di ioni pesanti in acqua.[6]

stima del *range* delle particelle cariche nella materia si ottiene integrando la Bethe-Bloch su tutta l'energia rilasciata:

$$R(E) = \int_0^E \left(\frac{dE'}{dx} \right)^{-1} dE' \quad (1.23)$$

L'andamento che si ottiene è $R(E) \propto E_{kin}^2$, ed è rappresentato in Figura 1.8, dove sono riportati i *range* di vari fasci di ioni in acqua. Il *range* di ioni con la stessa energia specifica invece cresce con un fattore A/Z^2 . [6]

Fluttuazioni statistiche

L'equazione 1.20 descrive in modo ottimo solo la perdita media di energia delle particelle cariche dovuta a ionizzazioni e eccitazioni, mentre non è utile nel descrivere la perdita di energia nel caso di una singola particella. Infatti a causa della natura statistica delle interazioni e del numero molto elevato delle stesse, la perdita di energie sarà soggetta a fluttuazioni statistiche attorno ad un valore medio. È stato osservato sperimentalmente che la distribuzione di probabilità della perdita di energia assume la distribuzione di Landau o di Gauss rispettivamente per assorbitori sottili o assorbitori con spessori elevati. Questa fluttuazione statistica sullo stopping power è detta *Energy Straggling*, ed influisce anche sul range, causando un effetto di dispersione attorno al suo valore medio (*Range Straggling*).

Il picco di Bragg

Come è già stato accennato nel paragrafo relativo al *range*, analizzando la formula di Bethe-Bloch si deduce che ad una determinata velocità della radia-

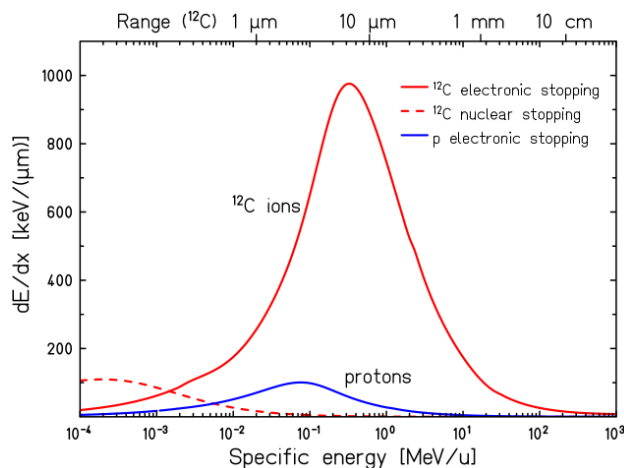


Figura 1.9: Perdita di energia dE/dx per protoni e ioni ^{12}C in acqua. In alto è riportato il *range* in acqua corrispondente all'energia specifica [6].

zione si avrà un piccato rilascio di energia da parte delle particelle cariche nel mezzo (Figura 1.9). Inoltre questa particolare velocità è relativamente bassa, ciò significa che le particelle rilasciano la maggior parte della propria energia alla fine del loro percorso, quando stanno per arrestarsi. Questo significa che, in termini di posizione, il massimo rilascio di energia sarà associato al *range* della particella. Quest'ultimo, come indicato nella relazione 1.23, dipende solo dall'energia cinetica del fascio incidente. È quindi possibile, attraverso l'energia del fascio incidente, conoscere in anticipo la regione del materiale in cui si avrà il massimo rilascio di energia, ovvero il cosiddetto *Picco di Bragg*.

Se si pensa all'applicazione medica di questo fenomeno e invece che di "rilascio di energia" nel mezzo si parla di "dose assorbita" dal tessuto allora si può comprendere il grande vantaggio di questo tipo di fenomeno. Infatti si avrà un picco di dose depositata ad una determinata profondità del tessuto organico, profondità modulabile attraverso l'energia del fascio incidente. Il picco di Bragg è caratteristico delle particelle cariche pesanti come protoni o ioni carbonio, ed è l'effetto alla base delle terapie oncologiche con particelle cariche pesanti come l'adroterapia. In Figura 1.10 è riportato il profilo di dose sia per i fotoni che per gli ioni carbonio. Per i primi si ha un andamento in prima approssimazione costante, mentre per i secondi si nota l'andamento piccato con il massimo rilascio di dose in corrispondenza del picco di Bragg.

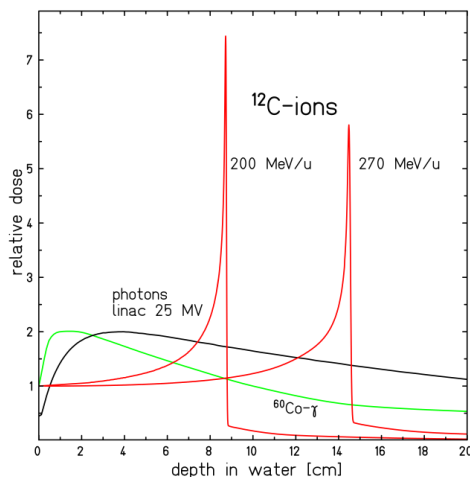


Figura 1.10: Profili profondità-dose per $^{60}\text{Co}-\gamma$ radiation, fotoni da 25 MV e ioni carbonio ^{12}C in acqua [6].

Collisioni elastiche con i nuclei: diffusione multipla

Una particella carica, oltre alle collisioni anelastiche con gli elettroni atomici (eccitazione e ionizzazione) può essere soggetta a collisioni elastiche con i nuclei. Nell'ipotesi che i nuclei del mezzo siano molto più massivi delle particelle incidenti, la perdita di energia dovuta a questo tipo di collisioni è trascurabile. L'effetto di cui bisogna tenere conto è invece quello di deflessione delle particelle, il quale comporta un allargamento trasversale del fascio. Questo fenomeno è di tipo coulombiano ed è spesso chiamato *scattering multiplo*, perchè ogni particella subisce molte deflessioni a piccoli angoli rispetto alla traiettoria originale. La formula di Rutherford descrive la sezione d'urto differenziale per una singola collisione particella-nucleo:

$$\frac{d\sigma}{d\Omega} = Z^2 z^2 r_e \frac{(m_e c / \beta p)^2}{4 \sin^4(\theta/2)} \quad (1.24)$$

dove θ rappresenta l'angolo di diffusione. La distribuzione degli angoli di scattering dovuti a questo effetto è stata descritta da *Molière* (1948), e per tante deviazioni con piccoli angoli può essere approssimata ad una distribuzione gaussiana attorno a $\theta = 0$. La deviazione standard σ_θ di tale distribuzione è stata calcolata da Highland:

$$\sigma_\theta = \frac{13.6 \text{ MeV}}{\beta p c} z \sqrt{\frac{x}{X_0}} \left[1 + 0.038 \ln \left(\frac{x}{X_0} \right) \right] \quad (1.25)$$

dove p indica l'impulso della particella incidente, z la sua carica, e x/X_0 è lo spessore del materiale attraversato espresso in unità di lunghezza di radiazione X_0 , una grandezza caratteristica di ciascuna sostanza legata alla perdita di

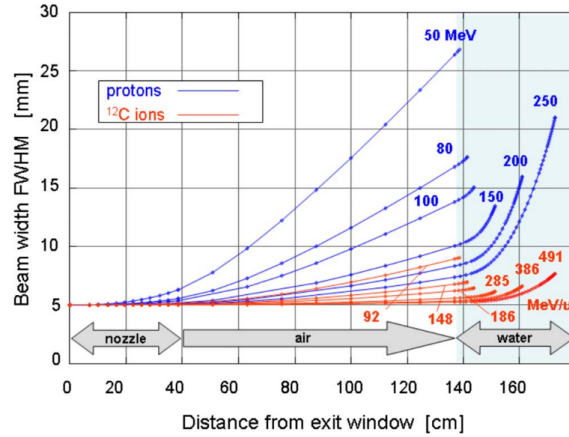


Figura 1.11: Allargamento del fascio (diffusione laterale) per ioni di ^{12}C e protoni a diverse energie in funzione della profondità [6].

energia che le particelle subiscono all'interno del mezzo. Confrontando fasci differenti (protoni e ioni carbonio) con lo stesso *range* in acqua (vedi Figura 1.11) si ha che la deflessione angolare σ_θ per i protoni è tre volte maggiore di quella degli ioni ^{12}C . La diffusione angolare per particelle cariche pesanti è piccola (dell'ordine dei mrad per bersagli sottili) ma a causa del termine βpc a denominatore nella 1.25 a basse energie diventa significativa.

Interazioni nucleari: la frammentazione

Oltre alle interazioni elettromagnetiche, le particelle cariche nella materia vanno incontro, seppur con minor probabilità, a interazioni nucleari. La possibilità che si verifichi un'interazione nucleare tra particella incidente e atomo del mezzo dipende sia dal parametro d'impatto (distanza della traiettoria dal centro dell'atomo bersaglio) sia dall'energia del fascio. Infatti solo quando i nuclei del bersaglio e del proiettile iniziano a sovrapporsi possono verificarsi reazioni nucleari, essendo tali interazioni a corto raggio. L'angolo critico a partire dal quale i due nuclei iniziano a toccarsi è detto *angolo di grazing*. Le energie del fascio incidente, inoltre, devono essere sufficientemente elevate da permettere il superamento della barriera elettrostatica di Coulomb. Solitamente a energie di diverse centinaia di MeV/u si supera la barriera di Coulomb e si hanno violente reazioni nucleari di spallazione, che possono condurre alla completa disintegrazione sia del bersaglio che del proiettile, oppure alla parziale frammentazione degli stessi. In adroterapia l'energia dei protoni e degli ioni utilizzati è di circa 200-400 MeV e in questo *range* la più frequente reazione nucleare è quella di *frammentazione*. Tale fenomeno

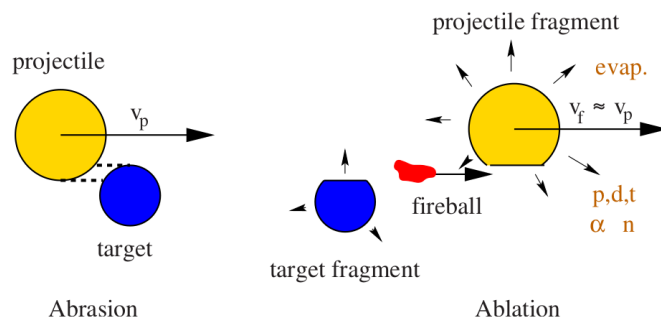


Figura 1.12: Illustrazione del modello abrasione-ablazione per collisioni periferiche ad alte energie secondo il modello di Serber [6].

è stato descritto con precisione da *Serber* nel 1947, usando il modello a due step di abrasione-ablazione, schematizzato in Figura 1.12.

Nella prima fase, detta *abrasione*, si ha un processo di eccitazione in cui i nucleoni nella regione di sovrapposizione dei nuclei raggiungono lo stato di *fireball*, ed un processo di termalizzazione in cui l'energia di eccitazione si distribuisce tra tutti i nucleoni della *fireball*. La fase successiva, detta *ablazione*, consiste nella diseccitazione del proiettile, del bersaglio e della *fireball*, con conseguente emissione di frammenti secondari. La durata temporale della prima fase è di circa 10^{-23} s, della seconda $10^{-18} - 10^{-16}$ s.

I frammenti secondari prodotti dalle particelle incidenti hanno approssimativamente stessa velocità e direzione del fascio primario, e contribuiscono al rilascio di energia nel mezzo, fino a quando non esauriscono la propria energia. In generale questi frammenti hanno *range* maggiori della particella primaria, e sono responsabili dell'"effetto coda", cioè del deposito di energia al di fuori del picco di Bragg. Inoltre i frammenti secondari causano anche un ulteriore allargamento laterale del fascio, dovuto alla loro distribuzione angolare attorno alla direzione di incidenza. L'effetto complessivo del meccanismo di frammentazione nucleare è quindi un'alterazione del profilo spaziale di dose, effetto negativo per l'applicazione terapeutica.

1.3 Adroterapia

L'applicazione di fasci di particelle cariche alla terapia del cancro fu ideata nel 1946 quando Robert R. Wilson iniziò a studiare l'andamento della dose rilasciata in funzione della profondità per fasci di protoni. L'irradiazione con particelle cariche, principalmente protoni, è stata introdotta da più di venti

anni nella pratica ospedaliera come tecnica alternativa al tradizionale irraggiamento con raggi X ed elettroni. Nell'ultima decade è stato introdotto sperimentalmente l'uso di fasci di ioni nella terapia oncologica, in particolare ioni carbonio.

