

ALMA MATER STUDIORUM · UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

---

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

# Adroterapia ed esperimento FOOT: studi MonteCarlo di identificazione della carica di frammenti nucleari

**Relatore:**

**Dott. Matteo Franchini**

**Presentata da:**

**Lorenzo Pepa**

**Correlatore:**

**Giacomo Ubaldi**

Anno Accademico 2022/2023

# Sommario

La dose rilasciata da un fascio di protoni o nuclei lungo il percorso in un mezzo materiale si concentra nella regione del picco di Bragg. Su questa proprietà si basa l'adroterapia, una cura oncologica che è in grado di limitare i danni da radiazione ai tessuti sani attorno al tumore. A causa di limiti tecnici e fisici, ad oggi sono stati scarsamente indagati gli effetti dei frammenti nucleari prodotti a seguito della collisione del fascio col tessuto interessato. La mancanza di dati in merito impedisce una corretta valutazione dei rischi durante il trattamento. Il progetto FOOT, approvato dall'INFN nel 2017, mira a colmare la carenza di dati realizzando esperimenti volti alla misura della sezione d'urto differenziale dei prodotti della frammentazione.

Per perseguire l'obiettivo è necessario disporre di adeguati metodi di *Particle Identification*. Il lavoro esposto in questa tesi si è concentrato proprio sull'elaborazione e la verifica di alcuni metodi specifici per la ricostruzione della carica dei frammenti rivelati, stimandone il numero atomico  $Z$  e la posizione di rivelazione nel detector. L'analisi è stata svolta su una generazione Monte Carlo simulante la presa dati realmente eseguita nel 2021 presso il GSI. In questa, un fascio di ioni ossigeno viene fatto collidere su un bersaglio di etilene con un'energia di 200MeV per nucleone. A seguito di un'analisi preliminare sui dati generati, sono state identificate le cariche dei frammenti operando sui *data-like*, tentando anche l'associazione delle ricostruzioni alle informazioni provenienti da altri rivelatori dell'esperimento sullo stesso frammento.

In questo modo si è raggiunto l'obiettivo di ridurre anche il numero di eventuali ricostruzioni *ghost* che rendono imprecisa l'identificazione. Con i metodi elaborati e studiati sono stati raggiunti valori di purezza anche superiori al 95%, ottenendo, inoltre, il mantenimento delle efficienze compatibili con una presa dati reale.

# Indice

<b>Introduzione</b>	<b>4</b>
<b>1 Tumori: tra medicina e fisica</b>	<b>6</b>
1.1 Neoplasie: aspetti generali . . . . .	6
1.2 Radiazioni e interazioni con la materia . . . . .	8
1.2.1 Interazione tra radiazione e materia . . . . .	9
1.3 Radiazioni direttamente e indirettamente ionizzanti . . . . .	18
1.3.1 Effetti biologici della radiazione ionizzante . . . . .	21
1.4 Cure oncologiche con radiazioni: fotoni <i>versus</i> adroni . . . . .	28
1.4.1 TCP e NTCP . . . . .	28
1.4.2 Radioterapia convenzionale . . . . .	28
1.4.3 Adroterapia . . . . .	29
1.4.4 Terapia con cattura neutronica del boro ed electron beam Therapy	32
<b>2 L'Esperimento FOOT</b>	<b>34</b>
2.1 Obiettivi . . . . .	34
2.2 Cinematica inversa . . . . .	35
2.3 Struttura dell'esperimento . . . . .	36
2.3.1 Regione pre-target . . . . .	38
2.3.2 Regione post-target: tracciamento . . . . .	39
2.4 Le ultime misurazioni: <i>downstream region</i> . . . . .	42
<b>3 Identificazione della carica dei frammenti</b>	<b>45</b>
3.1 I dati: simulazione Monte Carlo . . . . .	45
3.2 Analisi: identificazione della carica del frammento . . . . .	47
3.2.1 Parametri di valutazione dell'analisi . . . . .	48
3.2.2 Analisi sugli <i>hit data-like</i> . . . . .	50
<b>Conclusioni</b>	<b>64</b>



# Introduzione

La storia recente è costellata di eventi che hanno segnato profondamente non solo la società nel suo complesso, ma anche ogni singolo individuo, toccato più o meno direttamente da essi. Tra questi eventi si annoverano alcuni legati al termine “nucleare” a cui gran parte della popolazione associa connotazioni negative, ricordando certamente l’attacco nucleare sulle città di Hiroshima e Nagasaki, l’esplosione della centrale di Chernobyl o il più recente incidente di Fukushima. Il primo va ascritto a un atto deliberato e voluto, il secondo attribuito ad un errore umano, il terzo causato da eventi naturali, anche se in quest’ultimo caso le conseguenze sono state fortemente ridotte grazie alle evolutissime misure di sicurezza e tecnologie adottate. Questi eventi hanno, purtroppo, instaurato nella società paura legata agli effetti catastrofici generabili dal nucleare sia nell’immediato, che nel lungo termine. E’ noto, infatti, che a causa delle scorie radioattive, persone, animali e flora locale nel migliore dei casi subirono mutamenti, nei peggiori andarono incontro alla morte. Qual è la causa di ciò? La risposta è da ricercare nel potere ionizzante di specifiche radiazioni, le quali possono interagire direttamente o indirettamente con i geni che codificano le molecole necessarie alla proliferazione cellulare o l’accrescimento delle cellule. Questo aspetto, può sì essere visto come una manifestazione maligna della natura, ma altresì come un’opportunità da cogliere per curare o, dove possibile, limitare l’espansione di altri grandi nemici dell’umanità: i tumori. Solo in Italia, ogni anno perdono la vita più di 180 mila persone per neoplasie [1] e si stima che ogni anno 1 persona su 5 nel mondo sviluppi una qualche forma tumorale. Il potere della radiazione ionizzante diventa in questo contesto una speranza di sopravvivenza per combattere questa battaglia mondiale. Infatti, attraverso il controllo mirato della radiazione è possibile danneggiare il DNA delle cellule malate distruggendo l’abilità di riprodursi. In genere una cellula è in grado di riparare il danno, ma nel caso di cellule cancerose tale capacità è fortemente ridotta; indirizzando la radiazione sulla regione interessata dall’accrescimento abnorme è possibile condurre le cellule dannose alla morte. Nel capitolo 1 saranno mostrati i traguardi raggiunti e in continua evoluzione nell’integrazione della fisica in ambito medico-curativo, cercando di dare spazio sia agli aspetti fisici che a quelli chimici, biologici e tecnologici alla base del funzionamento delle terapie radiologiche. Il capitolo si concluderà mostrando i traguardi raggiunti da una forma di radioiterapia che fa uso di adroni: l’adroterapia. Questa, presenta vantaggi dal punto di vista clinico fondamentali per la cura di tumori in sedi critiche come la testa o la colonna vertebrale, ma allo stesso tempo possiede alcune criticità intrinseche dovute alla natura delle particelle utilizzate. Tra tutte, la frammentazione nucleare che avviene nelle pratiche adroterapiche rappresenta un fenomeno che ancora oggi limita l’applicazione della cura. Questo perché allo stato attuale risulta scarso l’ammontare dei dati sulle sezioni d’urto della frammentazione di nuclei leggeri (come l’idrogeno) a seguito dell’urto con

nuclei più pesanti (come il carbonio o l'ossigeno). Per tale ragione è nato il progetto FOOT (***F**ragmentati**O**n, **O**f **T**arget*) illustrato nel capitolo 2. Il progetto coinvolge ricercatori e centri di ricerca e cura adroterapica di Italia, Francia, Germania e Giappone. Grazie a questa collaborazione è stato realizzato un esperimento dai costi relativamente contenuti pensato con l'obbiettivo di ampliare il database delle sezioni d'urto utili non solo per la pianificazione di cure oncologiche mediante adroterapia. Non è un mistero, infatti, che anche centri spaziali come la NASA siano interessati all'acquisizione di tali dati. Nei viaggi spaziali, uno degli ostacoli maggiori sia per gli astronauti che per le apparecchiature elettroniche è la determinazione dei rischi e conseguenze dovuti all'esposizione alla radiazione per la presenza di raggi cosmici o fasci protonici solari: i dati sulle interazioni tra protoni (ioni idrogeno) e corpo umano (composto anche da carbonio) possono perciò essere fondamentali per il successo di una missione. FOOT aggira le problematiche che finora hanno limitato l'esecuzione di esperimenti in merito a ciò, ideando un set-up facilmente installabile nelle camere di adroterapia senza sacrificare eccessivamente la risoluzione delle strumentazioni. Il successo di una presa dati in fisica nucleare è fortemente determinata anche dalla realizzazione di software di ricostruzione e identificazione delle particelle che siano caratterizzati da una buona efficienza e una buona purezza tenendo conto della struttura e dei limiti dell'esperimento stesso. Fondamentale è quindi poter prevedere il comportamento e i possibili risultati dell'esperimento grazie all'aiuto di programmi di simulazione Monte Carlo come ad esempio FLUKA. Su una simulazione di questo tipo si è basata l'analisi dei dati illustrata nel capitolo 3. Per misurare correttamente la sezione d'urto nell'esperimento FOOT occorre essere in grado di identificare univocamente le cariche delle particelle coinvolte nei fenomeni di frammentazione, ricostruendo per esempio la loro massa e la loro carica elettrica. In particolare, su quest'ultimo parametro fisico si è concentrato il lavoro svolto ed illustrato in questa tesi. È stato, quindi, realizzato un programma in C++ per poter analizzare i dati simulati dal generatore Monte Carlo FLUKA sulla base del set-up dell'esperimento FOOT utilizzato per la presa dati avvenuta nel 2021 presso i laboratori del Gesellschaft für Schwerionenforschung (GSI) in Germania. I risultati che verranno illustrati nel capitolo 3 mostreranno i vantaggi e gli svantaggi di alcune possibili vie di identificazione delle cariche dei frammenti che ho testato, nonché alcuni metodi per quantificarne la validità in una specifica analisi.

# Capitolo 1

## Tumori: tra medicina e fisica

### 1.1 Neoplasie: aspetti generali

[2]Quando si parla di *tumore* si fa riferimento ad un gruppo di circa 200 malattie differenti, accomunate da una crescita cellulare abnorme che il nostro organismo non è in grado di interrompere [1]. Le prime testimonianze scritte di patologie tumorali si possono far risalire fin all'epoca egizia del terzo millennio a.C., alle quali seguirono osservazioni effettuate dai greci nel primo secolo a.C., ma è solo con l'invenzione del microscopio degli inizi del Seicento che si ebbe la possibilità di osservare da vicino le masse ritenute responsabili di dolori, malattie croniche e acute e spesso della morte di alcuni pazienti. Con gli studi sistematici dei tumori, condotti dai medici Jean Astruc (Francia, 1684-1766) e Bernard Peyrille (Francia, 1737-1804), ebbe origine la disciplina dell'oncologia medica dedicata alla ricerca dell'eziopatogenesi delle neoplasie (dal greco, *nèos*, "nuovo", e *plásis*, "formazione" [3]) nonché allo sviluppo delle terapie antitumorali non chirurgiche. Ancora oggi, correlazioni di causa-effetto nello sviluppo di tumori non sono sempre chiare anche se sono noti, invece, determinati fattori di rischio, come esposizione a sostanze cancerogene, radioattive, fumo, alcol e altre abitudini che stressano determinati organi o tessuti. Anche se la nostra conoscenza in merito alle cause è ridotta, possediamo numerose soluzioni, più o meno efficaci, ottenute grazie al fatto che fin dal secolo scorso, medicina e ricerca scientifica si sono accompagnate nello studio dei tumori.

In generale la scelta della terapia varia in relazione al tipo di tumore, sia alla sua morfologia, sia allo stato in cui si trova - o per meglio dire, alla sua stadiazione - ma soprattutto in base al paziente. Difatti, quasi tutte le terapie oncologiche sono fortemente personalizzate a causa della grande dipendenza anatomica e genetica che un tumore possiede.

Durante il trattamento oncologico si pone come obbiettivo l'eliminazione della neoplasia o, dove ciò non sia possibile, si tenta di alleviarne i sintomi, prolungare la sopravvivenza e, se fattibile, preservare la qualità della vita del paziente. Le terapie oncologiche ad oggi più utilizzate vengono riassunte di seguito [4].

**Chirurgia oncologica** Spesso adoperata per rimuovere fisicamente la neoplasia quando questa è ben localizzata e pressoché isolata da altri organi.

**Trapianti** Se il tumore è circoscritto a particolari organi si può tentare di curare andando a rimuovere l'organo interessato. Chiaramente questa cura presenta dei limiti, tra cui la scarsità degli organi disponibili per effettuare il trapianto. Nei casi come linfomi, leucemie, mielomi o tumori al fegato, è possibile arginare la problematica ricorrendo a donatori viventi.

**Chemioterapia** Si tratta di una terapia antitumorale eseguita tramite la somministrazione di farmaci specifici con azione citotossica mirata alle cellule cancerose, cioè in grado di interferire con i meccanismi di moltiplicazione cellulare maggiormente attivi in queste cellule rispetto a quelle non cancerose. In questo modo, in linea teorica e spesso anche pratica, si è in grado di rallentare o bloccare lo sviluppo del volume del tumore.

**Terapie loco-regionali** Attraverso queste cure si mira a supportare altre procedure terapeutiche, con finalità sia curative che palliative (nei casi di stadi avanzati) attraverso la somministrazione di chemioterapici direttamente nel circolo tumorale arterioso.

**Terapie ormonali** Tramite lo studio di particolari tumori si è osservato che questi posseggono una crescita talvolta dipendente da alcuni ormoni specifici. Attraverso lo sviluppo di particolari farmaci si è a oggi riusciti a inibire i canali che permettono il passaggio di specifici ormoni all'interno della cellula, impedendone l'assorbimento e rallentando la crescita della cellula tumorale.

**Immunoterapia** Mediante l'uso di citochine, anticorpi monoclonali e vaccini anti-tumorali, l'immunoterapia tenta di incrementare l'efficacia del sistema immunitario del paziente, soprattutto se immunodepresso o se il tumore e/o le metastasi a esso legate presentano un importante filtrato infiammatorio. Spesso, infatti, le cellule cancerose sono in possesso di un corredo antigenico differente dalle cellule sane che quindi il sistema immunitario può riconoscere come estraneo se potenziato correttamente.

**Terapia genica** Innovativa terapia (non necessariamente specifica per i tumori) con la quale si opera direttamente sul materiale genetico della cellula cancerosa aggiungendo tratti di DNA o RNA per curare l'alterazione del materiale "nativo".

**Radioterapia** In questa cura si fa ricorso a radiazioni altamente energetiche con cui si tenta di bloccare la proliferazione delle cellule cancerogene o, nei migliori dei casi, di ottenere la loro completa distruzione, andando a danneggiare irrimediabilmente il DNA di tali cellule. Applicata sia come cura effettiva, sia complementare o palliativa, la



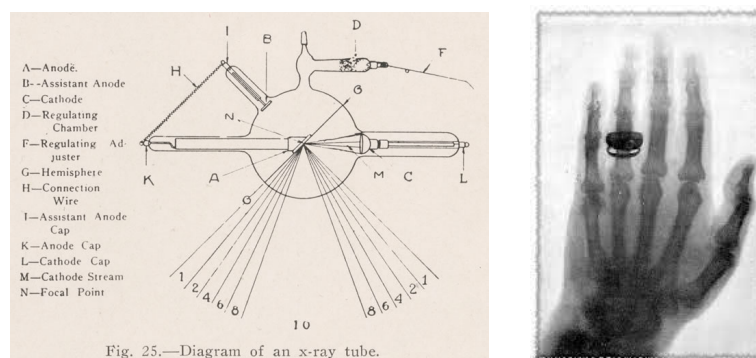


Figura 1.1: A sinistra: diagramma di un tubo a raggi X. A destra: prima radiografia eseguita da W.C. von Rontgen alla mano della moglie

radioterapia presenta non pochi rischi per il paziente andando a influire con lo sviluppo cellulare in modo non sempre del tutto controllabile. Rientrano in questa categoria sia cure a base di radiazioni fotoniche sia a base di adroni o, più in generale, di particelle ionizzanti, le quali presentano dei vantaggi considerevoli come verrà presentato in questa tesi più approfonditamente nella sezione 1.4. Per mezzo della radioterapia, il tumore viene studiato nella sua morfologia grazie a TAC, RMN e altri test diagnostici per poter poi definire un piano di trattamento adeguato alla situazione specifica per ogni paziente.

## 1.2 Radiazioni e interazioni con la materia

### Cenni storici

Tra le prime forme di radiazione scoperte e studiate vi sono i raggi X, una forma di radiazione elettromagnetica altamente energetica e penetrante. Storicamente la loro scoperta viene fatta risalire al novembre 1895, quando il fisico tedesco Wilhelm Conrad von Rontgen notò un “nuovo tipo di raggio” [5] emesso in un tubo di Crookes (Figura 1.1).

In realtà, studi su questa particolare radiazione ignota (da cui la denominazione “raggi X”) furono svolti anche da altri fisici, tra cui Nikola Tesla, i quali tuttavia non compresero appieno la natura di ciò che stavano osservando. Prendendo spunto dai lavori di Rontgen, l’anno successivo il medico Gilman e il fratello, professore di fisica, Edwin Frost sfruttarono la proprietà dei raggi X di penetrare diversamente nei tessuti e nelle ossa per fini diagnostici. Da qui ebbe sostanziale inizio il continuo flusso di conoscenze tra fisica, tecnica e medicina che continua a portare ai giorni nostri migliaia di strumenti diagnostici e curativi, fondamentali nello sviluppo della medicina, della salute umana e non solo, se si pensa per esempio anche alle applicazioni dei raggi X in campo veterinario o nell’ambito dei beni culturali. Nel 1896, poi, il fisico francese Henri Becquerel notò

casualmente che una radiazione simile a quella studiata da Rontgen veniva emessa anche da sali di uranio senza che questi venissero eccitati da altre fonti di energia; da tali considerazioni si dedusse che la produzione di radiazione X, definita “radioattività”, poteva essere sia indotta che rappresentare una proprietà naturale di alcuni elementi come l’uranio. Qualche anno più tardi, poi, i fisici Marie Skłodowska e Pierre Curie osservarono lo stesso fenomeno nel Polonio ( $^{84}\text{Po}$ , elemento da loro isolato nel 1896) e nel Radio ( $^{88}\text{Ra}$ ). Le fonti di radioattività cominciarono a interessare sempre più il mondo scientifico e fin da subito se ne trovarono applicazioni pratiche, ma solo col tempo e con numerosi studi a riguardo in ambito scientifico e medico se ne compresero gli effetti sugli esseri viventi (la stessa Marie Skłodowska morì per gli effetti dovuti all’esposizione radioattiva che riteneva innocua). Seppur interessanti, si vuole ora tralasciare gli esperimenti svolti per giungere a queste conclusioni per dar spazio a una descrizione il più possibile accurata della radiazione e la sua interazione con la materia.

