

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

**METODO PER L'IDENTIFICAZIONE  
DEI FRAMMENTI NUCLEARI  
NELL'ESPERIMENTO FOOT**

**Relatore:**  
**Prof. Mauro Villa**

**Presentata da:**  
**Giacomo Santoni**

**Correlatore:**  
**Dott. Roberto Spighi**



# Abstract

L'adroterapia è una terapia oncologica che cura i tumori irradiando la massa tumorale con fasci di protoni o ioni pesanti. Il vantaggio di questa tecnica consiste nella capacità da parte delle particelle cariche di rilasciare la maggior parte dell'energia in prossimità della zona di arresto (picco di Bragg), limitando i danni ai tessuti sani intorno alla zona tumorale. Nell'interazione tra il fascio di particelle e il tessuto biologico del paziente, è completamente noto il processo di interazione elettromagnetica, mentre non si ha una conoscenza completa sugli effetti dovuti alla frammentazione nucleare. L'esperimento FOOT è stato finanziato dall'INFN nel 2017 proprio per sopperire alla mancanza di misure in questo ambito e ha come obiettivo finale la valutazione delle sezioni d'urto dei frammenti nucleari prodotti nell'interazione tra il fascio e il corpo umano. A tal proposito, questa tesi si propone di identificare i frammenti che si producono nel processo di frammentazione, stimandone la loro carica  $Z$  e il numero di massa  $A$ . I dati analizzati sono stati ottenuti da una simulazione Montecarlo, effettuata con il codice FLUKA, dell'interazione tra un fascio di  $^{16}\text{O}$  di energia cinetica per nucleone pari a 200 MeV/u e un bersaglio di polietilene  $\text{C}_2\text{H}_4$ . In particolare, l'analisi si è concentrata sugli 8 frammenti maggiormente prodotti nell'interazione, ovvero  $^1\text{H}$ ,  $^4\text{He}$ ,  $^7\text{Li}$ ,  $^9\text{Be}$ ,  $^{11}\text{B}$ ,  $^{12}\text{C}$ ,  $^{14}\text{N}$ ,  $^{16}\text{O}$ . La stima del numero atomico è stata ricavata tramite la formula di Bethe-Bloch, utilizzando due scintillatori veloci. Il numero di massa  $A$  è stato ricavato tramite tre metodi, correlati tra loro, che si basano sulla definizione relativistica del quadri-vettore energia-impulso. Sia per il numero atomico che per il numero di massa sono state ottenute delle precisioni stimate sufficienti per la futura misura della sezione d'urto. Infine è stato svolto uno studio sistematico sulla precisione raggiungibile nella determinazione del numero di massa in funzione della precisione nella misura del tempo di volo  $TOF$ . Da questa analisi si è osservato che queste due grandezze sono fortemente dipendenti: aumentando la precisione sul  $TOF$ , si può migliorare la risoluzione percentuale su  $A$ , arrivando circa al 5% per il frammento leggero  $^1\text{H}$ , e al 3% per quello più pesante. Questi miglioramenti nella precisione di ricostruzione del numero di massa sono fondamentali per la separazione degli isotopi dei frammenti prodotti.

I risultati ottenuti hanno così dimostrato le potenzialità dell'esperimento nell'identificazione univoca dei frammenti selezionati.



# Indice

<b>Introduzione</b>	<b>i</b>
<b>1 Radiazioni e terapie</b>	<b>1</b>
1.1 Terapie oncologiche esistenti e tumori . . . . .	1
1.2 Danni biologici . . . . .	2
1.2.1 Danni al DNA . . . . .	2
1.2.2 Sopravvivenza cellulare . . . . .	3
1.2.3 Radiobiologia . . . . .	4
1.3 Interazione fotoni - materia . . . . .	9
1.3.1 Effetto fotoelettrico . . . . .	10
1.3.2 Effetto Compton . . . . .	10
1.3.3 Produzione di coppie . . . . .	12
1.4 Interazione particelle cariche - materia . . . . .	12
1.4.1 Interazione particelle cariche - materia . . . . .	12
1.4.2 Interazione elettroni - materia . . . . .	14
1.4.3 Interazione con nucleo . . . . .	15
1.5 Radioterapia e Adroterapia . . . . .	16
1.5.1 Radioterapia . . . . .	16
1.5.2 Adroterapia . . . . .	18
<b>2 Esperimento FOOT</b>	<b>22</b>
2.1 Tecniche di analisi di FOOT . . . . .	23
2.2 Setup per frammenti pesanti . . . . .	24
2.2.1 Zona pre-target . . . . .	24
2.2.2 Zona di tracciamento . . . . .	27
2.2.3 Zona finale . . . . .	29
2.3 Setup per frammenti leggeri . . . . .	32
<b>3 Identificazione dei frammenti</b>	<b>35</b>
3.1 Risoluzione dei rivelatori . . . . .	35
3.2 Misurazione della carica $Z$ dei frammenti . . . . .	36
3.3 Misurazione del numero di massa $A$ . . . . .	38
3.4 Studio sistematico sul $TOF$ . . . . .	41
<b>Conclusioni</b>	<b>44</b>
<b>Bibliografia</b>	<b>46</b>



# Introduzione

Tra le patologie che, negli ultimi decenni, hanno causato il maggior numero di decessi nella popolazione mondiale si rilevano i tumori. Solo nel 2018, infatti, su 18.1 milioni di malati di tumore circa 9.6 milioni sono andati incontro al decesso.

A livello biologico, i tumori si sviluppano in seguito a mutazioni cellulari che portano a una crescita incontrollata di alcune cellule del corpo, le quali possono proliferare in organi e tessuti causando danni, a volte mortali, all'organismo. Le cause non sono note, si suppone che in alcuni casi siano riconducibili allo stile di vita del singolo individuo e all'ambiente circostante.

I metodi più praticati per contrastare i tumori hanno lo scopo di inibire la riproduzione delle cellule e si possono così riassumere: la chirurgia, la chemioterapia, l'immunoterapia, la radioterapia e l'adroterapia. L'approccio chirurgico non è sempre indicato, soprattutto se si tratta di masse tumorali vicine a organi vitali o quando la proliferazione è in stadio avanzato, per questo motivo spesso si scelgono gli altri trattamenti clinici.

La radioterapia e adroterapia si basano sull'irraggiamento della massa tumorale utilizzando rispettivamente radiazione elettromagnetica (raggi X) e particelle cariche. In questo modo, l'energia rilasciata dai fasci provoca danni alle cellule, in particolare a quelle malate, inducendo la morte cellulare. In alcuni casi, però, la radioterapia convenzionale non è vantaggiosa: il tumore può essere radioresistente e quindi avere un comportamento biologico che limita l'efficacia della terapia oppure la massa tumorale può trovarsi in prossimità di organi vitali, per cui l'energia somministrata non può essere troppo elevata per evitare ulteriori danni a tessuti sani. L'adroterapia, invece, grazie all'andamento di rilascio di energia delle particelle cariche, non presenta questi problemi. Mentre i raggi X cedono la maggior parte dell'energia nei primi strati di tessuto, le particelle cariche rilasciano l'energia alla profondità del tumore, in corrispondenza del cosiddetto *picco di Bragg*. Di conseguenza, data la maggior precisione di irradiazione, si possono curare tessuti malati anche in prossimità di organi vitali, riducendo, per questi ultimi, il rischio di danneggiamento.

L'adroterapia nacque nel 1945 grazie a Robert Wilson, che per la prima volta propose di usare gli adroni per la radioterapia. Da quel momento si cominciò a curare i pazienti con questo nuovo metodo, portandola ad affermarsi nell'ultimo decennio in campo medico - sanitario. Già alla fine del 2014 infatti, più di 137 000 pazienti risultavano essere stati curati con l'adroterapia.

In Italia sono presenti tre centri di adroterapia, a Catania, Trento e Pavia. Nei pri-

mi due centri, rispettivamente, il CATANA (Centro di AdroTerapia e Applicazioni Nucleari Avanzate) e il PTC (Proton Therapy Center), vengono utilizzati fasci di protoni, mentre nel terzo, il CNAO (Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica), si svolgono terapie anche con fasci di ioni carbonio. Il trattamento con gli ioni carbonio, seppur migliore, è più difficile da realizzare, dal momento che per accelerare queste particelle servono sincrotroni molto costosi. Inoltre, il trattamento adroterapico non ha un protocollo standard, poiché, anche se a livello elettromagnetico si ha una completa comprensione degli urti, non si conoscono con sufficiente precisione gli eventuali effetti collaterali dovuti alle interazioni nucleari tra fascio e nuclei del corpo umano. Questo è uno dei motivi per cui l'Istituto di Fisica Nucleare INFN ha approvato l'esperimento FOOT nel 2017.

L'esperimento FOOT (FragmentatiOn Of Target) ha l'obiettivo di completare il panorama sperimentale in modo da poter fornire al paziente un sistema di pianificazione dei trattamenti ottimale. FOOT è una collaborazione internazionale che coinvolge gruppi di ricerca in Italia e all'estero. Inoltre, non si limita al campo medico, ma compie studi anche nell'ambito della radioprotezione nello spazio, per capire come difendere gli astronauti dal bombardamento di raggi cosmici che potrebbero creare delle forme tumorali. A livello tecnico, l'esperimento ha l'obiettivo di misurare le sezioni d'urto differenziali di tutti i frammenti prodotti in seguito all'urto tra il fascio e il bersaglio, entro una precisione del 5%. Per raggiungere questo scopo, il primo passo necessario, che sarà affrontato in questa tesi, è identificare univocamente i frammenti che si creano nell'interazione fascio - bersaglio, andando a ricostruire la carica  $Z$  e il numero di massa  $A$ . I dati su cui si è lavorato provengono da una simulazione Monte Carlo di un'interazione tra ioni ossigeno  $^{16}\text{O}$  e una molecola di polietilene  $\text{C}_2\text{H}_4$ . Ricostruendo alcune quantità cinematiche come impulso, energia cinetica, velocità e energia persa in un sottile strato di materiale è stato possibile stimare le grandezze fisiche richieste e identificare i frammenti.

La tesi è strutturata in tre capitoli.

Nel Capitolo 1 vengono presentate le varie terapie oncologiche e i tumori dal punto di vista biologico, con alcune nozioni di radiobiologia. Nella seconda parte si affrontano i fenomeni fisici alla base dei trattamenti, soffermandosi sulle interazioni tra fascio di radiazioni o particelle cariche e materia.

Nel Capitolo 2 è presentato l'esperimento FOOT, illustrando i setup per frammenti pesanti e leggeri.

Nel Capitolo 3 vengono discussi i metodi per l'identificazione dei frammenti prodotti da un'interazione tra un fascio di  $^{16}\text{O}$  e un bersaglio di  $\text{C}_2\text{H}_4$ , valutando la precisione di ognuno di essi.

# Capitolo 1

## Radiazioni e terapie

La neoplasia, che etimologicamente significa “nuova formazione”, o tumore, dal latino “rigonfiamento”, consiste nella crescita incontrollata di un gruppo di cellule, a discapito della stabilità del tessuto, dovuta a un’alterazione del patrimonio genetico. A livello macroscopico spesso si nota una massa di tessuto che si sviluppa in eccesso e in modo anomalo rispetto agli altri tessuti. Dato il tasso di mortalità così elevato di queste patologie, la cura dei tumori è uno degli obiettivi primari nelle ricerche scientifiche e a tal proposito si cerca di investire sempre più risorse nell’oncologia, quella branca della scienza che studia le cause, le diagnosi e propone le terapie per i tumori.

### 1.1 Terapie oncologiche esistenti e tumori

Ad oggi le terapie oncologiche più diffuse sono: la chirurgia, la chemioterapia, l’immunoterapia, la radioterapia e l’adroterapia. Spesso queste terapie si utilizzano in modo complementare, per poter avere una maggiore efficacia nella cura. Per la scelta del trattamento, poi, si devono considerare alcuni fattori, tra cui il tipo di tumore e lo stato in cui è l’organo colpito. In questa fase, è fondamentale la *stadiazione*, ovvero una descrizione schematica della zona interessata, per capire quanto si è sviluppata ed estesa la massa tumorale. Infatti, a volte, le cellule malate possono staccarsi e, tramite il flusso sanguigno o il sistema linfatico, andare a popolare altre zone del corpo, dando origine nuovi tumori, chiamati metastasi. Da queste valutazioni dipende la scelta della terapia.

Quando il tumore è in uno stadio avanzato, con presenza di metastasi, si ricorre a terapie che possano avere effetti su tutto il corpo, come la chemioterapia e la immunoterapia. La chemioterapia consiste nella somministrazione di farmaci che inibiscono la moltiplicazione cellulare, interferendo con la sintesi del DNA e inducendo la morte delle cellule malate. È efficace soprattutto per contrastare i tumori che crescono velocemente, bloccandone lo sviluppo e riducendone il volume, ma ha conseguenze negative anche su alcuni tipi di cellule sane (ad esempio, bulbi piliferi e sangue).

L’immunoterapia è un trattamento che stimola il sistema immunitario rendendolo più efficace nel riconoscimento e nella distruzione delle cellule malate. Una delle

strategie prevede l'impiego di anticorpi che disinnescano i freni del sistema immunitario, aumentando la capacità dei linfociti di fronteggiare i tumori.

Nel caso in cui si riesca a individuare la massa tumorale all'inizio del suo sviluppo, quando è ancora piccola e circoscritta, l'intervento chirurgico può essere sufficiente per guarire. Altrimenti, in supporto alla chirurgia spesso seguono altri trattamenti come la radioterapia e la chemioterapia. Poiché la terapia chirurgica consiste nell'asportazione vera e propria del tessuto malato, non è sempre possibile praticarla, specialmente quando il tumore si forma vicino a organi vitali o in zone difficili da raggiungere.

In queste situazioni si prediligono la radioterapia o la adroterapia, essendo trattamenti localizzati, non invasivi e indolore, che danneggiano le cellule tramite radiazioni ionizzanti. Queste terapie sono personalizzate per ciascun paziente, motivo per cui è fondamentale pianificare il trattamento, determinando il volume da colpire e scegliendo il metodo di somministrazione e la dose necessaria. Tutti gli accorgimenti necessari al trattamento vengono presi in considerazione da un team di professionisti, tra i quali è presente anche il fisico medico, che si occupa di settare i giusti parametri dei macchinari [1]. Infatti, per queste cure sono necessari acceleratori che producono radiazioni ad alta energia: per la radioterapia si utilizza solitamente un acceleratore lineare (LINAC); per la adroterapia, in cui si hanno particelle più pesanti, è necessario un acceleratore più potente, come il sincrotrone o il ciclotrone. La radioterapia è la tecnica più diffusa ma, negli ultimi decenni, si è sviluppata anche l'adroterapia, utile soprattutto nei casi in cui il tumore non risponda adeguatamente alla radioterapia o sia situato in zone particolarmente difficili da curare. Il fascio di particelle cariche, infatti, è in grado di raggiungere i tessuti in profondità senza danneggiare quelli più in superficie. Ad oggi è la tecnica migliore per curare i tumori, poiché elimina le cellule malate minimizzando gli effetti collaterali su quelle sane.

## 1.2 Danni biologici

### 1.2.1 Danni al DNA

L'obiettivo dei trattamenti oncologici è evitare la proliferazione delle cellule malate, che poi moriranno naturalmente. A tale scopo, si deve colpire il DNA, in modo che la cellula perda la sua capacità riproduttiva.

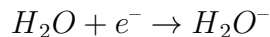
Il DNA è un lungo polimero composto da tre diversi monomeri: una molecola di desossiribosio, un gruppo fosfato e una base azotata, che insieme formano un nucleotide. La struttura del DNA prevede due catene formate dalle molecole di desossiribosio e dal gruppo fosfato, che sono lo scheletro del DNA, legate tra di loro dalla base azotata. Le due catene sono collegate tramite basi azotate, ovvero adenina (A), timina (T), citosina (C) e guanina (G), secondo lo schema A-T/C-G. Le sue funzioni principali riguardano la produzione di proteine che costruiscono cellule, tessuti e organismi e la gestione del processo di duplicazione e delle reazioni biochimiche per l'organismo. Il DNA è situato all'interno dei cromosomi, i quali a loro

volta sono all'interno del nucleo della cellula e occupa una piccola percentuale del volume totale della cellula. La radiazione investe tutte le cellule: una parte di radiazione arriva direttamente sul DNA, danneggiandolo direttamente; un'altra parte riesce ugualmente a danneggiarlo in maniera indiretta [2]. Vediamo meglio queste due modalità partendo dalla modalità indiretta.

Essendo il nostro corpo costituito prevalentemente di acqua, quando la radiazione o le particelle cariche colpiscono una molecola di acqua, questa viene ionizzata e si libera un'elettrone:



L'elettrone liberato poi si lega a un'altra molecola d'acqua, formando uno ione caricato negativamente:



In entrambi i casi, gli ioni  $H_2O^+$  e  $H_2O^-$  sono instabili e avviene la radiolisi, ovvero la loro scissione:



$OH\cdot$  e  $H\cdot$  sono *radicali liberi*, cioè molecole o atomi con un elettrone di valenza spaiato. Questa configurazione fa sì che siano molto reattivi e cerchino di realizzare legami per diventare stabili. Questi radicali possono legarsi insieme riformando la molecola dell'acqua, oppure formando il perossido di idrogeno, che è tossico per la cellula e provoca danni al DNA:



L'altra modalità per danneggiare la cellula consiste nell'irradiazione diretta del DNA. Quando un raggio ionizzante colpisce una delle due catene, questa si rompe. Le DNA-polimerasi però, sapendo quali sono le basi azotate dell'altra catena, riescono a costruire le basi complementari e a riparare il danno. Affinché si riesca a danneggiare irrevocabilmente il DNA perciò, è necessario irradiare con un fascio di raggi molto più intensi o con particelle molto interagenti, che rompano entrambe le catene (*double strand break*) in modo che il DNA non sia in grado di ripararsi e la cellula smetta di riprodursi (vedi *Fig. 1.1*).