1.3.1 Adroterapia e radioterapia a confronto

Radioterapia convenzionale ed adroterapia sono terapie oncologiche che sfruttano rispettivamente radiazione elettromagnetica e fasci di ioni o protoni per l'irraggiamento della regione tumorale. L'obiettivo comune di queste tecniche è quello di interagire, attraverso la radiazione, con il DNA delle cellule tumorali, creando alterazioni che impediscano la crescita incontrollata della neoplasia. Un altro elemento in comune tra tali trattamenti è il fatto di essere maggiormente efficaci nel caso di tumori localizzati, come tutte le altre terapie oncologiche che sfruttano radiazioni. Le differenze tra radioterapia convenzionale e adroterapia sono molteplici, sia in termini di risultati clinici che in termini di risorse richieste per il trattamento.

La radioterapia è un trattamento che esiste da oltre un secolo (i primi utilizzi furono alla fine dell'Ottocento), e attualmente utilizza prevalentemente fotoni ad alta energia (5-10 MeV). Tali fasci ionizzanti sono prodotti da un acceleratore lineare (LINAC, *LINear ACcelerator*), uno strumento che impiega onde elettromagnetiche a microonde per accelerare particelle cariche (ad esempio elettroni) ad alta energia. Tale fascio può persino essere direttamente impiegato per trattare tumori superficiali (in tal caso si parla di *Electron Beam Therapy*), oppure lo si fa collidere su un target ad elevato numero atomico per produrre raggi X o gamma e trattare tumori posti in profondità (radioterapia esterna convenzionale). Attraverso il LINAC è possibile ottenere radiazioni elettromagnetiche da 6 a 25 MeV, e radiazioni di elettroni da 6 a 21 MeV. Negli anni sono state anche raggiunte forme più evolute della radioterapia convenzionale, come la IMRT (Intensity Modulated Radiation Therapy), che prevede una modulazione in fluenza del fascio in base alla conformazione geometrica del target. Attraverso questa tecnica è oggi possibile realizzare distribuzioni di dose molto complesse che si conformano quasi perfettamente a volumi tumorali di forma irregolare (come concavità o protuberanze), esponendo alle alte dosi quantità minori di tessuto sano. Per avere risultati efficaci è quindi fondamentale avere una combinazione tra imaging e terapia, per questo si parla anche di *Image-Guided Radio Therapy*, IGRT.

L'adroterapia nasce dallo scopo di sfruttare il particolare andamento del rilascio di energia nella materia da parte delle particelle cariche, dove si ha il

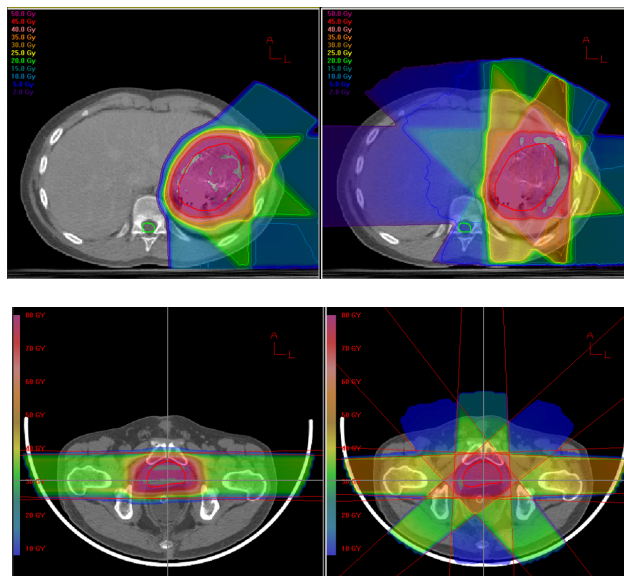


Figura 1.13: Comparazione tra organi irradiati nella radioterapia a fascio esterno a raggi X (a destra) e nella protonterapia (a sinistra) per un tumore al seno (in alto) e uno alla prostata (in basso).

cosiddetto picco di Bragg. Infatti, se si osservano i profili di dose per fotoni e particelle cariche riportati in Figura 1.10, si nota che i primi hanno un rilascio di dose quasi uniforme nello spazio, con un decadimento molto lento, mentre negli ioni carbonio è appunto presente il picco di Bragg, ovvero un netto rilascio di dose ad una certa profondità. Questa differenza è cruciale nel trattamento terapeutico di un tumore localizzato: una distribuzione di dose "allargata" come quella dei fotoni non può agire in modo mirato su una regione di piccole dimensioni. Questa mancanza di precisione è la causa della maggioranza degli effetti collaterali dovuti alla radioterapia convenzionale, soprattutto nell'eventualità che la regione neoplastica sia situata in prossimità di un organo a rischio. Sfruttando la peculiare distribuzione di dose di protoni e ioni pesanti è possibile quindi irraggiare il cancro con una migliore precisione spaziale, preservando maggiormente gli organi circostanti (si veda la Figura 1.13). Inoltre i fasci di ioni carbonio utilizzati in adroterapia presentano un alto LET ed un basso OER, questo fa sì che il trattamento dei tumori radio-resistenti sia più efficace di quello ottenuto con radioterapia convenzionale.

I tumori presentano frequentemente uno spessore di diversi centimetri, dunque attraverso il profilo di dose rappresentato da un singolo picco di Bragg non è possibile ottenere un rilascio su tutto il volume da trattare. Per questo motivo sono spesso utilizzati contemporaneamente più fasci a diverse

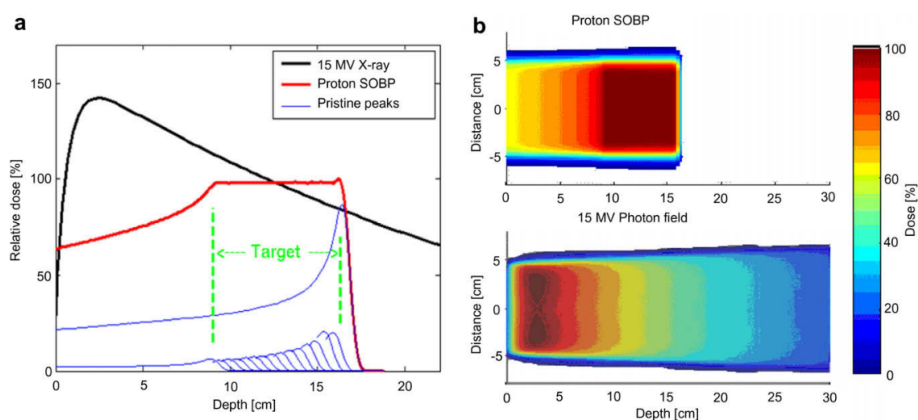


Figura 1.14: (a) In rosso si ha il profilo di dose per il SOBP ottenuto da un insieme di fasci di protoni (di energie attorno ai 150 MeV) in modo da ottenere una distribuzione approssimativamente uniforme di dose con larghezza 7cm, in nero invece il profilo di dose di un fascio di raggi X (15 MV). (b) Sezione d'urto dose vs profondità per un fascio di protoni a 150 MeV con un SOBP di 7 cm e per un fascio di raggi X (15 MV) [12] .

energie, in modo da ottenere lo *Spread Out Bragg Peak* (SOBP), ovvero il picco ricavato dalla sovrapposizione dei profili di dose dei singoli fasci. In Figura 1.14 si può osservare un esempio di SOBP comparato con il profilo di dose di un fascio di fotoni.

Purtroppo anche la adroterapia, come la radioterapia, presenta alcuni effetti non vantaggiosi, in primis i processi di frammentazione che possono verificarsi nell'interazione nucleare particelle-tessuto. Tale fenomeno, che è ancora in fase di studio, non è un aspetto trascurabile in ambito terapeutico, in quanto porta con sé un'alterazione del profilo di dose ed un aumento del LET della radiazione di partenza.

Un altro aspetto da non sottovalutare riguarda le grandi dimensioni dei macchinari necessari per produrre i fasci adroterapici, e le ingenti spese che essi comportano. Infatti mentre in radioterapia si usa il LINAC, in adroterapia servono ciclotroni o sincrotroni, acceleratori molto più costosi.

1.3.2 Centri adroterapici in Italia

Da quando è nata l'adroterapia, più di 120 mila pazienti sono stati trattati nel mondo con adroni, tra questi 20 mila con ioni carbonio. Attualmente circa trenta centri che utilizzano protoni sono operativi o in costruzione nel mondo, ma la ricerca punta ora sugli ioni carbonio o altri tipi di ioni. In Europa l'interesse verso l'adroterapia sta rapidamente crescendo. Il primo



Figura 1.15: Foto dell'acceleratore di protoni e ioni Carbonio al CNAO.

centro duale (protoni e ioni carbonio) a Heidelberg , in Germania ha iniziato a trattare pazienti alla fine del 2009, ma altri centri come questo sono operativi in Austria e in Italia. Entro il 2020 ci si aspettano almeno 100 centri nel mondo, di cui oltre 30 in Europa [19].

Attualmente in Italia esistono tre centri di adroterapia: il CNAO di Pavia, il CATANA di Catania e il PTC di Trento. Il CNAO (Centro Nazionale Adroterapia Oncologica) ha sede a Pavia ed è l'unico centro in Italia che utilizza sia protoni che ioni carbonio per il trattamento di tumori. In questo centro, attivo dal 2011, l'acceleratore è un sincrotrone, realizzato grazie alla collaborazione di enti nazionali e internazionali. Il sincrotrone (vedi Figura 1.15) è un anello lungo 80 metri con un diametro di 25 al cui interno della circonferenza sono situate le sorgenti dei fasci di protoni e ioni carbonio. Ottenuta l'energia necessaria al trattamento, i fasci vengono inviati in una delle sale di trattamento.

Il CATANA (Centro di AdroTerapia ed Applicazioni Nucleari Avanzate) è situato a Catania ed è il centro in Italia dove è possibile trattare i tumori della regione oculare con fasci di protoni. Il centro è attivo dal 2002 ha sede presso i Laboratori Nazionali del Sud, dove si trova un ciclotrone in grado di accelerare fasci di protoni fino a 60 MeV. Questo acceleratore rende i fasci di protoni adatti al trattamento radioterapico dei tumori della regione oculare, in particolare del melanoma oculare.

Il CNT, Centro di Protonterapia di Trento è il terzo centro in Italia per la cura dei tumori con protoni. Nel centro di Trento i fasci di protoni sono accelerati con un ciclotrone e sono presenti due sale di trattamento con gantry, una struttura che permette di cambiare con continuità l'angolo di uscita del fascio ruotando a 360 gradi attorno al paziente.

Capitolo 2

L'esperimento FOOT

L'esperimento FOOT (*FragmentatiOn Of Target*), approvato nel 2017 dall'INFN (Istituto Nazionale di Fisica Nucleare), è un progetto internazionale dove l'Italia svolge un ruolo decisivo grazie alla collaborazione di 12 università e 10 sezioni dell'INFN.

L'esperimento nasce con lo scopo di migliorare la precisione delle tecniche adroterapiche, studiando i meccanismi di interazione tra i fasci utilizzati e le cellule del corpo umano. In particolare vengono investigati i fenomeni di frammentazione nucleare che avvengono durante l'interazione, possibili fonti di danni biologici alle cellule sane situate al di fuori del bersaglio tumorale. La conoscenza approfondita di questo fenomeno risulta fondamentale per ottimizzare l'adroterapia e conoscere i parametri di rischio ad essa associati.

2.1 Motivazioni e scopo dell'esperimento

La frammentazione è un processo che si verifica nell'interazione nucleare tra particelle cariche e bersaglio, e comporta la produzione di frammenti che contribuiscono al rilascio di dose nel mezzo. Infatti, attraverso la frammentazione, si ha la generazione all'interno del tessuto biologico di uno spettro di particelle pesanti a corto range (ordine di $10 \div 100 \mu m$) e LET elevato. Di conseguenza nella zona limitrofa la collisione si avrà un maggior deposito di energia dovuto ai frammenti, effetto da tenere in considerazione se non si vuole incrementare il rilascio di dose ai tessuti sani.