### 1.2.1 Interazione tra radiazione e materia

Per poter comprendere al meglio i fenomeni che rendono così efficace la radioterapia può risultare utile introdurre la fisica che è alla base di tali fenomeni. In questo capitolo viene esposta, oltre ai concetti fondamentali, anche la nozione di “sezione d’urto”, strettamente legata alla probabilità di interazione in un evento collisionale di tipo probabilistico.

#### Metodologie di indagine: la sezione d’urto

[6] Uno dei migliori metodi per indagare la natura e gli effetti di un’interazione, come anche la struttura interna di un sistema quantistico, è l’esecuzione di un esperimento di *scattering* o *diffusione*. La tipica struttura di questi esperimenti si può osservare in Figura 1.2: un fascio di particelle identiche provenienti da una sorgente (S) - che possono o meno venire accelerate per mezzo di opportune strumentazioni come ciclotroni - vengono dirette verso un target U il quale ne causa la deviazione di un angolo  $\theta$  rispetto la direzione incidente, facendole quindi giungere ad un opportuno rivelatore D scelto e tarato accuratamente per rivelare e indagare le caratteristiche del fascio uscente. Soprattutto negli studi che prevedono sistemi quantistici, tali esperimenti sono fondamentali in quanto, a differenza dell’ambito classico in cui l’urto tra due particelle è completamente determinato da velocità e distanze nell’urto, in campo quantistico il concetto stesso di traiettoria in un moto con velocità determinate viene a cadere assieme a quello di distanza d’urto. Fondamentale diventa, invece, conoscere la probabilità di interazione e quindi di deviazione della particella incidente lungo varie direzioni. Per far ciò, è necessario introdurre la nozione di *sezione d’urto*  $\sigma$ , un valore in grado di quantificare la probabilità che uno stato iniziale di una particella si modifichi in un nuovo stato a seguito del fenomeno di interazione. Tale quantità ha le dimensioni di un’area (tipicamente misurata in barn,  $1\text{bn} = 10^{-24}\text{cm}$ ) e può dipendere da parametri macroscopici come l’energia del

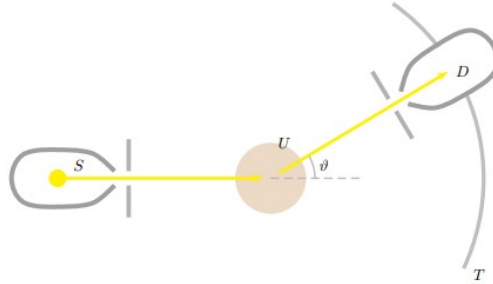


Figura 1.2: Schematizzazione di un esperimento di scattering

fascio incidente. Il potere della sezione d'urto risiede proprio nella possibilità di indagare processi che avvengono in maniera probabilistica su scale anche inferiori all'ordine di qualche Armstrong attraverso parametri (anche macroscopici) del fascio in ingresso e in uscita, misurabili accuratamente. Per comprendere ciò, si supponga di creare un fascio con densità uniforme composto da  $N_f$  particelle prodotte con velocità  $v$  e dirette verso un bersaglio o *target* fermo, di spessore infinitesimo  $dx$  e area  $S$  (si considera quindi il volume infinitesimo  $dV = Sdx$ ). Indicando con  $\phi_f = n_f \cdot v$  il flusso di proiettili sul target, dove  $n_f$  è il numero di particelle del fascio per unità di volume, si può dimostrare come il numero di processi di interazione analizzati  $dN_f$  che avvengono nell'intervallo di tempo infinitesimo  $dt$  sia proporzionale proprio a  $\phi_f \cdot n_b$ :

$$\frac{dN}{dt} = \phi_f n_b dV \frac{d\sigma}{d\Omega} d\Omega \quad (1.1)$$

con  $n_b$  densità di particelle nel bersaglio e  $d\sigma$  l'angolo solido infinitesimo analizzato.

Interagendo con il target, quindi, il moto delle particelle del fascio viene deviato determinando un'attenuazione del flusso  $\phi$  che nella formulazione più semplice può essere descritta dalla legge di Lambert-Beer:

$$\phi_f = \phi_{f0} e^{-\mu x} \quad (1.2)$$

in cui  $\phi_{f0}$  rappresenta il flusso incidente, mentre  $\mu$  è detto coefficiente di assorbimento. L'analisi empirica di quest'ultimo risulta fondamentale in quanto dipende linearmente sia dalla sezione d'urto, sia dalla densità del materiale e in modo inversamente proporzionale dalla sua massa atomica. In un esperimento di scattering come quello descritto finora e che schematizza quanto verrà descritto per il progetto FOOT, i fenomeni che generano lo scattering sono molteplici e di natura diversa e il coefficiente di attenuazione finale terrà conto di ciò andando a sommare linearmente tutte le sezioni d'urto legate ai fenomeni di interazione che avvengono. Alcuni di questi fenomeni sono descritti nei paragrafi di seguito.

## Fotoni

Fasci di fotoni, cioè il quanto di energia della radiazione elettromagnetica, sono in grado di interagire con la materia attraverso cinque meccanismi dove l'energia viene rilasciata nel bersaglio in quantità variabili e dipendenti da parametri del fascio e del bersaglio stessi, nonché dal tipo di interazione coinvolta. La conoscenza di questi processi è necessaria soprattutto quando si ha a che fare con bersagli vivi, come avviene in radioterapia, in quanto da tali processi dipende la morte delle cellule tumorali.

### Effetto fotoelettrico

Scoperto nel XIX secolo, questo effetto consiste nell'emissione di elettroni da parte degli atomi investiti da una radiazione elettromagnetica di frequenza superiore ad un determinato valore di soglia variabile da atomo ad atomo. Nel tentativo di fornire una spiegazione formale all'effetto fotoelettrico, Einstein ipotizzò l'esistenza del quanto di luce, cioè il fotone. Oggi sappiamo che un fotone energetico può essere assorbito da un elettrone di *core* il quale acquisisce sufficiente energia per liberarsi dal legame con il nucleo atomico e allontanarsi da esso con un'energia cinetica pari alla differenza tra l'energia del fotone e quella di legame dell'elettrone stesso col nucleo. A seguito di ciò, nell'atomo si crea una lacuna energetica che viene occupata da un elettrone delle shell più esterne, processo che si ripete fino al raggiungimento di uno stato di maggiore equilibrio con conseguente emissione di ulteriori fotoni di energia (generalmente localizzate nella regione dei raggi X) pari alla differenza di energia tra gli stati iniziale e finale di ciascun elettrone che riempie le lacune formatesi. Il calcolo della sezione d'urto dell'effetto fotoelettrico non è banale in quanto dipende dalla conoscenza delle funzioni d'onda atomiche, ma in generale si osserva una forte dipendenza dal numero atomico del materiale e una diminuzione del valore all'aumentare dell'energia del fotone incidente (la quale dipende dalla lunghezza d'onda secondo relazione di Plank-Einstein:  $E = h\nu$ ):

$$\sigma_{pe} \propto \frac{Z^5}{E_\gamma^3} \quad (1.3)$$

### Effetto Compton

Dirigendo un fascio coerente di raggi X nella grafite, nel 1923 Arthur Compton si propose di studiare la diffusione della luce sul bersaglio, interpretando i risultati sulla base della teoria corpuscolare della luce di Einstein [7] e scoprendo così il cosiddetto effetto Compton. La cinematica alla base di questa interazione è fondamentalmente quella di uno scattering anelastico tra un fotone di energia  $h\nu$  e un elettrone supposto in quiete (Figura 1.3). Quest'ultimo acquisisce energia cinetica ( $T$ ) mettendosi, perciò, in moto lungo la direzione  $\theta$ , mentre il fotone viene deflesso ad un angolo  $\phi$  rispetto la direzione iniziale e con un'energia legata alla

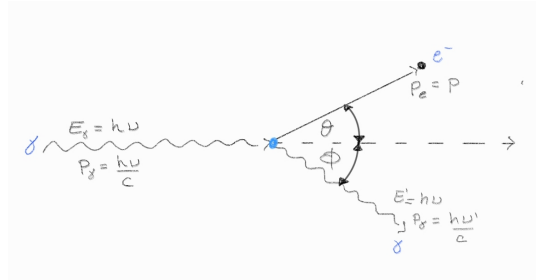


Figura 1.3: Cinematica effetto Compton

lunghezza d'onda finale ( $h\nu' < h\nu$ ). Difatti, considerando l'invariante relativistico  $pc = \sqrt{T^2 + 2m_e c^2 T}$  e imponendo la conservazione della quantità di moto e la conservazione dell'energia sugli assi parallelo e perpendicolare alla direzione del fotone incidente, si ottiene che

$$h\nu' = \frac{h\nu}{1 + \frac{h\nu}{m_e c^2} (1 - \cos\phi)} \quad (1.4)$$

A basse energie ( $E_\gamma < 10\text{KeV}$ ) l'effetto Compton può essere descritto dallo scattering Thomson, in cui l'onda elettromagnetica classica interagisce con l'elettrone e quindi la sezione d'urto dipende solo da  $\phi$  e dal raggio classico dell'elettrone:

$$\frac{d\sigma_e}{d\Omega} = \frac{r_0^2}{2} (1 + \cos^2\phi) \quad (1.5)$$

Ad energie maggiori, invece, è necessaria una trattazione più accurata sulla base della teoria relativistica di Dirac che conduce alla formula di Klein-Nishina (1928) per la sezione d'urto di un elettrone libero:

$$\frac{d\sigma_e}{d\Omega} = \frac{r_c^2}{2} \left(\frac{h\nu'}{h\nu}\right)^2 \left(\frac{h\nu'}{h\nu} + \frac{h\nu}{h\nu'} - \sin^2\phi\right) \quad (1.6)$$

con  $r_c = \frac{\alpha\hbar c}{m_e c^2}$  - corrispondente al raggio classico dell'elettrone - e  $\alpha = \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0\hbar c} \simeq \frac{1}{137}$ . Sommando le sezioni d'urto di tutti gli elettroni presenti nel bersaglio si ottiene quella totale la quale dipende perciò dal numero atomico  $Z$  del materiale e da qui il coefficiente di attenuazione (si veda equazione 1.2) moltiplicando per la densità elettronica del materiale:

$$\mu = \sigma_e \cdot Z \cdot N_A \cdot \frac{\rho}{A} \quad (1.7)$$

dove  $N_A$  è il numero di Avogadro, mentre  $\rho$  e  $A$  sono rispettivamente la densità e il peso atomico del materiale. Concludendo, si sottolinea la diretta proporzionalità tra la sezione d'urto totale di Compton del rapporto tra  $Z$  e l'energia del fascio.

### Produzione di coppia

Il fenomeno quantistico di produzione di coppia si ha quando un fotone incidente su un bersaglio ha energia superiore a 1.022MeV. In tal caso interagendo con il campo elettrico generato dai nuclei del bersaglio, il fotone converte la sua energia in materia e antimateria. La natura delle particelle prodotte dipende dall'energia del fotone e vicino al valore di soglia tendenzialmente si generano un elettrone e un positrone. Quest'ultimo, dopo un breve cammino libero dell'ordine del millimetro, si annichila con un elettrone del materiale in cui si trova producendo due raggi  $\gamma$  di 0.511MeV ciascuno. Tale fenomeno non può avvenire nel vuoto, dove non si conserverebbe la massa invariante del sistema, ed è quindi necessaria la presenza del nucleo che assorba l'impulso in eccesso. La sezione d'urto del processo risulta complessa, ma in genere i risultati sperimentali si possono approssimare come segue [8]:

$$\begin{cases} \sigma_c \propto \frac{Z^2}{A} \ln E_\gamma & \text{per } \xi \sim 0 \\ \sigma_c \propto \frac{Z^2}{A} & \text{per } \xi \gg 1 \end{cases} \quad (1.8)$$

dove  $\xi$  è una funzione adimensionale di energia e numero atomico del bersaglio. La prima delle relazioni 1.8 corrisponde a energie di qualche decina di MeV, mentre la seconda vale energie dell'ordine del centinaio di MeV (per valori intermedi occorre valutare numericamente la funzione  $\xi$ ).

Quelli appena descritti sono i principali processi di interazione tra fotoni che si verificano per energie adoperate in terapia ed in diagnostica, ma il contributo alla sezione d'urto totale di interazione può variare fortemente in base all'energia del fascio incidente come si osserva in Figura 1.4.

Brevemente si accenna anche ad ulteriori possibili interazioni con la materia, sottolineando che si tratta di eventi più rari o che comunque forniscono minor contributo al coefficiente di attenuazione totale.

### Scattering coerente di Rayleigh

In questo processo il fotone subisce solamente un cambio di direzione trattandosi di un urto elastico con gli elettroni del bersaglio. Tipicamente, ciò avviene quando il fotone è meno energetico rispetto all'energia del legame tra elettrone e nucleo, per questo non è in grado di intaccare la struttura interna dell'atomo e la radiazione emessa è perciò della stessa lunghezza d'onda di quella incidente. La sezione d'urto dello scattering Rayleigh è la seguente.

$$\sigma_s = \frac{2\pi^5}{3} \frac{d^6}{\lambda^4} \left( \frac{n^2 - 1}{n^2 + 2} \right)^2 \quad (1.9)$$

dove  $d$  è il diametro della particella, mentre  $n$  è l'indice di rifrazione del bersaglio e  $\lambda$  la lunghezza d'onda incidente.

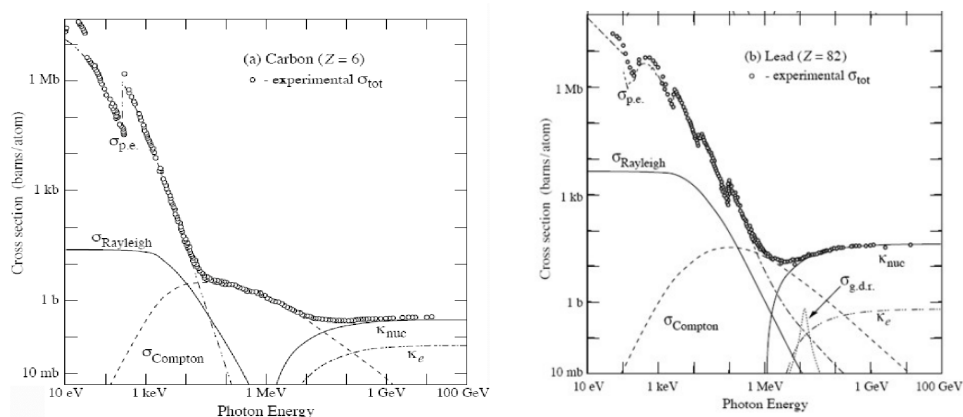


Figura 1.4: Contributi alla sezione d'urto totale (cerchi) e parziale (linee) data da ciascun fenomeno illustrato nel testo nel caso di fotoni contro Carbonio ( $Z=6$  a sinistra) e Piombo ( $Z=82$  a destra). Grafici tratti da da [9]

### Interazioni fotonucleari

In questo caso, il fotone colpisce il nucleo del bersaglio il quale lo assorbe e, se presente sufficiente energia, si trasforma in altri nuclei con conseguente emissione di particelle. Oltre al danno provocato dal cambiamento di specie chimica, la produzione di particelle secondarie, spesso molto energetiche, può risultare problematico come descritto nel paragrafo 1.3

### Particelle cariche

Nel momento in cui un fascio di particelle cariche attraversa un dato target, le particelle proiettile, oltre a poterlo oltrepassare indisturbate, possono interagire coi campi elettrici e magnetici del mezzo perdendo parte della loro energia e, contemporaneamente o alternativamente, possono venir deflesse rispetto alla direzione incidente. Poichè la sezione d'urto dipende direttamente dal quadrato dei raggi "classici" delle particelle, la probabilità che avvenga un'interazione tra proiettile e nucleo del bersaglio è di circa 10 ordini di grandezza inferiore rispetto alla probabilità di interazione con gli elettroni, essendo il raggio atomico ( $r_a$ )  $10^5$  volte più grande di quello del nucleo ( $r_n$ ). Interagendo col mezzo, si possono verificare fenomeni di eccitazione o ionizzazione degli atomi oppure eventi di emissione di radiazione elettromagnetica che causano una perdita di energia del fascio incidente durante la penetrazione del target. Tale perdita di energia dipende da fattori quali il materiale attraversato, il tipo di particella e la sua velocità. A seconda della distanza di avvicinamento al nucleo (che di seguito è definita con  $b$ ), si possono verificare i seguenti fenomeni:

- $b > r_a$ : si ha eccitazione e/o ionizzazione del mezzo attraversato senza che la

particella venga deviata, ma con conseguente perdita di energia;

- $b \cong r_a$ : senza ancora osservare deflessioni, l'atomo del target subisce eccitazione e/o ionizzazione poichè il proiettile interagisce con gli elettroni che in questo processo possono esser considerati liberi;
- $b < r_a < b > r_n$ : in tal caso, il fenomeno principale è la deflessione che avviene nel campo coulombiano del nucleo il quale causa una perdita di energia per irraggiamento o *bremstrahlung* a causa della decelerazione di una carica elettrica.