### 1.2.2 Sopravvivenza cellulare

I danni al DNA dovuti alle radiazioni sono in gran parte danni stocastici, in quanto non si riesce stabilire con precisione il nesso di causalità tra radiazione e effetto sul corpo umano. Presentano le seguenti peculiarità:

- il danno può essere somatico o genetico, se vengono colpite le cellule germinali;
- non esiste una soglia sotto la quale si può essere sicuri di non provocare danni;

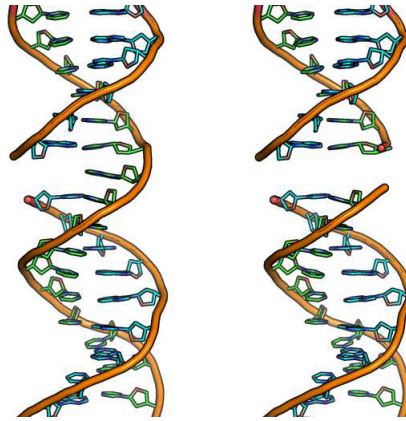


Figura 1.1: *Rottura delle catene del DNA.*

- la gravità del danno non dipende dalla dose ricevuta, ma una dose maggiore aumenta la probabilità di danno;
- il tempo di latenza può essere molto lungo.

Per le caratteristiche appena descritte, in questo contesto è più corretto parlare di probabilità di causare un danno. Infatti, la morte cellulare segue una statistica probabilistica: una dose che riduce del 50% la probabilità di sopravvivenza della cellula, se viene ripetuta, la riduce del 25%, poi del 12.5% e così via. Anche se da queste considerazioni si potrebbe pensare che la sopravvivenza cellulare sia descritta da un modello lineare, alcuni esperimenti su culture cellulari in vitro hanno portato a un altro modello, chiamato *Linear Quadratic Model* [3]. Questo modello, che tiene conto anche della capacità delle cellule di ripararsi in seguito a un danno, è descritto dalla seguente equazione:

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2}, \quad (1.1)$$

dove  $\alpha$  rappresenta il danno letale alla cellula, che non può essere riparato, mentre  $\beta$  è un parametro relativo ai danni riparabili dalla cellula [4]. Entrambi dipendono dal tessuto e sono misurati rispettivamente in  $\text{Gy}^{-1}$  e  $\text{Gy}^{-2}$ . La dose  $D = \alpha/\beta$  è il valore per cui la parte lineare e quadratica causano lo stesso effetto (vedi *Fig. 1.2*). Il valore  $\alpha/\beta$  può variare a seconda del tessuto: per i tessuti come polmoni, ossa, cartilagine, che hanno una proliferazione più lenta, si ha  $0.5 < \alpha/\beta < 6 \text{ Gy}$ ; per i tessuti come molti tumori, la pelle e la mucosa, che proliferano più velocemente, si ha  $7 < \alpha/\beta < 20 \text{ Gy}$ .

Dalla *Fig. 1.2* si può dedurre che una radiazione che rilascia molta energia per unità di percorso (ad alto *LET*, vedi *Paragrafo 1.2.3*) è molto più dannosa rispetto a una che rilascia poca energia lungo il percorso, per la quale si ha una buona sopravvivenza cellulare anche a valori di  $D$  elevati.

### 1.2.3 Radiobiologia

La disciplina che studia gli effetti delle radiazioni sugli organismi viventi è la radiobiologia.

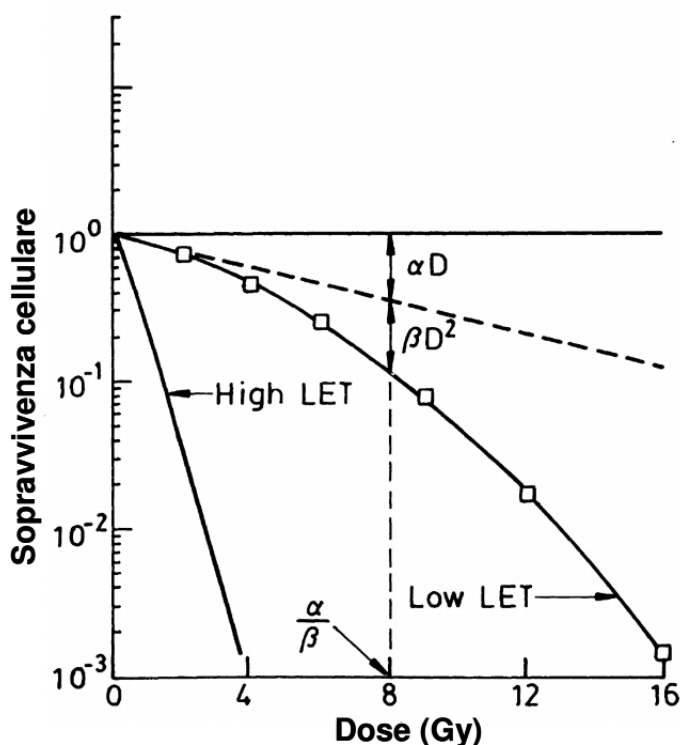


Figura 1.2: Andamento della sopravvivenza cellulare in funzione della dose.

Nell'applicazione della radioterapia, cercando di eliminare i tessuti malati, inevitabilmente si colpiscono anche le cellule sane. È importante perciò valutare i benefici e i rischi della cura, considerando la probabilità di controllare il tumore (*Tumor Control Probability*, TCP) e la probabilità di avere complicazioni nel tessuto sano (*Normal Tissue Complication Probability*, NTCP). Per ottimizzare il trattamento, l'obiettivo è massimizzare la TCP, minimizzando la NTCP. Grazie alla capacità delle cellule sane di resistere maggiormente alla radiazione e di riparare meglio e più velocemente i danni rispetto a quelle malate, si ha che, a parità di dose, la probabilità di danneggiare il tumore è maggiore rispetto alla probabilità di causare un problema a un tessuto sano, come si può osservare in *Fig. 1.3*. Tutte le cure di radioterapia si basano su questa differenza tra TCP e NTCP. Inoltre, per avere una maggior efficacia, si somministra la dose in più giorni affinché:

- tutte le cellule, sia sane che malate, abbiano la possibilità di ripararsi (ma poiché quelle malate si riparano con minor probabilità, si avrà sempre un miglioramento);
- si possa dare una dose maggiore, in quanto le cellule sane si possono riparare;
- si possano irradiare le cellule in stadi diversi del loro ciclo di vita.

Per descrivere al meglio le caratteristiche del fascio e delle conseguenze che si hanno dall'interazione con la materia, sono state definite varie grandezze fisiche.

Il fascio di radiazione incidente è descritto dalle cosiddette *grandezze di campo*:

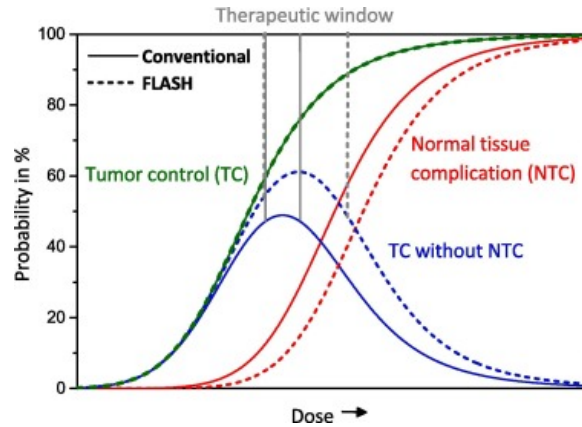


Figura 1.3: Probabilità di controllare il tumore e probabilità di avere complicazioni nel tessuto sano in funzione della dose somministrata.

- Fluente di particelle,  $\Phi = \frac{dN}{dA}$ , cioè numero di particelle  $N$  nella sezione di area  $A$  perpendicolare al fascio;
- Rate di fluente di particelle,  $\dot{\Phi} = \frac{d\Phi}{dt}$ , ovvero numero di particelle nell'unità di area nell'unità di tempo.

Per descrivere l'interazione con la materia si utilizzano le *grandezze dosimetriche*:

- Dose;
- *LET*, Linear Energy Transfer;
- *RBE*, Relative Biological Effectiveness;
- *OER*, Oxygen Enhancement Ratio.

## Dose

La grandezza associata all'assorbimento di energia  $dE_a$  per unità di massa  $dm$  del corpo è la dose assorbita  $D$ , misurata in Gray (Gy), un'unità di misura assoluta, così definita:

$$D = \frac{dE_a}{dm} \quad (1.2)$$

Per tenere conto del tipo di radiazione e della pericolosità è necessario introdurre la dose equivalente  $H$ , che si misura in Sievert (Sv). Dimensionalmente, 1 Sv è pari a 1 Gy moltiplicato per un fattore di qualità.

$$H = \sum_r w_r D, \quad (1.3)$$

dove  $w_r$  è il fattore di pericolosità della radiazione e  $D$  è la dose assorbita di una determinata radiazione da un tessuto. Con questa grandezza quindi si riesce a tenere conto dell'effetto biologico di ogni radiazione per un dato tessuto. In *Tab. 1.1* sono riportati i valori di  $w_r$  per alcuni tipi di radiazione.

Tipo di radiazione	$w_r$
Fotoni	1
Elettroni	1
Protoni	2
Ioni pesanti, frammenti di fissione	20

Tabella 1.1: *Fattori di pericolosità per alcuni tipi di radiazione.*

Per considerare anche l'effetto diverso che si ha sui diversi tessuti, si considera la dose efficace  $E$ , anch'essa misurata in Sievert (Sv):

$$E = \sum_t w_t H_t = \sum_t w_t \sum_r w_r D, \quad (1.4)$$

dove  $w_t$  è il fattore di sensibilità di un certo tessuto, che tiene conto del contributo dei singoli organi al danneggiamento da radiazione dovuto a effetti stocastici. La dose efficace permette di avere informazioni anche sugli effetti causati su diversi tessuti da diversi tipi di radiazione. In *Tab. 1.2* sono riportati i valori di  $w_t$  per alcuni tessuti.

Organo o tessuto	$w_t$
Colon, polmoni, stomaco, midollo osseo	0.12
Petto, gonadi, cuore, pancreas	0.08
Fegato, esofago, tiroide	0.04
Pelle, cranio	0.01

Tabella 1.2: *Fattori di sensibilità per alcuni tessuti.*

## LET

Il *Linear Energy Transfer (LET)* rappresenta l'energia ceduta  $dE$  per unità di lunghezza  $dx$  dalle particelle ionizzanti al tessuto tramite collisioni, calcolata nel modo seguente:

$$LET = \frac{dE}{dx}, \quad (1.5)$$

Occorre precisare che, in ambito medico, nel *LET* si considera solo l'energia rilasciata vicino alla zona tumorale escludendo gli elettroni secondari che, avendo un'energia maggiore di una certa quantità  $\Delta$ , ionizzano in zone lontane dall'area interessata. Nel caso in cui  $\Delta = \infty$ , il *LET* coincide con lo *stopping power* (vedi *Paragrafo 1.4.1*). Ovviamente, più la carica della particella aumenta, più energia viene rilasciata, e quindi il danno causato, sarà maggiore.

## RBE

Il fattore di pericolosità di una radiazione dipende dal *Relative Biological Effectiveness (RBE)* della radiazione. Questa quantità si calcola come rapporto tra dose

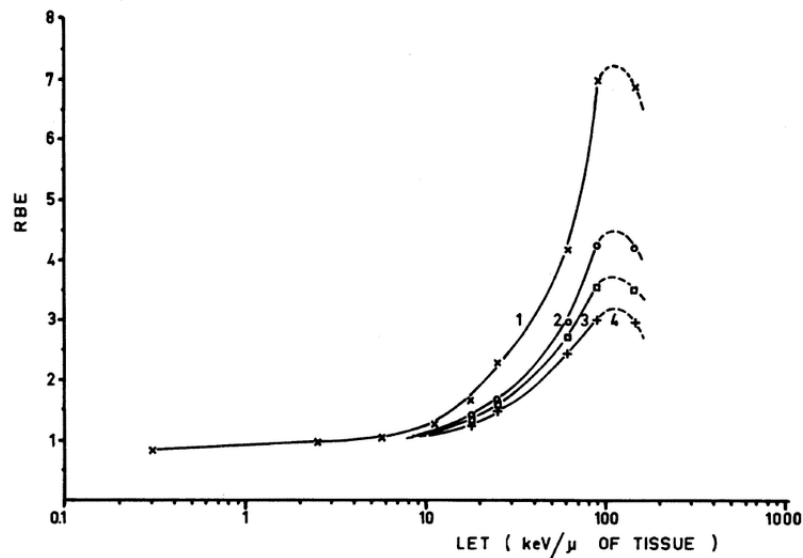


Figura 1.4: Andamento del  $RBE$  in funzione del  $LET$ . Le diverse curve corrispondono a diverse percentuali di sopravvivenza cellulare.

assorbita di una radiazione di riferimento  $D_r$ , tipicamente quella dei fotoni, e dose assorbita della radiazione considerata  $D_x$ , che produce lo stesso effetto biologico della prima radiazione:

$$RBE = \frac{D_r}{D_x} \quad (1.6)$$

Confrontando gli adroni con i raggi gamma, si ha un  $RBE$  maggiore di 1, risultato che indica la maggior efficacia dell'adroterapia rispetto alla radioterapia. Dal grafico in *Fig. 1.4*, si osserva che per valori bassi (da 0 a 10  $keV/\mu$ ) di  $LET$  l'andamento di  $RBE$  è lineare attorno a 1 (stessa efficacia dei fotoni), per poi aumentare rapidamente fino ad arrivare a valori di 6-7, attorno a 100  $keV/\mu$ . Per valori di  $LET$  maggiori l'andamento di  $RBE$  è decrescente: la quantità di dose rilasciata nel tessuto è tanto grande da essere superflua nel danneggiare la cellula [5][6][7][8][9].

## OER

La presenza o l'assenza di ossigeno è determinante nello sviluppo della massa tumorale, e da ciò dipendono i possibili effetti sul tessuto. Per questo è importante considerare questo fattore nel protocollo di terapia. Per quantificare l'effetto della radiazione in base alla concentrazione di ossigeno del tessuto si è introdotto l'*Oxygen Enhancement Ratio (OER)*, calcolato come rapporto tra la dose di una radiazione somministrata in condizioni di assenza di ossigeno (anossia) e quella in condizioni di ossigeno normali, per ottenere lo stesso effetto sul tessuto.

$$OER = \frac{D_{\text{anossia}}}{D_{\text{ossigenazione normale}}}, \quad (1.7)$$

L'ossigeno favorisce l'azione dei radicali liberi e in particolare la formazione del perossido di idrogeno  $H_2O_2$ , aumentando i danni indiretti al DNA. Dalla *Fig. 1.5*

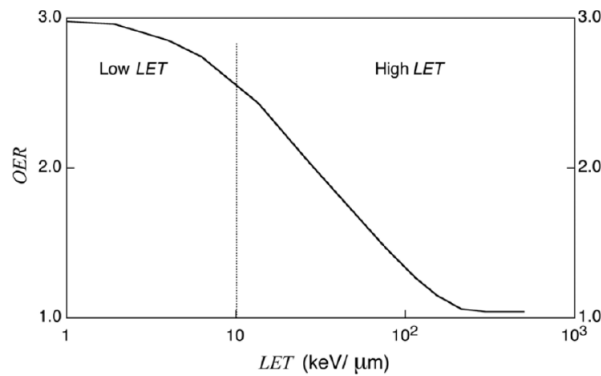


Figura 1.5: Andamento dell'OER in funzione del LET. La linea verticale separa la regione di basso LET da quella di alto LET [10].

è evidente che la presenza di ossigeno è determinante soprattutto in condizioni di basso LET, poiché ad alto LET i radicali liberi prodotti sono tanti, a prescindere dalla concentrazione di ossigeno.

### 1.3 Interazione fotoni - materia

Per capire gli effetti della radioterapia è fondamentale studiare l'interazione tra radiazione e tessuto. Nei prossimi paragrafi verrà affrontata l'interazione tra fotoni e materia, in particolare l'interazione elettromagnetica e nucleare.

Quando la radiazione elettromagnetica attraversa il mezzo, i fotoni perdono energia, che viene assorbita dalla materia, secondo la legge di Lambert:

$$I(x) = I_0 \cdot e^{-\mu x}, \quad (1.8)$$

dove  $I_0$  è l'intensità iniziale del fascio,  $I(x)$  è l'intensità dopo la lunghezza  $x$  e  $\mu$  è il coefficiente di assorbimento dei fotoni, pari a:

$$\mu = \mu_a \frac{N_A \rho}{A},$$

dove  $N_A$  è il numero di Avogadro,  $\rho$  è la densità del materiale,  $A$  è il numero di massa degli atomi che formano il materiale e  $\mu_a$  è il coefficiente di assorbimento atomico. Quest'ultimo fattore ha le dimensioni di una sezione d'urto e rappresenta la probabilità di interazione tra un fotone che attraversa una superficie unitaria contenente un solo atomo e l'atomo stesso. Quando un fotone interagisce con la materia, i fenomeni causati dall'interazione più comuni sono: *effetto fotoelettrico*, *effetto Compton*, *produzione di coppie*, *scattering Rayleigh* e *reazioni fotonucleari*. Lo scattering Rayleigh consiste in un urto elastico tra fotone ed elettrone, che comporta una semplice deviazione del fotone; le reazioni fotonucleari causano l'espulsione di un protone, neutrone o ioni quando il fotone colpisce il nucleo. Alle energie di circa 10 MeV usate in radioterapia, però, questi due effetti sono trascurabili. Studiamo invece gli altri tre effetti, che sono messi a confronto in *Fig. 1.6*. Si nota che per energie

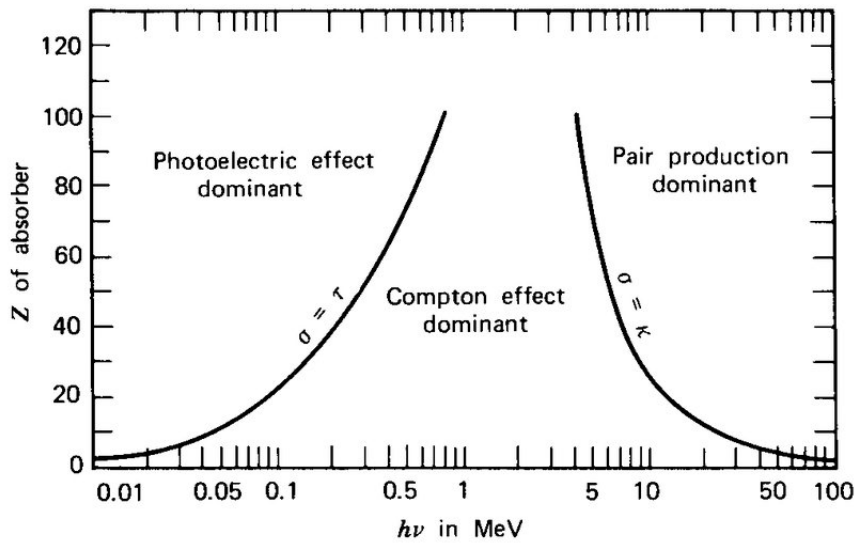


Figura 1.6: *Peso dell'effetto fotoelettrico, dell'effetto Compton e della produzione di coppie in mezzi assorbenti con diverso  $Z$  e a energie diverse.*

intorno a 0.05 MeV prevale l'effetto fotoelettrico, intorno a 1 MeV domina l'effetto Compton, mentre per energie maggiori di 10 MeV si ha principalmente produzione di coppie. Le curve rappresentano i valori per cui i due effetti, fotoelettrico e Compton, sono equiprobabili.