Lungo il profilo di dose la frammentazione apporta contributi differenti al rilascio di energia, incidendo maggiormente a basse profondità ed in minor modo vicino al picco di Bragg (Figura 2.1). Per esempio, è stato calcolato che per un fascio di protoni a 200 MeV il contributo (in termini di danni biologici) della frammentazione risulta trascurabile nella zona del picco di

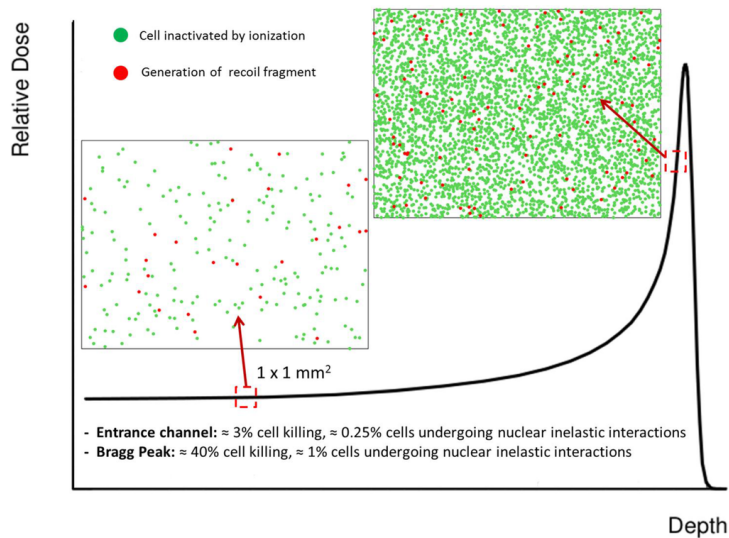


Figura 2.1: Immagine rappresentativa dell’impatto sulle cellule dei fenomeni di frammentazione (punti rossi) e ionizzazione (punti verdi) di un bersaglio in acqua. Vengono comparati gli effetti a due diverse profondità: nel canale di ingresso e sul picco di Bragg [16].

Bragg, in quanto inferiore al 2%, mentre nel canale di ingresso si stima che il contributo sia intorno al 10% [16].

Inoltre in diversi studi è stato osservato che la produzione di frammenti secondari dovuta all’interazione nucleare fascio-bersaglio può alterare l’RBE (*Relative Biological Effectiveness*). Attualmente per fasci di protoni la pratica clinica assegna un valore di RBE costante pari a 1.1, tuttavia alcune misure radiobiologiche ([15]) hanno mostrato variazioni significative dell’RBE all’aumentare del LET. Queste fluttuazioni, che presentano una grande variabilità a seconda del tipo di fascio o di tessuto, si verificano soprattutto nelle regioni di profilo di dose distanti dal picco di Bragg e quindi riguardano i tessuti sani. Assumere un valore costante di RBE può perciò comportare una sottostima della dose assorbita nella regione sana, dando origine ad un incremento del danno biologico in tessuti non tumorali.

Occorre dunque misurare con maggiore precisione gli effetti di frammentazione nucleare, per poter così interpretare meglio l’andamento dell’RBE e pianificare un piano di trattamenti più efficace per il paziente.

Nel caso di fasci di protoni si ha solo la frammentazione del bersaglio (le energie non sono sufficienti a produrre quark), mentre nel caso di ioni pesanti come ^{12}C si ha anche la frammentazione del proiettile. Riguardo al primo caso non ci sono ancora dati sperimentali per la sezione d’urto

delle particelle secondarie prodotte, perché range così piccoli comportano difficoltà di rivelazione dei frammenti. Nel caso degli ioni pesanti, invece, alcuni esperimenti hanno studiato la frammentazione del proiettile per ioni ^{12}C , ma solo per poche energie e per frammenti leggeri ($Z < 3$) ([17], [18]).

L'esperimento FOOT si pone come obiettivo quello di colmare le lacune nei dati sperimentali riguardo la misura della sezione d'urto differenziale per la produzione di frammenti secondari attraverso protoni e ioni carbonio.

2.2 Cinematica inversa

Il problema principale che si incontra nello studiare la frammentazione del bersaglio indotta dai protoni è quello del corto range dei frammenti secondari. Queste particelle hanno infatti un range di decine di micrometri e dunque una bassa probabilità di uscire dal target; anche se questo fosse molto sottile, le misure di energia dei frammenti difficilmente sarebbero adeguate alla rivelazione. Una possibile soluzione si può ottenere attraverso un approccio differente al problema, ovvero cambiando il sistema di riferimento. Invece che studiare un fascio di protoni che incide su un bersaglio composto da varie particelle che simulano la composizione di un tessuto umano (98% C, O, H), si studiano i diversi fasci di particelle che incidono su un bersaglio di protoni. Più precisamente come target non si usano solamente protoni (H^+), in quanto gli atomi di H sarebbero allo stato gassoso e ciò comporterebbe una scarsa probabilità di interazione. Nell'esperimento FOOT si usa un bersaglio arricchito di idrogeno, C_2H_4 (polietilene), ed un bersaglio di carbonio puro C . Si può in questo modo ricavare indirettamente la sezione d'urto dell'idrogeno, sottraendo le sezioni d'urto come indicato nell'espressione seguente.

$$\frac{d\sigma}{dE_{kin}}(\text{H}) = \frac{1}{4} \left(\frac{d\sigma}{dE_{kin}}(\text{C}_2\text{H}_4) - 2 \frac{d\sigma}{dE_{kin}}(\text{C}) \right) \quad (2.1)$$

Per ricavare la sezione d'urto dei protoni verrà quindi fatto collidere un fascio di ioni ^{12}C o ^{16}O sia su un bersaglio di C che su un bersaglio di C_2H_4 . Questo metodo è chiamato *cinematica inversa*, e sfrutta l'invarianza relativistica delle sezioni d'urto. Per ritornare al sistema di riferimento originario basterà semplicemente applicare un adeguato *boost* di Lorentz.

Seguendo l'approccio della cinematica inversa, il fine ultimo dell'esperimento FOOT è quello di misurare la sezione d'urto di frammentazione con un'incertezza massima del 5% ed una risoluzione in energia sullo spettro dei frammenti nell'ordine dell' 1-2 MeV/n . Inoltre l'esperimento ha come obiettivo l'identificazione in carica e in numero di massa dei frammenti con una precisione rispettivamente del 2-3% e del 5%.

2.3 Apparato sperimentale

L'apparato sperimentale di FOOT è costituito da diversi rivelatori in grado di misurare contemporaneamente grandezze differenti relative ai frammenti: l'impulso (p), l'energia cinetica (E_{kin}), il tempo di volo (*Time Of Flight*, TOF) e la perdita di energia (dE/dx). Per ottenere i risultati preposti l'apparato deve rispettare diversi requisiti. In primo luogo è necessario che le dimensioni siano ridotte e che l'intero apparato sia trasportabile, in modo da poter acquisire misure nelle diverse sedi sperimentali come il CNAO di Pavia (*Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica*) e i centri tedeschi HIT di Heidelberg (*Heidelberg Ion-beam Therapy center*) e GSI di Darmstadt (*Gesellschaft für Schwerionenforschung*). Inoltre, al fine di raggiungere una risoluzione dell'ordine del 5% sulla sezione d'urto differenziale di frammentazione, le incertezze associate a ciascuna misura dovranno rientrare in range precisi:

- risoluzione dell'impulso $\frac{\sigma(p)}{p} \leq 5\%$;
- risoluzione dell'energia cinetica $\frac{\sigma(E_{kin})}{E_{kin}} \leq 2\%$;
- risoluzione del tempo di volo $\frac{\sigma(TOF)}{TOF}$ dell'ordine dei 100 ps;
- risoluzione della perdita di energia $\frac{\sigma(dE/dx)}{dE/dx} \leq 2\%$.

Osservando la Figura 2.2, dove sono riportate le simulazioni Monte Carlo effettuate con FLUKA, si nota che i frammenti pesanti ($Z > 2$) non si spostano significativamente dalla traiettoria iniziale, infatti presentano un angolo di emissione inferiore ai 10° . Come ci si aspetta, invece, i frammenti leggeri (H ed He) subiscono una deviazione maggiore, con angolazioni che arrivano a 90° .

Viste le differenze di comportamento tra frammenti pesanti e frammenti leggeri è stato deciso di progettare un apparato con due configurazioni diverse, complementari ed indipendenti: un setup elettronico per le particelle pesanti ed un setup a camere di emulsione per quelle leggere.

2.3.1 *Setup* elettronico

L'apparato sperimentale per la rivelazione dei frammenti pesanti si può suddividere in tre zone: la regione che precede e comprende il bersaglio, la regione centrale di tracciamento, e la regione finale di identificazione del frammento. La Figura 2.3 mostra una rappresentazione schematica dell'intero setup elettronico.

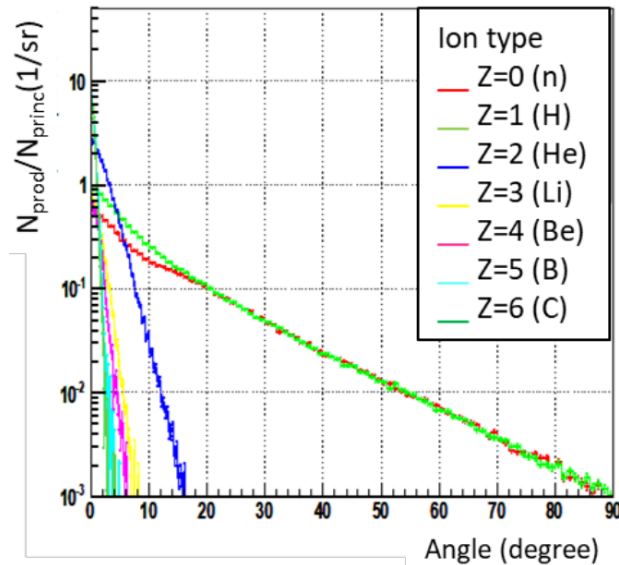


Figura 2.2: Distribuzione angolare dei frammenti prodotti da un fascio di ^{12}C (200 MeV/n) su un bersaglio di C . Andamenti ricavati con il codice di simulazione FLUKA (2011).

Gli elementi che compongono la prima sezione dell'apparato (quella che precede il target) sono uno *Start Counter*, il quale dà un segnale iniziale al sistema, registrando l'istante in cui avviene il passaggio del fascio, un *Beam Monitor*, che traccia il percorso del fascio prima che questo raggiunga il bersaglio.

- Lo *Start Counter* (SC) è un rivelatore costituito da un foglio di scintillatore plastico a disco di spessore $250\ \mu\text{m}$ e raggio $26\ \text{mm}$, collocato ad una distanza di circa $30\ \text{cm}$ dal bersaglio (Figura 2.4). Al passaggio delle particelle cariche lo SC emette impulsi di luce che vengono raccolti da 160 fibre ottiche divise in 4 fasci da 40, che a loro volta trasmettono il segnale ad un fotomoltiplicatore. Lo SC svolge due funzioni principali: fornisce il segnale di trigger all'intero apparato (fondamentale per il calcolo del tempo di volo) e permette di misurare il flusso di particelle incidenti (utili per la misura della sezione d'urto).
- Il *Beam Monitor* (BM) è una camera di ionizzazione a deriva (*Drift Chamber*) composta da 12 strati di fili anodici, ognuno dei quali è posizionato tra due piani catodici (Figura 2.5). Il passaggio delle particelle ionizzanti nel gas contenuto all'interno della camera a deriva (80% Ar , 20% CO_2) determina la produzione di ioni positivi ed elettroni, i quali generano un impulso nel filo anodico più vicino. I fili giacciono sul

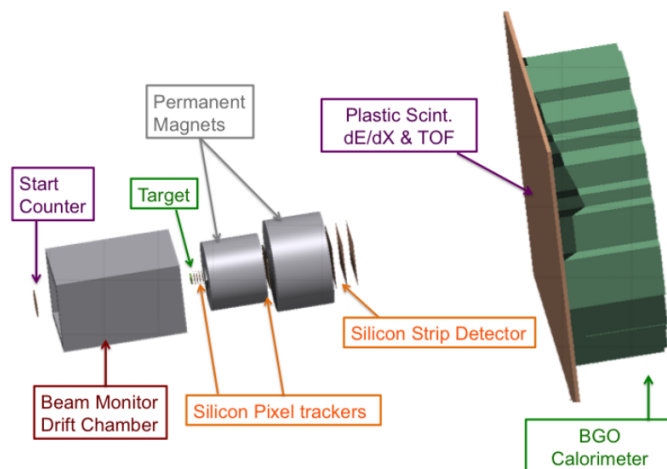


Figura 2.3: Schematizzazione dell'apparato di FOOT per la rivelazione di frammenti pesanti.

piano perpendicolare alla direzione di propagazione del fascio (che identificheremo con l'asse z). Alternando strati di fili paralleli all'asse x con strati di fili diretti lungo y si possono ricostruire le posizioni successive occupate dalle particelle che attraversano la camera. Inoltre per ridurre le ambiguità nella ricostruzione della traiettoria del fascio, ciascuno strato è leggermente sfalsato rispetto a quello adiacente. La risoluzione spaziale con cui si può ricostruire la traccia del fascio incidente è di circa $140 \mu\text{m}$ per i nuclei di carbonio. Il BM è posizionato tra lo SC ed il target, ed è quindi necessario per ricostruire la direzione del fascio incidente ed il punto di interazione con il bersaglio.