Trattandosi di eventi che comunque si verificano in gran numero per unità di percorso macroscopico, la descrizione di ogni singolo urto è impossibile. Ciò tuttavia non impedisce di studiare i fenomeni di interazione tra particelle e materia che rimane possibile tramite l'analisi dello *Stopping Power*, cioè la perdita media di energia per unità di percorso  $\frac{dE}{dx}$ . I primi lavori in materia si devono a Niels Bohr, per cui ricevette il premio Nobel nel 1922. Egli, sulla base degli studi di scattering di Rutherford, attraverso una trattazione classica, riuscì ad ottenere nel 1914 una formula in grado di tener conto anche dell'assorbimento di energia da parte dei nuclei del target:

$$\frac{dE}{dx} = 4\pi \frac{N_A Z \rho}{A} r_e^2 m_e c^2 \frac{z^2}{\beta^2} \ln \frac{m_e c^2 \beta^2 \gamma^2}{\hbar \omega_e} \quad (1.10)$$

dove  $Z, A$  e  $\rho$  sono rispettivamente numero atomico, peso atomico e densità del materiale del target,  $r_e, m_e$  e  $\omega_e$  sono il raggio classico dell'elettrone ( $\simeq 2.8 fm$ ), la sua massa e la sua frequenza di rivoluzione, mentre  $\gamma$  è il fattore relativistico di Lorentz,  $\beta = v/c$  ed infine  $z$  è la carica del proiettile. Tale formula non tiene conto nè dell'energia trasferita al nucleo, nè degli effetti quantistici o di eventuali correzioni relativistiche per velocità maggiori di qualche centesimo della velocità della luce. Tuttavia, sebbene nella prima approssimazione la massa del nucleo renda il contributo trascurabile, occorre spesso tener conto delle altre correzioni. Studi approfonditi operati dai fisici Hans Albrecht Bethe e Felix Bloch nel 1930, portarono ad una formulazione più accurata della perdita di energia per ionizzazione descritta da:

$$-\frac{dE}{dx} = 4\pi \frac{N_A Z \rho}{A} r_e^2 m_e^2 c^2 \frac{z^2}{\beta^2} \left( \ln \frac{2m_e c^2 \beta^2 \gamma^2}{I} - \beta^2 - \frac{\delta(\gamma)}{2} \right) \quad (1.11)$$

dove  $I$  è il potenziale medio di ionizzazione del sistema atomico in esame e  $\delta(\gamma)$  è una funzione detta *correzione di densità* necessaria per limitare la crescita logaritmica della perdita di energia per grandi valori di  $\gamma$ . Per completezza, si vuole sottolineare come ulteriori correzioni che tengano conto di effetti, come quelli dovuti alla shell di appartenenza dell'elettrone colpito, possono essere aggiunte all'equazione 1.11, detta di Bethe-Bloch. Tenendo conto della 1.11 e osservando la Figura 1.5 si può notare come, se si trascura la dipendenza da  $I$ , la perdita di energia dipende da  $Z/A$  e cioè dalle proprietà del materiale



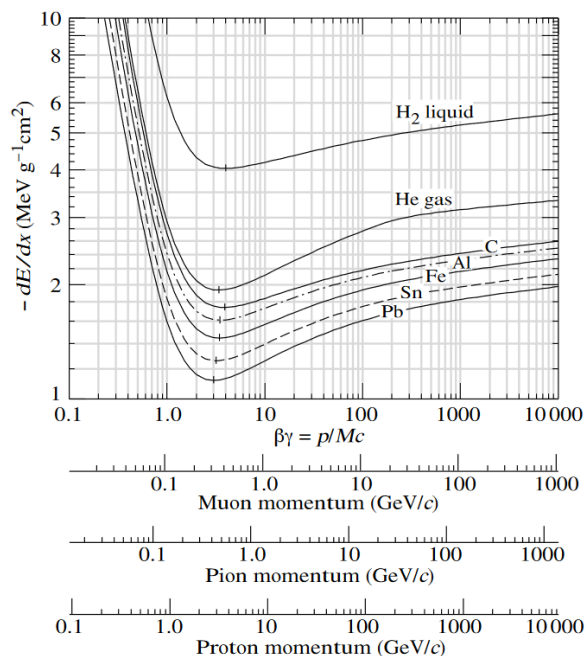


Figura 1.5: Andamento di Bethe Bloch della perdita di energia per ionizzazione in funzione di  $\beta\gamma$  relativo a bersagli di materiale differente (idrogeno (L), elio (G), carbonio, alluminio, ferro, stagno e Piombo). Grafico tratto da [10]

bersaglio. Inoltre, per piccoli valori di  $\beta$  ( $\ln(f(\beta)) \rightarrow 1$ ) la perdita di energia va come  $1/\beta^2$  fino al raggiungimento di un minimo, al quale segue (per  $\beta\gamma > 1$ ) una “risalita relativistica” di tipo logaritmico, per poi tendere ad un valore costante raggiunto per effetto della densità. Come evidenziato in Figura 1.5 da linee verticali, il prodotto  $\beta\gamma$ , a cui corrisponde il minimo, dipende debolmente da  $I$ . Inoltre, fondamentale è osservare la dipendenza quadratica dalla carica della particella incidente: ciò implica per esempio, che la perdita di energia di un nucleo di elio (particelle  $\alpha$ ) sarà 4 volte quella di un nucleo di idrogeno (un singolo protone). Infine, escludendo il caso di elettroni come particelle incidenti, si sottolinea come la formula di Bethe-Bloch abbia valenza del tutto generale essendo espressa in funzione di  $\beta\gamma$ , anche se rimane comunque un’espressione di una media sulla perdita di energia legata quindi a processi stocastici e soggetta a fluttuazioni. Si può dedurre dal teorema del limite centrale l’andamento di tali fluttuazioni che sono di tipo gaussiano per spessori elevati del bersaglio; per piccoli spessori, invece, si osservano code dette di Landau, il quale ne studiò la natura sviluppando la propria teoria in merito di cui non si discuterà.

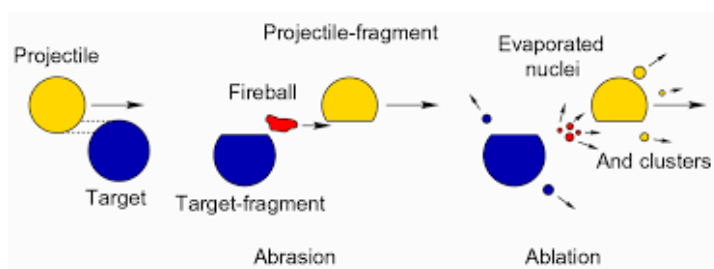


Figura 1.6: Rappresentazione schematica del fenomeno di frammentazione nucleare secondo il modello di Serber

### Frammentazione nucleare

Si conclude questo paragrafo trattando un fenomeno studiato sin dalla fine degli anni Settanta (*Lawrence Berkley Laboratory*): la frammentazione del proiettile o, similmente, del bersaglio. Si precisa che in questo paragrafo si è deciso di affidare al nucleo che si frammenta il ruolo di proiettile, ma chiaramente le definizioni di proiettile e bersaglio dipendono unicamente dal sistema di riferimento. Quando nuclei dal peso medio/alto vengono accelerati a energie molto superiori alla barriera coulombiana, è noto che possano frammentarsi in nuclei più leggeri generando quindi specie differenti prodotte con energie inferiori rispetto a quelle dei proiettili e deviate rispetto alla direzione incidente entro un cono di apertura angolare tipicamente molto ristretta. Le collisioni che generano frammentazione sono chiaramente anelastiche e si verificano quando i nuclei interagiscono fortemente. Le interazioni forti, avendo corto raggio, avvengono più raramente rispetto ad un tipico scattering coulombiano e ad energie inferiori dell'altezza della barriera coulombiana, solo attraverso effetti quantistici di *tunneling*, cioè di attraversamento della barriera di potenziale senza la necessità di avere energia superiore al massimo della stessa; nel caso in cui, invece, i nuclei posseggano energia appena maggiore della barriera coulombiana, oltre ad un determinato angolo critico detto di *grazing*, la forza predominante diventa quella forte e i nuclei cominciano a toccarsi. A seconda della distanza della traiettoria del proiettile rispetto al nucleo del target nel punto di massimo avvicinamento tra i due corpi (valore definito come "parametro di impatto") si possono verificare collisioni centrali o periferiche. In caso di collisioni centrali - le quali rappresentano il 10% dei casi) - si ha una frammentazione di entrambi i nuclei, i quali danno origine a frammenti secondari tramite processi dissipativi. Se, invece, si verificano collisioni periferiche, si hanno urti pressochè elastici e il processo si può suddividere in due fasi descritte nel modello del fisico Robert Serber [11] e raffigurate schematicamente in Figura 1.6.

In un primo momento si ha l'abrasione del nucleo, fenomeno che avviene in un tempo dell'ordine di  $10^{-23}s$  consistente nell'eccitazione e termalizzazione dei nucleoni i quali sovrapponendosi entrano nello stato di *fireball*. In seguito, avviene l'ablazione in

$10^{-18} - 10^{-16}s$  in cui le parti coinvolte si diseccitano generando conseguentemente frammenti secondari e fotoni. La natura dei frammenti varia in base alle energie e ai nucleoni coinvolti, ma in ogni caso posseggono energie minori rispetto a quelle delle particelle coinvolte nella collisione trattandosi di urti anelastici. La carica della particella determina, inoltre, anche la distanza percorsa, in quanto passibili di interazioni elettrostatiche con il mezzo che attraversano.

### 1.3 Radiazioni direttamente e indirettamente ionizzanti

Volendo migliorare la terminologia adottata ad inizio del capitolo, con il termine radiazione, in realtà, si fa riferimento ad un'ampia gamma di forme di energia emessa da una sorgente dalla quale si propaga nello spazio (vuoto o in un mezzo materiale) e spesso trasportata da particelle di varia natura, le quali possono rilasciarla, in parte o totalmente, ad altre particelle ionizzandole e cioè rimuovendone uno o più elettroni. Le modalità con cui ciò avviene differiscono in base al tipo di particella ionizzante, al target, all'energia coinvolta e ad altri parametri. In generale è comunque sempre possibile classificare le radiazioni in "indirettamente ionizzanti" e "direttamente ionizzanti". Al primo gruppo appartiene la radiazione costituita da particelle elettricamente neutre, come fotoni (in cui rientrano fondamentalmente i raggi X e  $\gamma$ ) e neutroni, che perciò interagiscono con la materia solo tramite interazioni quantitativamente deboli. Spesso, infatti, ciò che accade è che tali particelle avviino processi di produzione di particelle elettricamente cariche in grado di ionizzare gli atomi del target, da qui la denominazione di "indirettamente ionizzanti". A causa della debole interazione, affinché si avviino tali processi è necessario che il fascio incidente di radiazione abbia un'energia minima dipendente sia dal mezzo sia dalle particelle costituenti il fascio stesso: nel caso di neutroni, per esempio, questa può essere dell'ordine di qualche centesimo di elettronvolt per nucleone, mentre per una radiazione di fotoni si aggira attorno all'elettronvolt [12]. Solo in questo in questo modo possiamo assistere a fenomeni come l'attivazione neutronica (Figura 1.7) e urti elastici per i neutroni, e scattering coerente (valido anche per i neutroni) e produzione di coppie per i fotoni.

Nel caso di particelle cariche massive, invece, la forza di Coulomb a cui sono soggetti target e proiettile condiziona fortemente l'interazione tra i due elementi ed è perciò possibile ionizzare direttamente un atomo se queste possiedono sufficiente energia cinetica. Si può trattare di ioni, nuclei atomici (atomi senza i corrispettivi elettroni), protoni, elettroni, muoni etc. In genere, l'energia minima richiesta alle particelle cariche per ionizzare dipende sia dagli atomi del target sia dal fatto che questi siano isolati o siano appartenenti ad un solido composto. Per energie cinetiche tra 5 e 20 eV, però, gli ioni sono in grado di ionizzare gran parte degli elementi. Occorre considerare anche che

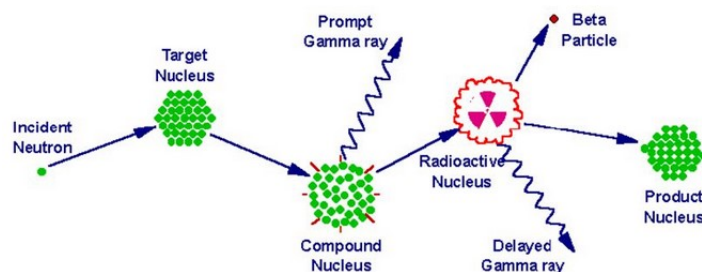


Figura 1.7: Rappresentazione schematica del fenomeno di attivazione neutronica

tramite radiazione elettromagnetica è possibile ionizzare direttamente come avviene nel caso dell'effetto Compton e fotoelettrico.

### Dosimetria e radioprotezione

Le sorgenti radioattive sono innumerevoli e possono essere sia naturali, come scoperto da Becquerel e i coniugi Curie, che artificiali e sono utilizzate in diversi campi: dalla medicina, all'industria, alla ricerca scientifica. Conoscendo gli effetti che queste hanno sugli organismi viventi, è importante attuare adeguate procedure e tenere le dovute accortezze per rendere trascurabili o quantomeno minimizzare gli effetti biologici nocivi dovuti all'esposizione alla radiazione: di questo si occupa la dosimetria, disciplina che si pone lo scopo di definire e quantificare le grandezze che descrivono l'interazione delle radiazioni con i mezzi. A scopo di completezza, si vuole citare anche la disciplina complementare alla dosimetria, cioè la radioprotezione, la quale, soprattutto in ambito medico ed industriale, mira all'ottimizzazione del rapporto tra i rischi e i benefici associati ad una pratica radiologica. Come mostrato nel corso di questo capitolo, alla base di tutti gli effetti chimici, fisici e biologici dovuti alla radiazione ionizzante vi è un trasferimento di energia dalla radiazione al mezzo che attraversa. Particolarmente importante, quindi, sarà la conoscenza della "dose assorbita" dal target della radiazione, cioè l'energia assorbita dal mezzo irradiato per unità di massa:

$$D_{assorbita} = \frac{dE}{dm} \quad (1.12)$$

che viene espressa solitamente in Gray (Gy), dove  $1\text{Gy}=1\text{J/kg}$ . Nella valutazione del rischio all'esposizione alla radiazione occorre tener conto anche della diversa probabilità di interazione delle varie unità biologiche con la radiazione stessa, oltre che dell'importanza biologica del tessuto o organo irradiato nella sopravvivenza dell'intero organismo

vivente. A parità di dose assorbita, infatti, si è osservato che il danno biologico può variare in quanto dipende da tre principali parametri (si veda anche paragrafo 1.3.1):

- dal numero di ionizzazioni subite per unità di percorso, dipendente dal LET;
- dalla Efficacia Biologica Relativa;
- ed infine, come sarà evidente nei paragrafi successivi, dalla concentrazione di ossigeno nel tessuto (e quindi dal parametro OER), la cui presenza è in grado di incrementare il danno da radiazione.

Un primo miglioramento all'informazione fornita dalla dose assorbita è rappresentato dall'introduzione della cosiddetta dose equivalente, definita mediante un fattore di ponderazione  $w_R$  che quantifica la pericolosità della radiazione R tenendo conto del LET della radiazione e, in parte, anche della RBE (si osservi Tabella 1.1):

$$H = \sum_R w_R \cdot D_{as,R} \quad (1.13)$$

dove la sommatoria è fatta su tutti i tipi di radiazione R, mentre  $D_{as,R}$  corrisponde alla

Organo	$w_R$
Gonadi	0.08
Midollo osseo (rosso)	0.12
Colon	0,12
Polmone (vie respiratorie toraciche)	0.12
Stomaco	0.12
Vescica	0.04
Mammelle	0.04
Fegato	0.04
Esofago	0.04
Tiroide	0.04
Pelle	0.01
Superficie ossea	0.01
Cervello	0.01
Ghiandole salivari	0.01
Rimanenti organi o tessuti	0,12

Tabella 1.1: Coefficienti di ponderazione per il calcolo della dose assorbita secondo il D.Lgs. n. 101/2020

dose assorbita della radiazione data. Inoltre, ai fini di una adeguata analisi della relazione tra materia biologica e interazione, è necessario considerare che cellule di diversi organi

e tessuti non mostrano la stessa reazione all'irraggiamento. Ciò è dovuto in parte alla composizione chimica che il tessuto irradiato possiede, ma anche al fatto che le cellule in fase mitotica mostrano una maggiore sensibilità e “debolezza”; è quindi evidente che tessuti formati da cellule a rapida replicazione sono maggiormente radiosensibili rispetto a tessuti più duraturi. Sulla base di queste osservazioni si può dedurre la necessità dell'introduzione di una “dose efficace” che tenga conto degli effetti biologici probabilistici in funzione dell'organo o tessuto irradiato mediante un fattore di ponderazione  $w_T$  di origine puramente statistica:

$$E = \sum_T w_T \cdot H_T \quad (1.14)$$

Dove  $H_T$  rappresenta la dose equivalente nel tessuto o organo T. Sia dose equivalente sia dose efficace sono misurate in Sievert (Sv), unità di misura analoga al Gray, ma che, a differenza di quest'ultima, sottolinea la dipendenza dai fattori di ponderazione di origine statistica (e quindi potenzialmente variabili con l'aumentare degli studi nel tempo condotti).