### 1.3.1 Effetto fotoelettrico

Nell'effetto fotoelettrico, rappresentato schematicamente in *Fig. 1.7*, il fotone interagisce con un elettrone del guscio atomico, generalmente interno, in modo anelastico: l'energia del fotone viene ceduta all'elettrone, il quale si libera, se l'energia che ha assorbito è maggiore di quella di legame. L'elettrone che si libera lascia una lacuna all'interno dell'atomo, che viene colmata da un elettrone di un guscio più esterno. Nella transizione da un livello meno legato a uno più legato viene emessa una radiazione (raggi X), che in alcuni casi può essere riassorbita da un altro elettrone (effetto Auger).

### 1.3.2 Effetto Compton

L'effetto Compton consiste nell'interazione quasi elastica tra un fotone e un elettrone, generalmente dei gusci esterni dell'atomo (vedi *Fig. 1.8*). Se l'energia di legame dell'elettrone quindi è molto minore dell'energia incidente, l'elettrone si può considerare libero: il fotone quindi viene diffuso dall'urto, con un angolo di deflessione  $\theta$  dal quale dipende l'energia del fotone finale.

$$\lambda - \lambda' = \frac{h}{m_e c} (1 - \cos\theta) \quad (1.9)$$

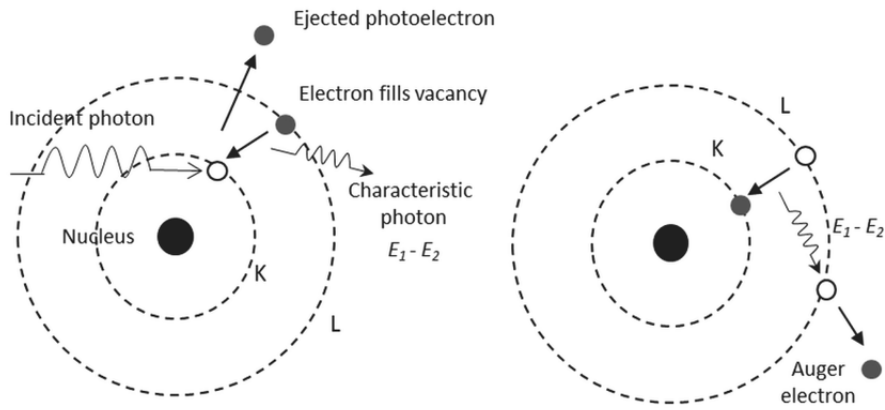


Figura 1.7: *Rappresentazione schematica dell'effetto fotoelettrico.*

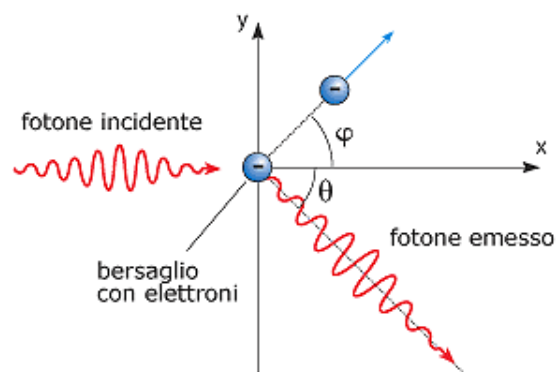


Figura 1.8: *Rappresentazione schematica dell'effetto Compton.*

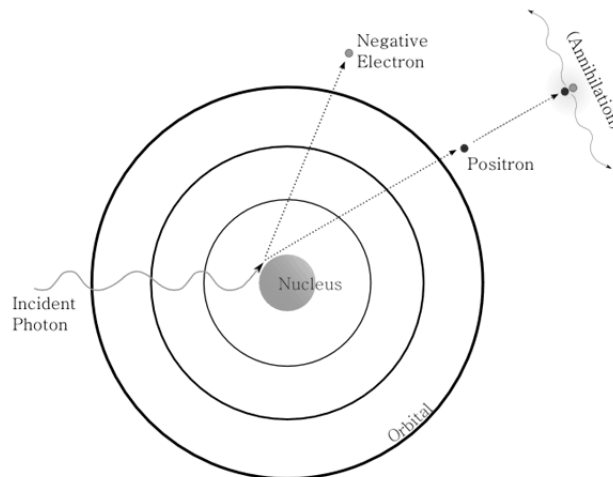


Figura 1.9: *Rappresentazione schematica della produzione di coppie.*

### 1.3.3 Produzione di coppie

In presenza di un forte campo coulombiano, come quello del nucleo atomico, può accadere che il fotone si annichi e si formi una coppia elettrone - positrone, come si vede in *Fig. 1.9*. Questo fenomeno si verifica quando il fotone passa vicino al nucleo atomico e avviene solo se l'energia iniziale è almeno pari all'energia a riposo della coppia  $e^+ e^-$ , cioè 1.022 MeV.

## 1.4 Interazione particelle cariche - materia

Nell'adroterapia, le particelle cariche del fascio interagiscono con gli atomi del corpo umano tramite urti, elastici o anelastici, con elettroni e nucleo. Se l'urto è anelastico, le particelle cariche perdono energia cinetica, che viene assorbita dall'atomo che quindi si eccita o si ionizza. Dopo l'urto l'atomo torna allo stato di equilibrio, emettendo radiazione elettromagnetica.

Meno frequentemente, si ha urto elastico, la particella carica non cede energia e si ha solo una deflessione.

L'interazione più probabile avviene con la nube elettronica, poiché l'atomo ha una sezione d'urto circa  $10^{8-10}$  volte la sezione d'urto del nucleo. Anche se meno probabili, si possono avere comunque interazioni nucleari, in cui il nucleo si rompe, producendo nuovi frammenti.

Nei prossimi paragrafi sono presentate le possibili interazioni.

### 1.4.1 Interazione particelle cariche - materia

Il fascio di particelle cariche che attraversa la materia interagisce quindi maggiormente con la nube di elettroni atomici. Questo fenomeno è descritto dalla formula di Bethe-Bloch, che permette di calcolare la perdita di energia lungo il percorso

compiuto dal fascio:

$$-\frac{dE}{dx} = \frac{\rho Z}{A} \frac{4\pi N_A m_e c^2}{M_U} \left(\frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 m_e c^2}\right)^2 \frac{z^2}{\beta^2} \left[ \ln\left(\frac{2m_e c^2 \beta^2}{I(1-\beta^2)}\right) - \beta^2 - \frac{\delta}{2} - \frac{C}{Z} \right]. \quad (1.10)$$

Questa formula include le caratteristiche del mezzo attraversato, ovvero densità  $\rho$ , carica  $Z$ , numero di massa  $A$  e il potenziale medio di ionizzazione  $I$ ; le costanti fisiche, riportate in *Tab. 1.3*; e le caratteristiche del fascio, come la carica  $z$ , la velocità  $\beta$ . Inoltre, sono anche presenti due termini correttivi:  $\delta$ , che è la correzione di densità, importante ad alte energie [11] e  $C$ , la correzione del guscio, importante a basse energie [12].

$N_A$	Numero di Avogadro
$m_e$	Massa a riposo dell'elettrone
$c$	Velocità della luce
$M_U$	Unità di massa atomica
$e$	Carica dell'elettrone
$\epsilon_0$	Costante dielettrica del vuoto

Tabella 1.3: *Riepilogo delle costanti presenti nella formula di Bethe-Bloch.*

Anche se è un processo sfavorito, le particelle cariche possono interagire anche con il nucleo del mezzo, con una collisione elastica. Questo fenomeno crea processi di diffusione multipla, provocando una deviazione della traiettoria della particella. La sezione d'urto differenziale del nucleo è descritta dalla formula di Rutherford:

$$\frac{d\sigma}{d\Omega} = \left(\frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{Z_1 Z_2 e^2}{4E_0}\right)^2 \frac{1}{\sin^4 \frac{\theta}{2}}, \quad (1.11)$$

dove  $Z_1$  è la carica della particella del fascio,  $Z_2$  è la carica del nucleo del mezzo,  $\theta$  è l'angolo di deflessione ed  $E$  è l'energia della particella del fascio. Per evitare che con la diffusione multipla una particella vada a colpire una cellula sana, spesso si cerca di colpire la zona centrale del tumore, affinché, nel caso il fascio venga deviato, si riesca comunque a colpire la massa tumorale.

## Range

Un aspetto molto importante da considerare nell'adroterapia è il cammino medio che una particella percorre prima di fermarsi, chiamato *Range* e così definito:

$$R(E_{\text{tot,in}}) = \int_{m_0 c^2}^{E_{\text{tot,in}}} \frac{dE}{dE/dx} \quad (1.12)$$

Si nota che il range è calcolato nell'intervallo tra l'energia iniziale  $E_{\text{tot,in}}$  e l'energia a riposo  $m_0 c^2$  della particella, e, inoltre, dipende solo dall'energia cinetica iniziale: a livello pratico questa caratteristica è molto utile, in quanto si può stabilire il punto in cui far fermare il fascio agendo solo sull'energia del fascio.

### Picco di Bragg

Osservando l'equazione di Bethe-Bloch si nota che una maggior carica e minore velocità corrispondono a un maggior rilascio di energia. Questo significa che la particella, che inizialmente ha una velocità grande, interagisce poco con i tessuti. Cedendo poca energia alla volta, la particella rallenta, e arriva a cedere tutta l'energia cinetica in un breve spazio, in corrispondenza del cosiddetto *Picco di Bragg*. Questa caratteristica rende evidente il motivo per cui si è iniziato a studiare l'adroterapia: il fatto che la particella si arresti in un volume limitato, permette di essere molto più precisi nella terapia e danneggiare solo i tessuti malati. Dalla *Fig. 1.10*, si può apprezzare la differenza di Range per ioni  $^{12}\text{C}$  a diverse energie [13]. Inoltre, si nota che oltre al picco viene comunque depositata una certa quantità energia, che è causata dalle interazioni nucleari, di cui si parlerà più avanti.

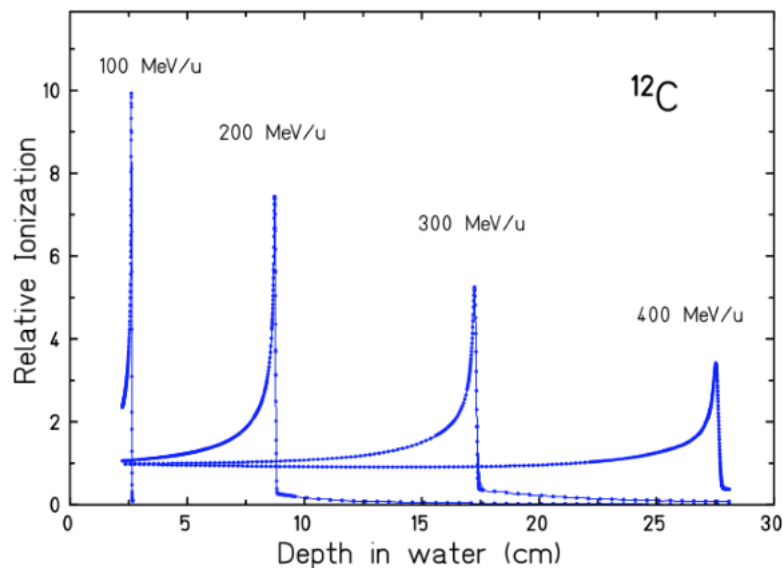


Figura 1.10: Andamenti del rilascio di energia per ioni  $^{12}\text{C}$  con diverse energie, in cui si notano i picchi di Bragg a diverse profondità.

### 1.4.2 Interazione elettroni - materia

L'interazione tra elettroni e materia può avvenire per collisione con gli elettroni dell'atomo o per *Bremsstrahlung*, vedi *Fig. 1.11*.

La collisione con gli elettroni degli atomi è descritta sempre dalla formula di Bethe-Bloch, ma con masse più piccole e con particelle identiche (ovvero sia fascio che bersaglio sono elettroni).

Il fenomeno di *Bremsstrahlung* è dovuto alla collisione con il nucleo: l'elettrone passando vicino al nucleo deflette e decelera, emettendo una radiazione elettromagnetica.

Considerando entrambi gli effetti si ha che la perdita energia totale lungo il percorso

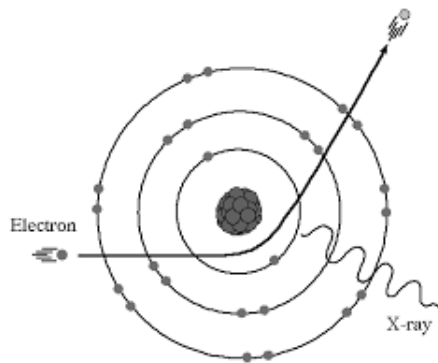


Figura 1.11: Rappresentazione schematica del fenomeno di Bremsstrahlung.

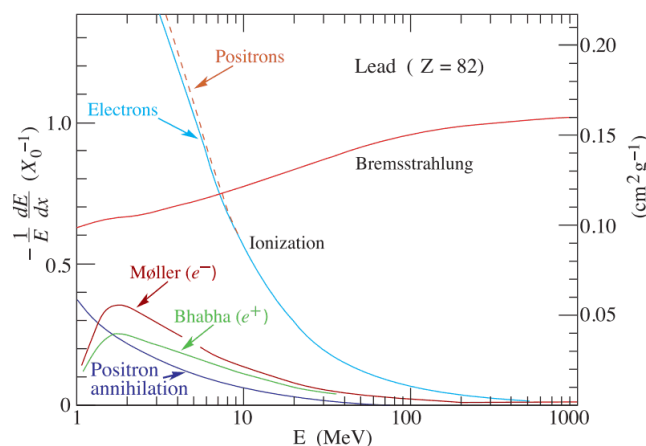


Figura 1.12: Confronto dell'andamento dell'andamento dell'energia relativa rilasciata per Bremsstrahlung e per ionizzazione.

è:

$$\left(\frac{dE}{dx}\right)_{\text{tot}} = \left(\frac{dE}{dx}\right)_{\text{coll}} + \left(\frac{dE}{dx}\right)_{\text{rad}}, \quad (1.13)$$

dove  $\left(\frac{dE}{dx}\right)_{\text{coll}} \approx Z \ln E_0^3$  è relativo al processo descritto dalla formula di Bethe-Bloch e  $\left(\frac{dE}{dx}\right)_{\text{rad}} \approx Z^2 E_0 \ln E_0$  riguarda il fenomeno di Bremsstrahlung. Come si vede dalla Fig. 1.12, ad alte energie è dominante il contributo dato dalla radiazione, mentre a basse energie la perdita di energia è dovuta maggiormente alle collisioni.

### 1.4.3 Interazione con nucleo

Nell'interazione tra particelle cariche e atomi si possono avere anche collisioni nucleari tra i nuclei, le quali si verificano solo se l'energia del fascio è abbastanza grande da superare la loro repulsione coulombiana. Gli urti nucleari che avvengono tra i nuclei possono essere elastici o anelastici.

In un urto elastico si ha redistribuzione dell'energia nello stato finale, non cambia la struttura del proiettile o del bersaglio e non vengono prodotti nuovi frammenti.

Un urto anelastico, invece, causa la produzione di nuovi elementi o il cambiamento di quelli già presenti e, a seconda di come avviene la collisione, si hanno fenomeni

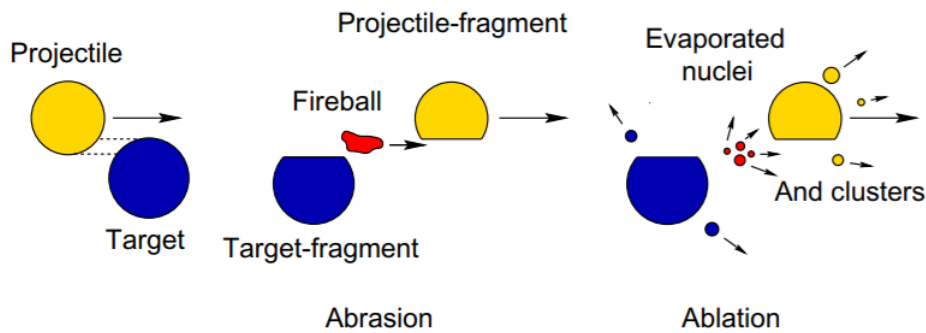


Figura 1.13: *Rappresentazione schematica della frammentazione di due nuclei.*

diversi. Si può avere: spallazione nucleare o fissione indotta, frequente per adroni leggeri che colpiscono un bersaglio pesante; frammentazione, se si ha un'interazione periferica; multiframmentazione o vaporizzazione, nel caso di un urto centrale e un'energia elevata. All'energia utilizzata, circa 200 MeV/u, la frammentazione del proiettile o del bersaglio è la reazione nucleare più frequente. Questo processo avviene in due fasi, *abrasione* e *ablazione*, come si vede in *Fig. 1.13*: durante l'abrasione, che dura  $10^{-22} - 10^{-23}$  s i nucleoni coinvolti interagiscono formando una *fireball* che viene espulsa dai due corpi interagenti; nell'ablazione, che dura  $10^{-16} - 10^{-18}$  s, si ha la termalizzazione e diseccitazione del proiettile, del bersaglio e della fireball con emissione di luce e frammenti di massa secondari. In seguito alla frammentazione del proiettile, le particelle prodotte mantengono circa l'energia del fascio, di conseguenza, in accordo con la Bethe-Bloch, continuano il loro percorso e causano la coda di energia dopo il picco di Bragg.