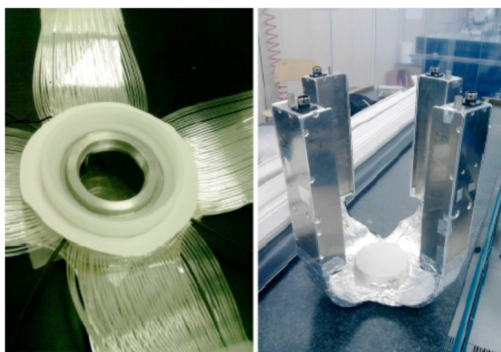


Figura 2.4: Dettaglio del disco scintillatore dello SC collegato ai quattro rami da 40 fibre ottiche (a sinistra) e struttura vista dall'esterno (a destra).

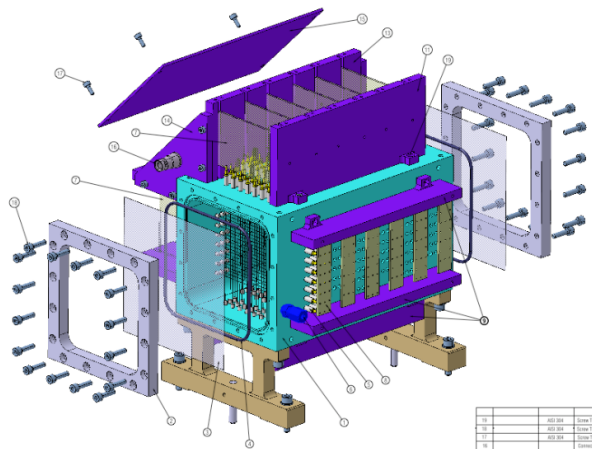


Figura 2.5: Rappresentazione 3D del Beam Monitor.

- Il *target* è costituito da uno strato di grafite (C) ed uno di polietilene (C_2H_4), ciascuno con spessore pari a 2 mm. La scelta di questo spessore è vincolata dall'esigenza di minimizzare gli effetti di deterioramento del segnale causati dai processi di scattering sia dei proiettili che dei frammenti.

La regione che viene immediatamente dopo il bersaglio è quella deputata al tracciamento delle particelle; ciò è possibile grazie ad uno spettrometro magnetico, costituito da due magneti permanenti e tre rivelatori per il tracciamento (*Vertex Tracker*, *Inner Tracker*, *Micro Strip Detector*).

I magneti permanenti creano un campo magnetico \vec{B} adatto a curvare in modo differente la traiettoria dei diversi frammenti prodotti nel target, basandosi semplicemente sulla legge di Lorentz $\vec{F}_B = q\vec{v} \times \vec{B}$, in cui \vec{F}_B è la forza di Lorentz che causa la deflessione e q è la carica della particella di velocità \vec{v} .

Se si conosce il raggio di curvatura r della traiettoria, si può ricavare facilmente il modulo dell'impulso del frammento. Infatti, eguagliando il modulo della forza di Lorentz al modulo della forza centripeta:

$$|q\vec{v} \times \vec{B}| = \frac{mv^2}{r} \Rightarrow p = rqB. \quad (2.2)$$

I magneti permanenti hanno geometria cilindrica e si trovano in configurazione Halbach: il campo magnetico che essi generano è uniforme all'interno della cavità, mentre risulta nullo all'esterno. Ciascun magnete è costituito da 12 pezzi in genere di SmCo (Samarium-Cobalto) o NeFeB (Neodimio-Ferro-Boro). Sia il materiale che le dimensioni dei magneti determinano l'intensità

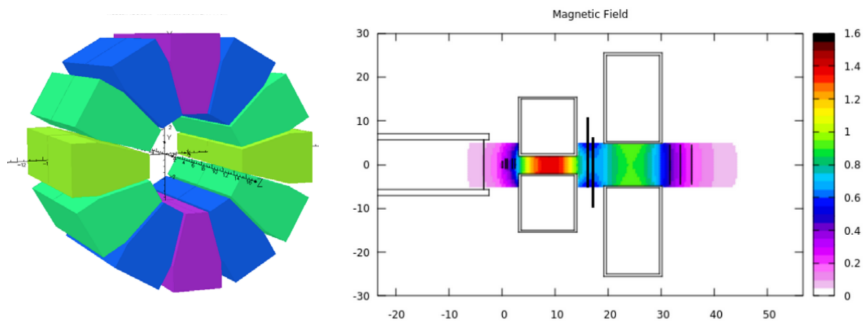


Figura 2.6: A sinistra: magneti in configurazione Halbach, figura realizzata attraverso il software di simulazione OPERA. A destra: mappa dell'intensità del campo magnetico, espresso in Tesla nella scala a colori, prevista per l'apparato FOOT e simulata tramite FLUKA. Sugli assi sono riportate le dimensioni in cm.

del campo magnetico finale. In particolare l'intensità prevista per l'apparato FOOT all'interno dei due magneti (di dimensioni differenti) ha un valore massimo pari rispettivamente a 1.3 T e 0.9 T.

L'esperimento FOOT ha progettato l'apparato sperimentale in modo da tracciare il passaggio dei frammenti subito prima, in mezzo e subito dopo i due magneti, attraverso un sistema di rivelatori al silicio. Per questo motivo sono presenti tre diversi rivelatori, schematizzati in Figura 2.7 e descritti di seguito.

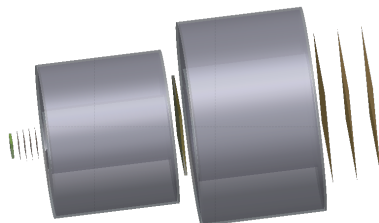


Figura 2.7: Rappresentazione schematica dei tre rivelatori e dei due magneti della regione di tracciamento dell'apparato. Da sinistra a destra si hanno: target, *Vertex Tracker* (sono visibili i quattro strati), primo magnete, *Inner Tracker*, secondo magnete, *Microstrip Silicon Detector*.

- Il *Vertex Tracker* (VTX) è collocato all'ingresso dello spettrometro, subito dopo il target e prima del primo magnete. Esso è composto da quattro strati di sensori al silicio Mimosas28 (M28), appartenenti alla famiglia dei CMOS. Ciascun chip M28 è suddiviso in una matrice di 928×960 pixel di lato $20.7 \mu\text{m}$ e area complessiva di sezione 20.22×22.71

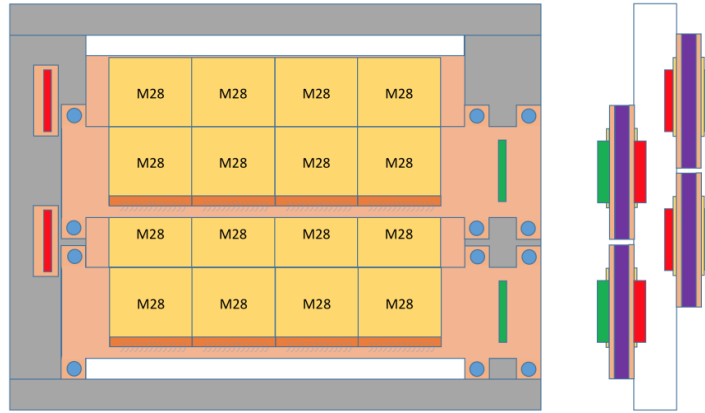


Figura 2.8: Rappresentazione schematica dell' *Inner Tracker*. A destra sono visibili i due strati, mentre a sinistra è riportata una visione frontale di un singolo strato, formato da due unità da otto sensori M28 ciascuna.

mm^2 . I quattro piani di silicio sono raggruppati a coppie distanti 10 mm l'una dall'altra, i due sensori di una stessa coppia sono posti a una distanza di 2 mm.

- L'*Inner Tracker* (ITR) è collocato nello spazio fra i due magneti. È un rivelatore formato da due piani, composti secondo lo schema in Figura 2.8 e posti uno di fronte all'altro. Ogni piano è formato da due unità che contengono 8 sensori M28 di area $2 \times 2 \text{ cm}^2$ e spessi $50 \mu\text{m}$. Per una maggior efficienza nella rivelazione i piani sono sfalsati orizzontalmente di un centinaio di μm . Il compito di questo rivelatore è quello di tracciare le particelle sia nella direzione del fascio che in quella trasversa (cioè sul piano ortogonale la direzione del fascio).
- Il *Microstrip Silicon Detector* (MSD) è collocato subito dopo il secondo magnete, ed è l'ultimo rivelatore della regione dell'apparato adibita al tracciamento delle traiettorie dei frammenti. Un MSD è un rivelatore di posizione a giunzione p-n in cui una particella carica che attraversa il dispositivo genera coppie elettrone-lacuna che vengono raccolte dagli elettrodi. Dal segnale generato si può dedurre la traiettoria dei frammenti all'interno del detector. Oltre a fornire informazioni per la ricostruzione delle tracce dei frammenti, l'MSD misura anche lo *stopping power* dE/dx .

Per quanto riguarda la geometria, questo rivelatore è caratterizzato tre piani distanziati fra loro di 2 cm, formati da due strati di silicio di spessore $70 \mu\text{m}$ e incollati tra loro da un foglio di *Kapton* biadesivo

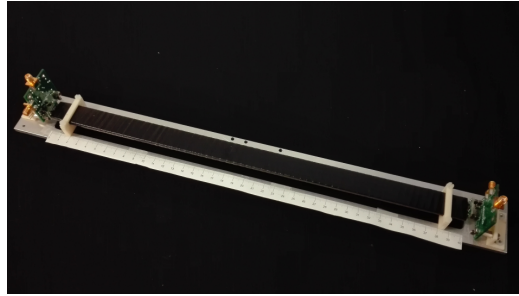


Figura 2.9: Fotografia di un prototipo di una singola barra dello scintillatore.

spesso circa $30 \mu\text{m}$. Per coprire una apertura angolare di rivelazione dei frammenti di 10° , il MSD ricopre una superficie di $9 \times 9 \text{ cm}^2$, e la risoluzione spaziale è $< 35 \mu\text{m}$.

L'ultima parte del setup elettronico di FOOT è costituita da uno scintillatore plastico, che fornisce il segnale di "stop" per il TOF e misura il rilascio di energia dE/dx e da un calorimetro, che misura l'energia cinetica dei frammenti che si arrestano al suo interno.

Lo scintillatore plastico è formato da due strati ortogonali di 20 barre di materiale scintillatore spesse 3 mm, larghe 2 cm e lunghe 44 cm. La geometria dello scintillatore è importante, perchè se da un lato uno spessore maggiore migliora la risoluzione dello *stopping power*, dall'altro cresce anche la probabilità di ri-frammentazione all'interno del materiale, che invece deve essere minimizzata. Con la geometria scelta nell'esperimento FOOT è possibile ottenere una risoluzione di 80 ps per il TOF (la risoluzione richiesta è dell'ordine dei 100 ps) e una risoluzione per la perdita di energia dell'ordine del 2-3% come richiesto. Inoltre le dimensioni della sezione trasversa delle barre sono state scelte in modo tale da mantenere al di sotto dell'1% la probabilità che due frammenti interagiscano con la stessa barra. La risoluzione spaziale nelle due direzioni è data dalla sezione delle barre (2 cm). In Figura 2.9 è mostrato un prototipo di barra di materiale scintillatore. Le barre sono avvolte in un foglio riflettente di alluminio per "guidare" la luce verso i fotorivelatori, e ulteriormente ricoperte con un materiale nero opaco per evitare scambi di radiazione luminosa con l'ambiente. Agli estremi di ciascuna barra sono collegati dei fotomoltiplicatori al silicio (SiPM), che permettono di amplificare il segnale generato dalle particelle al passaggio nello scintillatore. Un controllo della posizione dell'interazione è dato dalla differenza di intensità di segnale ricevuto alle due estremità della barra.

L'ultimo detector nel *setup* elettronico è il calorimetro, che permette di misurare l'energia cinetica delle particelle. Nel calorimetro infatti i frammenti

perdono completamente la loro energia, grazie alle numerose interazioni che subiscono. Nell'apparato di FOOT è stato scelto di usare un calorimetro BGO, ovvero composto da materiale scintillatore inorganico (germanato di bismuto) caratterizzato da un elevato numero atomico ed un elevato *stopping power*. Quando le particelle cariche entrano nel calorimetro BGO interagiscono con i cristalli attraverso interazioni elettromagnetiche e nucleari forti, perdendo energia cinetica fino ad arrestarsi. Tuttavia è possibile che nell'interazione siano prodotti neutroni, i quali possono uscire dal calorimetro senza essere rivelati e conducendo ad una sottostima dell'energia dei frammenti. Aumentando lo spessore dei cristalli è possibile aumentare la probabilità di ri-frammentazione dei neutroni, e quindi recuperare parte del contributo energetico ad essi associato.