### 1.3.1 Effetti biologici della radiazione ionizzante

Conoscere gli effetti che la radiazione ionizzante ha sugli organismi viventi è un'area di ricerca che nell'ultimo secolo ha ottenuto notevoli risultati se si pensa che proprio Marie Skłodowska, tra gli altri, non credeva nella loro pericolosità, purtroppo commettendo un errore risultatele fatale. Ad oggi questa famiglia di radiazioni sono fortemente utilizzate e la conoscenza delle loro proprietà fisiche e degli effetti biologici ha portato al loro ampio utilizzo in modo controllato sul corpo umano, ma non solo. Radiazioni ionizzanti appaiono, infatti, anche in natura e nello spazio, nei raggi cosmici (GCRs, *Galactic Cosmic Rays*) nonché negli *Solar Proton Events* (SPE). Non è un caso che la protezione da raggi UV e dalla radiazione ionizzante per gli astronauti e per l'elettronica nei satelliti o nelle navicelle spaziali rappresenti una parte rilevante nei programmi di viaggi o esplorazione spaziali. Tornando alla loro applicazione in campo medico, in passato, la fisica della radiazione medica era un'area completamente di dominio dei fisici, ma, a partire dal Ventunesimo secolo, è notevolmente aumentata la necessità di comprendere le proprietà delle tracce radioattive nel contesto della biofisica, della biologia radiologica e nella medicina. Prima di procedere, è utile mostrare la dinamica di interazione tra la radiazione e le cellule viventi. Come è comunemente noto, alla base di tutti gli organismi viventi vi è la capacità peculiare di potersi riprodurre, conservare ed eventualmente reintegrare la propria forma; ciò è possibile fondamentalmente grazie al materiale genetico, DNA e RNA, che ogni cellula possiede e che codifica le informazioni per produrre proteine, enzimi, molecole e ulteriore materiale genetico. La radiazione ionizzante può portare a rendere queste strutture molecolari energeticamente instabili, compromettendo la funzionalità all'interno della cellula. Ciò può avvenire sia in maniera diretta trasferen-

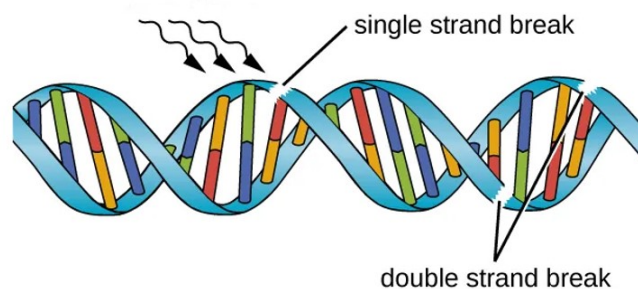


Figura 1.8: Rappresentazione pittografica di DSB e SSB

do l'energia della radiazione direttamente sul DNA, danneggiandolo, che indirettamente per azione di radicali liberi prodotti principalmente dalla radiolisi dell'acqua.

I danni che il DNA può subire attraverso l'interazione con la radiazione ionizzante sono molteplici: si può partire sia dal danno su una singola base che da più basi, le quali possono portare a un *Double-Strand Break* (DSB) - cioè alla rottura di entrambi i filamenti della doppia elica del DNA - o a un *Single-Strand Break* (SSB) - quando una catena della elica si divide, mentre l'altra rimane intatta (Figura 1.8). In quest'ultimo caso, la cellula può attivare appositi meccanismi riparativi (*BER-Base Excisor Repair*, *NER-nucleotide excisor repair*, *Mismatch repair*) che, una volta identificato il danno, rimuovono il nucleotide danneggiato e, riconoscendo la base complementare, la sostituiscono con il nucleotide intatto.

In presenza di una DSB, invece, la cellula può andare incontro alla morte (o in rari casi a mutazioni) in quanto per i meccanismi riparatori non è più possibile ricostruire il codice genetico e molto spesso si limitano ad unire le estremità delle due eliche (tramite l'enzima DNA-ligasi IV) causando un riarrangiamento genomico che molto spesso non permette di portare a termine la mitosi alla successiva divisione cellulare. La capacità di una cellula di auto-riparare il danno genetico varia sia in base al tipo di danno che alla sua natura. Si tratta di una differenza fondamentale nelle terapie oncologiche con radiazione, in quanto questa proprietà è meno efficace nelle cellule tumorali; per tale ragione la radioterapia si svolge in cicli, dando il tempo alle cellule sane attorno al tumore di ripararsi, ma non a sufficienza per permettere che si riparino anche i geni delle cellule tumorali. La maggior parte dei danni cellulari, però, sono dovuti principalmente da effetti di reazioni secondarie che indirettamente modificano costituenti cellulari fondamentali attraverso la produzione di radicali liberi, cioè di atomi o molecole caratterizzati da uno squilibrio elettronico periferico determinato dalla perdita di uno o più elettroni nelle orbite più esterne, il che rende queste specie chimiche molto reattive. Questo comporta una pericolosità notevole per la sopravvivenza cellulare in quanto i radicali liberi sono in grado di ossidare qualsiasi molecola circostante donandogli l'elettrone spaiato, o, al contrario, sottrarre un elettrone riducendo l'altra sostanza, e quindi molto spesso determinando la rottura dei legami

chimici preesistenti. I nuovi composti, poi, nella maggior parte dei casi sono anch'essi radicali liberi che vanno ad interagire con altre molecole fino ad interessare gli elementi con i legami più deboli come quelli C-H e N-H - tipici delle basi puriniche e pirimidiniche, allineate all'interno dei filamenti di DNA - e le catene laterali che formano i siti attivi degli enzimi. I primi, in particolare, sono molto deboli a causa del legame ad idrogeno di una base con la complementare nella catena opposta che riduce la media di energia di legame da 4eV a 3.8eV nel DNA, rendendola quindi soggetta alla facile rottura da parte di molti radicali liberi prodotti nelle cellule. Si stima, infatti, che almeno 2/3 di tutti i danni da radiazione siano dovuti ai radicali liberi poiché in grado di spostarsi attraverso le cellule causando danni anche a grande distanza dalla loro zona di origine. Il nostro corpo è composto al 60% (percentuale che varia in base a peso, età, sesso e altri parametri) da acqua ed è proprio da questa molecola che provengono gran parte dei radicali liberi. Infatti, una radiazione di frequenza  $\nu$ , quindi con energia  $h\nu$ , sufficientemente elevata eccita un elettrone dando luogo alla reazione di radiolisi dell'acqua:



cioè si ha la produzione di una molecola d'acqua elettricamente carica positivamente a causa dell'emissione di un elettrone. La molecola ionizzata si trova in uno stato fortemente instabile e si dissocia in uno ione idrogeno  $H^+$  e nel radicale libero ossidrile  $O\cdot$ ; d'altro canto l'elettrone liberato, una volta persa parte della sua energia cinetica subisce una cattura elettronica da parte di un'altra molecola d'acqua andando così a formare l'instabile ione negativo dell'acqua  $H_2O^-$  che si dissocia in uno ione idrossido  $OH^-$  e nel radicale libero  $H\cdot$ . Spesso, nelle cellule viventi ciò avviene in presenza di molecole di ossigeno  $O_2$  che amplifica la produzione di radicali liberi reagendo con  $H\cdot$  e formando l'anione  $O_2^{\cdot-}$  responsabile di numerosi danni biologici.

### Sopravvivenza cellulare

Nel paragrafo 1.1 si è già accennato come in ambito radioterapico si predilige somministrare la dose necessaria per la cura in maniera frazionata e periodica affinché le cellule tumorali muoiano, lasciando in vita quelle sane. La scelta della dose e del frazionamento si basa sulla sopravvivenza della popolazione cellulare irradiata, la quale a sua volta dipende da parametri come la dose totale, il tempo globale, il rapporto dose/frazione, il numero di frazioni e l'intervallo fra queste. Lo stesso effetto biologico di riduzione o mantenimento della popolazione può essere ottenuto in diversi modi variando tali parametri sulla base del modello predittivo-descrittivo che si decide di seguire, permettendo lo sviluppo delle cosiddette curve di iso-effetto. Esse indicano i livelli di dose di radiazioni necessari per raggiungere obiettivi terapeutici specifici, come la distruzione delle cellule tumorali o la sterilizzazione delle cellule cancerogene. Questi obiettivi possono variare a seconda del tipo di tumore e delle condizioni cliniche del paziente. La conoscenza delle curve di iso-effetto è fondamentale per la pianificazione del trattamento radioterapico, in



quanto consentono di determinare la distribuzione ottimale delle dosi di radiazioni per il paziente in modo da massimizzare l'efficacia del trattamento e ridurre al minimo gli effetti collaterali nei tessuti sani circostanti. La pianificazione radioterapica moderna si avvale anche di sofisticati software di calcolo e in alcuni casi di intelligenza artificiale che tengono conto anche delle curve di iso-effetto per ottimizzare il trattamento. Secondo la commissione internazionale per la protezione radiologica (ICRP), tra i modelli più efficaci per esprimere le relazioni di iso-effetto e descrivere al meglio l'andamento della popolazione cellulare irradiata vi è il modello lineare quadratico. Tale modello tiene conto del fatto che le radiazioni ionizzanti possono provocare lesioni genomiche sia letali (DSBs) che non letali (SSBs): nel primo caso si ha una diretta proporzionalità tra il numero di "colpi" (le particelle della radioterapia) e cellule morte, cioè si ha un rapporto 1:1 tra la dose  $D$  e la morte cellulare; nel secondo caso, invece, più frequente, si ha la rottura di un solo filamento del DNA e sono quindi necessari 2 colpi perché il danno risulti letale, ovvero sussiste una proporzionalità tra il quadrato della dose e il numero di cellule morte. Nella sostanza si ha che la frazione di cellule  $S$  sopravvissute ad una certa dose  $D$  è:

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (1.16)$$

in cui  $\alpha$  esprime l'ammontare dei danni letali, mentre  $\beta$  di quelli "sub-letali". Studi specifici [13] mostrano che basse dosi di radiazioni, dell'ordine di 1-2Gy, causano un numero di DSBs statisticamente irrilevante, ma favoriscono l'accumulo di SSBs [14]. Da ciò si deduce che la sopravvivenza di una cellula è quasi del tutto determinata dalla sua capacità di riparare gli SSBs accumulati. Tale effetto è osservabile dalla Figura 1.9 in cui la sopravvivenza cellulare è posta in funzione della dose assorbita e presenta una regione pressoché orizzontale a basse dosi, mentre ad alte dosi i danni prodotti saturano velocemente gli enzimi predisposti a ripararli e la cellula va incontro alla morte, traducibile in una rapida discesa della curva dose-sopravvivenza.

In questo modello merita attenzione anche il rapporto tra i coefficienti  $\alpha$  e  $\beta$ , al quale corrisponde la dose per cui matematicamente la componente lineare  $\alpha D$  e quadratica  $\beta D^2$  si equivalgono, cioè la dose a cui il numero di cellule morte per danno da doppio colpo è lo stesso di quelle morte per singolo colpo. Tale rapporto può essere un ottimo classificatore di tessuti in quanto questi possono essere distinti in *Early Responding Tissue*, quando sono caratterizzati da un basso rapporto  $\alpha/\beta$  e *Late Responding Tissues*, quando il rapporto è elevato. Al primo gruppo appartengono quei tessuti che posseggono molte cellule staminali e che quindi possono essere sostituite molto spesso, da qui la minore necessità di riparare il danno a discapito di una maggiore radiosensibilità che comporta curve dose-sopravvivenza molto ripide: la variazione di intensità della singola frazione non produrrà in questi tessuti (come epitelio e midollo osseo) effetti differenti sulla sopravvivenza cellulare. Nel secondo gruppo si hanno i late responding tissues, a cui appartengono il tessuto nervoso, il midollo spinale, le ossa e i tessuti polmonari che presentano una scarsa capacità di rigenerarsi per mancanza di cellule staminali ef-

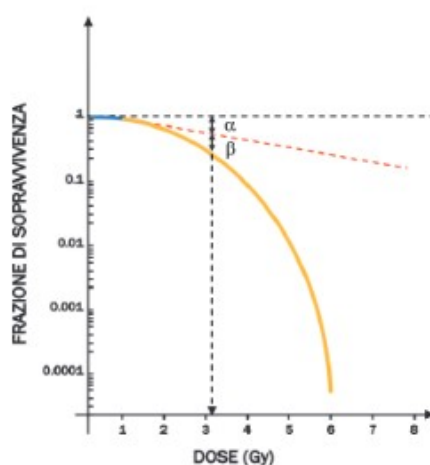


Figura 1.9: Grafico raffigurante la sopravvivenza cellulare in funzione della dose assorbita. Grafico tratto da [14]

ficienti, ma che al contempo posseggono numerosi sistemi efficaci di correzione ai danni genetici i quali conferiscono a queste cellule una bassa radiosensibilità tradotta in curve dose-sopravvivenza che decrescono molto più lentamente. Per tali tessuti la dose di una singola frazione risulta rilevante ai fini della sopravvivenza cellulare, aspetto di cui occorre tenere particolarmente conto durante la scelta della cura radiologica. Infine, come già accennato, le cellule tumorali presentano un rapporto  $\alpha/\beta$  generalmente più elevato rispetto alle cellule sane a causa della loro minore capacità di riparare danni sub-letali e per cui a basse dosi, di circa 2Gy, ogni singola frazione favorirà la sopravvivenza delle cellule sane, compromettendo però quella delle cellule tumorali, rendendo efficace questo tipo di terapia.

### Parametri fisico-biologici

Le relazioni tra dose assorbita da un tessuto e radiazione che la cede sono fondamentali nella scelta e nella pianificazione della cura. In questo contesto, la grandezza dosimetrica detta *Linear Energy Transfer* (LET) ricopre un ruolo importante per quantificare l'efficacia biologica di una radiazione. Il LET, infatti, viene definito come l'energia ceduta dalla particolare radiazione nel suo percorso lineare:

$$LET = \nabla E \quad (1.17)$$

dove  $\nabla E$  rappresenta l'energia media localmente trasferita da una particella in un percorso infinitesimo, tipicamente misurata in  $\text{keV}/\mu\text{m}$ . Il LET dipende sia da parametri cinematici della particella, come la sua velocità, che dalla natura della radiazione (e quindi anche dalla carica delle particelle). Alti valori di LET sono tipicamente associati a

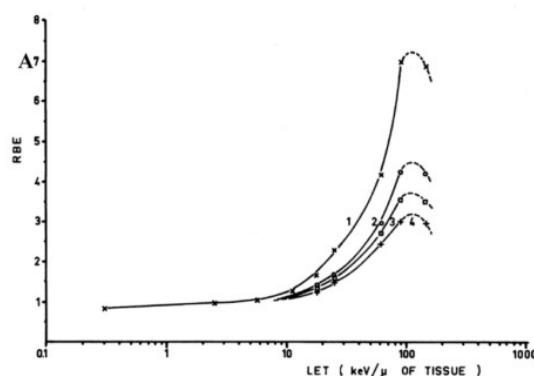


Figura 1.10: RBE in funzione del LET

fasci di protoni, neutroni e particelle  $\alpha$ , mentre raggi X,  $\gamma$  ed elettroni posseggono basso LET. Le informazioni ottenibili da questo parametro sono soprattutto qualitative essendo una quantità locale, ma permettono di suddividere le radiazioni in basso e alto LET: alle prime corrisponde un alto potere di penetrazione nei tessuti, rilasciando energia più difficilmente e quindi potenzialmente meno dannose a discapito di una minore localizzazione del rilascio energetico; le seconde, invece possiedono minore potere penetrante e sono normalmente più dannose dal punto di vista biologico depositando grandi quantità di energia in piccole distanze.

Poichè a parità di dose e di LET, gli effetti biologici possono essere molto diversi, è stato necessario introdurre la *Relative Biological Effectiveness* (RBE) come:

$$RBE = \frac{D_X}{D_T} \quad (1.18)$$

dove  $D_X$  rappresenta la dose dovuta a una radiazione di riferimento (normalmente raggi X a 250keV) che produce un noto effetto biologico, mentre  $D_T$  è la dose della radiazione analizzata necessaria per produrre il medesimo effetto sullo stesso tessuto considerato. Si tratta di una quantità adimensionale fondamentale per la scelta e la pianificazione del trattamento in quanto tiene conto non solo di quantità fisiche e misurabili, ma anche degli effetti biologici dannosi sui tessuti irradiati. Il valore della RBE dipende da fattori quali la natura della radiazione, la dose rilasciata e il suo frazionamento durante la terapia, la biologia del bersaglio. Dal punto di vista fisico, inoltre, si osserva una correlazione tra la RBE di una particella e il numero di ionizzazioni e la loro distribuzione durante il percorso. Osservando Figura 1.10, si può notare che la RBE in funzione del LET aumenta lentamente all'aumentare del parametro lineare, mostrando un picco a circa  $100\text{keV}/\mu\text{m}$  a cui segue una diminuzione dovuta al fatto che solo parte della dose danneggia la cellula. È proprio in base a questo massimo che si valuta la dose da fornire al tumore.

Per concludere il paragrafo, si vuol descrivere anche un ulteriore importante parametro.

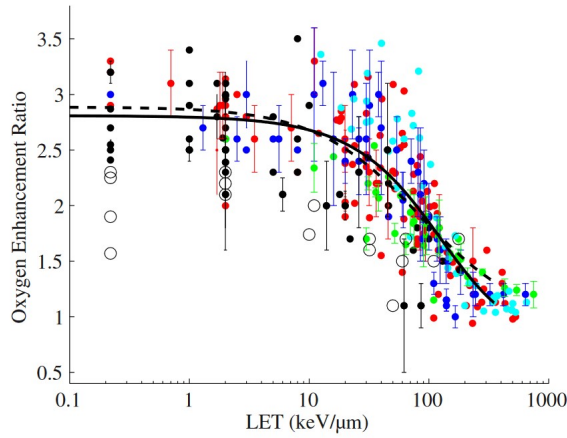
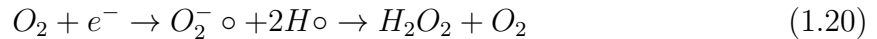


Figura 1.11: Dati sperimentali ottenuti su campioni *in vitro* e *in vivo* per la dipendenza di OER dal LET. Grafico tratto da [16]

Come già mostrato in precedenza, l'ossigeno rappresenta un elemento che influisce non poco sull'efficacia di una terapia radiologica. Studi clinici[15] hanno inoltre evidenziato come molti tumori (soprattutto solidi) presentino aree scarsamente ossigenate e il grado di ipossia sia strettamente legato al successo della terapia. Da tali osservazioni si deduce l'importanza di introdurre il cosiddetto *Oxygen Enhancement Ratio* (OER) definito come il rapporto tra la dose fornita da una data radiazione in condizioni di ipossia (o anossia)  $D_{deox}$  e la dose necessaria per produrre il medesimo effetto biologico in condizioni di concentrazioni di ossigeno normali  $D_{ox}$ :

$$OER = \frac{D_{deox}}{D_{ox}} \quad (1.19)$$

Quanto detto è principalmente dovuto all'amplificazione dell'effetto dei radicali liberi in presenza di ossigeno, il quale favorisce la formazione del radicale idroperossido  $HO_2\cdot$  attraverso reazioni come  $O_2 + H_2\cdot \rightarrow HO_2\cdot$ . Tale radicale, legandosi poi ad uno ione idrogeno, può formare perossido di idrogeno, dannoso per le cellule a causa della sua reattività e che può avere origine anche dalla semplice cattura elettronica da parte dell'elettrone:



Per quanto detto, la scarsa concentrazione d'ossigeno nelle cellule determina anche una maggiore radioresistenza poiché il numero di danni al materiale genetico è ridotto rispetto a cellule ricche di  $O_2$ . Si osserva inoltre (Figura 1.11), senza però conoscerne appieno la ragione, che l'OER decresce all'aumentare del LET: perciò terapie ad elevato LET possono, in linea teorica, garantire maggiori risultati curativi.