Nel caso invece di frammentazione di nuclei del bersaglio, i frammenti hanno poca energia, perciò compiono un breve percorso, fermandosi subito dopo il punto di produzione. Studiare gli effetti causati da queste interazioni nucleari è fondamentale, sia perché costituiscono circa il 10-20% di tutte le interazioni, sia perché solo in questo modo è possibile pianificare adeguatamente il trattamento, secondo il *Sistema di Pianificazione del Trattamento* (TPS).

## 1.5 Radioterapia e Adroterapia

A partire dagli studi di fisica e di radiobiologia, sono state messe a punto alcune terapie oncologiche che utilizzano radiazioni elettromagnetiche o fasci di particelle cariche.

### 1.5.1 Radioterapia

Quando nel 1895 Rontgen scoprì i raggi X, capì subito la loro potenzialità e, contestualmente, la loro pericolosità, a causa dei tumori e delle ustioni che possono provocare. Pochi anni più tardi, nel 1904, i coniugi Curie usarono per la prima volta il radio per curare il cancro, avendo dei buoni risultati. Da quel momento, la radioterapia si è sempre più affermata come cura oncologica, sviluppando diversi



Figura 1.14: Acceleratore lineare LINAC utilizzato in radioterapia.

modi di trattamento.

Tra le varie tecniche radioterapiche si può distinguere la radioterapia a fasci esterni e interna. La terapia a fasci esterni utilizza principalmente fotoni nelle seguenti modalità:

- raggi  $\gamma$ 
  - cobaltoterapia
  - Gamma Knife
- raggi X
  - terapia convenzionale con LINAC
  - terapia ibrida con LINAC
  - tomoterapia
  - CyberKnife

In questo contesto sono nate le terapie che utilizzano fasci di particelle, come la terapia a cattura neutronica del Boro, che sfrutta i neutroni; la terapia intraoperatoria, che utilizza gli elettroni; la adroterapia, di cui parleremo nel prossimo paragrafo.

La radioterapia interna prevede queste modalità:

- brachiterapia
  - a basso dosaggio (LDR)
  - ad alto dosaggio (HDR)
- terapia radiometabolica

Oggi il procedimento di radioterapia più comune necessita di un acceleratore lineare di particelle (LINAC), riportato in *Fig. 1.14*, che, accelerando fasci di elettroni contro un bersaglio metallico, produce raggi X per ionizzazione o Bremsstrahlung. Il fascio di raggi prodotto poi viene collimato e inviato verso la massa tumorale.

L'energia rilasciata in questo tipo di trattamento segue l'andamento di *Fig. 1.15*. Si nota che aumentando l'energia aumenta la quantità di energia rilasciata dal fotone

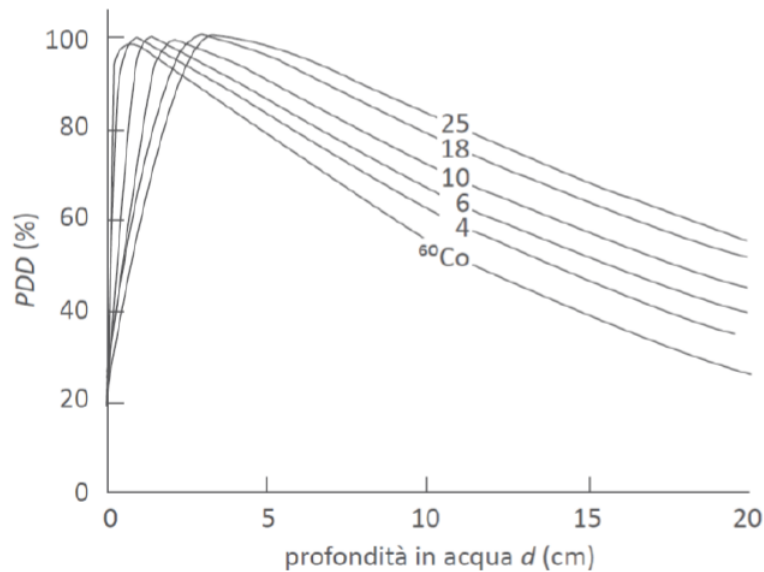


Figura 1.15: Andamento della dose rilasciata in radioterapia, in funzione della profondità, per fasci di fotoni generati da una sorgente di  $^{60}\text{Co}$  e da acceleratori con energie da 4 MeV a 25 MeV.

più in profondità e quindi la possibilità di curare tumori situati in zone più profonde. È evidente inoltre che la maggior parte di energia è rilasciata nei primi centimetri, diminuendo con l'avanzare in profondità. In questo modo verrà somministrata molta dose ai tessuti più superficiali, che tipicamente non necessitano la terapia, e meno a quelli malati da curare. Per questo motivo, nella pianificazione del trattamento è necessario verificare la presenza di organi critici intorno alla massa tumorale, affinché si possa gestire la dose in modo da non danneggiare le zone sane.

Il fotone è considerata una particella a basso *LET*, in quanto, come si vede dal grafico, lungo tutto il volume viene ceduta poca energia.

### 1.5.2 Adroterapia

Nel 1945, Robert Wilson propose di utilizzare gli adroni per la radioterapia, ponendo le basi dell'adroterapia [14]. Con adroni, dal greco 'hadròs', che significa forte, si intendono le particelle subnucleari composte da quark e antiquark, legate da interazione forte. Circa dieci anni dopo, furono curati i primi pazienti in Europa e negli USA con questa terapia, che, nei decenni successivi, si sviluppò in tutto il mondo. Oggi, in Italia, sono presenti tre centri adroterapici: a Catania, il Centro di AdroTerapia e Applicazioni Nucleari Avanzate (CATANA) e a Trento, il Proton-Therapy Center (PTC), in cui si accelerano protoni; a Pavia, il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO), dove si utilizzano anche ioni carbonio (vedi *Fig. 1.16*). Per accelerare le particelle cariche è necessario un ciclotrone o un sincrotrone, entrambi dispositivi molto costosi e ingombranti che rendono più complicato la preparazione di un trattamento adroterapico. Nonostante ciò, molti paesi stanno investendo in questa nuova terapia, viste le grandi potenzialità, come si vede in *Fig.*



Figura 1.16: *Sincrotrone che si trova al CNAO di Pavia.*

1.17: il trattamento con protoni, a sinistra è molto più preciso rispetto a quello con fotoni, e non colpisce le zone sane del cervello del paziente.

Il vantaggio dell'adroterapia rispetto alla radioterapia convenzionale si comprende facilmente osservando gli andamenti di rilascio dell'energia in *Fig. 1.18*.

La particella carica, in accordo con la formula di Bethe-Bloch, rilascia la maggior parte dell'energia in corrispondenza del picco di Bragg, in un volume limitato. A parità di profondità, quindi, è evidente che la dose somministrata al tumore è maggiore con l'adroterapia. Inoltre, l'energia rilasciata prima del picco è sempre minore di quella rilasciata dalla radiazione elettromagnetica, perciò i tessuti in superficie sani vengono debolmente colpiti.

Le particelle cariche hanno un alto *LET*, perciò creano danni irreversibili al DNA. Fra le particelle che sono state testate nel corso degli anni, ad oggi si utilizzano maggiormente protoni e ioni carbonio. Il motivo è il seguente: nonostante dalla Bethe-Bloch possano sembrare convenienti particelle con cariche alte che rilasciano una quantità di dose elevata, è necessario trovare un compromesso, affinché non si abbia un eccessivo rilascio di energia prima del picco di Bragg, come accade con il Ferro ad esempio.

Solitamente la massa tumorale è estesa per qualche centimetro e occupa uno spazio maggiore di quello coperto dal picco di Bragg di un singolo fascio. Per questo motivo è necessario inviare contro il tessuto malato fasci a energie diverse, in modo da colpire in modo uniforme l'area interessata. Questo picco si chiama Spread Out Bragg Peak, SOBP (vedi *Fig. 1.19*) [15].

Infine, per curare un paziente con l'adroterapia è necessario mettere a punto il Treatment Planning System (TPS), ovvero un protocollo che, in base alle caratteristiche del tumore e del paziente, determina automaticamente la quantità di dose e il suo frazionamento. Per realizzare ciò, serve conoscere perfettamente la fisica alla base dei fenomeni che si hanno durante il trattamento, che significa, in questo caso, capire come interagiscono le particelle cariche con la materia. Infatti, mentre si è a conoscenza dei processi relativi alle interazioni elettromagnetiche, c'è ancora molto da studiare sulle interazioni nucleari. In particolare, ad oggi non vengono prese in considerazione le possibili frammentazioni nucleari dei nuclei del corpo umano che possono danneggiare gli organi sani, e perciò è molto importante esserne a conoscen-

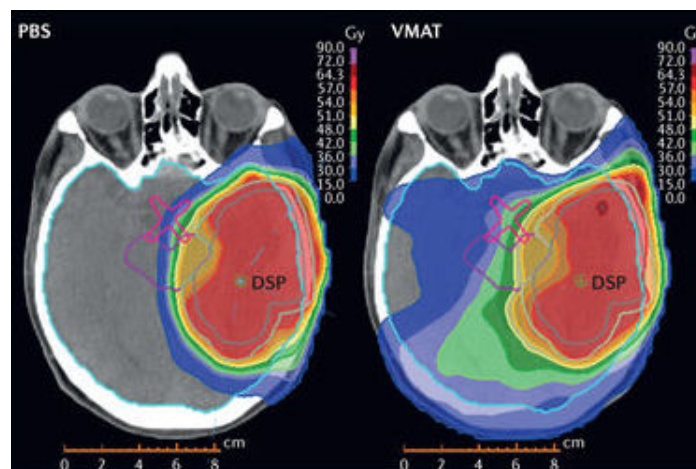


Figura 1.17: Confronto tra trattamento con protoni (a sinistra) e con fotoni (a destra) in un paziente affetto da un glioma.

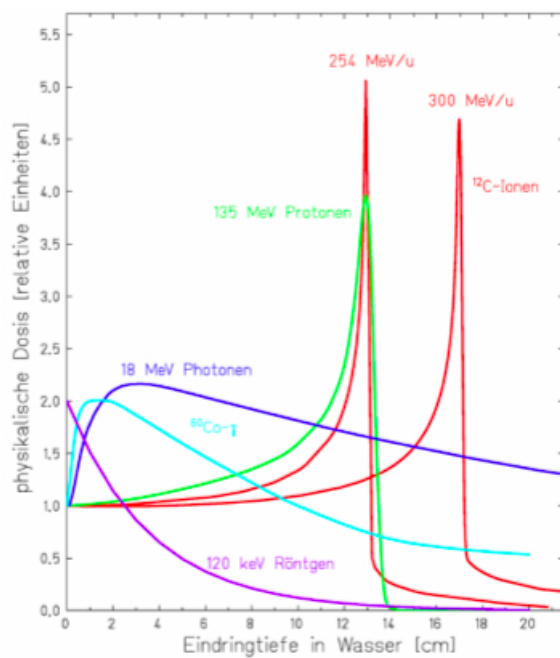


Figura 1.18: Andamenti di rilascio dell'energia a confronto.

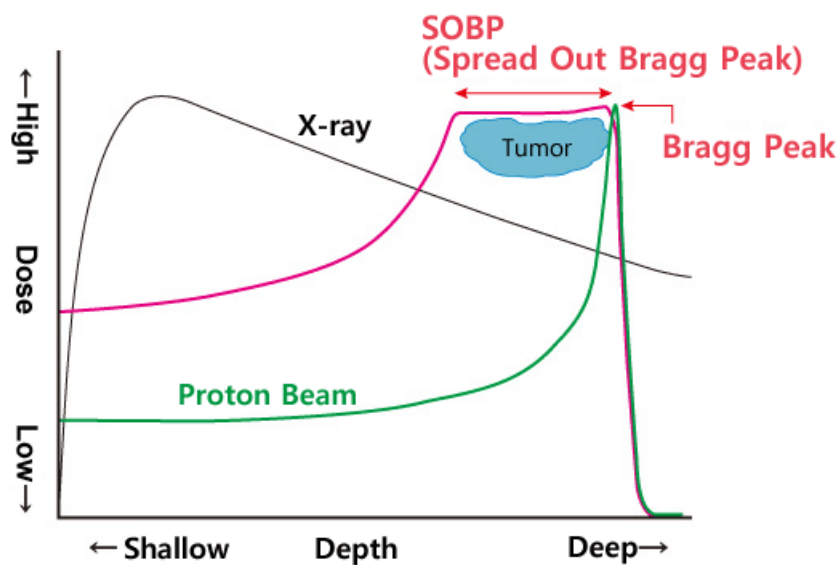


Figura 1.19: Grafico che rappresenta lo Spread Out Bragg Peak, che copre tutta la massa tumorale.

za.

Per cercare di risolvere questi problemi, nel 2017, l'INFN ha finanziato l'esperimento FOOT, con l'obiettivo di identificare e studiare la sezione d'urto differenziale dei frammenti relativi al bersaglio e al proiettile che si formano durante il processo. L'esperimento è spiegato e approfondito nel prossimo capitolo.

# Capitolo 2

## Esperimento FOOT

L'esperimento FOOT (FragmentatiOn Of Target) è un progetto approvato e supportato dall'INFN, con il contributo del Centro Fermi Institute e la collaborazione di alcuni laboratori, tra cui il CNAO di Pavia e il TIFPA (Trento Institute for Fundamentals Physics Applications) e di centri internazionali come il GSI (Società per la ricerca sugli ioni pesanti) di Darmstadt e HIT (Heidelberg Ion Therapy Center).

L'obiettivo di questo progetto consiste nel valutare l'effetto che i frammenti nucleari prodotti durante un trattamento di adroterapia hanno nel nostro corpo. A livello pratico, ciò consiste nella misura della sezione d'urto dei frammenti nucleari che si formano nell'urto tra ioni o protoni del fascio e i nuclei presenti nel corpo umano, dalla quale si può ricavare il valore dell'efficacia biologica relativa (*RBE*) dei frammenti che ne determina l'effetto nel corpo umano. Questo, inoltre, permette di definire univocamente il sistema di pianificazione del trattamento (TPS) per il paziente.

Ad oggi, infatti, a causa della mancanza di dati sperimentali sulla sezione d'urto nel range di energie di interesse per le terapie (fino a 250 MeV per i protoni e fino a 400 MeV/u per ioni carbonio) è difficile valutare gli effetti dei frammenti sui tessuti biologici. Inoltre, negli esperimenti realizzati finora la frammentazione del bersaglio è stata sempre trascurata, nonostante sia un processo rilevante, soprattutto in protonterapia.

Dagli studi compiuti, si è stimato per i protoni un valore di *RBE* pari a 1.1, che però, a causa della variabilità dell'efficacia biologica relativa, può sottostimare la dose effettivamente somministrata ai tessuti.

Per sopperire a queste lacune è stato proposto l'esperimento FOOT.

Oltre all'adroterapia, questa ricerca si inserisce anche nell'ambito della radioprotezione nello spazio. La NASA e altre agenzie hanno iniziato da diversi anni alcuni studi per valutare i rischi che corrono gli astronauti nelle missioni spaziali di lunga durata: affinché la schermatura della navicella sia adatta e protegga gli astronauti, nella costruzione è necessario tenere conto anche dei processi di frammentazione che possono avvenire nell'urto tra raggi cosmici e navicella.

## 2.1 Tecniche di analisi di FOOT

Nella fase di progettazione si sono dovuti rispettare alcuni vincoli, per permettere la buona riuscita dell'esperimento. Innanzitutto, è stato deciso di costruire un setup sperimentale di dimensioni ridotte, che possa essere facilmente trasportabile e si possa adattare ai diversi luoghi in cui i fasci di ioni sono disponibili. Inoltre, per ottenere i risultati richiesti, è necessario arrivare ai seguenti livelli di precisione:

- per la sezione d'urto dei frammenti pesanti ( $Z \geq 2$ ), massima incertezza del 5%;
- per lo spettro energetico dei frammenti, risoluzione dell'ordine di 1-2 MeV/u;
- per l'identificazione della carica del frammento, precisione del 2-3%;
- per l'identificazione del numero di massa del frammento, precisione del 5%.

La difficoltà principale dell'esperimento è dovuta al breve percorso che i frammenti del bersaglio riescono a compiere, solitamente di qualche  $\mu\text{m}$ . Essendo il target di  $^{12}\text{C}$  o  $^{16}\text{O}$  a riposo, i frammenti nucleari prodotti nella frammentazione hanno un'energia cinetica bassa e di conseguenza, è veramente difficile rivelarle, poiché nella maggior parte dei casi rimangono all'interno del bersaglio, non raggiungendo il detector.

Per risolvere questo problema, nell'esperimento FOOT si è scelto di ricorrere alla tecnica della *cinematica inversa*, che si basa sulla simmetria spaziale del sistema. Sfruttando l'invarianza relativistica della sezione d'urto rispetto al cambio di sistema di riferimento e mantenendo invariata l'energia per nucleo del proiettile, è possibile invertire il processo ottenendo gli stessi risultati. Perciò, invece di bombardare il bersaglio formato da atomi di  $^{12}\text{C}$  o  $^{16}\text{O}$  con protoni, si sparano ioni carbonio o ossigeno contro un target di  $H$ . I frammenti ottenuti dal nuovo fascio sono più facilmente rivelabili, in quanto provengono dalla frammentazione del fascio e hanno di conseguenza un'energia cinetica tale da raggiungere il detector. Le misure ottenute da questo procedimento poi vengono trasformate tramite un boost inverso, in modo da ritornare nel sistema di riferimento iniziale dove il proiettile è formato dai protoni.