Il calorimetro utilizzato nell'esperimento occupa una superficie circolare di 20 cm di raggio, che corrispondono a circa 350 cristalli BGO con sezione trasversale $2 \times 2 \text{ cm}^2$.

2.3.2 *Setup a emulsione*

Per rivelare i frammenti leggeri ($Z \leq 2$) emessi ad angoli ampi (fino a 70°) è stato progettato uno spettrometro ad emulsione. In Figura 2.10 è riportata una schematizzazione di questo *setup*, costituito da uno *start counter*(SC), un *beam monitor*(BM) situati prima del target e una camera ad emulsione (ECC). Sia lo SC che il BM sono analoghi a quelli del *setup* elettronico per i frammenti pesanti. La differenza è che tutte le altre componenti sono sostituite dalla camera a emulsione, che contiene il bersaglio e permette di

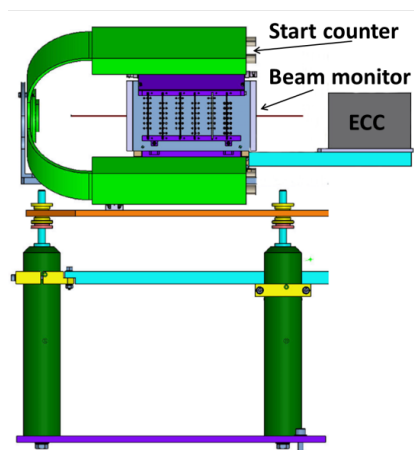


Figura 2.10: Rappresentazione schematica del *setup* a emulsione per la rivelazione dei frammenti pesanti.

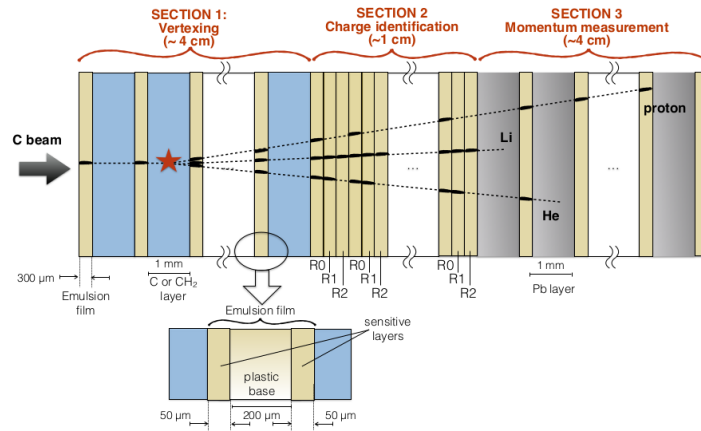


Figura 2.11: Schema della composizione dello spettrometro a emulsione per l'esperimento FOOT.

rivelare i frammenti leggeri. L'ECC è caratterizzata da una struttura molto compatta in cui si susseguono strati di materiale diverso, schematizzati in Figura 2.11. La camera si può suddividere in tre sezioni con funzioni diverse:

1. La prima sezione è formata da tre strati di C o C_2H_4 che fungono da bersaglio (al loro interno avviene la frammentazione) spessi 1 mm, ciascuno alternati da lastre di $300\ \mu\text{m}$ composte da una base plastica ricoperta da due pellicole ad emulsione nucleare di cristalli di bromuro di argento (AgBr). Queste pellicole di AgBr riescono a "registrare" il passaggio dei frammenti grazie all'energia assorbita dai frammenti stessi. A seguito di un processo di "sviluppo" chimico il passaggio delle particelle viene evidenziato dalla formazione di granuli d'argento lungo il percorso. Infatti la densità dei granuli rilasciati lungo la traccia della particella è proporzionale alla perdita di energia della stessa.
2. La seconda sezione è formata esclusivamente da una sequenza di pellicole a emulsione nucleare AgBr, per uno spessore complessivo di 1 cm. Questa sezione permette l'identificazione della carica dei frammenti leggeri.
3. La terza e ultima sezione della ECC è riservata alla misura dell'impulso ed è formata da tre strati di piombo (Pb) spesse 1 mm alternati a pellicole a emulsione. Il momento viene determinato a partire dal range percorso dai frammenti.

Capitolo 3

Calibrazione dello scintillatore

L'analisi dati svolta in questa tesi verte principalmente su due aspetti: la calibrazione dello scintillatore plastico utilizzato nell'esperimento FOOT e la valutazione della lunghezza di attenuazione del segnale luminoso all'interno di ogni barra. Nella prima sezione (3.1) di questo capitolo verrà presentato il *setup* sperimentale impiegato nell'acquisizione dei dati, il quale risulta essere molto ridotto rispetto a quello descritto nel capitolo precedente. Nella sezione 3.2 vengono fornite alcune nozioni generali relative agli scintillatori organici, mentre il procedimento di calibrazione vero e proprio è illustrato nel paragrafo 3.3. Infine nell'ultima parte del capitolo (sezione 3.4) viene fatta una valutazione della lunghezza di attenuazione dello scintillatore.

3.1 Presa dati e *setup* sperimentale

Nel mese di marzo 2019 presso il centro CNAO di Pavia sono stati acquisiti alcuni dati preliminari per l'esperimento FOOT. La presa dati ha avuto lo scopo di effettuare una calibrazione dello scintillatore attraverso fasci di ioni carbonio e protoni. Il *setup* sperimentale era dunque costituito solamente dallo *Start Counter* e dallo scintillatore plastico. In particolare, tramite il sistema di accelerazione del sincrotrone del centro sono stati estratti quattro fasci diversi:

- ioni ^{12}C a 115 MeV/u,
- ioni ^{12}C a 260 MeV/u,
- ioni ^{12}C a 400 MeV/u,
- protoni a 60 MeV.

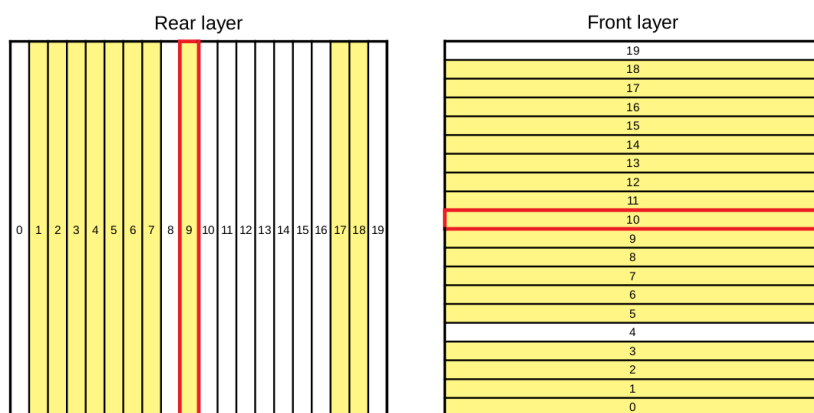
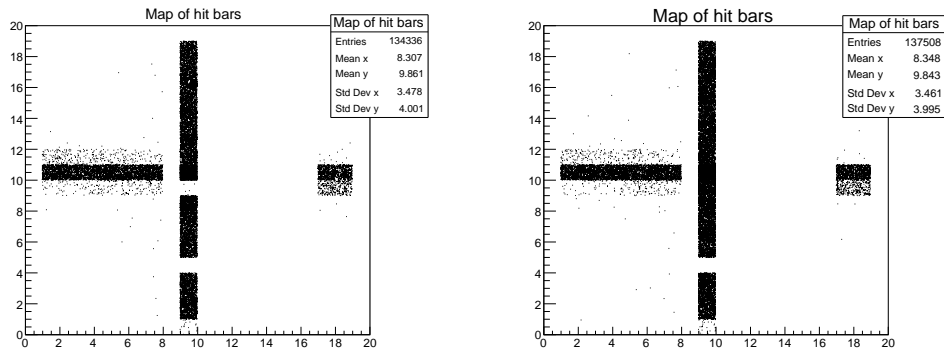


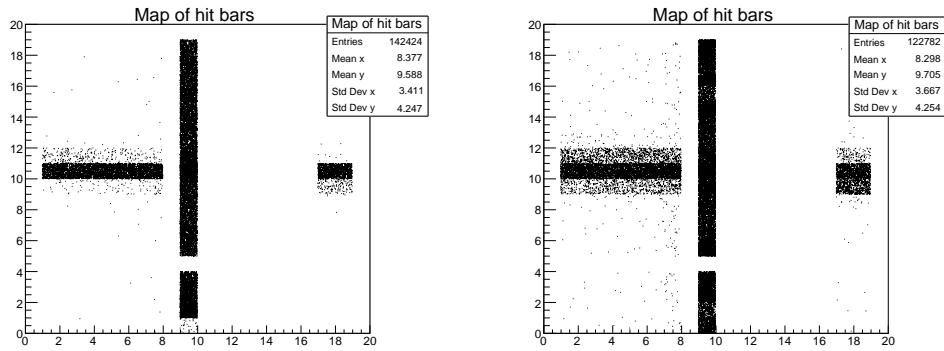
Figura 3.1: Schema della struttura dello scintillatore plastico utilizzato nell'esperimento FOOT. Ciascuno dei due strati è formato da 20 barre, numerate arbitrariamente. Nella rappresentazione scelta le barre sono numerate da 0 a 19 in entrambi i piani come illustrato. Le barre colorate sono quelle che è stato possibile calibrare, quelle riquadrate di rosso le più colpite.

Come è stato descritto nel capitolo precedente (sezione 2.3.1) lo scintillatore plastico è formato da due strati con 20 barre ciascuno, spesse 3 mm, larghe 2 cm e lunghe 44 cm, ai capi delle quali ci sono i fotomoltiplicatori che ricevono e amplificano il segnale. In Figura 3.1 è riportata una schematizzazione dei due strati dello scintillatore, con le barre numerate in modo arbitrario. Le barre non colorate sono quelle che sono state escluse dalla calibrazione. Per esse infatti il segnale in carica non è risultato attendibile (valori sistematicamente troppo bassi rispetto alle altre barre), motivo per cui si è scelto di escluderle in questa prima fase di calibrazione.

Nel corso dell'acquisizione lo scintillatore era montato su un supporto mobile programmato per effettuare un movimento "a croce", in modo tale che il fascio, di direzione fissata, potesse colpire tutte le barre percorrendo interamente le due centrali di ogni piano (numero 9 verticale dello strato posteriore e numero 10 orizzontale dello strato anteriore). In Figura 3.2 sono riportate le mappe delle barre colpite. Si può osservare che i segnali delle barre escluse non sono riportati sulla mappa.



(a) Fascio di ioni carbonio a 115 MeV/u (b) Fascio di ioni carbonio a 260 MeV/u



(c) Fascio di ioni carbonio a 400 MeV/u (d) Fascio di protoni a 60 MeV

Figura 3.2: Rappresentazione geometrica delle "hit" ricostruite sulle barre durante la procedura di calibrazione. Sono evidenziate a colori le barre calibrate e riquadrate in rosso quelle maggiormente colpite.

3.2 Scintillatori organici

Prima di descrivere il procedimento di calibrazione dello scintillatore è utile descriverne brevemente le caratteristiche e proprietà. Gli scintillatori sono rivelatori che sfruttano la proprietà di particolari materiali in cui la ionizzazione/eccitazione prodotta dalla radiazione incidente induce l'emissione di luce visibile. La luce prodotta può essere quindi trasmessa ad un fotomoltiplicatore dove viene amplificata, per poi essere successivamente convertita in un segnale elettrico.

La generazione di radiazione luminosa a seguito del passaggio del fascio incidente trova spiegazione nella struttura discreta dei livelli energetici atomici e molecolari del materiale. Infatti quando la particella incidente attraversa lo scintillatore cede una parte della propria energia cinetica alle molecole, cau-

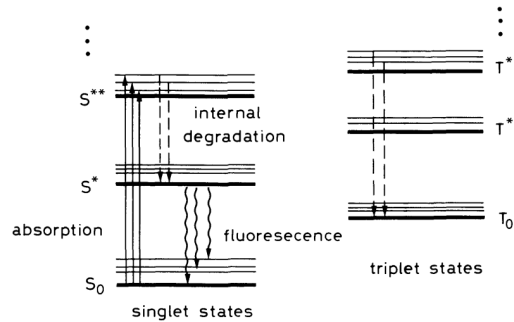


Figura 3.3: Rappresentazione schematica dei livelli energetici di una molecola di scintillatore organico. Sono riportati gli stati di singoletto (denominati con S) e quelli di tripletto (denominati con T) [20].

sando l'eccitazione di uno o più elettroni ad un livello energetico superiore. Di conseguenza l'elettrone tende a diseccitarsi decadendo verso lo stato di equilibrio, emettendo radiazione. Il fotone emesso di solito è a bassa energia, tipicamente nel visibile. Se il processo di riemissione dei fotoni assorbiti richiede un tempo inferiore a $10^{-8}s$ prende il nome di *fluorescenza*, se invece la riemissione richiede un tempo maggiore si parla di *fosforescenza* o *afterglow* [20].