## 1.4 Cure oncologiche con radiazioni: fotoni *versus* adroni

Di seguito si vuole esporre alcune caratteristiche specifiche delle tecniche radiologiche adoperate nelle cure oncologiche, nonché mostrare alcuni dei parametri che conducono alla scelta di applicazione delle stesse, senza però pretendere di essere esaustivi sull'argomento.

### 1.4.1 TCP e NTCP

[17] Se si volesse fornire una descrizione di radioterapia, si potrebbe dire che si tratta di una terapia localizzata, indolore nel breve tempo, ma soprattutto non invasiva, eseguita con fasci di radiazioni ionizzanti di diversa natura a seconda delle necessità, le quali variano da paziente a paziente che, perciò, viene sottoposto ad una terapia personalizzata basata su numerose considerazioni. Il piano di cura di un paziente che deve sottoporsi al trattamento radioterapico è quindi redatto da un gruppo di specialisti a cui appartengono in genere il medico radioterapista oncologo, il fisico medico, il tecnico di radioterapia e un infermiere professionale i quali scelgono le modalità, le dosi e le frazioni a cui il paziente deve essere sottoposto sulla base del particolare tumore e dalle caratteristiche del paziente stesso. Fondamentali in questa analisi sono due parametri: il *Tumor Control Probability* (TCP) che definisce la percentuale di “uccisione” del tumore, e il *Normal Tissue Complication Probability* (NTCP) con il quale si valutano gli effetti dannosi sui tessuti sani inevitabilmente coinvolti nell'irradiazione. Entrambi i parametri dipendono dal frazionamento e dagli effetti biologici della radiazione sulle cellule, nonché dal modello usato per descrivere questi effetti sui tessuti. Attraverso la massimizzazione del TCP e la minimizzazione di NTCP si cerca quindi il range di dose applicabile al paziente affinché si riduca al minimo il tumore lasciando pressochè intatti i tessuti sani. In genere la dose totale utile al fine terapeutico si fissa tra 20 e 80Gy, osservando che se questa fosse somministrata in un'unica seduta radioterapica sarebbe letale per il paziente. Proprio per tale ragione la dose totale viene frazionata dando così la possibilità ai tessuti sani di recuperare (il che avviene in tempi minori rispetto ai tessuti tumorali) e, nel caso di tumori radioresistenti, diminuire la resistenza delle cellule neoplastiche durante il trattamento anche attraverso, per esempio, la riossigenazione del tumore.

### 1.4.2 Radioterapia convenzionale

La radioterapia con fotoni, più precisamente con raggi X, venne attuata per la prima volta nel 1896 dal medico Emil Grubbe per trattare un tumore alla mammella. Ad oggi tale terapia è in continua evoluzione e applicata in casi di tumori in vari sedi del corpo, anche grazie a nuovissime tecniche di *imaging* che permettono analisi 3D della neoplasia.

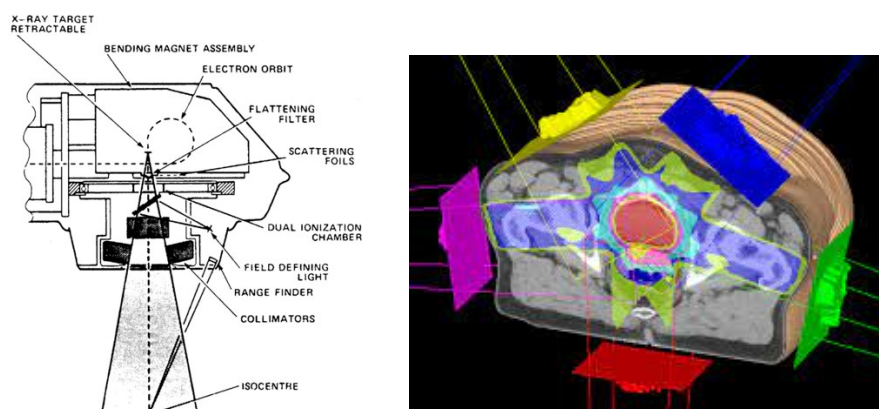


Figura 1.12: A sinistra: schematizzazione del LINAC per radioterapia convenzionale. A destra: Rilascio della dose nella cura di un tumore mediante radioterapia convenzionale a più fasci

Esistono vari tipi di radioterapia adoperate a seconda delle necessità, ma il funzionamento di base rimane pressochè invariato. Attraverso l'uso di acceleratori lineari (LINAC, Figura 1.12) si accelera un fascio di fotoni che incide su un target realizzato con un materiale ad alto punto di fusione dal quale, per effetto Compton, si genereranno ulteriori fotoni di lunghezze d'onda nella regione degli X o dei  $\gamma$ . Il fascio viene poi indirizzato sul paziente in modo opportuno per poter localizzare la dose nella sede tumorale. Spesso per limitare la dose nei tessuti circostanti si suddivide il fascio facendolo provenire da più direzioni, salvaguardano così il paziente da ulteriori danni collaterali (Figura 1.12).

### 1.4.3 Adroterapia

Quando si parla di adroterapia si fa riferimento ad una terapia oncologica che fa uso di adroni, cioè particelle formate da quark legati mediante interazione forte, che vengono opportunamente accelerati verso la regione in cui è presente il tumore dove poi gran parte della loro energia viene rilasciata. I primi tentativi di applicazione della cura risalgono persino agli anni '30, quando nei Lawrence Berkley Laboratory (LBL), negli Stati Uniti, furono adoperati neutroni nella cura di alcune malattie. E' solo dopo le idee del fisico Rober R. Wilson [18][19] che si partì con uno studio sistematico dell'utilizzo di fasci adronici in terapia. Dal 1954 cominciarono presso il LBL e in Europa (1954, Università di Uppsala, Svezia) i primi esperimenti sull'uomo con protoni, seguiti da quelli con nuclei di elio (1957) e ioni di neon (1979).

I primi trattamenti si avvalsero di centri di ricerca di fisica nucleare in cui erano presenti acceleratori, come i sincrotroni, opportunamente modificati e solo negli anni Novanta si realizzarono i primi macchinari appositamente creati per adroterapia all'interno delle strutture ospedaliere (1991, Loma Linda University Medical Center in California con protoni; 1994, Institute for Radiological Sciences in Giappone e Gesellschaft für Sch-



Figura 1.13: A sinistra: Robert Rathbun Wilson. A destra: sincrotrone per adroterapia presso il CNAO, Pavia

weIonen forschung (GSI) in Germania con ioni carbonio). Rispetto a cure adroterapiche come la BNCT (si veda Paragrafo 1.4.4), tali trattamenti mostrarono fin da subito complicitanze di minore gravità ed incidenza e ciò convinse numerosi centri (soprattutto in Giappone e in Germania) a condurre ricerche in merito portando a risultati notevoli dal punto di vista clinico. Dall'inizio degli anni Novanta ad oggi il numero di centri che forniscono tale trattamento è cresciuto fino a contarne ad oggi ben 94, i quali hanno potuto trattare, finora, 290 000 pazienti, numero destinato a crescere con una media di 35 000 trattamenti l'anno [20]. In Italia l'adroterapia ha cominciato a diffondersi fin dai primi anni del Duemila e al momento sono presenti 3 dei 19 centri europei forniti dell'apposita strumentazione: l'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare di Catania (CATANA, Centro di AdroTerapia ed Applicazioni Nucleari Avanzate), il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO) a Pavia e al Centro di Protonterapia di Trento.

L'efficacia dell'adroterapia risiede nelle particolari caratteristiche del rilascio della dose nei tessuti da parte di un fascio di protoni. Questi infatti, rilasciano gran parte dell'energia in una regione limitata del percorso determinata dall'energia del fascio stesso. Come si può osservare in Figura 1.14, a differenza di un fascio di fotoni che possiede un picco iniziale e un lento rilascio di energia, i fasci di protoni rilasciano una dose pressochè costante fino ad una determinata profondità alla quale segue un picco di dose, denominato picco di Bragg, in cui quasi tutta l'energia delle particelle viene rilasciata, permettendo, in ambito terapeutico, di limitarne il rilascio nei tessuti sani che quindi vengono preservati durante il trattamento. Inoltre, la particolare distribuzione della dose lungo il percorso garantisce la pianificazione di trattamenti altamente conformazionali con tecniche non eccessivamente complesse, anche in presenza di strutture critiche o molto irregolari nella zona interessata.

Seppur i primi studi si siano concentrati sull'utilizzo di fasci di protoni, negli ultimi decenni la ricerca in questo ambito si è evoluta andando ad operare con fasci di ioni più pesanti come quelli di ossigeno o carbonio. In questo caso, la distribuzione del rilascio

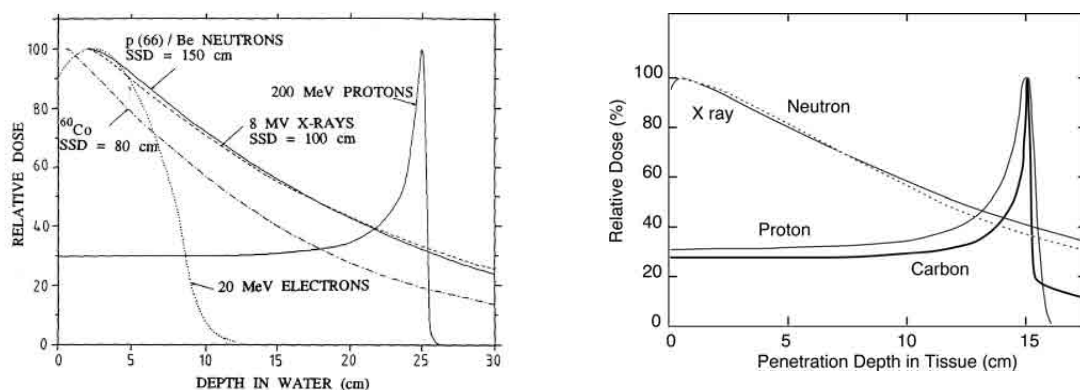


Figura 1.14: A sinistra: rappresentazione schematica della distribuzione di dose relativa in acqua per fasci di varia natura. A destra: rappresentazione schematica della distribuzione di dose relativa in acqua per fasci di ioni C, confrontati con la distribuzione di Raggi X, neutroni e Protoni

della dose appare molto simile alla curva di Bragg dei protoni, differenziandosi da questa sia per la minor regione spaziale in cui si osserva il picco di Bragg, il che renderebbe il trattamento ancor più preciso, sia per la dose in tale regione, ma soprattutto per una “coda” che segue il picco (si veda Figura 1.14). Questa è dovuta principalmente al fenomeno della frammentazione nucleare e, come si osserverà meglio in seguito, rappresenta un aspetto su cui ancora non si posseggono adeguati dati empirici. La coda può essere limitata attraverso l’uso di più fasci e rimane comunque un difetto che spesso può essere trascurato in fase di pianificazione poichè l’uso di ioni anzichè protoni, oltre a garantire una ridotta penombra laterale (cioè la distanza fra le isodosi del 20% e dell’80%), si dimostra avere un RBE maggiore variabile tra 1.25 e 4.5 (rispettivamente per ioni all’elio e al neon) [21]. La produzione del fascio di ioni o protoni può avvenire attraverso erogazione passiva o scanning attivo. Nel primo caso, un fascio prodotto da un acceleratore in dimensioni ridotte viene allargato attraverso la tecnica di doppio scattering oppure con quella del wobbling magnetico; successivamente un filtro passivo o un assorbitore rotante adeguatamente sagomato permettono di allargare ulteriormente il fascio sagomandolo per il trattamento specifico anche grazie ad accessori quali collimatori e bolus opportunamente personalizzati. Nel caso, invece, di scanning attivo, l’energia del fascio viene modulata direttamente nell’origine, per poi deviare il fascio attraverso opportuni campi magnetici e coprire tutto il target, un voxel per volta, secondo le modalità di *spot-scanning* o *raster-scanning*. Attraverso quest’ultima modalità è possibile limitare la deposizione della dose nei volumi di tessuto sani, motivo per cui è adottata principalmente in caso di forme tumorali complesse geometricamente.



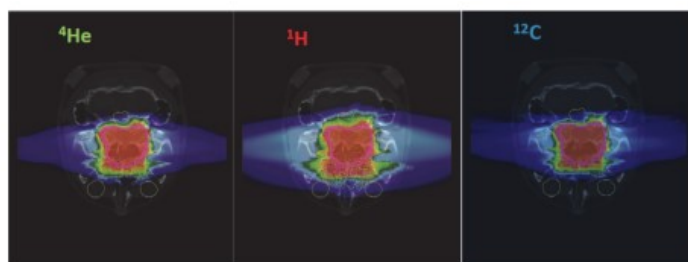


Figura 1.15: Paragone tra i piani di trattamento per un cordoma del cranio, con due fasci opposti per 3 differenti ioni. Si può notare la convenienza del comportamento degli atomi di He in quanto preservano maggiormente i tessuti circostanti

#### 1.4.4 Terapia con cattura neutronica del boro ed electron beam Therapy

[22] Già adoperato dagli anni Cinquanta, la BNCT (*Boron Neutron Capture Therapy*), oltre ad essere una delle prime tecniche adroterapeutiche attuate, rappresenta anche una delle più efficaci avendo un'elevata selettività, cioè la capacità di colpire le cellule tumorali salvaguardando, invece, quelle sane. Questa tecnica si basa su due fasi: in un primo momento, le cellule tumorali vengono arricchite con il Boro ( $^{10}\text{B}$ ) e successivamente l'organo interessato dalla neoplasia viene sottoposto ad un irraggiamento neutronico. In quest'ultima fase, i nuclei di  $^{10}\text{B}$  catturano il neutrone a bassa energia producendo la reazione  $n + ^{10}\text{B} \rightarrow ^7\text{Li} + \alpha$  la quale possiede sia un'alta sezione d'urto per quanto riguarda la cattura del neutrone (circa 3840 barn a 0.025eV), sia un Q-valore (l'energia rilasciata - come in questo caso - o assorbita) positivo ( $Q = + 2.792 \text{ MeV}$ ). I prodotti della reazione, inoltre, non essendo radioattivi rilasciano la dose solo durante l'irraggiamento, con l'energia da loro persa che si concentra in un raggio di  $6.5\mu\text{m}$  per le particelle  $\alpha$  e  $4\mu\text{m}$  per i nuclei di Li, cioè sostanzialmente solo all'interno della cellula ove si sono generati. L'efficacia della BNCT è assicurata dal maggior assorbimento del boro da parte di alcuni tipi di cellule tumorali rispetto a quelle sane, le quali, comunque, ne assorbono una parte; la selettività della terapia dipende, perciò, fortemente dal rapporto di concentrazione del Boro nei due tipi di cellule. Anche nuclei come idrogeno, azoto, carbonio e cloro possono dare origine a reazioni di cattura neutronica nell'attuazione della cura, motivo per cui anche i contributi dati da tali elementi alla dose totale devono essere presi in considerazione. Attualmente la BNCT è in continua evoluzione soprattutto grazie alle ricerche condotte in Giappone, Finlandia, Cina, Taiwan e Argentina, dove l'applicazione si è concentrata su tumori difficilmente operabili, ricorrenti e in stadio avanzato localizzati principalmente tra testa e collo e nelle aree genitali. Fondamentale in questo contesto non è solo la creazione dei macchinari in grado di generare i neutroni del fascio sempre più collimati, con un occhio di riguardo anche ai costi, ma anche la creazione

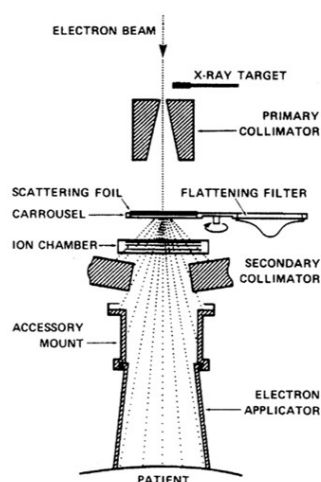


Figura 1.16: Rappresentazione schematica dello strumento adoperato per la creazione del fascio di elettroni in EBT

di appositi farmaci in grado di localizzare la concentrazione del Boro all'interno delle cellule tumorali, nei quali si sta attualmente cercando di incrementare l'affinità con cui il vettore riconosce le cellule neoplastiche.[23] In generale l'efficacia e l'attuabilità della BNCT dipende da fattori come l'assorbimento selettivo del boro nel tumore, la realizzazione di una postazione di irraggiamento con basso fondo di raggi  $\gamma$  e un campo di neutroni termici distribuiti uniformemente nel flusso all'interno dell'organo, nonché dalla concentrazione del boro nel tumore e dal flusso neutronico che devono essere tali da somministrare una dose di radiazione in tempi brevi rispetto al tempo di sopravvivenza del paziente senza l'organo da trattare. Allo stato attuale, l'efficacia curativa di questa terapia varia fortemente in base al tipo di tumore, ma la BNCT mostra comunque risultati incoraggianti anche nel tentativo di migliorare la vita in pazienti terminali: a titolo esemplificativo, in uno studio finlandese [24] si è osservato che attraverso l'applicazione della BNCT a tumori tra testa e collo a 30 pazienti (la popolazione rispecchia la scarsa applicazione, ancora oggi, della terapia dovuta anche in parte ai costi), solo il 3% ha mostrato una progressione della malattia.