In realtà, un target di soli atomi di  $H$  non è ottimale, in quanto, innanzitutto, trovandosi allo stato gassoso in natura, ha una probabilità di interazione bassa, e inoltre è altamente infiammabile e dunque pericolosa. Come bersaglio si è deciso di utilizzare due lamine adiacenti, di carbonio  $C$  e di polietilene  $C_2H_4$ , ottenendo la sezione d'urto differenziale dalla formula seguente:

$$\frac{d\sigma}{dE_k}(H) = \frac{1}{4} \left[ \frac{d\sigma}{dE_k}(C_2H_4) - 2 \frac{d\sigma}{dE_k}(C) \right], \quad (2.1)$$

Alcuni esperimenti sulla frammentazione nucleare, insieme ad analisi con simulazioni Montecarlo, hanno mostrato che i frammenti pesanti, con  $Z \geq 2$ , sono emessi entro un angolo di  $10^\circ$ , mentre quelli più leggeri possono diffondersi in tutto l'angolo solido. Per poter rivelare tutti questi frammenti, rispettando anche i vincoli di costruzione dell'apparato, si è reso dunque necessario considerare due setup alternativi, presentati nei prossimi paragrafi:

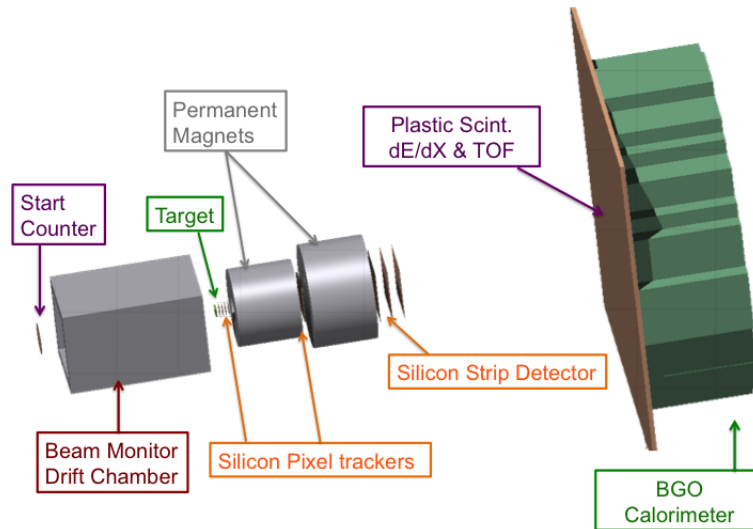


Figura 2.1: Rappresentazione 3D dell'apparato per frammenti pesanti nell'esperimento FOOT.

1. un setup formato da rivelatori con uno spettrometro magnetico, con l'obiettivo di identificare dei frammenti più pesanti dell'  ${}^4\text{He}$ , con un angolo di semiapertura di  $\pm 10^\circ$  rispetto all'asse del fascio;
2. un setup basato su una camera ad emulsione, finalizzata a identificare i frammenti carichi leggeri come protoni e nuclei di  $\text{He}$  con un angolo di apertura di  $\pm 70^\circ$ .

## 2.2 Setup per frammenti pesanti

Il setup per frammenti pesanti è costituito da tre zone, come si vede in *Fig. 2.1*: la *regione pre-target*, la *regione di tracciamento* e la *regione finale*. Per realizzare l'apparato in modo da avere i risultati con la giusta precisione, si è ridotto lo spessore del bersaglio a 5-10 mm, ottenendo una probabilità di interazione di circa  $10^{-2}$ . Dai rivelatori presenti è possibile ricavare le grandezze come tempo di volo *TOF*, traiettoria, velocità, momento, energia cinetica e stopping power dei frammenti, necessarie per ricavare la carica  $Z$  e il numero di massa  $A$ .

### 2.2.1 Zona pre-target

In questa regione, che si vede in *Fig. 2.2*, il fascio attraversa lo *Start Counter* che rivela il passaggio del frammento e dà informazioni sull'inizio del tempo di volo. Successivamente, è presente il *Beam Monitor*, una camera a deriva che traccia la direzione e la posizione del fascio. Infine, come ultimo elemento, si ha il *target*. Questa zona è importante poiché permette di ricostruire le grandezze del fascio necessarie per passare da cinematica inversa a diretta.

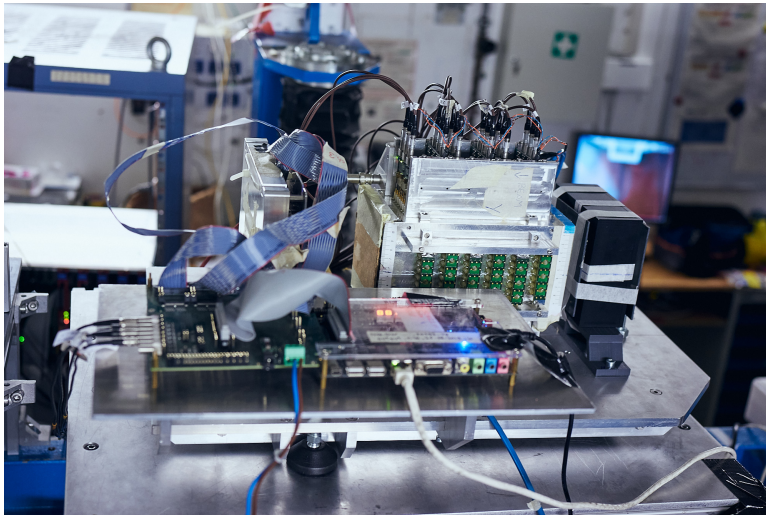


Figura 2.2: Istantanea dello Start Counter, Beam Monitor e Vertex scattata durante la presa dati effettuata a Luglio 2021 al GSI di Darmstadt.

### Start Counter

Lo *Start Counter* (SC), riportato in *Fig. 2.3*, è formato da uno scintillatore a disco EJ-228, con spessore pari a  $250 \mu\text{m}$  e raggio di 26 mm, sufficiente per coprire la sezione trasversale del fascio. Lo spessore scelto è tale da rendere la probabilità di interazione delle particelle del fascio nella zona pre-target dell'ordine di 0.1% circa. Nel passaggio attraverso lo Start Counter, comunque, il fascio interagisce con il materiale, provocando emissione di fotoni. La luce prodotta è trasportata radialmente da 160 fibre ottiche raggruppate in quattro fasci verso tubi fotomoltiplicatori PMT Hamamatsu H10721-210. Il fotocatodo ha il compito di convertire i fotoni in elettroni e, attraverso dei dinodi, il segnale viene moltiplicato fino all'anodo. Il rapporto di fotoni assorbiti rispetto a quelli prodotti, chiamato efficienza quantica, è pari circa al 40%.

Le performance sperimentali ottenute hanno dimostrato un'efficienza, cioè una probabilità che il rivelatore registri una radiazione che vi incide, vicino all'unità e una risoluzione del tempo dell'ordine dei 100 ps. Attualmente, lo Start Counter è stato migliorato attraverso l'utilizzo di Silicon Photo Multiplier al posto dei convenzionali fotomoltiplicatori.

### Beam Monitor

Il *Beam Monitor* (BM) è una camera a deriva che consiste in 12 strati di fili anodici, ciascuno con tre celle a deriva (vedi *Fig. 2.4*). Le celle sono rettangolari ( $16 \times 10 \text{ mm}^2$ ) con il lato lungo perpendicolare al fascio e sono sfalsate di mezza cella in modo tale da risolvere ambiguità spaziali nella ricostruzione della traccia [16]. Il Beam Monitor è situato tra lo Start Counter e il target e permette di misurare la direzione e il punto d'impatto tra il fascio di ioni e il bersaglio: le particelle cariche, attraversando la camera, ionizzano il gas di riempimento (una miscela di 80% *Ar* e 20% *CO<sub>2</sub>*) generando ioni positivi ed elettroni. Gli elettroni, passando vicino ai fili anodici più prossimi, generano impulsi positivi, invece passando vicino a quelli

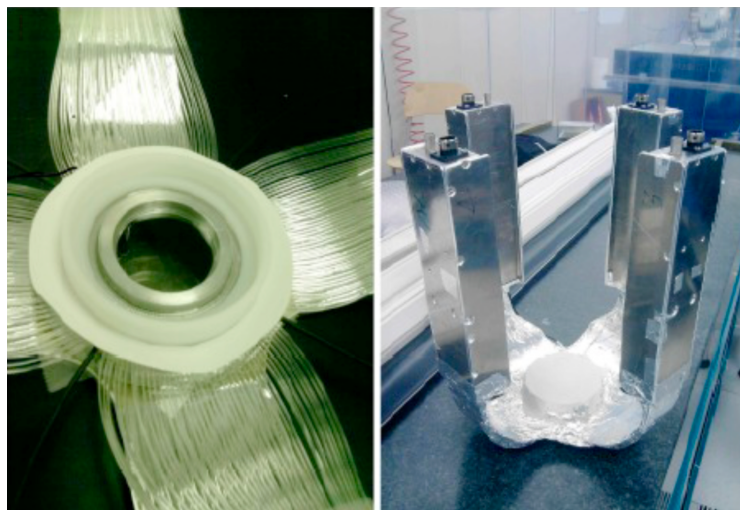


Figura 2.3: *Start Counter*.

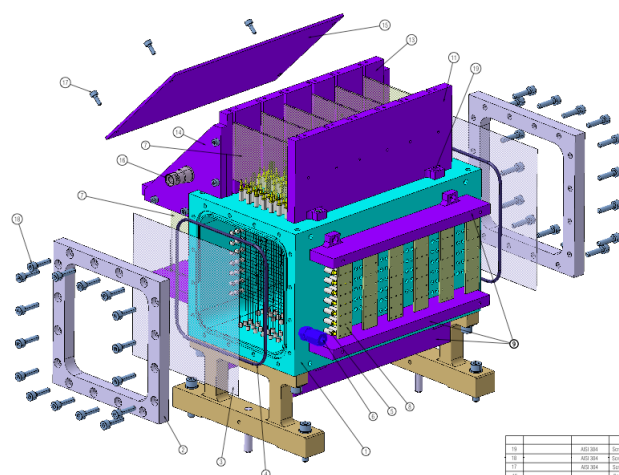


Figura 2.4: *Rappresentazione 3D del Beam Monitor*.

adiacenti si hanno impulsi negativi. I segnali prodotti sono raccolti e mandati a un codice di ricostruzione per definire la direzione del fascio.

Per il Beam Monitor è stata misurata un'efficienza vicino a 1 per fasci di ioni carbonio e una risoluzione spaziale nel tracciamento della particella dell'ordine di  $140 \mu\text{m}$  [17][18]. Il tempo di lettura dell'ordine del  $\mu\text{s}$  inoltre, assicura di non confondere le tracce appartenenti a eventi diversi.

## Target

Il bersaglio è formato da due lastre sottili di  $C$  e  $C_2H_4$ , di spessore variabile tra i 5 e i 10 mm ed è posto a 20-30 cm dallo Start Counter.

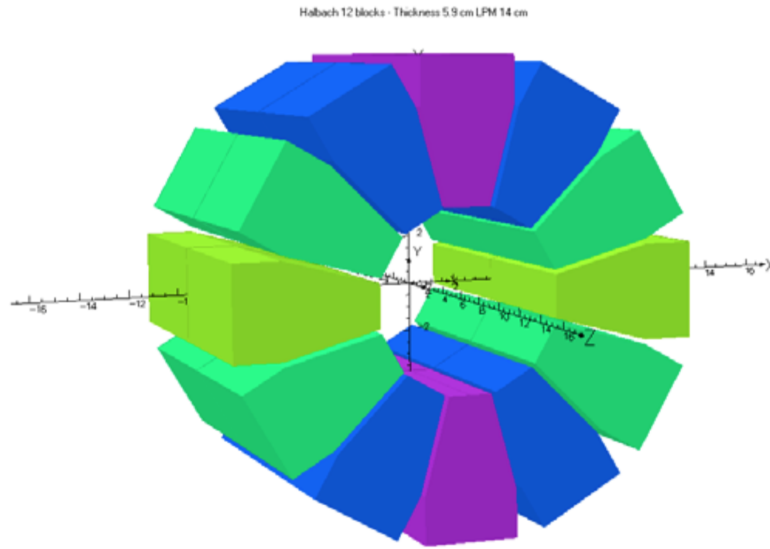


Figura 2.5: *Magnete permanente nella configurazione di Halbach.*

## 2.2.2 Zona di tracciamento

Il sistema di tracciamento di FOOT è formato da uno spettrometro magnetico separato in tre stazioni; è composto da due magneti permanenti che garantiscono la presenza dei campi magnetici richiesti e tre rivelatori al silicio, il *Vertex Tracker*, l'*Inner Tracker*, il *Microstrip Silicon Detector*.

Il sistema magnetico è un elemento fondamentale nell'esperimento, necessario per curvare i frammenti prodotti nel target, e progettato per ottenere una risoluzione di qualche per cento sul momento e una buona portabilità.

Da alcuni studi di fattibilità è stata valutata la disposizione migliore per il sistema magnetico, scegliendo la configurazione Halbach (vedi *Fig. 2.5*). Questo assetto prevede un campo magnetico dipolare generato da una geometria cilindrica con un foro attorno all'asse, in cui il campo è uniforme. La struttura è composta da 12 singoli magneti, di *SmCO* (Samarium-Cobalto). Dalle simulazioni compiute (sia in 2D con il codice "Pandira" che in 3D con il codice "OPERA") è stato mostrato che per una configurazione con un'apertura interna di 7 cm e uno spessore del magnete permanente di 3.5 cm è possibile avere un campo magnetico di circa 0.6 T lungo l'asse del magnete. Il valore del campo può arrivare a 0.9 T, aumentando lo spessore a 6.5 cm.

Lo spettrometro magnetico deflette le particelle cariche sfruttando le proprietà del magnete, in particolare l'effetto della forza di Lorentz, dovuta al campo magnetico  $\vec{B}$  uniforme:

$$\vec{F} = q\vec{v} \wedge \vec{B}, \quad (2.2)$$

con  $q$  e  $\vec{v}$  carica e velocità del frammento prodotto. Comparando questa forza a quella centripeta, che agisce sulla particella:

$$\vec{F} = \frac{mv^2}{r} \hat{r}, \quad (2.3)$$

si ricava il raggio di curvatura della particella dovuto al campo magnetico  $\vec{B}$ , che corrisponde a:

$$r = \frac{mv}{q|\vec{B}|}. \quad (2.4)$$

Essendo la massa  $m$ , la carica  $q$ , il campo magnetico  $\vec{B}$  fissati e la velocità costante, anche il raggio  $r$  non cambia. Così si può ricavare l'impulso  $\vec{p}$ , che ha modulo:

$$|\vec{p}| = m|\vec{v}| = qr|\vec{B}|, \quad (2.5)$$

Infine, nell'ipotesi che l'estensione della regione di campo magnetico  $L$  sia molto inferiore al raggio di curvatura  $r$ , l'angolo di deflessione è pari:

$$\theta = \frac{L}{r} = L \frac{q\vec{B}}{mv}, \quad (2.6)$$

da cui si può ricavare la risoluzione:

$$\frac{\sigma_p}{p} = \frac{\sigma_\theta}{\theta}. \quad (2.7)$$

### Vertex

Il primo rivelatore, in *Fig. 2.6b*, è il *Vertex* (VTX), formato da 4 strati di sensori, che usano come elemento sensibile il chip M28 della famiglia dei CMOS Monolithic Active Pixel Sensors (MAPS). Ogni sensore è formato da matrici composte da 928 x 960 pixel con spessore pari a 20.7  $\mu\text{m}$  e con sezione di 20.22 x 22.71  $\text{mm}^2$ , ai quali è collegato un amplificatore e circuito per la misura di corrente o di voltaggio. Lo spessore scelto permette di ridurre al minimo la probabilità di scattering multiplo all'interno del rivelatore e la disposizione geometrica garantisce una copertura angolare di 40° per i frammenti prodotti. La struttura prende ispirazione dal precedente esperimento, il FIRST, come si vede in *Fig. 2.6a*.

### Inner Tracker

Il rivelatore *Inner Tracker* (INN), rappresentato in *Fig. 2.7*, prevede due piani di sensori di pixel per misurare sia la posizione della traccia nel piano ortogonale all'asse del fascio sia la direzione della traccia stessa. Ogni sensore M28 copre un'area di 2 x 2  $\text{cm}^2$  e ha uno spessore di 50  $\mu\text{m}$  per minimizzare, come nel Vertex, le interazioni con le particelle cariche. I sensori, organizzati in moduli di 4 per ogni faccia, sono a 30  $\mu\text{m}$  di distanza e sono posizionati su diversi strati di una pellicola di una poliammide (Kapton) [19] di spessore complessivo di 100  $\mu\text{m}$ . Inoltre, i piani sono sfalsati di poche centinaia di  $\mu\text{m}$  per evitare di avere zone morte in cui non è possibile la misurazione.

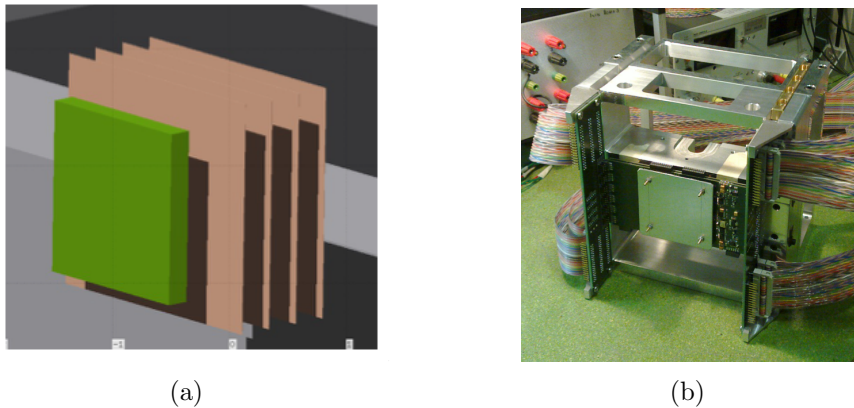


Figura 2.6: *Rappresentazione 3D del vertex di FOOT (a); istantanea del vertex tracker usato in FIRST (b).*

### MicroStrip Detector

Il terzo rivelatore è il *Microstrip Silicon Detector* (MSD), essenziale per la misura del momento. La scelta di questo rivelatore è stata suggerita dal bisogno di:

- essere più vicino possibile all'ultimo magnete;
- garantire una risoluzione spaziale sufficiente ( $< 35 \mu\text{m}$ ) per gli ultimi tre punti della traccia;
- minimizzare la quantità di materiale e quindi ridurre la probabilità di scattering multiplo;
- garantire una misurazione precisa di  $dE/dx$  per ioni pesanti fino a  $200 \text{ MeV/u}$ ;
- garantire la capacità di estendere le misurazioni di  $dE/dx$  fino a  $1 \text{ GeV/u}$ .