Tra le diverse categorie di scintillatori esistenti, quelli organici sono composti di idrocarburi aromatici, e sono caratterizzati da un tempo di decadimento dell'ordine dei nanosecondi. In questo caso la luce di scintillazione ha origine dalle transizioni degli elettroni liberi di valenza delle molecole, ovvero elettroni delocalizzati che non sono associati con nessun atomo in particolare, e occupano il cosiddetto orbitale molecolare π . In Figura 3.3 è schematizzato il diagramma tipico di energia per questi orbitali, divisi in stati di singoletto (S) e di tripletto (T), con le transizioni elettroniche associate.

Il rivelatore impiegato nell'esperimento FOOT è uno scintillatore organico di tipo plastico. Gli scintillatori plastici sono costituiti da una soluzione di molecole di scintillatore organico in un solvente plastico solido. Essi sono caratterizzati da una densità compresa tra 1.03 a 1.20 g cm^{-3} , e con un rendimento di circa un fotone per 100 eV di energia depositata [10].

Negli scintillatori organici la risposta in luce emessa non è direttamente proporzionale all'energia depositata dalle particelle ionizzanti. Per questi rivelatori vale infatti la legge semi-empirica di Birks (1951):

$$\frac{dL}{dx} = A \cdot \frac{dE/dx}{1 + k_B \cdot dE/dx} \quad (3.1)$$

dove dL/dx è la luce di scintillazione prodotta per unità di lunghezza, A

è l'efficienza di scintillazione, dE/dx è la perdita di energia per unità di lunghezza delle particelle incidenti e k_B è la costante di Birks, che dipende dal materiale.

3.3 Calibrazione attraverso la legge di Birks

Il fascio di particelle cariche incidendo sul detector colpisce prima una barra del primo strato e poi una barra del secondo strato, generando ad ogni *hit* un segnale che viene ricevuto alle estremità delle barre. Questo segnale tuttavia è misurato in unità arbitrarie e non corrisponde numericamente a nessuna grandezza associata al fascio. Per questo motivo è necessaria una calibrazione dello scintillatore, in modo da convertire i valori misurati in valori effettivi di energia rilasciata dalla particella. Inoltre ogni barra risponde in modo diverso dalle altre, per questo è necessaria una calibrazione barra per barra.

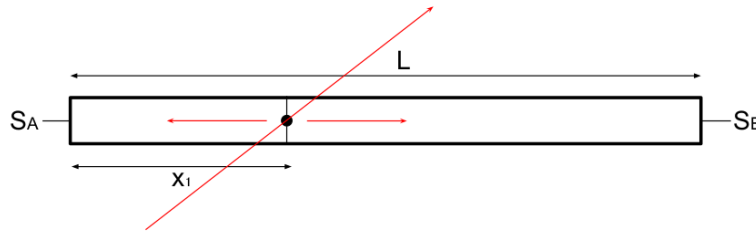


Figura 3.4: Schema dell'andamento del segnale in una barra dello scintillatore ($L=40$ cm): la linea rossa indica la traccia della particella incidente, mentre le frecce rosse indicano i segnali; x_1 individua la distanza rispetto all'estremo A del punto in cui la particella ha colpito la barra.

La Figura 3.4 schematizza l'andamento del segnale incidente sulla barra. Le intensità dei segnali alle estremità A e B sono indicate con S_A e S_B , e dipendono dalla posizione in cui la particella ha colpito la barra. Come è stato spiegato nel Paragrafo 1.2.1 un fascio di fotoni che attraversa un mezzo subisce un'attenuazione descritta dalla legge di *Beer-Lambert*, che possiamo esprimere con l'espressione:

$$S = S_0 e^{-\mu x} \quad (3.2)$$

in cui S_0 rappresenta il segnale generato dalla particella nel punto di incidenza x sulla barra, e μ è il coefficiente di attenuazione lineare del mezzo.

Attraverso la 3.2 si ricavano i segnali ricevuti dall'estremità A e B della barra di lunghezza L :

$$S_A = S_0 e^{-\mu x_1} \quad S_B = S_0 e^{-\mu(L-x_1)} \quad (3.3)$$

Per valutare un segnale complessivo registrato dalla barra è stato scelto di definire la grandezza S_{out} :

$$S_{out} = \sqrt{S_A \cdot S_B} \quad (3.4)$$

la quale risulta essere, in prima approssimazione, indipendente dalla posizione x_1 . Infatti sostituendo alla 3.4 le espressioni di S_A e S_B della 3.3 si ottiene

$$S_{out} = \sqrt{S_0 e^{-\mu x_1} \cdot S_0 e^{-\mu(L-x_1)}} = S_0 \sqrt{e^{-\mu L}} = S_0 \cdot k \quad (3.5)$$

dove $k = e^{-\mu L}$ è una quantità costante.

Per ciascuna barra è stato quindi misurato il segnale S_{out} , il quale presenta un andamento gaussiano su cui è stato effettuato un *fit*. Sono stati così ricavati un valore medio ed una deviazione standard per ogni fascio utilizzato, (ioni carbonio a 115, 260 e 400 MeV/u e protoni a 60 MeV). In Figura 3.5 sono riportati, come esempio, gli istogrammi dei valori rilevati di segnale in carica S_{out} per una barra.

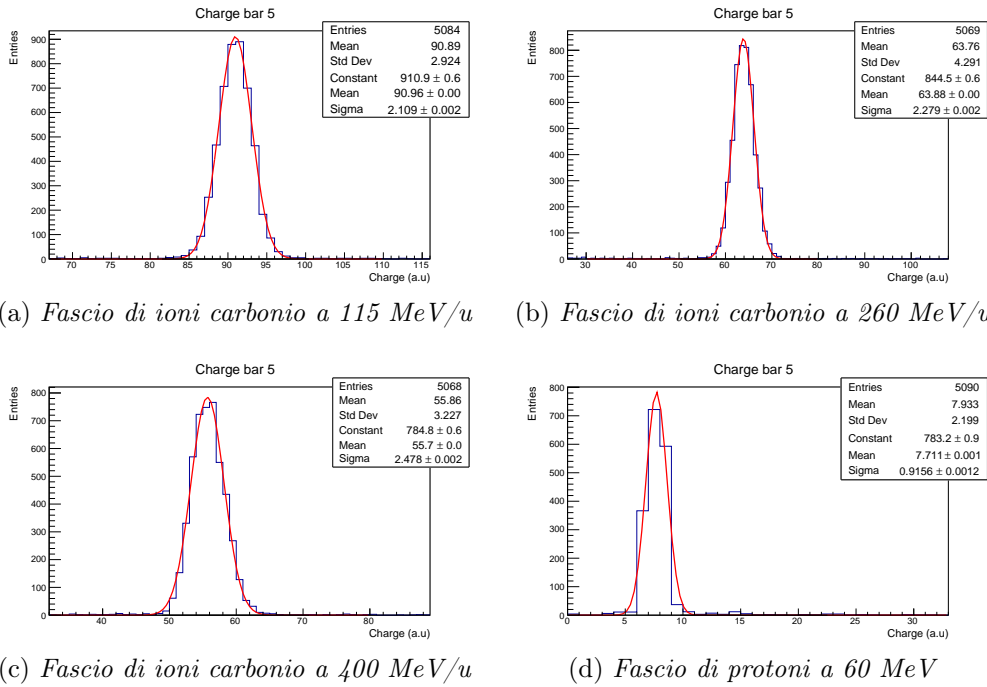


Figura 3.5: Andamento del segnale S_{out} misurato nella barra numero 5 per ciascun run, con *fit* gaussiano.

Per procedere con la calibrazione dello scintillatore sono stati utilizzati come dati di riferimento i valori di dE/dx ottenuti tramite simulazione Monte Carlo della perdita di energia di ogni particella, riportati in Tabella 3.1.

Tabella 3.1: Valori di perdita di energia ($\frac{dE}{dx}$) relativi ai due strati di scintillatore, ottenuti tramite simulazione Monte Carlo FLUKA per ciascun tipo di particella incidente.

Particle	Energy (MeV/u)	Front layer (MeV)	Rear layer (MeV)
^{12}C	115	74.1 ± 1.1	77.4 ± 1.1
^{12}C	260	42.2 ± 1.1	42.5 ± 1.1
^{12}C	400	33.4 ± 1.2	33.5 ± 1.2
p	60	3.37 ± 0.16	3.54 ± 0.17

Per ogni barra è stato costruito un grafico che mette in relazione i valori Monte Carlo di ciascuna particella con quelli S_{out} , ricavati dalle medie dei *fit* gaussiani del segnale di output. I quattro punti (uno per ogni particella) così ottenuti sono specifici per ogni barra e seguono la legge di Birks degli scintillatori organici (espressione 3.1 della sezione 3.2), dove dE/dx è sostituito dal valore di simulazione, e dL/dx è sostituito da S_{out} :

$$S_{out} = A \cdot \frac{\Delta E_{mc}}{1 + k_B \cdot \Delta E_{mc}} \quad (3.6)$$

I parametri A e k_B sono i parametri di calibrazione e si ricavano mediante un *fit* dei punti del grafico con la legge di Birks (3.6). Con questa procedura sono state ricavate 28 curve di calibrazione, una per ognuna delle barre calibrabili. In Figura 3.6 sono riportate come esempio le curve di alcune barre sia dello strato anteriore che posteriore. Nella Tabella 3.2 sono invece riportati i valori dei parametri A e k_B dell'espressione 3.6 ottenuti attraverso *fit* per tutte le 28 barre calibrate. Come atteso, tali valori sono distinti e specifici per ciascuna barra, ma allo stesso tempo risultano tra loro compatibili entro le incertezze.

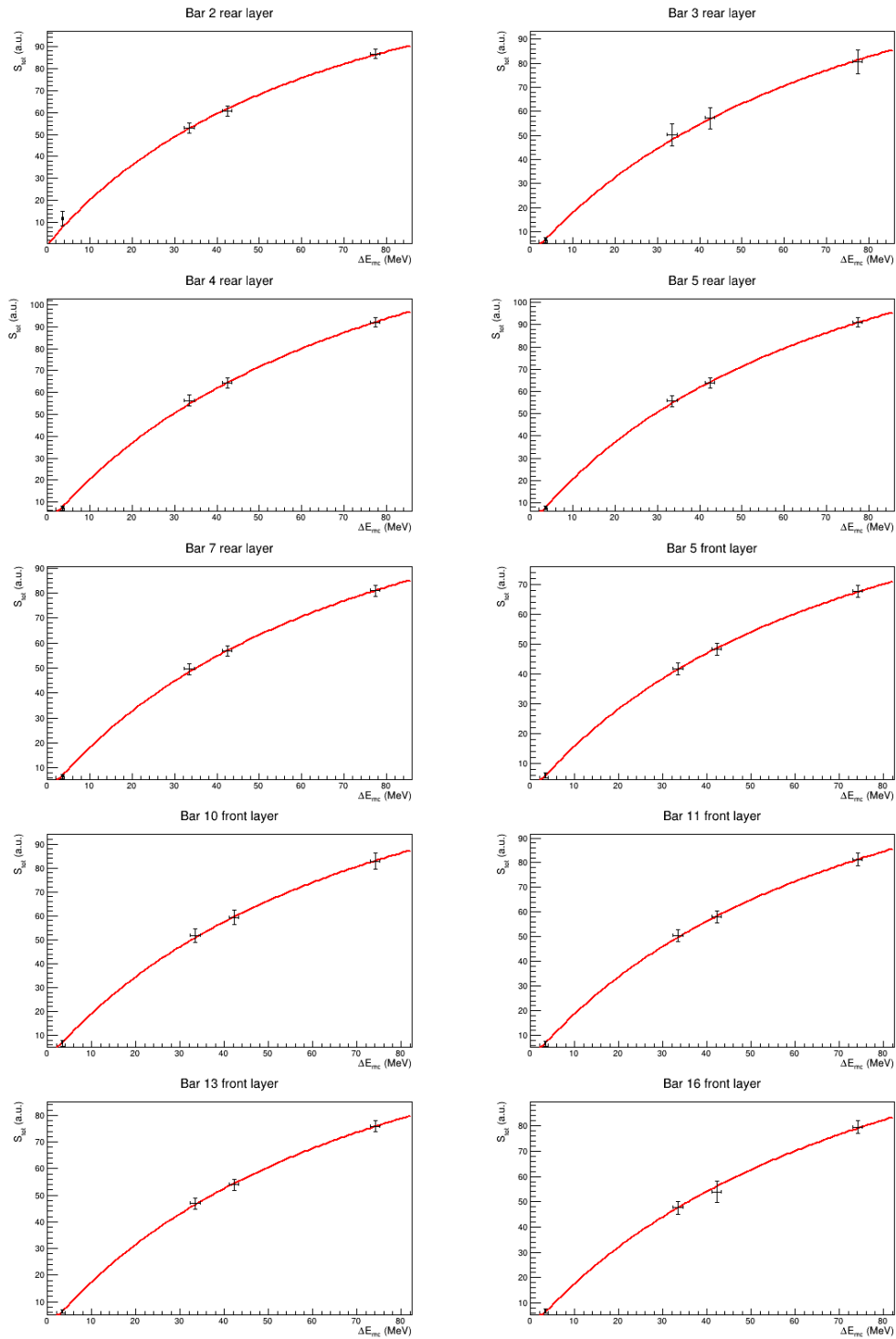


Figura 3.6: Alcune delle 28 curve di calibrazione delle barre dello scintillatore. I quattro punti di ogni grafico si riferiscono ai quattro tipi di particelle incidenti.