Accanto alla BNCT e all'adroterapia, esiste un'ulteriore terapia chiamata *Electron Beam Therapy* (EBT) nella quale si fa uso di fasci di elettroni accelerati mediante un acceleratore lineare (LINAC, Figura 1.16) con modalità analoghe alla produzione di raggi X. La principale differenza con la radioterapia convenzionale risiede nel fatto che il fascio elettronico viene indirizzato direttamente sul paziente. Poiché, come si può osservare anche in Figura 1.14, gli elettroni (generalmente di energie comprese tra 4 e 21MeV) hanno un basso potere penetrativo, la EBT viene spesso utilizzata per tumori superficiali o, in alcuni casi, per trattamenti oncologici intraoperatori, applicazione favorita anche dal basso LET.

# Capitolo 2

## L'Esperimento FOOT

### 2.1 Obiettivi

In questo capitolo si illustrano il funzionamento, la logica e gli obiettivi della collaborazione FOOT - *F*ragmentati*O*n *O*f *T*arget - che coinvolge ricercatori di Italia, Francia, Germania e Giappone. Il progetto nasce dalla necessità di ampliare i dati sperimentali relativi a fenomeni di frammentazione nucleare di fasci adronici che avvengono sia in ambito medico, nel contesto dell'adroterapia, che aerospaziale, nella speranza di apportare nuove conoscenze specifiche per quanto riguarda la radioprotezione di persone e macchinari. In particolare, FOOT si propone di acquisire misure della sezione d'urto dei frammenti del fascio primario in un range di energia finora scarsamente indagato e compreso tra 50 e 250MeV per protoni, 50-400MeV per ioni di carbonio. Per fare ciò sono stati realizzati strumenti di misura in grado di soddisfare la duplice esigenza di avere un'adeguata precisione nelle misurazioni e di poter essere facilmente trasportabili e installabili in spazi ristretti, per esempio, nelle camere predisposte per le cure adroterapiche. Con queste premesse, per l'esperimento si è fatto e si continuerà a far uso degli acceleratori presenti in strutture quali CNAO, PTC di Trento, Heidelberg Ion-beam Therapy center (HIT) e GSI in Germania. I principali fasci adoperati negli esperimenti sono costituiti da ioni Carbonio  $^{12}\text{C}$  e Ossigeno  $^{16}\text{O}$ , quest'ultimi trattati presso il GSI.



Figura 2.1: Logo del progetto FOOT

## 2.2 Cinematica inversa

Nell'applicazione dell'adroterapia, i fasci attualmente più utilizzati sono quelli di protoni ( $H^+$ ), i quali presentano numerosi vantaggi come la facile creazione del fascio (che si traduce in costi relativamente contenuti), migliore collimabilità e minor dose rilasciata oltre il picco di Bragg. Purtroppo misurare e identificare i prodotti dalla collisione degli H con le molecole del corpo - costituite principalmente da ossigeno, carbonio e idrogeno - risulta difficile, in quanto la massa dei frammenti risultanti è notevole in confronto a quella degli H e, di conseguenza, possiedono insufficiente energia cinetica per poter essere rilevati a grandi distanze dalla collisione. Simulazioni Monte Carlo (di seguito *MC*), realizzate grazie al programma FLUKA [25], mostrano che il range di frammenti in questione sono dell'ordine del  $\mu\text{m}$  (o decine di  $\mu\text{m}$ ), dunque risulta complicato misurare le sezioni d'urto, ad esempio (Tabella 2.1), di H su target di C, giustificando l'assenza di dati sperimentali in merito.

Fragment	E (MeV)	LET (keV/ $\mu\text{m}$ )	Range ( $\mu\text{m}$ )
$^{15}\text{O}$	1.0	983	2.3
$^{15}\text{N}$	1.0	925	2.5
$^{14}\text{N}$	2.0	1137	3.6
$^{13}\text{C}$	3.0	951	5.4
$^{12}\text{C}$	3.8	912	6.2
$^{11}\text{C}$	4.6	878	7.0
$^{10}\text{B}$	5.4	643	9.9
$^8\text{Be}$	6.4	400	15.7
$^6\text{Li}$	6.8	215	26.7
$^4\text{He}$	6.0	77	48.5
$^3\text{He}$	4.7	89	38.8
$^2\text{H}$	2.5	14	68.9

Tabella 2.1: Simulazione dei valori medi di energia cinetica, LET e range per i vari frammenti del bersaglio generati da un fascio di ioni H a 180 MeV in acqua[26]

Di conseguenza, gli esperimenti di FOOT sono stati congegnati anche per superare tale limite, invertendo proiettile e target attraverso un approccio detto di “cinematica inversa”. In questo modo, l'urto H-nucleone può essere studiato semplicemente invertendo il sistema di riferimento nei risultati ottenuti attraverso un *boost* di Lorentz inverso. Occorre sottolineare che, a causa della difficile realizzazione di target costituiti da solo idrogeno (i quali richiederebbero anche temperature dell'ordine delle decine di Kelvin affinché si verificino un numero di collisioni adeguate), gli esperimenti FOOT adoperano fasci di C oppure O che collidono su target di etilene ( $C_2H_4$ ) e carbonio spessi 2mm. Ciò è possibile grazie alla linearità della sezione d'urto che permette di ottenere quella di H conoscendo quella delle due sostanze citate[27], cioè:

$$\sigma(H) = \frac{\sigma(C_2H_4) - 2\sigma(C)}{4} \quad (2.1)$$

In realtà, come emergerà dall'illustrazione della strumentazione adoperata, ciò che si misura è la sezione d'urto differenziale rispetto all'energia cinetica del frammento in esame, relativa a un bersaglio di idrogeno, etilene o carbonio:

$$\frac{\sigma(H)}{dE_{cin}} = \frac{1}{4} \left[ \frac{\sigma(C_2H_4)}{dE_{cin}} - 2 \frac{\sigma(C)}{dE_{cin}} \right] \quad (2.2)$$

I vantaggi dell'approccio inverso sono fondamentalmente tre:

- i frammenti prodotti raggiungono distanze maggiori, potendo così venir agevolmente rilevati a valle del target;
- si possono limitare i contributi alla frammentazione dovuti alle diverse proprietà chimiche degli elementi coinvolti, nonchè rendere indipendenti le misure dai decadimenti  $\beta$  dei frammenti che non hanno il tempo di avvenire;
- il meccanismo di interazione può essere descritto attraverso la misura delle velocità e degli angoli dei frammenti, per qualsiasi quantità di moto indotta, limitando così eventuali errori sistematici.

Affinché tale approccio sia realizzabile occorre poter acquisire misure accurate sia dell'impulso sia della direzione dei frammenti e del fascio che li ha prodotti per poter poi attuare il boost. Le simulazioni MC (Figura 2.2) mostrano che la distribuzione angolare per frammenti pesanti (cioè per  $Z > 2$ ) è localizzata in un cono di apertura di circa  $10^\circ$ , mentre si osservano deviazioni importanti solo per frammenti leggeri. L'apparato è stato quindi progettato con due differenti strutture: una per i frammenti leggeri con  $Z \leq 2$ , attraverso una camera a emulsione già testata in altri esperimenti [28], che non verrà illustrata nella presente tesi; una per quelli pesanti con  $Z \geq 3$  che spaziano piccoli angoli coperti da opportuni rivelatori.

## 2.3 Struttura dell'esperimento

La scelta della struttura dell'esperimento ha dovuto coniugare necessità pratiche, come gli spazi ridotti a disposizione, facile trasporto ("*table top setup*") e tecniche, come l'elevata accuratezza delle misure e della capacità di risoluzione dei frammenti. Anche il bersaglio deve possedere misure adeguate per limitare i fenomeni di scattering che genererebbero un deterioramento delle misure a causa della deviazione delle particelle proiettile e dei frammenti. Per tale ragione, il suo spessore è stato fissato a 2mm, dimensione che permette anche di limitare eventuali eventi di frammentazione nel target. L'intero apparato rappresentato schematicamente in Figura 2.3 si può dividere in una regione a monte del target predisposta alla monitoraggio del fascio incidente, una parte legata alla ricostruzione delle tracce e una regione a valle per l'acquisizione di misure cinematiche sui frammenti.

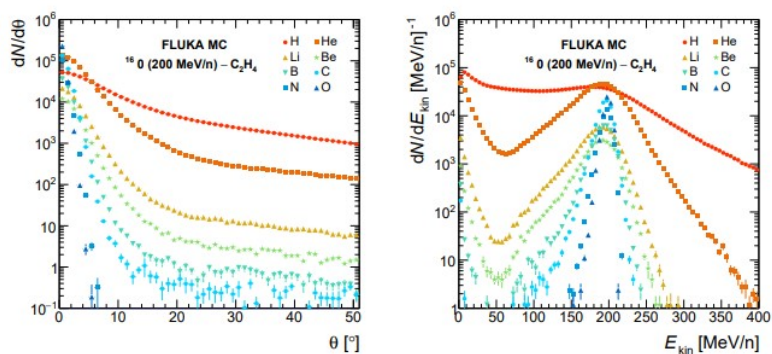


Figura 2.2: Simulazioni MC realizzate con FLUKA per le distribuzioni angolari ed energia cinetica di diversi frammenti prodotti da un fascio di  $^{16}\text{O}$  a 200MeV/nucleone su un target di  $\text{C}_2\text{H}_4$  [29]

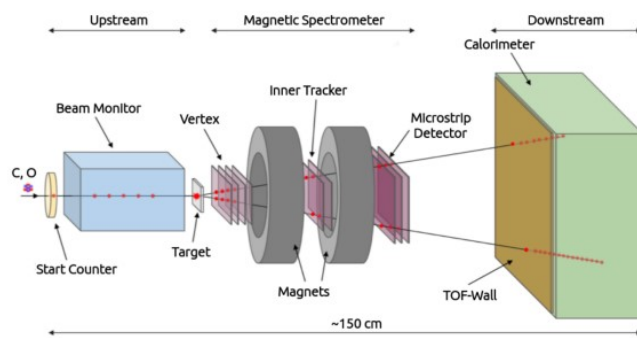


Figura 2.3: Rappresentazione schematica del set-up di FOOT (Tratto da [30])

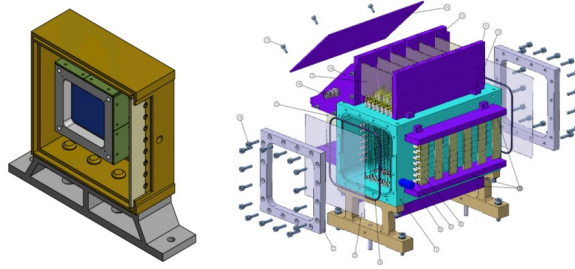


Figura 2.4: Rappresentazione schematica dello SC (a sinistra) e del BM (a destra)

### 2.3.1 Regione pre-target

A valle del target sono presenti rivelatori utili per monitorare il raggio incidente, la sua direzione e il punto di interazione con il target. Ciò è possibile grazie a un sottile scintillatore plastico che funge da *Start Counter* (SC) e ad una *drift chamber* per il monitoraggio del fascio (BM, *Beam Monitor*).

#### Start Counter (SC)

Si tratta di un sottile foglio scintillatore plastico quadrato EJ228, con uno spessore variabile da  $250\mu\text{m}$  a  $1\text{mm}$  e una superficie  $5 \times 5\text{cm}^2$  sufficiente per coprire l'intera sezione trasversale del fascio. Il foglio è sostenuto da una struttura in alluminio racchiusa in una scatola nera utile per ridurre la luce di fondo (Figura 2.4). La luce prodotta dagli scintillatori al passaggio del fascio è indirizzata grazie a 48  $3 \times 3\text{mm}^2$  SiPMs, 12 per ogni lato e collegati a 8 canali elettronici, ciascuno in grado di leggere 6 SiPMs in serie. La lettura dei dati è affidata al WaveDAQ system, in grado di campionare i dati con un rate di  $5\text{Gsample/s}$  in un range dinamico di 1V. La risoluzione dello strumento è di  $50\text{ps}$ , necessaria per avere adeguate misure temporali. Lo SC oltre a fornire il Minimum Bias Trigger e la misura del flusso incidente di ioni permette di far “partire il cronometro” per la misura del tempo di volo (ToF, *Time Of Flight*) delle particelle fino al *ToF detector* (si veda paragrafo 2.4). Lo SC è posizionato a  $44\text{cm}$  prima del target e assicura una misura del flusso in ingresso con un'efficienza superiore al 99% e una risoluzione temporale di circa  $\sigma_t \simeq 60\text{ps}$ , valore verificato sperimentalmente con un fascio di ioni  $^{12}\text{C}$  accelerati a  $700\text{MeV/nucleone}$  presso il GSI[29]. Lo spessore variabile dello scintillatore plastico, poi, permette di mantenere le alte prestazioni anche con fasci di natura ed energia differenti.

#### Beam Monitor (BM)

Il BM (Figura 2.4 a destra) è costituito da una *drift chamber*, cioè una camera di ionizzazione a deriva, con la specifica funzione di misurare la direzione e il punto di

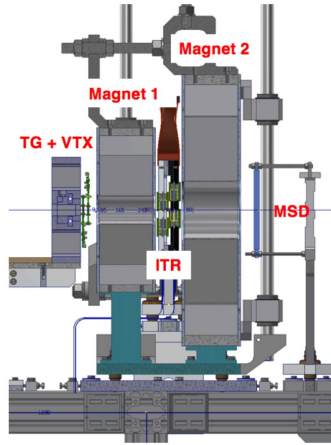


Figura 2.5: Design della set-up dedicato al tracciamento dei frammenti

collisione degli ioni del fascio con il target. La camera è riempita con una miscela 80/20% di argon e anidride carbonica (entrambi allo stato gassoso) a pressione di circa 0.9bar e contiene 12 strati di cavi mantenuti a una tensione positiva (anodi) posizionati tra due piani metallici tenuti al potenziale di massa (catodi), i quali realizzano celle  $16 \times 10 \text{mm}^2$  con il lato lungo ortogonale al fascio. Per poter poi eliminare eventuali ambiguità laterali nella ricostruzione del tracciato, due livelli consecutivi sono sfalsati e la dimensione totale dell'apparato è  $11 \times 11 \times 21 \text{cm}^3$ . Come qualsiasi camera a deriva, le informazioni sulla posizione delle particelle che la attraversano sono stimate sulla base del tempo impiegato dagli ioni positivi ed elettroni, prodotti durante il passaggio delle particelle del fascio nel gas, per raggiungere rispettivamente il catodo o l'anodo più vicino. Nell'esperimento FOOT si è verificato che, nel punto di lavoro (1850-2200V, variabile in base al fascio), l'efficienza del BM adoperato si assesta intorno al 90% per diversi tipi di fasci e, inoltre, garantisce una risoluzione spaziale di  $100 \mu\text{m}$  nella parte centrale delle celle e un'accuratezza di qualche *mrad*. Concludendo, il BM viene posizionato a circa 20-30cm dallo SC, tra quest'ultimo e il target.

### 2.3.2 Regione post-target: tracciamento

Per poter ricostruire la traccia dei frammenti sono necessarie informazioni come la quantità di moto e la lunghezza del loro percorso per poi essere in grado di associare ogni tracciamento con i dati ottenuti dai successivi rivelatori. Ciò è possibile grazie ad uno spettrometro magnetico, tre rivelatori al silicio definiti *Vertex Tracker* (VTX), *Inner Tracker* (INN) e *Micro Strip Detector* (MSD), coi quali si possono individuare i punti di passaggio delle traiettorie in posizioni note dell'apparato.



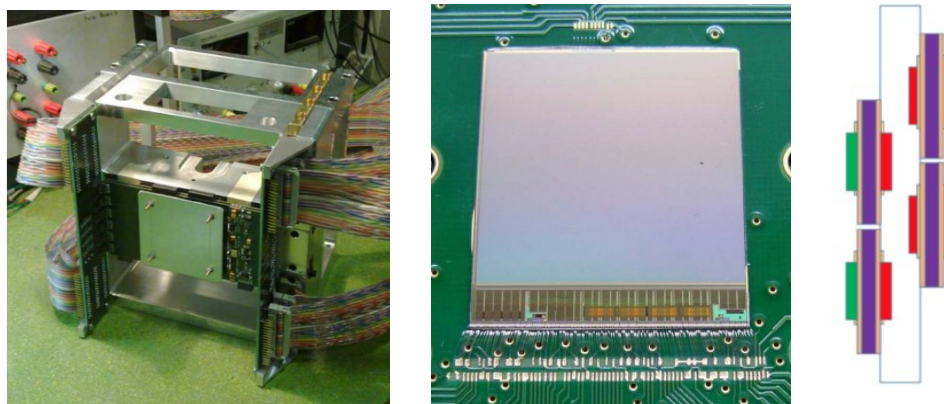


Figura 2.6: Da sinistra. Vertex Tracker adoperato nell'esperimento FOOT. Chip MIMOSA-28. Schematizzazione dell'Inner Tracker

### Vertex detectors (VTX)

Il *Vertex detector* (Figura 2.6 a sinistra), posto tra il target e lo spettrometro, è il dispositivo più vicino al vertice della collisione e permette, quindi, di ricostruire la posizione iniziale della traccia del frammento. Il detector è formato da 4 strati di sensori al silicio MIMOSA-28 (Figura 2.6 centrale) della famiglia CMOS MAPS (*Monolithic Pixel Sensors*). Ciascun sensore è suddiviso in una matrice di pixel  $928 \times 960$  (righe  $\times$  colonne) quadrangolare di area  $20.7 \mu\text{m}^2$  che porta all'area complessiva di  $20.22 \times 22.71 \text{mm}^2$  di ogni chip, spesso appena  $50 \mu\text{m}$  per minimizzare eventuali fenomeni di scattering e quindi l'intero sensore è spesso  $200 \mu\text{m}$ . Il detector garantisce l'acquisizione della traccia entro un angolo di  $40^\circ$  e con una risoluzione di  $5 \mu\text{m}$  [31], fornendo un ottimo compromesso tra i bassi costi e l'elevata precisione ed efficienza richiesti.