Il Microstrip Silicon Detector è posizionato dopo il secondo magnete, ha una superficie di area di  $9 \times 9 \text{ cm}^2$  ed è formato da 3 piani, ciascuno distanziato di 2 cm, di spessore pari a  $150 \mu\text{m}$ . Ogni piano è costituito da due strati di silicene di spessore  $70 \mu\text{m}$  incollati insieme con un foglio biadesivo di Kapton di  $30 \mu\text{m}$ . Per arrivare a una risoluzione spaziale di  $35 \mu\text{m}$  e un'apertura spaziale di almeno  $10^\circ$ , si utilizzano 1440 strips per piano, con distanza tra i centri pari a  $125 \mu\text{m}$ .

### 2.2.3 Zona finale

La parte finale dell'apparato prevede due strati di scintillatori plastici, che hanno il compito di misurare il tempo di volo *TOF* e l'energia persa in un sottile strato di materiale (*Energy loss*) dei frammenti carichi, e un calorimetro, formato da cristalli di scintillatore inorganico, che permette di misurare l'energia cinetica dei frammenti prima che si fermino completamente.

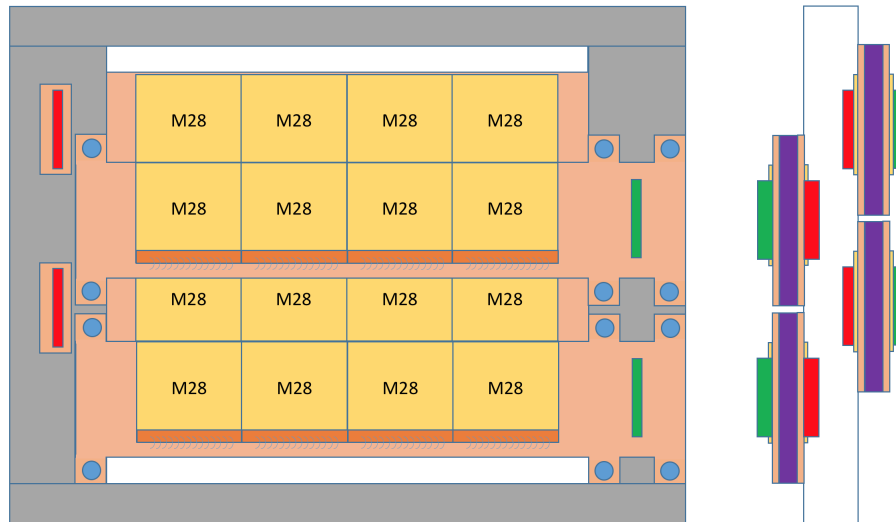


Figura 2.7: *Schema dell'assetto dell'Inner Tracker.*

### Rivelatore TOF e Energy Loss

Questo rivelatore (vedi *Fig. 2.8*) è costituito da due strati ortogonali di 20 barre di scintillatori plastici, ognuna spessa 3 mm, larga 2 cm e lunga 40 cm, in modo da occupare complessivamente una superficie di  $40 \times 40 \text{ cm}^2$ . Lo spessore scelto è un compromesso tra due aspetti: da una parte uno spessore ridotto diminuisce le probabilità di riframmentazione all'interno dello scintillatore; dall'altra una barra più spessa migliorerebbe la risoluzione sull'energy loss e *TOF*. Gli atomi dello scintillatore, al passaggio delle particelle cariche, vengono eccitati, e, diseccitandosi, emettono raggi luminosi. I quattro lati delle barre sono avvolti con un foglio di alluminio riflettente per condurre i raggi verso i fotorivelatori SiPMs (Silicon PhotoMultipliers), con un'efficienza del 43% [20].

### Calorimetro

L'ultimo rivelatore dell'esperimento FOOT è il calorimetro (vedi *Fig. 2.9, 2.10*), formato da 350 cristalli di *BGO* (germanato di bismuto,  $\text{Bi}_4(\text{GeO}_3)_4$ ) con sezione trasversale pari a  $2 \times 2 \text{ cm}^2$  e spessore 21 cm. Complessivamente copre una superficie di 20 cm di raggio, che garantisce una copertura di un angolo pari a  $10^\circ$  a 100 cm di distanza dal bersaglio. Il calorimetro è la zona in cui la particella termina il percorso, motivo per cui ha il compito di misurare l'energia cinetica dei frammenti del proiettile, assorbendola e producendo un segnale elettrico proporzionato a essa. È importante sottolineare che i neutroni prodotti in seguito ai processi di frammentazione, possono scappare dal calorimetro senza essere rivelati, causando una sottostima sistematica dell'energia totale.

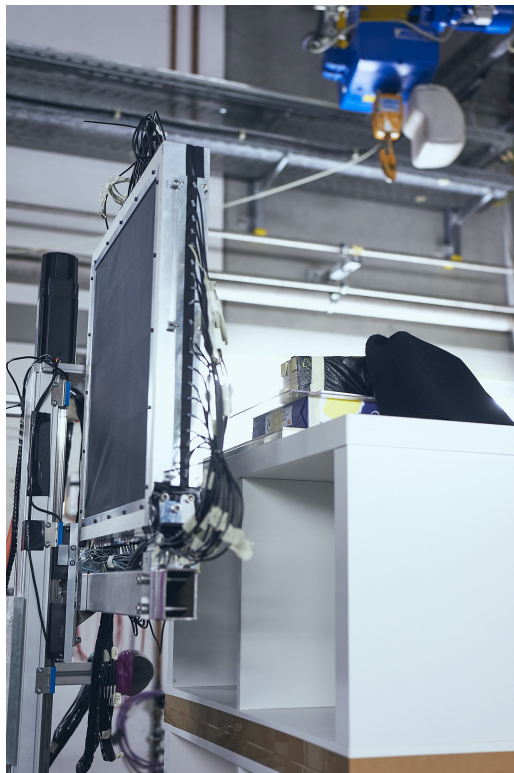


Figura 2.8: *Istantanea del rivelatore TOF scattata durante la presa dati effettuata a Luglio 2021 al GSI di Darmstadt.*

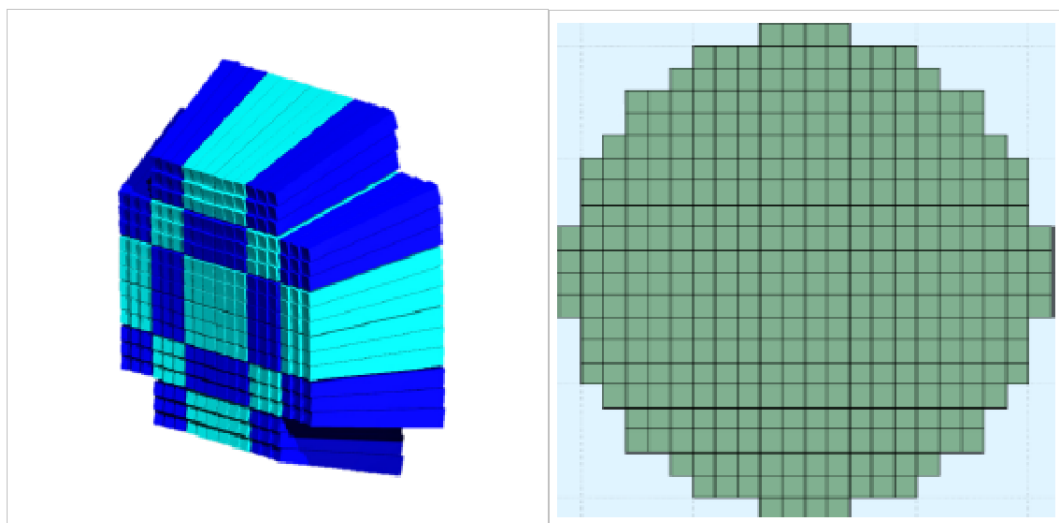


Figura 2.9: *Rappresentazione 3D e sezione trasversale del calorimetro.*



Figura 2.10: Istantanea del calorimetro scattata durante la presa dati effettuata a Luglio 2021 al GSI di Darmstadt..

## 2.3 Setup per frammenti leggeri

L'esperimento FOOT prevede anche un apparato per la misurazione di frammenti leggeri, con  $Z \leq 3$  (vedi Fig. 2.11). Il setup è costituito da una zona pre-target con Start Counter e Beam Monitor, dopo i quali è posto uno spettrometro a emulsione. Questi rivelatori a emulsione presentano la risoluzione spaziale più alta fra tutti gli altri rivelatori usati in fisica delle particelle, inoltre non necessitano di alimentazione e di lettura elettronica, favorendo la compattezza del dispositivo.

Le pellicole di emulsione nucleare sono costituite da due strati sensibili di spessore pari a  $50 \mu\text{m}$ , e sono poste su entrambi i lati di una base di plastica di  $200 \mu\text{m}$ . Le emulsioni, nelle zone sensibili, sono formate da cristalli di Bromuro di Argento ( $\text{AgBr}$ ), con diametro pari a  $0.2 \mu\text{m}$ , immersi in una gelatina organica. Quando le particelle cariche attraversano la pellicola, vi è una reazione in cui si liberano coppie di elettroni-lacune nel cristallo. Gli elettroni rimangono intrappolati all'interno dei cosiddetti *centri di immagine latente*, ovvero le imperfezioni del reticolo, dove vengono attirati anche gli ioni di  $\text{Ag}^+$ , che, acquistando gli elettroni, formano gli atomi neutri di  $\text{Ag}$ . A questo punto, con un processo chimico chiamato "sviluppo", vengono mandati altri elettroni alla pellicola, i quali sono accettati da altri ioni, vicino ai centri di immagine latente. Questo processo porta alla formazione di ulteriori atomi di  $\text{Ag}$ , che insieme vanno a creare dei "grani" di  $0.6 \mu\text{m}$  di diametro.

L'emulsione è scansionata da un sistema automatico e le immagini acquisite sono poi analizzate da un software finalizzato a identificare i cluster di pixel allineati nelle varie lastre, i quali formano una traccia.

Lo spettrometro a emulsione (ES) di FOOT è composto da tre sezioni, come si vede in Fig. 2.12: vertex, rivelatore di ionizzazioni per l'identificazione della carica e rivelatore di traccia per la misura del momento.

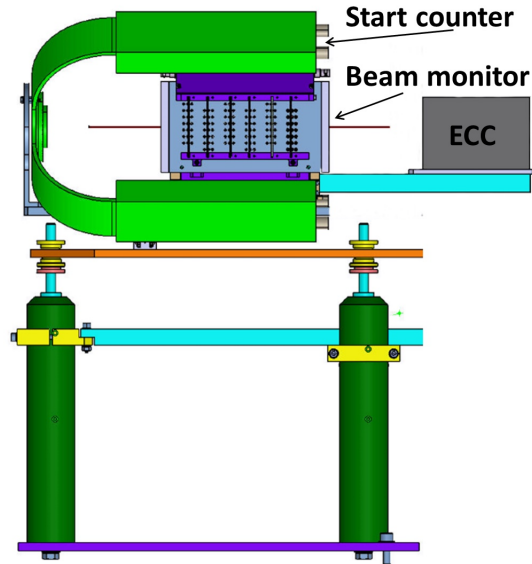


Figura 2.11: Schematizzazione dell'apparato per frammenti leggeri dell'esperimento FOOT.

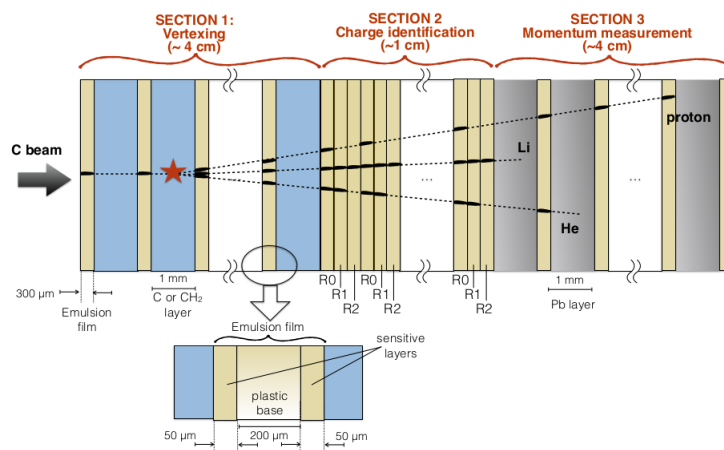


Figura 2.12: Schematizzazione dello spettrometro a emulsione.

### Vertex

La prima sezione dello spettrometro a emulsione è costituita da diverse celle elementari fatte di strati di carbonio  $C$  o  $C_2H_4$  (il bersaglio) alternati con pellicole a emulsione di  $300 \mu\text{m}$  di spessore. Il fascio interagisce con le cellule, producendo frammenti secondari: i rivelatori hanno il compito di tracciare i frammenti e ricostruire la posizione d'interazione con una risoluzione del micrometro. La lunghezza di questa regione è ottimizzata al fine di raggiungere un numero significativo di reazioni.

### Rivelatore ionizzante

La seconda sezione dello spettrometro è composta da celle elementari, ognuna contenente tre pellicole di emulsioni. L'identificazione delle particelle è possibile combinando diverse pellicole, che vengono trattate con diverse tecniche di *refreshing*, applicando certe condizioni di umidità e di temperatura. Dalle grandezze che si ricavano da questi processi si può determinare la carica dei frammenti leggeri. Per ottenere risultati con un'accuratezza di  $3\sigma$ , il rivelatore deve essere lungo almeno  $8.1 \text{ mm}$ , pari a 9 celle elementari.

### Rivelatore di traccia

La terza e ultima regione dell'apparato è formata da pellicole a emulsione, di  $300 \mu\text{m}$  di spessore, separate da un materiale passivo di  $1 \text{ mm}$ . Lo scopo di questo rivelatore è la misura del momento dei frammenti, che può essere realizzata con diverse tecniche. Una tecnica si basa sulla correlazione tra l'energia cinetica della particella e il suo range, cioè lo spazio percorso prima dell'arresto; un'altra tecnica, invece, utilizza il metodo *Multiple Coulomb Scattering* (MCS). Con quest'ultimo metodo, il momento è stimato con la formula seguente:

$$p(\text{MeV}/c) = \frac{13.6}{\beta\delta\theta_{(\text{mrad})}} \sqrt{\frac{x}{X_0}}, \quad (2.8)$$

dove  $p$  e  $\beta$  sono il momento e la velocità della particella,  $x$  è la distanza percorsa,  $X_0$  la lunghezza di radiazione nel materiale e  $\delta\theta$  la deviazione della pendenza della traccia lungo il percorso. Da questi metodi è possibile anche stimare la massa dei frammenti.

# Capitolo 3

## Identificazione dei frammenti

Per ottenere la sezione d'urto dei frammenti del bersaglio prodotti nell'urto è necessario, in primo luogo, identificarli, determinando carica  $Z$  e numero di massa  $A$  di ciascuno tramite le grandezze che si possono misurare dall'esperimento FOOT.

L'analisi dati è stata condotta a partire da una simulazione Montecarlo, con eventi che provengono dall'interazione tra un fascio  $^{16}\text{O}$ , a 200 MeV/u, e un bersaglio di  $\text{C}_2\text{H}_4$ . Inoltre, si è scelto di ricostruire gli 8 frammenti prodotti maggiormente nell'interazione, ovvero  $^1\text{H}$ ,  $^4\text{He}$ ,  $^7\text{Li}$ ,  $^9\text{Be}$ ,  $^{11}\text{B}$ ,  $^{12}\text{C}$ ,  $^{14}\text{N}$ ,  $^{16}\text{O}$ .

Nei seguenti paragrafi viene trattata la risoluzione dei rivelatori e i metodi utilizzati per l'identificazione di  $Z$  e  $A$ .

### 3.1 Risoluzione dei rivelatori

Nell'analisi, è fondamentale tenere in considerazione le risoluzioni degli strumenti con i quali misuriamo le grandezze. Infatti, i valori che si ottengono con le simulazioni sono diversi da quelli sperimentali, in quanto non includono la risoluzione finita dei rivelatori. Per questo motivo, a ogni quantità misurata si applica un'alterazione gaussiana, o *smearing*: il valore ottenuto dalla simulazione viene peggiorato secondo una distribuzione gaussiana, con media pari al valore simulato e sigma corrispondente alla risoluzione del rivelatore. Le grandezze di interesse per la misurazione di carica e numero di massa sono il tempo di volo  $TOF$ , la quantità di moto  $p$ , l'energia depositata nello scintillatore plastico  $\Delta E_{\text{scint}}$  e l'energia cinetica  $E_k$ , che si ottiene sommando l'energia depositata nel Microstrip Silicon Detector, nello scintillatore plastico  $\Delta E_{\text{scint}}$  e nel calorimetro  $\Delta E_{\text{cal}}$ .

Le risoluzioni per la quantità di moto  $p$  e per l'energia depositata nel calorimetro  $\Delta E_{\text{cal}}$  sono state stimate, rispettivamente, al 4% circa e a 1.5%, e sono costanti in tutto l'intervallo energetico di produzione dei frammenti. A parte la risoluzione sulla quantità di moto (ottenuta dalla simulazione Montecarlo), le altre sono state ottenute da misure effettuate con dei test del fascio.

Al  $TOF$  è associata una risoluzione parametrizzata come una funzione di  $Z$  (vedi *Fig. 3.1a*), che corrisponde a un valore in percentuale compreso tra 1.8% e 2.4%. Per l'energia depositata nello scintillatore plastico  $\Delta E_{\text{scint}}$ , la risoluzione è parame-

trizzata come una funzione dell'energia depositata e limitata al range 3-10% (vedi Fig. 3.1b).