Tabella 3.2: Valori dei parametri A e k_B della legge di Birks (3.6) e rispettivi errori. Dati ricavati attraverso i *fit* dei grafici riportati in Figura 3.6.

Bar	Layer	A (e/MeV)	$\sigma(A)$ (e/MeV)	k_B $\times 10^{-2}$ (MeV $^{-1}$)	$\sigma(k_B)$ $\times 10^{-2}$ (MeV $^{-1}$)
1	rear	2.1	0.2	1.33	0.30
2	rear	2.3	0.3	1.39	0.34
3	rear	2.0	0.3	1.18	0.38
4	rear	2.3	0.2	1.18	0.23
5	rear	2.3	0.2	1.27	0.24
6	rear	2.2	0.2	1.28	0.26
7	rear	2.0	0.2	1.22	0.24
9	rear	2.1	0.2	1.25	0.32
17	rear	2.0	0.2	1.30	0.26
18	rear	2.0	0.2	1.32	0.28
0	front	2.3	0.2	1.49	0.30
1	front	2.3	0.2	1.43	0.28
2	front	2.4	0.2	1.38	0.25
3	front	2.2	0.2	1.32	0.25
5	front	1.8	0.2	1.34	0.30
6	front	2.3	0.2	1.33	0.27
7	front	2.4	0.2	1.35	0.27
8	front	2.3	0.2	1.38	0.28
9	front	2.0	0.2	1.17	0.29
10	front	2.2	0.2	1.29	0.34
11	front	2.1	0.2	1.25	0.30
12	front	2.3	0.2	1.24	0.25
13	front	2.0	0.2	1.25	0.26
14	front	2.4	0.3	1.61	0.45
15	front	1.9	0.2	1.18	0.30
16	front	2.0	0.2	1.16	0.31
17	front	2.0	0.2	1.24	0.30
18	front	2.3	0.2	1.35	0.29

3.4 Studio dell'attenuazione del segnale

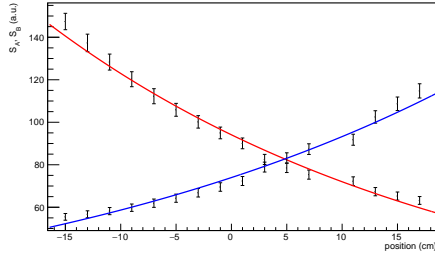
Nell'equazione 3.2, che fornisce un'indicazione sull'attenuazione del fascio di fotoni all'interno dello scintillatore, il coefficiente di attenuazione lineare μ può essere indicato anche come $\mu = \frac{1}{\lambda}$, dove λ viene detta *lunghezza di attenuazione*. Ogni materiale scintillante è caratterizzato da una specifica lunghezza di attenuazione, che viene misurata in condizioni standard. Nell'interesse dell'esperimento tuttavia il valore di questa lunghezza di attenuazione standard risulta inesatto, in quanto non vengono considerati tutti gli effetti intrinseci dell'apparato. Per questa ragione è necessario stabilire una nuova lunghezza di attenuazione della luce *propria* dell'apparato. In particolare ci si aspetta un valore di λ inferiore a quello tabulato, perché gli effetti di cui si deve tener conto sono soprattutto di riflessione o di perdita di radiazione.

Per studiare l'attenuazione del segnale in carica lungo la barra sono state dunque analizzate le barre numero 9 del piano posteriore (*rear layer*) e numero 10 del piano anteriore (*front layer*), ovvero le più colpite dal fascio (Figura 2.4). Innanzitutto sono stati realizzati i grafici dei segnali S_A e S_B acquisiti all'estremità sinistra e destra delle due barre, in funzione della posizione lungo la barra (Figure 3.7 e 3.8). Come ci si aspetta si ottengono due curve esponenziali, una crescente e una decrescente a seconda del lato della barra considerato. Infatti il segnale che arriva all'estremità più lontana dal punto di incidenza sulla barra sarà molto ridotto rispetto a quello dell'estremità più vicina, poiché la luce deve compiere un percorso più lungo e dunque risente maggiormente dell'attenuazione.

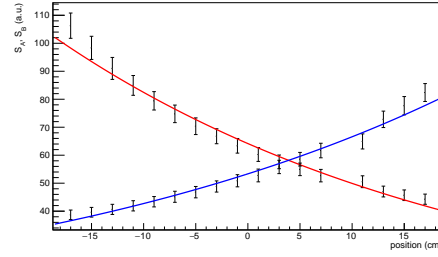
Di seguito vengono riportate le funzioni di *fit* sui dati:

$$S_A(x) = S_{0A} \cdot e^{-\frac{1}{\lambda_A}(\frac{L}{2}+x)} \quad S_B(x) = S_{0B} \cdot e^{-\frac{1}{\lambda_B}(\frac{L}{2}-x)} \quad (3.7)$$

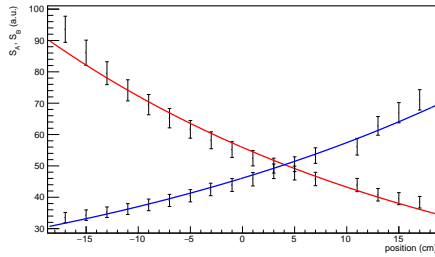
dove A rappresenta l'estremità sinistra della barra e B quella destra come in Figura 3.4, mentre S_{0A} , S_{0B} , λ_A e λ_B sono parametri che si ricavano attraverso il *fit*. Nella Tabella 3.3 sono riportate le lunghezze di attenuazione relative alla barra 9 (*rear layer*) e alla barra 10 (*front layer*) per il segnale in carica ricevuto all'estremità sinistra e destra delle barre.



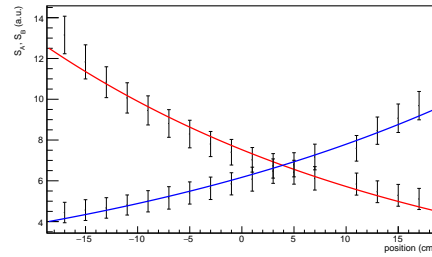
(a) Fascio di ioni carbonio a 115 MeV/u



(b) Fascio di ioni carbonio a 260 MeV/u



(c) Fascio di ioni carbonio a 400 MeV/u



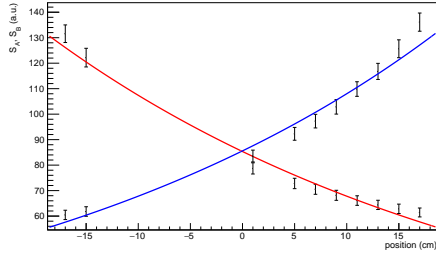
(d) Fascio di protoni a 60 MeV

Figura 3.7: Andamento del segnale S_A (curva rossa) e S_B (curva blu) in funzione della posizione della barra numero 9 del *rear layer*, per ciascun run, con *fit* esponenziale.

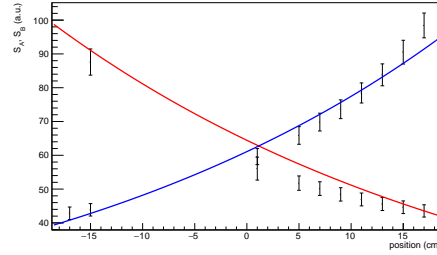
Tabella 3.3: Valori delle lunghezze di attenuazione dei segnali relativi alle due estremità della barra 9 del *rear layer* e alla barra 10 del *front layer* per ciascun *run*, ricavati tramite *fit* esponenziale.

	$^{12}\text{C}(115\text{MeV/u})$	$^{12}\text{C}(260\text{MeV/u})$	$^{12}\text{C}(400\text{MeV/u})$	P(60MeV)
$\lambda_{A(9)}(\text{cm})$	43.2 ± 1.4	45.1 ± 2.1	45.6 ± 2.4	42.8 ± 4.1
$\lambda_{B(9)}(\text{cm})$	37.4 ± 1.1	39.9 ± 1.6	38.9 ± 1.7	36.5 ± 2.8
$\lambda_{A(10)}(\text{cm})$	43.0 ± 1.6	42.1 ± 2.2	42.0 ± 2.3	41.9 ± 4.5
$\lambda_{B(10)}(\text{cm})$	43.5 ± 1.6	43.4 ± 2.1	42.2 ± 2.3	39.2 ± 3.8

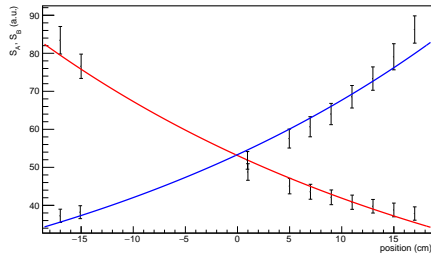
Dai valori riportati si nota che per la barra numero 9 le lunghezze di attenuazione λ_B (relative all'estremità destra della barra) sono sistematicamente inferiori rispetto a quelle relative all'estremità opposta, ma è comunque presente una compatibilità tra le varie energie. Nel caso della barra 10 orizzontale invece le lunghezze di attenuazione del segnale associato ai due capi della barra risultano compatibili.



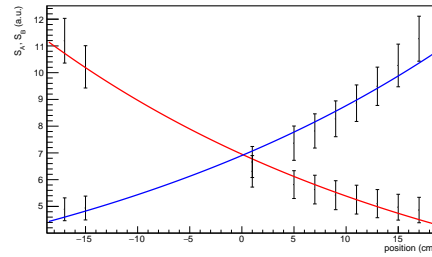
(a) Fascio di ioni carbonio a 115 MeV/u



(b) Fascio di ioni carbonio a 260 MeV/u



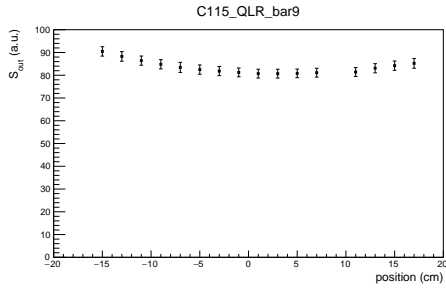
(c) Fascio di ioni carbonio a 400 MeV/u



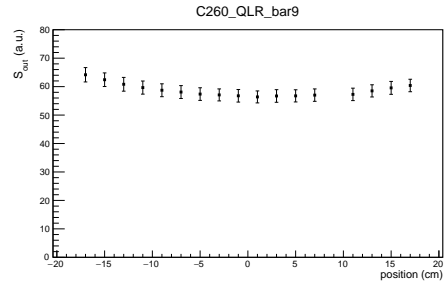
(d) Fascio di protoni a 60 MeV

Figura 3.8: Andamento del segnale S_A (curva rossa) e S_B (curva blu) in funzione della posizione della barra numero 10 del *front layer*, per ciascun *run*, con *fit* esponenziale.