### Inner Tracker (INN)

L'*Inner Tracker* è costituito da due piani di pixel al silicio che trovano spazio tra i due magneti che costituiscono lo spettrometro, il quale produce in questa regione un campo magnetico non nullo di circa  $0.6 \text{T}$  [29] il quale, però, non influisce significativamente sul funzionamento del detector. L'INN permette, quindi, di tracciare i frammenti all'interno dello spettrometro in modo analogo al VTX e, similmente a quest'ultimo, ciascun piano è costituito da 2 moduli di 4 sensori MIMOSA-28  $2 \times 2 \text{ cm}^2$  (spessi  $50 \mu\text{m}$ ) incollati su entrambe le facce a una struttura di supporto in carburo di silicio (SiC) spessa  $2 \text{mm}$ . In questa struttura si ha, quindi, un'area sensibile pari a  $8 \times 8 \text{ cm}^2$  e la struttura garantisce parametri di accettazione, granularità e capacità di tracciamento adeguate per l'esperimento.

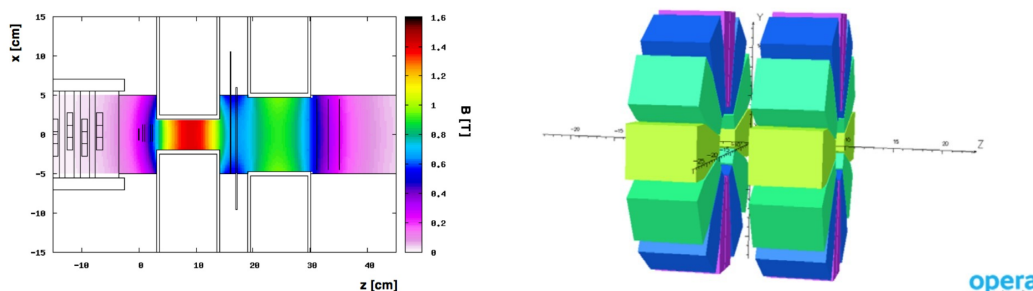


Figura 2.7: A sinistra, calcolo della mappa del campo magnetico prodotto dai magneti in configurazione Halbach (a destra)

### Micro Strip Detector (MSD)

Il tracciamento di un frammento si completa nella parte centrale con l'utilizzo del *Micro Strip Detector* posizionato dopo lo spettrometro. Tale dispositivo permette di misurare la quantità di moto dei frammenti e associare alle tracce ricostruite che attraversano i magneti dello spettrometro con le particelle che colpiscono i rivelatori che seguono (*ToF Wall e calorimetro*). Questo fornisce anche una misura ridondante del  $dE/dx$ , utile per l'identificazione dei frammenti. Il funzionamento del MSD si fonda sul fatto che, al passaggio di una particella carica nel dispositivo, si vengono a creare coppie elettrone-lacuna le quali vengono raccolte da alcuni elettrodi; il moto di deriva di queste coppie induce una corrente che genera un segnale successivamente amplificato. L'MSD è costituito da 3 piani perpendicolari alla direzione del fascio, ciascuno con un'area sensibile di  $9.6 \times 9.3 \text{ cm}^2$  (sufficiente per coprire un'apertura angolare di  $10^\circ$ ) e separati l'uno dall'altro da 2 cm, permettendo così di identificare gli ioni con cariche superiori a 2. Ogni sensore è costituito da due *Single Sided Silicon Detector* (SSSD) perpendicolari, per assicurare una misura della posizione  $x-y$  precisa, a costi contenuti; inoltre, ogni sensore è sostenuto da una *Printed Circuit Board* (PCB) ibrida che fornisce un supporto meccanico per garantire la perpendicolarità dei suoi strati di SSSD per ciascun piano  $x-y$  dell'MSD.

### Spettrometro magnetico

Uno spettrometro magnetico è uno strumento costituito da magneti generanti un campo magnetico che curva la traiettoria dei frammenti carichi, permettendo una misurazione più precisa della loro carica. I limiti di costo e portabilità hanno influenzato la scelta dei generatori del campo la quale è ricaduta su due magneti permanenti in aria; porli nel vuoto, infatti, produrrebbe sì un miglioramento della risoluzione della quantità di moto, a discapito, però, della portabilità. Per poter garantire le proprietà magnetiche

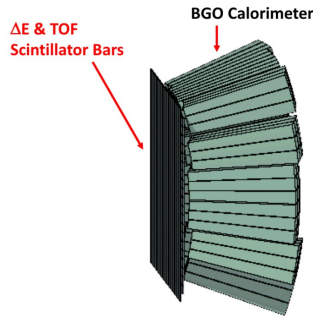


Figura 2.8: Downstream region con *ToF Wall* e calorimetro

anche in presenza di radiazioni intense, come nel caso dell'esperimento, il materiale scelto per la loro costruzione è il Samario-Cobalto (SmCo) che possiede le caratteristiche necessarie. I due magneti, a forma di cilindro forato, sono collocati tra il target e l'MSD in configurazione Halback (in Figura 2.7 a destra), che permette di posizionare tra di essi un'ulteriore stazione di tracciamento (l'INN). In questo modo, si ottiene approssimativamente un campo magnetico dipolare all'interno del foro dei cilindri magnetici, il quale aumenta all'aumentare del raggio esterno, mentre diminuisce con il raggio interno. Per tale ragione, al fine di avere una adeguata risoluzione di quantità di moto e, allo stesso tempo, coprire angoli di almeno  $10^\circ$ , si è deciso di impiegare magneti di dimensioni differenti: il primo (nel verso del fascio) di 5cm di raggio interno che produce un campo di 1.7T lungo  $y$  (direzione verticale), il secondo di raggio 10.6cm, generante un campo di 0.9T lungo  $y$ . Lungo  $z$  (la direzione del fascio) le intensità dei campi assumono una forma gaussiana piccata al centro di ciascun cilindro (Figura 2.7 a sinistra). Ricavando una mappa accurata dell'intensità dei campi, è possibile, poi, ottenere un'accuratezza intrinseca di circa  $10\mu\text{m}$ . Il tutto è sostenuto da una struttura meccanica robusta (Figura 2.5) in grado di sostenere le forze generate dai campi, fornire adeguata precisione e stabilità nella realizzazione del set-up, ma anche poter rimuovere i magneti in caso di prese dati particolari che non necessitano di tale strumentazione.

## 2.4 Le ultime misurazioni: *downstream region*

Il set-up elettronico dell'esperimento FOOT è completato da rivelatori posizionati a circa 2m dal target che permettono di misurare la perdita di energia e fermare il calcolo del ToF dei frammenti grazie a scintillatori plastici (*ToF Wall*), nonché misurare l'energia cinetica degli stessi mediante un calorimetro.

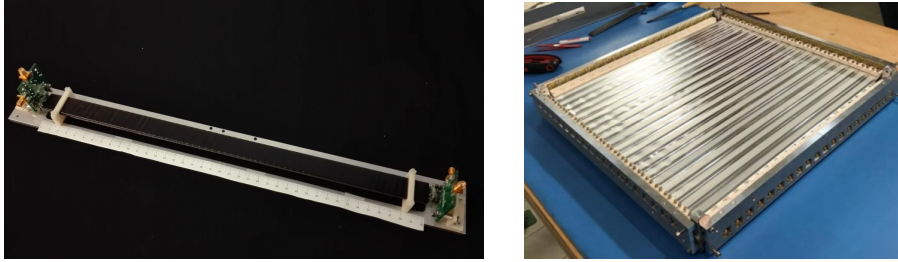


Figura 2.9: A sinistra, barra scintillatrice di EJ-200. A destra, *ToF Wall* montato con le 40 barre scintillatrici

### ToF Wall

[32] [33] Il *ToF wall* è un detector costituito da 2 piani (*layer*) ortogonali realizzati ciascuno affiancando 20 barre di scintillatori plastici EJ-200 di area  $2 \times 44 \text{ cm}^2$  e spesse 3mm; in tal modo è possibile ricostruire la posizione sul piano ( $x - y$ ) perpendicolare al fascio dei frammenti che giungono all'interno dell'area  $40 \times 40 \text{ cm}^2$ , nonché la loro energia depositata  $\Delta E$ . Il funzionamento degli scintillatori si fonda sulle proprietà di luminescenza dei materiali che li compongono, cioè quel fenomeno per cui questi materiali, se colpiti da radiazioni di una certa natura, possono assorbire e riemettere energia nella regione dello spettro del visibile. Affinchè un materiale scintillante sia adatto per la produzione di scintillatori deve essere tale da avere un'elevata efficienza nella conversione dell'energia persa dalla radiazione che lo attraversa in fotoni, una costante di decadimento trascurabile, trasparenza alla radiazione luminosa emessa a seguito della luminescenza ed, infine, la capacità di emettere fotoni in maniera compatibile con i dispositivi di amplificazione presenti. Infatti, poichè la radiazione luminosa emessa nel processo è tipicamente poco intensa, occorre introdurre nel detector anche appositi fotomoltiplicatori che siano anche in grado di convertire il segnale luminoso in segnale elettrico. Ciascuna barra scintillatrice adoperata nell'esperimento FOOT, perciò, è accoppiata a 4 fotomoltiplicatori SiPM (MPPC S13360-3025) con un'area attiva di  $3 \times 2 \text{ mm}^2$  e un passo di  $25 \mu\text{m}$ . In generale, gli scintillatori possono essere costruiti con cristalli puri o miscele di uno o più sostanze che formano sia soluzioni liquide sia solide e, nel momento in cui il solvente è un materiale plastico solido, vengono detti "plastici". Quest'ultima tipologia di scintillatori è molto efficienti nel convertire il segnale, possiede un tempo di decadimento di 2-3ns e, inoltre, ha un alto segnale luminoso in uscita. L'EJ-200 è uno scintillatore plastico a base di poliviniltoluene (PVT) che combina le rilevanti proprietà di possedere una lunga lunghezza d'onda di attenuazione ottica e una tempistica rapida nella conversione fotoni-segnale (di circa 2ns), fondamentale per i sistemi di misura del tempo di volo. Infatti, quando il frammento colpisce le barre scintillatrici, il cronometro avviato dallo SC viene fermato e ad ogni *hit* sul *ToF Wall* viene associato un tempo di volo oltre al valore  $\Delta E$ , informazioni fondamentali, come si vedrà nel capitolo 2.4, per poter identificare correttamente

le cariche dei frammenti. Infine, la grandezza delle celle del reticolo realizzato con le 40 barre e lo spessore di queste permettono di mantenere al di sotto dell'1% gli eventi di frammentazione secondaria che si possono verificare all'interno del rivelatore stesso. Inoltre, lo spessore delle barre garantisce una risoluzione del ToF al di sotto dei 100ps e una risoluzione di energia di circa  $\sigma(\Delta E)/\Delta E \simeq 5\%$  per i frammenti pesanti [29] sufficienti per l'esperimento, anche se spessori maggiori garantirebbero maggiore risoluzione a discapito, però, di un aumento di frammentazioni secondarie che comprometterebbero eccessivamente i dati acquisiti sulla frammentazione del fascio.

### **Calorimetro**

Il calorimetro utilizzato è un rivelatore costituito da densi cristalli di  $Bi_4Ge_3O_{12}$  (BGO,  $\rho = 7.13g/cm^3$ ) in grado di fornire un buon compromesso tra performance, limiti meccanici e costi all'esperimento che, poiché fa uso di fasci di intensità relativamente ridotte, non necessita di velocità di risposta elevate che i BGO non possono garantire. In generale, un calorimetro è un rivelatore in grado di assorbire la maggior parte (o tutta) l'energia della particella che lo attraversa, rilasciando un segnale elettrico a esso proporzionale. In FOOT è stato adoperato un calorimetro adronico, cioè in grado di rivelare gli sciami di particelle generati dagli adroni che li attraversano e la cui lunghezza aumenta con l'energia della particella incidente. Date le basse energie adoperate, sono sufficienti per l'esperimento lunghezze dei cristalli dell'ordine di qualche decina di centimetro. Ogni cristallo è a forma di piramide troncata di altezza 24cm e con basi di  $2 \times 2 cm^2$  e  $3 \times 3 cm^2$ . Nel set-up di FOOT sono presenti 320 cristalli divisi in  $3 \times 3$  moduli in un guscio sferico di raggio 20cm e tali che la base più piccola corrisponda a una cella del *ToF Wall* che lo precede lungo la direzione del fascio.

## Capitolo 3

# Identificazione della carica dei frammenti

Volendo misurare la sezione d'urto nell'esperimento in FOOT, risulta necessario realizzare adeguati sistemi di ricostruzione univoca della carica, della massa e di eventuali altri parametri identificativi delle particelle che vengono rivelate. Tali programmi sono detti di *Particle IDentification* (PID) e l'apparato strumentale illustrato nel capitolo 2.1 è stato appositamente ideato per poter implementare opportune tecniche di PID. Infatti, la quantità di moto  $p$  della particella può essere misurata grazie allo spettrometro magnetico, mentre l'energia cinetica può essere ricostruita attraverso le acquisizioni del calorimetro; unendo queste informazioni assieme a quelle ottenute dal *ToF Wall* sarà quindi possibile ricostruire la massa tenendo conto delle relazioni relativistiche:

$$\begin{aligned} p &= m\beta\gamma \\ E_k &= mc^2(\gamma - 1) \\ E_k &= \sqrt{p^2c^2 + m^2c^4} - mc^2 \end{aligned} \tag{3.1}$$

In questa ricostruzione appare fondamentale anche la ricostruzione della carica delle particelle che giungono sul *ToF Wall*, in modo da incrociare le ricostruzioni della traccia con le misure su questo rivelatore. Per far ciò si può ricorrere all'equazione 1.11, conoscendo la perdita di energia  $\Delta E$  e il *ToF* ottenute attraverso il *micro strip detector* (si veda sezione 2.3.2) e le barre scintillatrici (descritte nella sezione 2.4). Su queste ultime, in particolare, si concentra l'analisi dati esposta in questo capitolo operata mediante la realizzazione di codici in C++ e l'utilizzo del framework ROOT.

### 3.1 I dati: simulazione Monte Carlo

I programmi di analisi realizzati sono stati costruiti e applicati sui dati simulati dal codice FLUKA, un software di simulazione MC adoperato per esperimenti in ambito

nucleare e subnucleare, in vari campi di ricerca e in grado di fornire risultati coerenti con quanto successivamente ricavato negli esperimenti reali. Le simulazioni MC rappresentano uno strumento potente in mano alla comunità scientifica che può contare su di esse nella progettazione nonché per predire eventuali risultati degli esperimenti. In ambito adroterapico, in particolare, i codici MC permettono di ottenere descrizioni dettagliate della radiazione trasportata e della sua interazione con la materia [34]. Inserendo una descrizione accurata del set-up sperimentale, caratteristiche dei materiali e del fascio impiegato, FLUKA fornisce un file ROOT contenente vari *Tree Branches* in cui sono stati raggruppati i dati ottenuti dalla simulazione. L'intero *Tree* adottato in seguito può essere suddiviso come segue:

- in alcuni *branches* sono contenuti dati “veri” corrispondenti alla simulazione MC realizzata;
- nei restanti *branches* sono, invece, contenute le possibili risposte prodotte dai rivelatori, cioè le informazioni *data-like*;
- sono poi presenti appositi *branches* contenenti i parametri fisici relativi alle particelle “vere”, informazioni necessarie per poter elaborare programmi di analisi dati partendo dalle simulazioni MC.

La simulazione utilizzata è stata realizzata ipotizzando un fascio incidente di  $10^6$  ioni di  $^{16}\text{O}$  a 200MeV/nucleone che collide con bersaglio di  $\text{C}_2\text{H}_4$ : ogni nucleone del fascio costituisce un “evento” della simulazione, di modo che ogni frammentazione possa essere studiata singolarmente. La risoluzione degli apparati è stata simulata mediante uno smearing gaussiano basato sulle risoluzioni reali dei rivelatori. In particolare l'analisi seguente si concentrerà sui *TW Hit*, (ossia gli eventi registrati da ciascuna barra scintillatrice di materiale EJ-232) con i relativi valori di:

- layer colpito;
- ToF;
- energia rilasciata sulla barra;
- particella MC che ha “generato” l'*hit*.