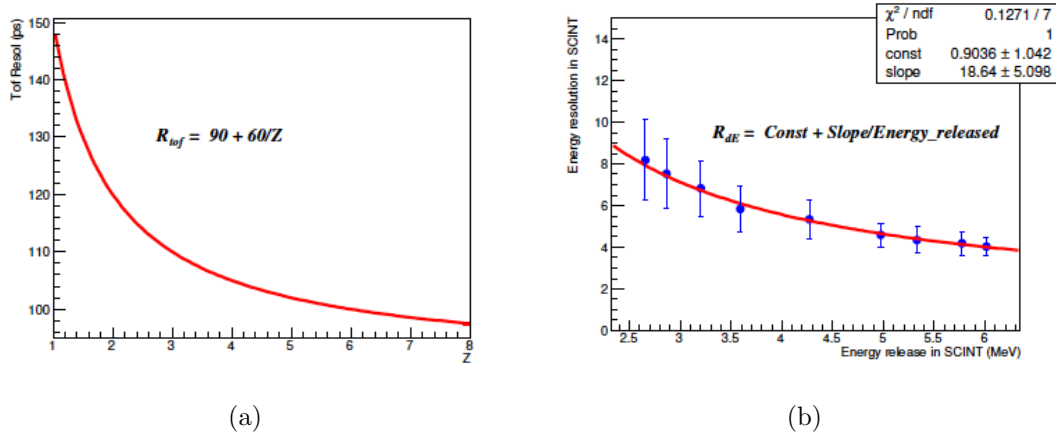


Figura 3.1: Risoluzione del TOF (a) e  $\Delta E_{scint}$  (b).

## 3.2 Misurazione della carica $Z$ dei frammenti

La carica  $Z$  dei frammenti è ricavata tramite la formula di Bethe-Bloch (vedi *Paragrafo 1.4.1*), dunque dipende dalla velocità del frammento e dall'energia depositata. Per questo motivo, innanzitutto, è necessario calcolare  $\beta$ : sapendo lo spazio percorso  $L$  dal frammento e il tempo di volo  $TOF$  impiegato si ha

$$\beta = \frac{1}{c} \frac{L}{TOF}, \quad (3.1)$$

mentre per l'energia si utilizza  $\Delta E_{scint}$ , depositata nello scintillatore plastico di spessore  $\Delta x$ . Di conseguenza, la formula per ricavare la carica  $Z$  diventa:

$$Z = \sqrt{\frac{\Delta E_{scint}}{\Delta x} \beta^2 k \left[ \ln\left(\frac{2m_e c^2 \beta^2}{I(1-\beta^2)}\right) - \beta^2 \right]^{-1}} \quad (3.2)$$

Con questo metodo di misurazione della carica è stato ottenuto l'istogramma in Fig. 3.2. Dalla figura si nota che i picchi sono ben distinguibili e ciò permette così una buona identificazione della carica di ogni frammento. Inoltre, si osserva anche che, per il processo preso in considerazione, la produzione di  $^1H$  e  $^2He$  è maggiore rispetto a quella degli altri frammenti.

In Fig. 3.3, sono riportati gli istogrammi, fittati con una funzione gaussiana, che rappresentano la carica degli 8 frammenti. I valori di carica ricostruiti con il metodo sopra descritto, tramite il fit, sono presenti in Tab. 3.1. Dai risultati si nota che i valori ricostruiti sono entro  $1\sigma$  dal valore medio, e in particolare, per gli ultimi quattro, la  $Z$  è sistematicamente spostata di una quantità pari a una deviazione standard. La risoluzione è migliore nei frammenti con  $Z$  più alto, dove si ottiene 2.4% per  $^{16}O$ , mentre è inferiore per frammenti leggeri (ad esempio, è 5.8% per  $^1H$ ), ma sempre sufficiente per distinguere le diverse cariche.

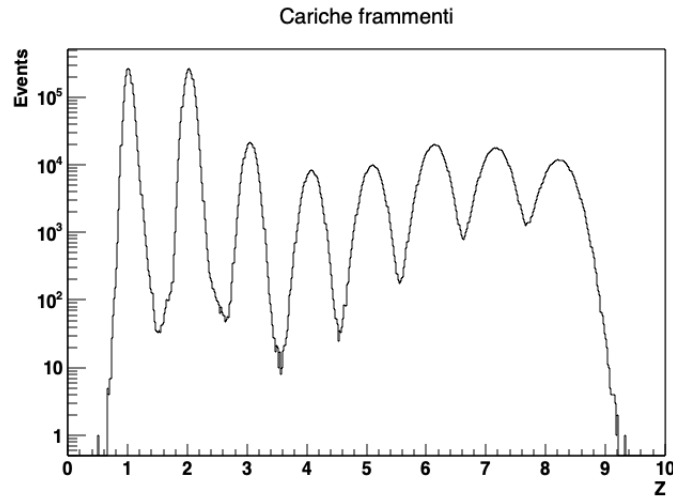


Figura 3.2: Ricostruzione della carica  $Z$  degli 8 frammenti, con grafico in scala semilogaritmica.

Frammento	${}^1\text{H}$	${}^4\text{He}$	${}^7\text{Li}$	${}^9\text{Be}$
$Z$ atteso	1	2	3	4
$Z$ ricostruito	$(1.02 \pm 0.06)$	$(2.03 \pm 0.07)$	$(3.05 \pm 0.10)$	$(4.07 \pm 0.12)$
Frammento	${}^{11}\text{B}$	${}^{12}\text{C}$	${}^{14}\text{N}$	${}^{16}\text{O}$
$Z$ atteso	5	6	7	8
$Z$ ricostruito	$(5.10 \pm 0.14)$	$(6.14 \pm 0.17)$	$(7.2 \pm 0.2)$	$(8.2 \pm 0.2)$

Tabella 3.1: Valori ricostruiti della  $Z$  dei frammenti ricostruiti, in cui l'errore associato al valore medio ricostruito è la  $\sigma$  di un fit gaussiano.

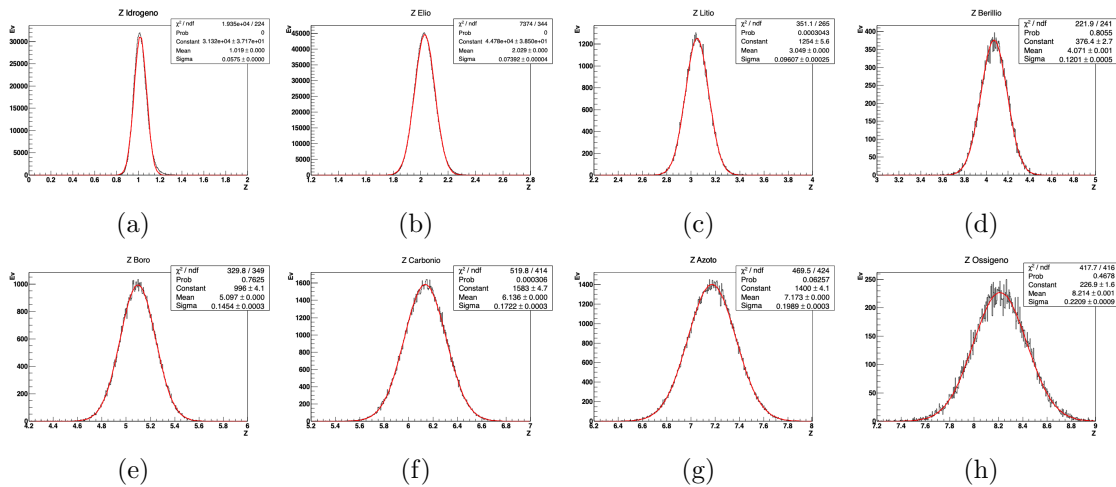


Figura 3.3: Ricostruzione della carica  $Z$  di ogni frammento.

### 3.3 Misurazione del numero di massa $A$

Il numero di massa  $A$  dei frammenti si può ricavare tramite tre metodi, correlati tra loro, che si basano sulla definizione relativistica di quadrivettore energia-impulso e mettono in relazione le grandezze  $\beta$ , quantità di moto  $p$ , energia cinetica  $E_k$ . Questo fatto mette in evidenza la ridondanza dell'esperimento FOOT, che permette di ottenere la stessa grandezza in modi diversi:

- con il metodo  $A_1$ , che si basa sulla determinazione simultanea di  $\beta$  da parte del rivelatore  $TOF$  e della quantità di moto  $p$  da parte del sistema di tracciamento:

$$A_1 = \frac{p}{U\beta c\gamma} \quad (3.3)$$

- con il metodo  $A_2$ , tramite la determinazione di  $\beta$  e dell'energia cinetica  $E_k$ , rispettivamente da parte di rivelatore  $TOF$  e calorimetro:

$$A_2 = \frac{E_k}{Uc^2(\gamma - 1)} \quad (3.4)$$

- con il metodo  $A_3$ , con la determinazione della quantità di moto  $p$  grazie al sistema di tracciamento e dell'energia cinetica  $E_k$ :

$$A_3 = \frac{p^2 c^2 - E_k^2}{2Uc^2 E_k} \quad (3.5)$$

dove  $\gamma = \frac{1}{\sqrt{1-\beta^2}}$  è il fattore di Lorentz e  $U$ , l'unità di massa atomica, pari a circa 931.5 MeV.

Confrontando i valori di  $A$  riportati in *Tab. 3.2* e i relativi istogrammi, in *Fig. 3.4, 3.5, 3.6*, si possono fare alcune considerazioni.

Gli istogrammi realizzati con i tre metodi presentano un picco in corrispondenza del valore di  $A$  atteso e permettono quindi di distinguere i vari frammenti. In particolare, i metodi  $A_2$  e  $A_3$  tendono, in una piccola frazione di eventi, rispettivamente a sottostimare o sovrastimare il valore di  $A$ : infatti, negli istogrammi relativi a questi due metodi si notano delle code di eventi che precedono, nel caso di  $A_2$ , o seguono, nel caso di  $A_3$ , il picco. Questo effetto è dovuto alla misurazione dell'energia cinetica  $E_k$  nel calorimetro, la quale viene sottostimata a causa dei neutroni prodotti nell'interazione nucleare del frammento con il materiale del calorimetro che fuoriescono senza rilasciare energia. Inoltre, nella ricostruzione di  ${}^2\text{He}$  con il metodo  $A_3$ , si nota un picco per  $1 < A < 2$ .

In *Fig. 3.7* è riportato un grafico in cui sono messe a confronto le risoluzioni percentuali dei tre metodi per ogni valore di  $A$ . Si osserva che la risoluzione percentuale migliora al crescere della massa del frammento: l'apparato elettronico di FOOT è ottimizzato per identificare i frammenti presenti, mentre le emulsioni quelli leggeri. È importante raggiungere una buona precisione per poter distinguere i vari isotopi dei frammenti prodotti. La risoluzione percentuale di  $A_1$  e  $A_2$  per frammenti pesanti è attorno al 4% mentre per  $A_3$  è circa il 10%; quest'ultima è più alta delle altre due poiché nella formula di  $A_3$  ci sono dei fattori al quadrato che raddoppiano l'errore relativo. Inoltre, dal grafico sopracitato, si nota anche che per frammenti pesanti  $A_2$  è più preciso di  $A_1$ .

Frammento	$^1\text{H}$	$^4\text{He}$	$^7\text{Li}$	$^9\text{Be}$
$A$ atteso	1	4	7	9
$A1$ ricostruito	$(1.00 \pm 0.06)$	$(3.97 \pm 0.19)$	$(6.97 \pm 0.31)$	$(8.95 \pm 0.39)$
$A2$ ricostruito	$(0.97 \pm 0.07)$	$(3.88 \pm 0.22)$	$(6.81 \pm 0.31)$	$(8.75 \pm 0.37)$
$A3$ ricostruito	$(1.04 \pm 0.11)$	$(4.1 \pm 0.4)$	$(7.23 \pm 0.74)$	$(9.28 \pm 0.91)$

Frammento	$^{11}\text{B}$	$^{12}\text{C}$	$^{14}\text{N}$	$^{16}\text{O}$
$A$ atteso	11	12	14	16
$A1$ ricostruito	$(10.95 \pm 0.48)$	$(11.96 \pm 0.52)$	$(14.0 \pm 0.6)$	$(16.0 \pm 0.7)$
$A2$ ricostruito	$(10.69 \pm 0.43)$	$(11.65 \pm 0.44)$	$(13.58 \pm 0.50)$	$(15.51 \pm 0.55)$
$A3$ ricostruito	$(11.4 \pm 1.1)$	$(12.4 \pm 1.2)$	$(14.6 \pm 1.3)$	$(16.7 \pm 1.5)$

Tabella 3.2: Valori ricostruiti del numero di massa  $A$  dei frammenti ricostruiti, in cui l'errore associato al valore medio ricostruito è la  $\sigma$  di un fit gaussiano.

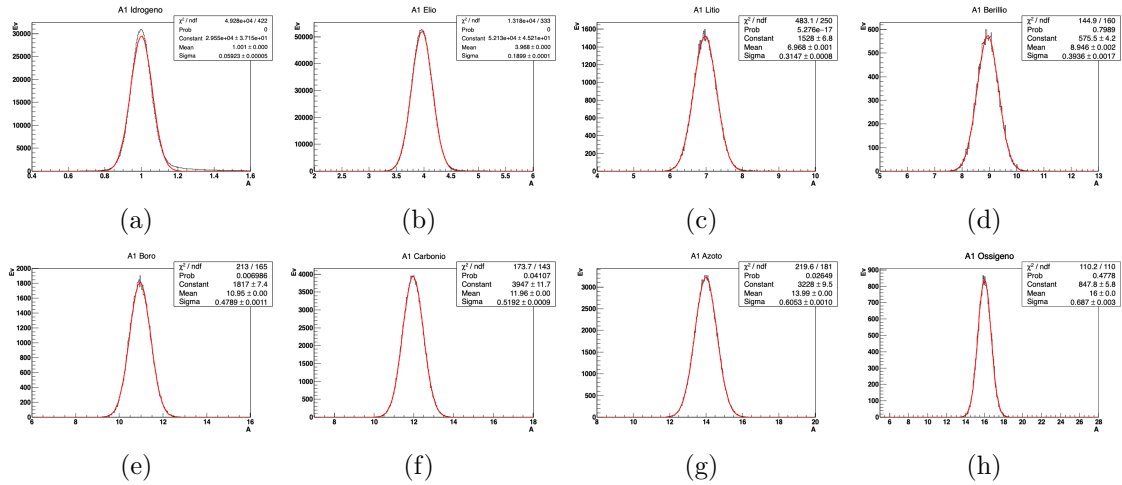


Figura 3.4: Ricostruzione della carica  $A$  di ogni frammento con il metodo  $A_1$ .

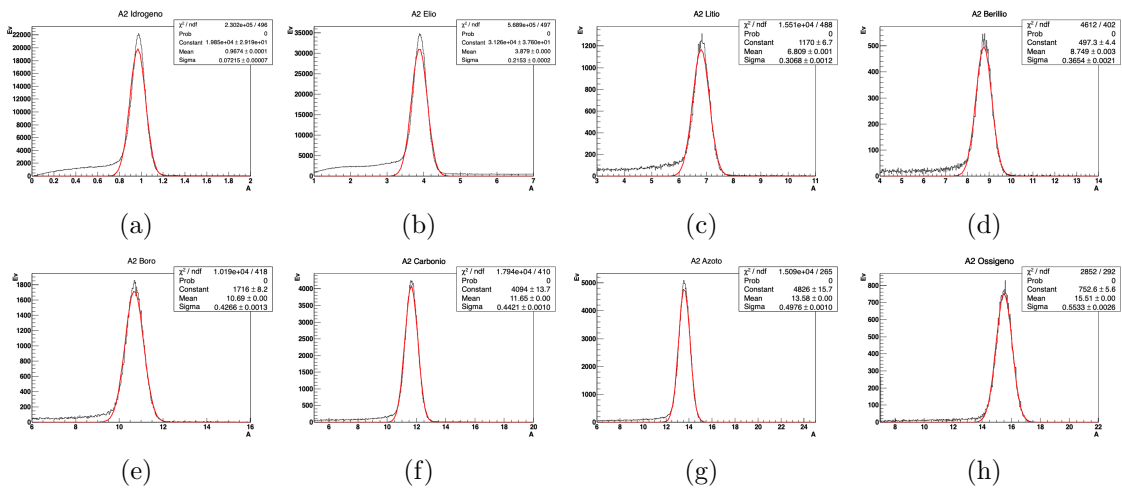


Figura 3.5: Ricostruzione della carica  $A$  di ogni frammento con il metodo  $A_2$ .

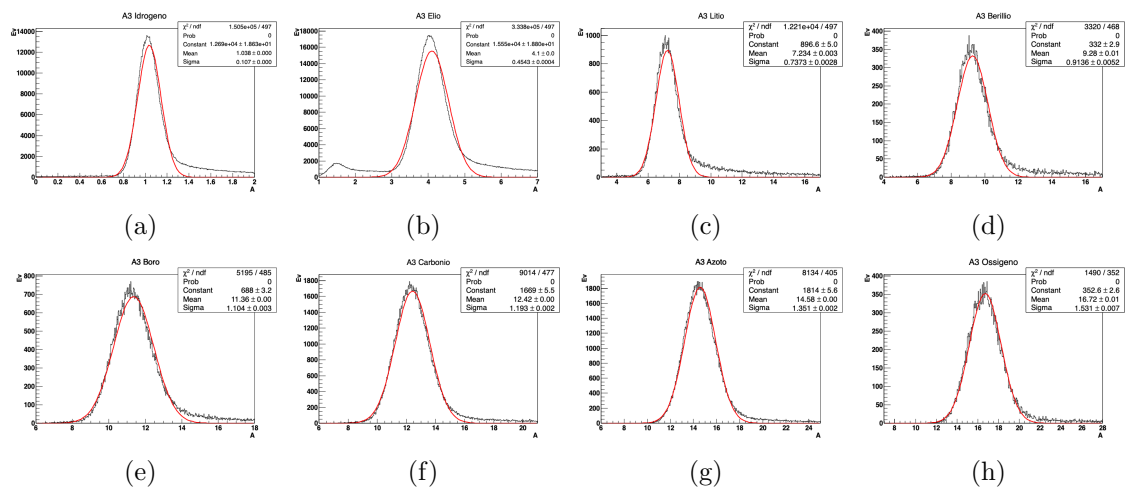


Figura 3.6: Ricostruzione della carica  $A$  di ogni frammento con il metodo  $A_3$ .