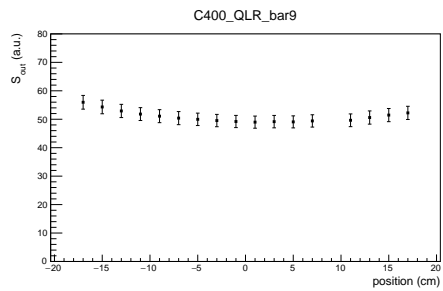
Analogamente a quanto fatto per i segnali in carica S_A e S_B è stato anche graficato l'andamento del segnale S_{out} in funzione della posizione (Figura 3.10). Il segnale S_{out} è stato definito nel paragrafo 3.3 come $S_{out} = \sqrt{S_A \cdot S_B}$ in modo che risultasse, in prima approssimazione, indipendente dalla posizione. Dai grafici in Figura 3.10 si nota che l'andamento ricavato per i protoni è pressoché costante, a conferma della validità della scelta effettuata, mentre per gli ioni carbonio l'approssimazione è meno precisa. Una possibile soluzione per tener conto di questo effetto (e quindi ottenere una maggiore risoluzione) potrebbe essere quella di effettuare una parametrizzazione dell'andamento di S_{out} . Un'altra ipotesi invece è quella di procedere con una calibrazione "puntuale" dello scintillatore, impostando il *setup* sperimentale in modo che tutto il rivelatore (e non solamente due barre) sia colpito. In questo modo si potrebbe applicare la stessa procedura di calibrazione effettuata sulle barre ad ogni "pixel", ovvero ogni settore di dimensioni $2\text{cm} \times 2\text{cm}$ dato dalla sovrapposizione di una barra verticale posteriore ed una orizzontale anteriore sullo scintillatore.



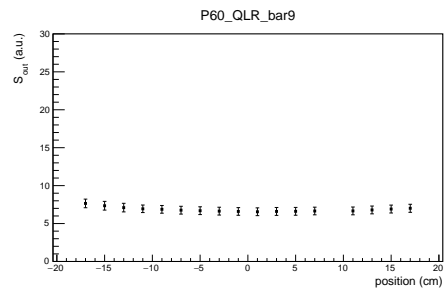
(a) Fascio di ioni carbonio a 115 MeV/u



(b) Fascio di ioni carbonio a 260 MeV/u

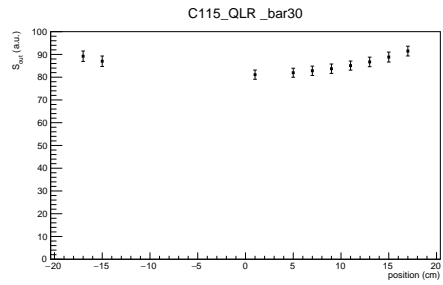


(c) Fascio di ioni carbonio a 400 MeV/u

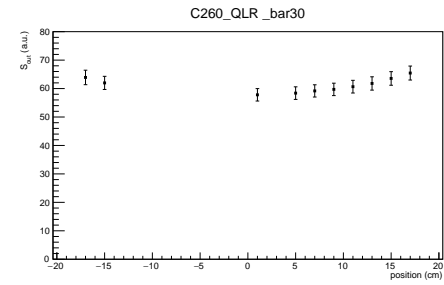


(d) Fascio di protoni a 60 MeV

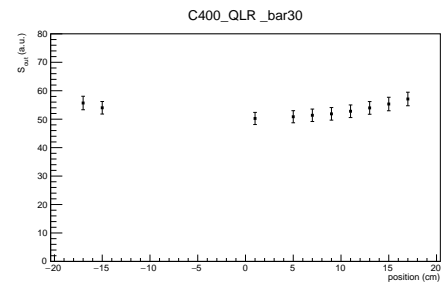
Figura 3.9: Andamento del segnale S_{tot} della barra 9 (*rear layer*) per ciascun run.



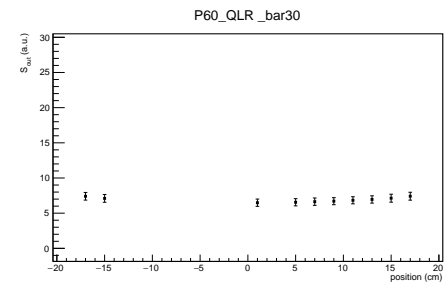
(a) Fascio di ioni carbonio a 115 MeV/u



(b) Fascio di ioni carbonio a 260 MeV/u



(c) Fascio di ioni carbonio a 400 MeV/u



(d) Fascio di protoni a 60 MeV

Figura 3.10: Andamento del segnale S_{tot} della barra 10 (*front layer*) per ciascun run.

Conclusione

L'esperimento FOOT ha come obiettivo quello di effettuare misure di sezione d'urto differenziali in funzione dell'energia e dell'angolo di produzione dei frammenti originati nell'interazione di fasci di protoni o ioni con la materia. Tali misure saranno fondamentali in adroterapia per il miglioramento dei sistemi di pianificazione dei trattamenti dei pazienti.

Il lavoro svolto in questa tesi ha come scopo la calibrazione dello scintillatore dell'apparato sperimentale FOOT, e la determinazione della lunghezza di attenuazione del segnale all'interno dello scintillatore stesso. Tali misure saranno utili nel migliorare le prestazioni future dell'esperimento sia in termini di simulazioni preliminari che in termini di analisi dei dati successiva all'acquisizione. I dati analizzati in questa tesi sono stati acquisiti presso il CNAO di Pavia nel mese di marzo 2019. Nel corso di tale acquisizione dati sono stati fatti collidere direttamente sullo scintillatore plastico quattro diversi fasci di particelle:

- ioni ^{12}C a 115 MeV/u,
- ioni ^{12}C a 260 MeV/u,
- ioni ^{12}C a 400 MeV/u,
- protoni a 60 MeV.

Lo scintillatore presente nell'apparato FOOT è costituito da due strati, formati da 20 barre ciascuno, ai capi delle quali sono presenti dei fotomoltiplicatori che ricevono e amplificano il segnale. Le barre su ciascun piano sono state numerate arbitrariamente da 0 a 19; quelle dello strato posteriore sono disposte verticalmente, mentre quelle dello strato anteriore orizzontalmente.

La calibrazione dello scintillatore è indispensabile, perché è necessario convertire il segnale misurato in unità arbitrarie dal rivelatore in valori effettivi di energia della particella. Inoltre ogni barra risponde in modo diverso dalle altre, per questo occorre procedere con una calibrazione barra per barra.

La calibrazione è stata effettuata prendendo come riferimento i valori ottenuti da simulazione Monte Carlo dell'energia rilasciata nei due strati di

scintillatore. Sono stati messi in relazione tali valori con le medie gaussiane del segnale in carica misurato in ogni barra, e sui punti ottenuti è poi stato applicato un *fit* con la legge di Birks, valida per gli scintillatori organici. Sono state ottenute, attraverso questa procedura, 28 curve di calibrazione, una per ogni barra calibrabile. Attraverso il *fit* sono stati inoltre determinati i parametri A e k_B della legge di Birks per ciascuna barra. Come atteso, tali valori sono distinti e specifici per ciascuna barra, ma allo stesso tempo risultano tra loro compatibili entro le incertezze.

La valutazione della lunghezza di attenuazione dello scintillatore è stata effettuata solamente sulle due barre maggiormente colpite dal fascio, ovvero la numero 9 verticale del piano posteriore e la numero 10 orizzontale del piano anteriore. Innanzitutto sono stati realizzati i grafici dei segnali S_A e S_B acquisiti all'estremità sinistra e destra delle due barre, in funzione della posizione lungo la barra. L'andamento ricavato è quello atteso, ovvero un segnale esponenziale decrescente per un lato ed un esponenziale crescente per l'altro. Tramite *fit* esponenziale sono state quindi ricavate le lunghezze di attenuazione λ_A e λ_B di entrambe le barre per ciascun *run*. I risultati ottenuti per la barra 9 sono di una λ_B , relativa all'estremità destra, sistematicamente inferiore, in ogni *run*, alla lunghezza di attenuazione associata all'estremità sinistra λ_A (per esempio nel caso del ^{12}C a 115 MeV/u si ha $\lambda_A = 43.2 \pm 1.4$ e $\lambda_B = 37.4 \pm 1.1$). Per la barra numero 10 del *front layer*, invece, le lunghezze di attenuazione relative ai segnali ai due capi della barra risultano compatibili ($\lambda_A = 43.0 \pm 1.6$ e $\lambda_B = 43.5 \pm 1.6$ per il ^{12}C a 115 MeV/u).

Come ultima analisi è stata verificata l'indipendenza del segnale in carica S_{out} (definito come $\sqrt{S_A S_B}$) dalla posizione di incidenza del fascio sulla barra. A questo scopo è stato costruito, per le barre 9 verticale e 10 orizzontale, un grafico posizione-segnale. Ciò che si osserva in questo caso è un andamento pressoché costante per i protoni, a conferma della validità della scelta effettuata, mentre per gli ioni carbonio l'approssimazione risulta essere meno precisa. Il contributo di questa dipendenza dalla posizione potrebbe essere incluso effettuando una parametrizzazione dell'andamento di S_{out} . Un'altra ipotesi invece è quella di procedere con una calibrazione "puntuale" dello scintillatore, impostando il setup sperimentale in modo che tutto il rivelatore (e non solamente due barre) sia colpito. In questo modo si potrebbe applicare la stessa procedura di calibrazione effettuata sulle barre ad ogni "pixel", ovvero ogni settore di dimensioni 2cm×2cm dato dalla sovrapposizione di una barra verticale posteriore ed una orizzontale anteriore sullo scintillatore.

Bibliografia

- [1] Robbins Basic Pathology, 8^a edizione, Saunders/Elsevier 2007, cap. 6
- [2] <https://www.airc.it/>
- [3] <https://www.ieo.it>, Istituto Europeo di Oncologia
- [4] Heidi Ledford "*Highly mutated cancers respond better to immunotherapy*", Nature, 14 January 2019
<https://www.nature.com/articles/d41586-019-00143-8#ref-CR1>
- [5] A. D. Wrixon "*New ICRP recommendations*" Published 22 May 2008 Journal of Radiological Protection, Volume 28, Number 2
<https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0952-4746/28/2/R02>
- [6] Dieter Schardt, Thilo Elsässer e Daniela Schulz-Ertner. "*Heavy-ion tumor therapy: Physical and radiobiological benefits*". In: Rev. Mod. Phys. 82 (1 feb. 2010),pp. 383–425. DOI:10.1103/RevModPhys.82.383.
- [7] Michael C. Joiner, Albert J. van der Kogel, "*Basic Clinical Radiobiology*"
- [8] R. F. Laitano: "*Fondamenti di dosimetria delle radiazioni ionizzanti*", ENEA <http://www.enea.it/>
- [9] C.Grupen, b. Shwartz "Particle Detectors" Second Edition, General Editors: T. Ericson, P.V. Landshoff
- [10] M. Tanabashi et al. (Particle Data Group), Phys. Rev. D 98, 010001 (2018) <https://journals.aps.org/prd/pdf/10.1103/PhysRevD.98.030001>
- [11] K.S. Krane. "*Introductory Nuclear Physics*" Jonh Wiley and sons, 444-456

- [12] Herman Suit, Thomas DeLaney et al. "*Proton vs carbon ion beams in the definitive radiation treatment of cancer patients*" Department of Radiation Oncology, Boston, MA, USA; Center for Radiological Research, Columbia University, New York, NY, USA
- [13] Y. Furusawa , M. Aoki, H. Itsukaichi, et al. "*Inactivation of aerobic and hypoxic cells from three different cell lines by accelerated ^3He , ^{12}C and ^{20}Ne ion beams*".In: Radiat.Res. 154 (2000).
- [14] W. K. Weyrather, G. Kraft "*RBE of carbon ions: Experimental data and the strategy of RBE calculation for treatment planning*" GSI Biophysik
- [15] J. Tang et al., "Comparison of radiobiological effective depths in 65-MeV modulated proton beams.," Brit. J. Cancer, vol. 76, no. 2, p. 220, 1997.
- [16] Francesco Tommasino e Marco Durante, "*Proton Radiobiology*". In: Cancers, 2015.
- [17] J. Dudouet et al., "Double-differential fragmentation cross-sections measurements of 95 MeV/u beams on thin targets for hadrontherapy," Phys. Rev. C, vol. 88, no. 2, p. 024606, 2013.
- [18] 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, vol. 93, no. 6, p. 064601, 2016.
- [19] ENLIGHT The European Network for Light ion Hadron Therapy. <https://enlight.web.cern.ch/>
- [20] William R. Leo "*Techniques for Nuclear and Particle Physics Experiments, A How-to Approach*", Second Revised Edition, Springer-Verlag Berlin Heidelberg GmbH