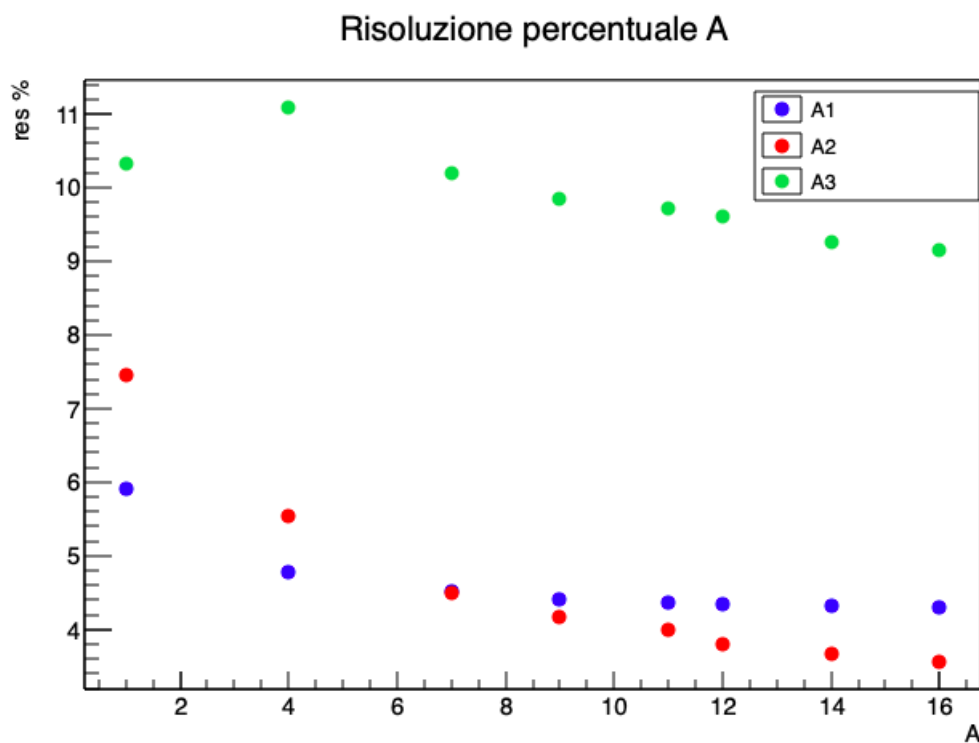


Figura 3.7: Risoluzione percentuale nella misura di  $A$  per i metodi  $A_1$ ,  $A_2$ ,  $A_3$ .

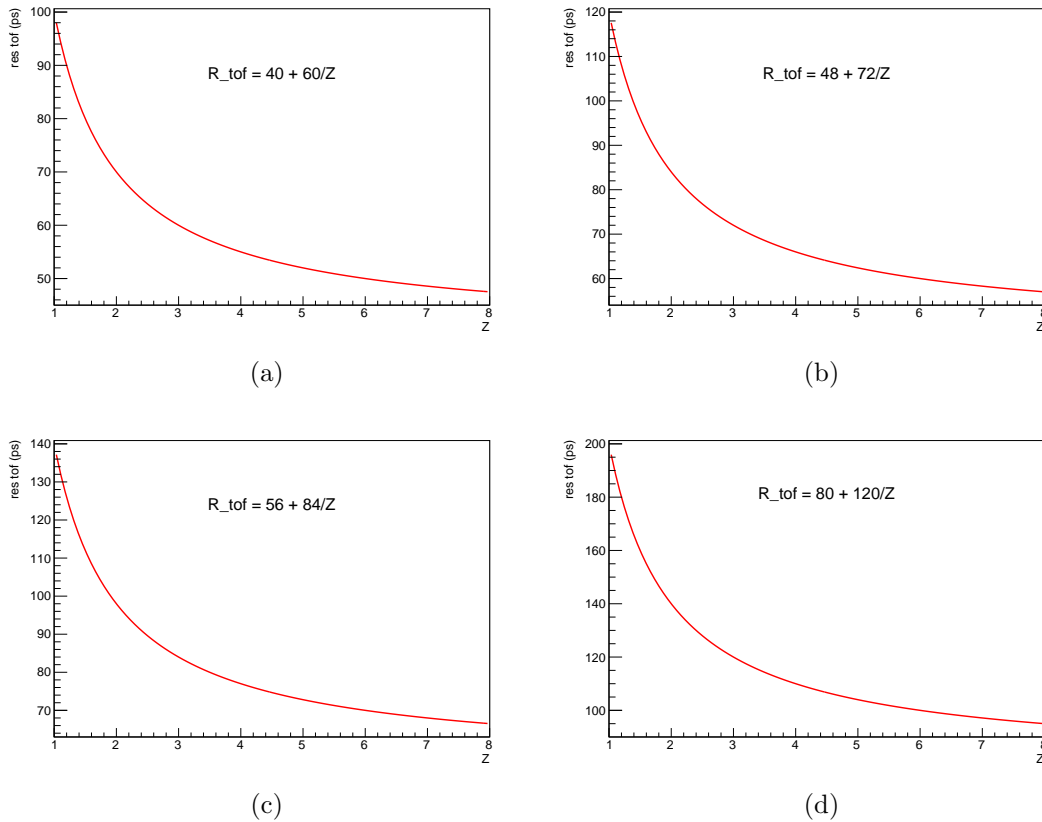


Figura 3.8: Risoluzione sul tempo di volo  $TOF$  per i 4 diversi valori dei parametri  $A$  e  $B$ .

### 3.4 Studio sistematico sul $TOF$

Dopo avere identificato univocamente i frammenti, è stato compiuto uno studio sistematico sulla risoluzione del tempo di volo  $TOF$ , per studiare come influisce nella precisione della ricostruzione del numero di massa  $A$ . In questa analisi sono stati valutati solo il metodo  $A_1$  e  $A_2$ , poiché nel metodo  $A_3$  il tempo di volo non è utilizzato.

La risoluzione  $R_{tof}$  sul tempo di volo, è parametrizzata con la formula seguente:

$$R_{tof} = A + \frac{B}{Z}, \quad (3.6)$$

dove  $A$  e  $B$  sono due parametri e  $Z$  è la carica del frammento. Come già visto nel *Paragrafo 3.3.1*, si nota che la risoluzione sul tempo di volo dipende inversamente dalla carica. Infatti, il segnale prodotto dal passaggio del frammento attraverso lo scintillatore è più grande per frammenti con carica più alta, di conseguenza, la misura sul tempo di volo sarà più precisa. La sistematica è stata effettuata testando quattro diverse risoluzioni del  $TOF$  per ogni frammento identificato, come riportato in *Fig. 3.8*.

Da questa analisi si osserva che la precisione sul numero di massa  $A$  dipende fortemente dalla precisione sul tempo di volo (vedi *Fig. 3.8, 3.9*): più la misura del tempo è precisa, più la risoluzione percentuale su  $A$  è piccola. Si vede infatti che

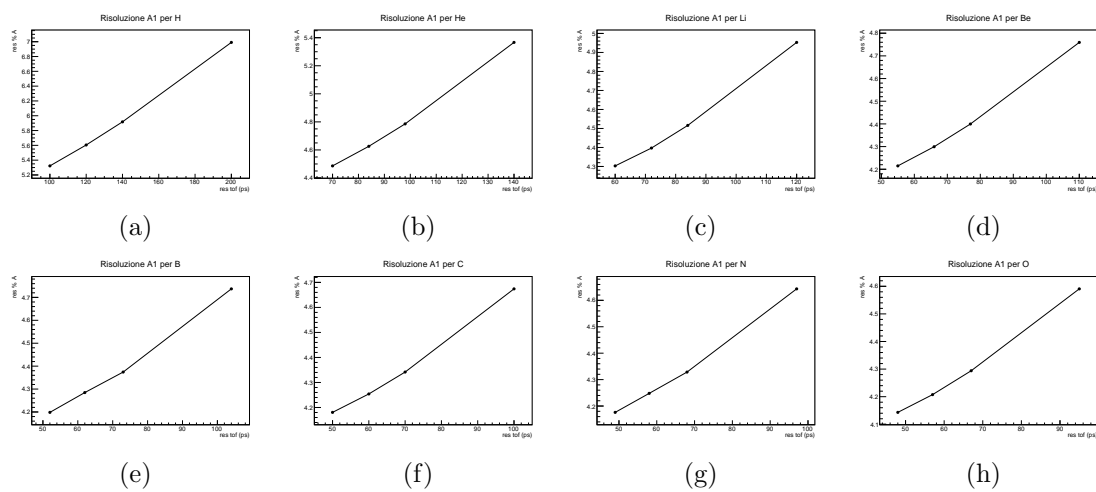


Figura 3.9: *Analisi sistematica della risoluzione del TOF per gli 8 frammenti per il metodo  $A_1$ .*

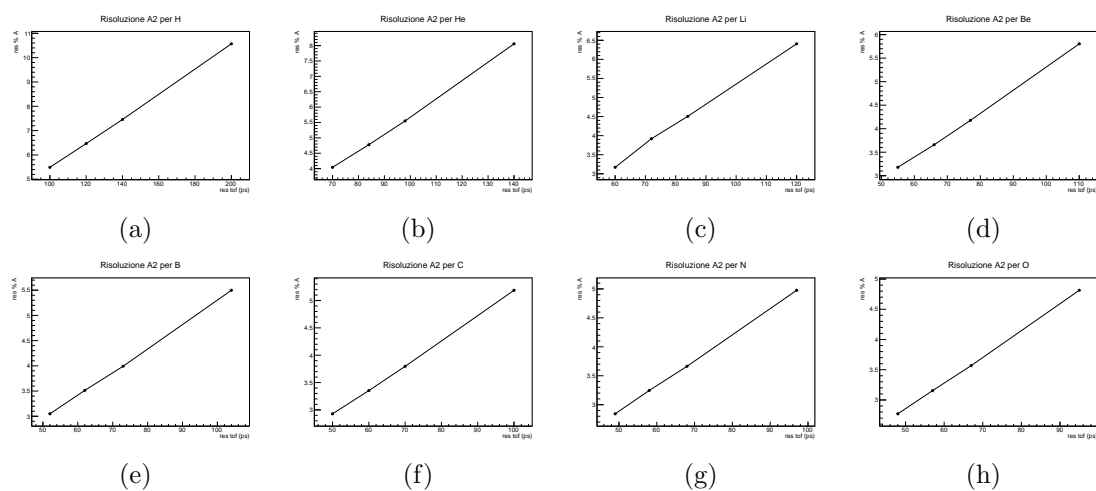


Figura 3.10: *Analisi sistematica della risoluzione del TOF per gli 8 frammenti per il metodo  $A_2$ .*

con la migliore precisione sul  $TOF$ , corrispondente a 100 ps per  ${}^1H$ , la risoluzione percentuale su  $A$  varia tra il 3% e il 4%, e supera leggermente il 5% solo per  ${}^1H$ , sia in  $A_1$  che in  $A_2$ . Questo mette in evidenza che la precisione di ricostruzione del numero di massa tramite i metodi  $A_1$  e  $A_2$  è migliore per frammenti pesanti.

Una maggior precisione sulla misura della massa è fondamentale per la separazione isotopica dei frammenti prodotti nel calcolo della sezione d'urto differenziale.

# Conclusioni

L'esperimento FOOT (FragmentatiOn Of Target) ha l'obiettivo di misurare le sezioni d'urto di produzione dei frammenti prodotti nel processo di frammentazione nucleare, in seguito allo scontro tra fascio di particelle cariche e il tessuto biologico del paziente in un intervallo energetico tipico dei trattamenti in adroterapia. La determinazione di tali misure permetterà la definizione di un sistema di pianificazione del trattamento (TPS) di adroterapia in completa analogia con quello che viene fatto per un trattamento di radioterapia convenzionale. Per raggiungere questo scopo, è necessario in primo luogo identificare i frammenti nucleari prodotti, tramite la loro carica  $Z$  e il loro numero di massa  $A$ .

Questa tesi si propone di identificare univocamente questi frammenti, tramite varie tecniche di analisi. Per fare questo, sono stati simulati tramite il codice FLUKA, eventi relativi all'interazione tra un fascio di  $^{16}\text{O}$  di energia cinetica pari a 200 MeV/u per nucleone e un bersaglio di polietilene  $\text{C}_2\text{H}_4$  a riposo. Includendo le risoluzioni dei rivelatori dell'apparato sperimentale, sono state ricostruite le grandezze necessarie per ricavare la carica e il numero di massa dei frammenti. Per l'analisi, sono stati selezionati gli 8 frammenti più comunemente prodotti nell'interazione presa in considerazione, cioè  $^1\text{H}$ ,  $^4\text{He}$ ,  $^7\text{Li}$ ,  $^9\text{Be}$ ,  $^{11}\text{B}$ ,  $^{12}\text{C}$ ,  $^{14}\text{N}$ ,  $^{16}\text{O}$ .

La carica  $Z$  è stata ricostruita tramite l'energia depositata in uno scintillatore attraverso la formula di Bethe-Bloch e il tempo di volo  $TOF$ , valutato da due scintillatori veloci dell'apparato. La risoluzione percentuale ottenuta sulla carica varia dal 2.4% per  $^{16}\text{O}$  al 5.8% per  $^1\text{H}$ .

Il numero di massa  $A$ , grazie alla "ridondanza" dell'esperimento FOOT, è stato ricostruito in tre metodi diversi, utilizzando i diversi rivelatori presenti nell'apparato sperimentale: il sistema di tempo di volo per ricavare  $\beta$ , quello di tracciamento per l'impulso  $p$  e il calorimetro per l'energia cinetica  $E_k$  del frammento. Questi metodi si basano sulla definizione relativistica del quadrivettore energia-impulso e sono correlati tra loro. I primi due metodi, che utilizzano rispettivamente  $TOF - p$  e  $TOF - E_k$ , sono risultati i più precisi: le precisioni ottenute sul numero di massa sono attorno al 4% per i frammenti più pesanti e intorno al 5-6% per quelli più leggeri.

Si è fatto inoltre uno studio sistematico per valutare la variazione della precisione su  $A$  in funzione di quella del tempo di volo. Da questa analisi si evince una forte correlazione tra la precisione sul tempo di volo e quella sulla massa: migliorando la misura del  $TOF$  di un fattore 2, si ottiene una più precisa determinazione di  $A$  di circa il 20% sia sui frammenti pesanti che leggeri.

Questi risultati, che documentano un miglioramento nella risoluzione percentuale

del numero di massa, sono di fondamentale importanza per la separazione isotopica dei frammenti.

I risultati di questa tesi sono stati ottenuti con una risoluzione sul tempo di volo peggiore di quella odierna: ad oggi, infatti, nei rivelatori si è arrivati già a una precisione sul tempo di volo pari al valore più basso riportato in questa tesi nello studio sistematico.

Questi miglioramenti raggiunti sono la base da cui partire per poter perfezionare, in un futuro prossimo, le tecniche di identificazione e avere una migliore separazione degli isotopi dei frammenti.

# Bibliografia

[1] La presenza nelle strutture sanitarie del fisico medico è prevista dalla legge sulla riforma sanitaria e sulla radioprotezione delle persone esposte alle radiazioni ionizzanti a scopo medico, *D. Lgs. 502/1992 e s.m.l. e D. Lgs. 187/2000*.

[2] James A. Imlay and Stuart Linn, *DNA Damage and Oxygen Radical Toxicity*, Science Vol. 240, No. 4857, Jun. 3, 1988.

[3] ICRP Publication 103, *The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection*, Annals of the ICRP Volume 37/2-4 (2008).

[4] E. Hall, *Radiobiology for the radiologist*, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000.

[5] Barendsen, G. W.; Beusker, T. L., *Effects of different ionizing radiations on human cells in tissue culture. I. Irradiation techniques and dosimetry.*, Radiat. Res. 1960, 13, 832-840.

[6] Barendsen, G.W. *Impairment of the Proliferative Capacity of Human Cells in Culture by Alpha-Particles with Differing Linear-Energy Transfer.*, Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med. 1964, 8, 453-466.

[7] Barendsen, G.W.; Beusker, T.L.; Vergroesen, A.J.; Budke, L. *Effects of different radiations on human cells in tissue culture. II. Biological experiments.* Radiat. Res. 1960, 13, 841-849.

[8] Barendsen, G.W.; Koot, C.J.; Van Kersen, G.R.; Bewley, D.K.; Field, S.B.; Parnell, C.J. *The effect of oxygen on impairment of the proliferative capacity of human cells in culture by ionizing radiations of different LET.* Int. J. Radiat. Biol. Relat. Stud. Phys. Chem. Med. 1966, 10, 317-327.

[9] Barendsen, G.W.; Walter, H.M., *Effects of Different Ionizing Radiations on Human Cells in Tissue Culture. Iv. Modification of Radiation Damage.* Radiat. Res. 1964, 21, 314-329.

[10] Nagalingam Suntharalingam Ervin B. Podgorsak Jolyon H. Hendry. *Review of Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students*, Chapter 14.

- [11] Walter H. Barkas. *The Range Correction for Electron Pick-Up*, Phys. Rev. 89, 1019 - Published 1 March (1953).
- [12] F. Bloch. *Zur Bremsung rasch bewegter Teilchen beim Durchgang durch Materie*, Ann. Physik 16, 285 (1933).
- [13] Wilson R. R., *Radiological use of fast protons*. Radiology 47(5):487-91 (1946).
- [14] Kramer, Durante. *Ion beam transport calculations and treatment plans in particle therapy*, (2010).
- [15] Thomas Bortfeld and Wolfgang Schlegel. *An analytical approximation of depth-dose distributions for therapeutic proton beams, On the Characterization of Spread-Out Bragg Peaks and the Definition of 'Depth' and 'Modulation'*, Bernard Gottschalk, Harvard High Energy Physics Laboratory 42 Oxford St., Cambridge, MA 01238, USA (28 Aprile, 2003).
- [16] M. Toppi et al., *Measurement of fragmentation cross sections of  $^{12}\text{C}$  ions on a thin gold target with the FIRST apparatus*, Phys. Rev. C, vol. 93, no. 6, 2016.
- [17] M. Anelli et al., *FIRST experiment upstream detectors performance on GSI 400 MeV/u  $^{12}\text{C}$  beam*, in Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference, IEEE, 2011.
- [18] A. Paoloni et al., *The Upstream Detectors of the FIRST Experiment at GSI*, Physics Proc., vol. 37, 2012.
- [19] <http://www.dupont.com/products-and-services/membranes-films/polyimide-films/brands/kapton-polyimide-film/products/kapton-fpc.html>
- [20] Battistoni G., Toppi M., Patera V. and The FOOT Collaboration (2021), *"Measuring the Impact of Nuclear Interaction in Particle Therapy and in Radio Protection in Space: the FOOT Experiment."*, Phys. 8:568242., doi: 10.3389/fphy.2020.568242.