Questi, poi, permetteranno di ricostruire anche la posizione degli *hit*, cioè i punti sul *ToF Wall* dove i frammenti rilasciano energia. Infine, nella sezione 3.2.2, verranno illustrate ulteriori analisi dei dati eseguite anche sui *TW Points*, cioè i dati “veri” relativi alle particelle che colpiscono il *ToF Wall* e che quindi possono generare l'*hit* nel rivelatore. In questo caso, le informazioni a riguardo sono divise per ciascun *TW Point* in base al primo e al secondo layer e contengono:

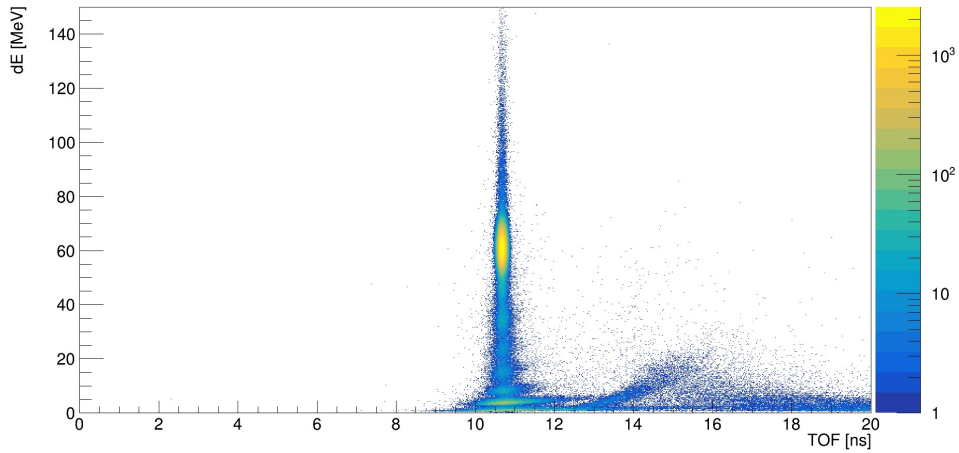


Figura 3.1: Eventi “reali” rivelati dal primo layer di barre scintillatrici. Sulle ascisse si ha il  $ToF$  espresso in ns, sulle ordinate l’energia rilasciata in MeV. I colori rappresentano il numero di eventi corrispondenti alla coppia  $(ToF, \Delta E)$  in base alla scala (logaritmica) a lato

- posizione spaziale nell’intero set-up del  $TW Point$ , quindi le coordinate  $x, y, z$  nel sistema di riferimento del target;
- $ToF$ ;
- energia rilasciabile sul  $ToF Wall$ ;
- particella MC che ha “generato” il  $TW Point$ ;
- ulteriori dati di cui però non si è fatto uso nell’analisi.

## 3.2 Analisi: identificazione della carica del frammento

Sulla base di quanto esposto, tenendo conto della formula di Bethe-Bloch (Equazione 1.11), l’energia rilasciata nello scintillatore dipende dalla carica  $z$  e dal valore di  $\beta$ :

$$\beta = \frac{L}{c \cdot ToF} \quad (3.2)$$

dove  $L$  è la lunghezza della traccia percorsa dal frammento e  $ToF$  è il tempo impiegato per percorrerla. Mettendo in relazione  $ToF$  e l’energia rilasciata sulle barre scintillatrici  $\Delta E$  (si tiene conto solo del primo layer,  $\Delta E_0$ ) si ottiene il grafico in Figura 3.1.



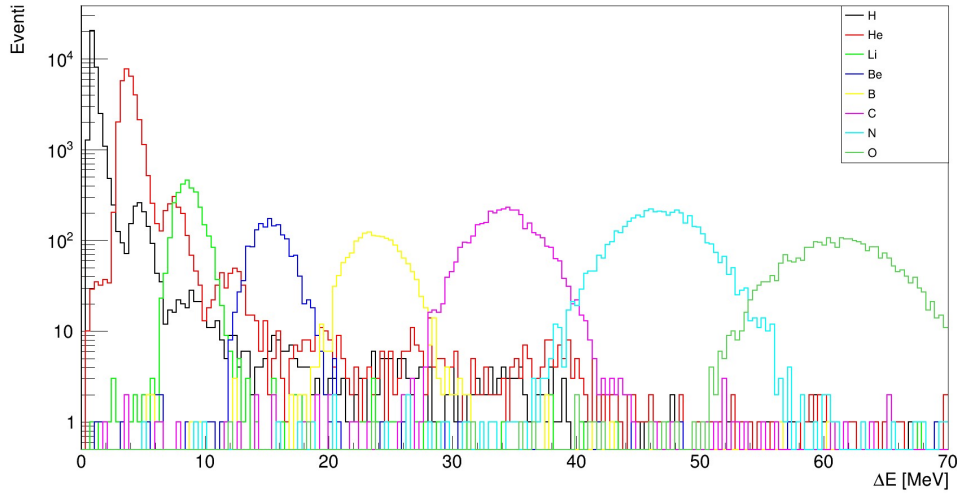


Figura 3.2: Grafico delle distribuzioni di energia depositata nelle barre scintillatrici (ascisse in scala logaritmica) del primo layer. Ogni colore corrisponde ad una diversa particella come definito nella legenda

Come si può notare, la maggior parte degli eventi si collocano in un intervallo di ToF compreso tra 9.5 e 11.9 ns, con picchi di eventi (colori più chiari in questo intervallo in Figura 3.1) a diversi valori di energia: tramite il codice identificativo delle particelle MC che hanno generato quell'evento nella simulazione, si può verificare che ogni picco è pressochè generato da particelle di una specifica carica (come previsto dalla equazione 1.11). Ciò porta a supporre che il  $\Delta E$  rilasciato sulla barra scintillatrice sia la grandezza fondamentale per l'identificazione della carica. Difatti, andando ad osservare gli andamenti di  $\Delta E$  (Figura 3.2) si notano picchi ben distinti attraverso cui potenzialmente operare la ricostruzione.

### 3.2.1 Parametri di valutazione dell'analisi

Prima di proseguire, si accenna brevemente ad alcuni parametri utili per poter valutare l'efficacia delle analisi effettuate.

#### Efficienza e purezza

L'efficienza  $\epsilon$  e la purezza  $p$  dei dati ricostruiti rappresentano due parametri fondamentali nella valutazione della funzionalità ed efficacia di un'analisi. Sulla base del valore dell'efficienza si basa anche la scelta del numero di eventi da analizzare, cioè, nel caso dell'esperimento FOOT, il numero di ioni da far collidere sul target: minore è l'efficienza, maggiore sarà l'ammontare dei dati acquisiti necessari per ottenere un'analisi soddisfacente. Realizzare una ricostruzione con  $\epsilon = 100\%$  e  $p = 100\%$  è pressochè impossibile.

Occorre, perciò, definire compromessi che tengano conto dei limiti tecnici, fisici e del tempo necessario per eseguire una presa dati sufficiente. I valori di  $\epsilon$  e  $p$  possono essere stimati attraverso le simulazioni MC come segue:

$$\epsilon = \frac{N_{scelte}}{N_{vere}} \quad p = \frac{N_{giuste}}{N_{identificate}} \quad (3.3)$$

dove  $N_{scelte}$  sono le particelle che hanno superato gli eventuali *cut*, cioè che soddisfano le condizioni utili per ottenere risultati “corretti” e rappresentano solo una parte di tutte le particelle  $N_{vere}$  che effettivamente generano i dati raccolti;  $N_{giuste}$ , invece, sono quelle particelle che sono state correttamente identificate tra tutte le particelle analizzate ( $N_{identificate}$ ) le quali, cioè, hanno superato il *cut*. Supponendo che sia  $\epsilon$  che  $p$  seguano una distribuzione di tipo binomiale, si ha che la deviazione standard associata è [35]

$$\sigma = \sqrt{\frac{\epsilon(1-\epsilon)}{N_{vere}}} \quad (3.4)$$

### Fattore di scala $\gamma$

Per poter avere una visione grafica dell’efficacia dell’analisi nell’identificazione della carica con i dati simulati, uno strumento utile è rappresentato dalla matrice di migrazione, un istogramma bidimensionale dove si inseriscono le particelle identificate nella riga e nella colonna corrispondente rispettivamente alla carica “vera” (ottenuta dalla simulazione) e quella ricostruita. Come si può vedere ad esempio in Figura 3.3, sull’asse delle ascisse verranno posizionate le cariche ricostruite, mentre sull’asse delle ordinate le cariche “vere”: in questo modo, se una carica è stata identificata correttamente si viene a collocare nelle celle della diagonale della matrice, mentre se la ricostruzione è fallita il punto “migrerà” lungo la colonna o la riga. Per calcolare la purezza di ogni carica sarà quindi necessario solo il rapporto tra il contenuto della cella relativa sulla diagonale con la somma dei contenuti di tutte le celle delle colonne (cioè tutte le cariche che sono state identificate con un certo valore che non possiedono necessariamente). É chiaro, però che questo parametro non permette di avere una visione completa dell’efficacia dell’analisi per una data carica, poichè non considera le particelle che sono effettivamente di quel valore, ma che non sono state identificate come tali (poste, quindi, nelle celle sulla riga corrispondente alla carica). Si può tuttavia verificare come la migrazione della carica e, indirettamente l’efficacia dell’analisi, possa essere valutata stimando il fattore di scala  $\gamma$  per ogni carica  $Z$ , definito come [36]:

$$\gamma(Z) = \frac{N(Z)_{rico} - N(Z)_{rico}^{err} + N(Z)_{gen}^{err}}{N(Z)_{rico}} \quad (3.5)$$

dove  $N(Z)_{rico}$  è il numero di tutte le particelle identificate con la carica  $Z$ ,  $N(Z)_{rico}^{err}$  è il numero di particelle con carica diversa da  $Z$ , ma identificate con questa carica ed infine

$N(Z)_{gen}^{err}$  è il numero di particelle di carica  $Z$  erroneamente identificate con cariche di altri valori.  $\gamma$ , quindi, può assumere valori più o meno grandi rispetto ad 1 e la sua vicinanza all'unità può essere interpretata come un buon parametro che quantifichi l'affidabilità del sistema di identificazione realizzato.

### 3.2.2 Analisi sugli *hit data-like*

Tenendo conto di quanto detto nelle sezioni precedenti, il primo passo svolto è stato la suddivisione dei *TW Hit* in due gruppi (più precisamente in due *vector* in C++) in base al layer, per poi inserire in istogrammi - specifici per ogni carica e per ogni layer - i valori  $\Delta E$  (si vedano Figure 3.4 e 3.5). Una volta identificati gli intervalli dove si concentrano maggiormente le energie rilasciate da ciascuna carica sulle barre scintillatrici, è stato eseguito su di essi un fit gaussiano, i cui risultati sono esposti in Tabella 3.1.

Ione	Intervallo (MeV)	Distribuzione gaussiana (MeV)	
		Layer 0	Layer 1
H	[0,2]	0.98(20)	0.98(54)
He	[2,6]	3.88(53)	3.88(60)
Li	[5,13]	8.71(93)	8.67(96)
Be	[9,22]	15.4(14)	15.3(15)
B	[15,35]	24.0(20)	23.7(20)
C	[25,50]	34.8(27)	34.3(25)
N	[30,65]	47.5(36)	46.6(33)
O	[40,80]	61.1(39)	60.8(39)

Tabella 3.1: Intervalli di Energia in cui sono stati applicati i fit per ogni carica e risultati del fit gaussiano per ogni ione

Individuando, quindi, i valori medi e le relative larghezze dei picchi (le deviazioni standard delle gaussiane  $\sigma_i$ ) si è proceduto ad analizzare ogni *TW Hit* prodotto da quelle particelle che, secondo la simulazione MC, provenivano da una regione prossima al target spesso 5mm e posizionato all'origine del sistema di riferimento a 189.5cm dal *ToF Wall*. Questa operazione è stata eseguita attraverso cicli sui due *vector* contenenti i *TW Hit* per ciascun layer, verificando in quale intervallo il  $\Delta E$  viene a ricadere, considerando come ampiezza dell'intervallo sia  $1\sigma_i$  che  $2\sigma_i$ . Infatti, a seconda dell'ampiezza dell'intervallo, come è facile aspettarsi, i valori di purezza ed efficienza subiscono alcune variazioni. Si ritiene, però, che la scelta di  $2\sigma_i$  fornisca compromessi migliori tra efficienza e purezza, in quanto per  $1\sigma_i$  le efficienze calano per ogni carica di diversi punti percentuali, senza un corrispondente aumento percentuale delle purezze. Si mostrano i risultati ottenuti nella Tabella 3.2 e Figura 3.3.

Ione	Layer 0		Layer 1	
	Efficienza (%)	Purezza (%)	Efficienza (%)	Purezza (%)
H	85.71(18)	99.76(18)	96.95(88)	99.57(88)
He	91.48(15)	96.69(15)	94.00(13)	96.17(13)
Li	93.41(45)	64.20(45)	94.81(40)	63.17(40)
Be	94.25(57)	83.43(57)	96.14(47)	80.56(47)
B	96.26(45)	88.37(45)	95.30(50)	87.90(50)
C	97.57(25)	91.95(25)	96.47(29)	93.19(29)
N	97.69(21)	96.08(21)	98.38(18)	95.63(18)
O	94.20(43)	95.73(43)	96.42(34)	93.08(34)

Tabella 3.2: Valori di efficienza e purezza per l'identificazione sui *TW Hits* dei due layer separatamente

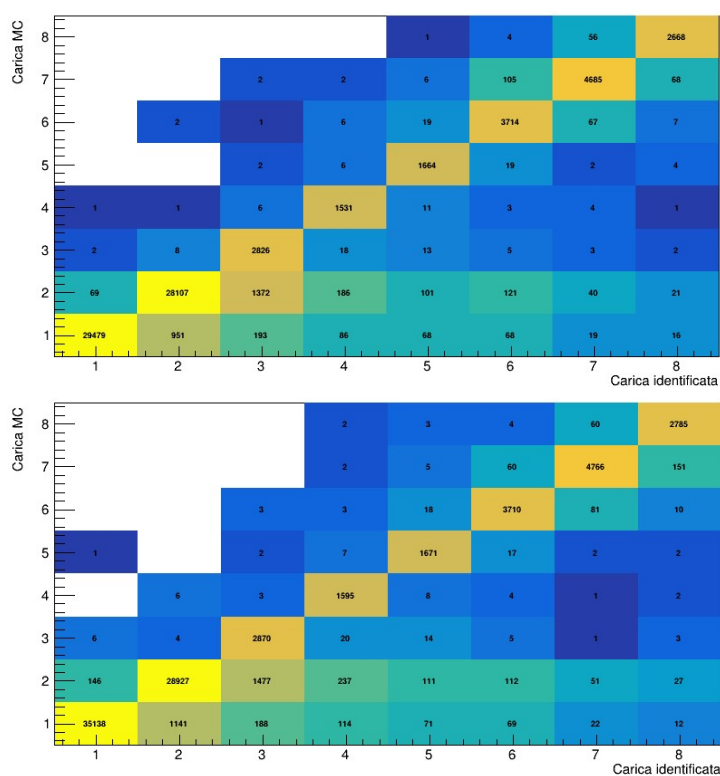


Figura 3.3: Matrici di migrazione: identificazione sui *TW Hits* del primo (in alto) e del secondo (in basso) layer

### Capitolo 3. Identificazione della carica dei frammenti

---

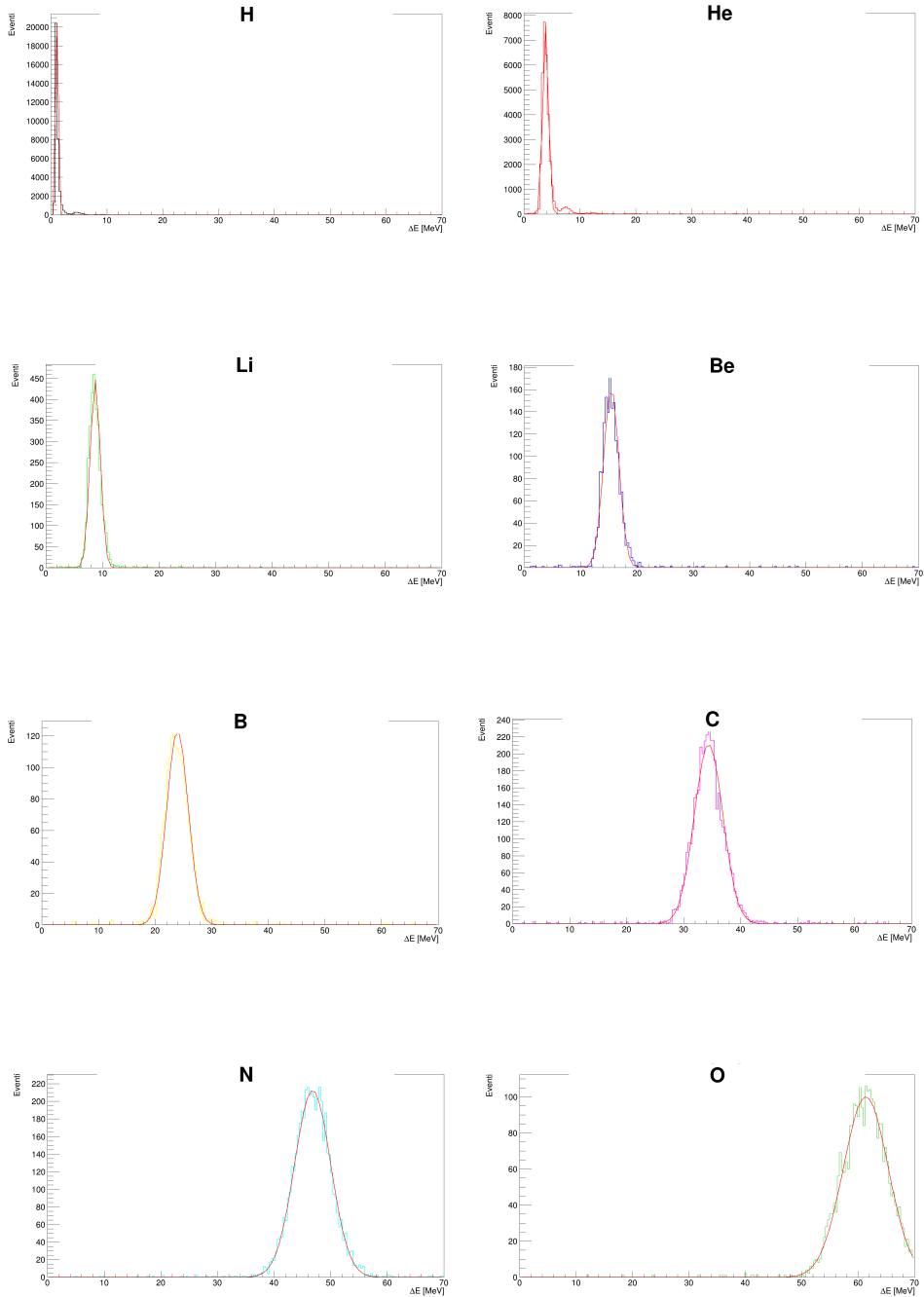


Figura 3.4: Distribuzione dell'energia depositata sulle barre scintillatrici del primo layer (Layer 0) per ogni carica

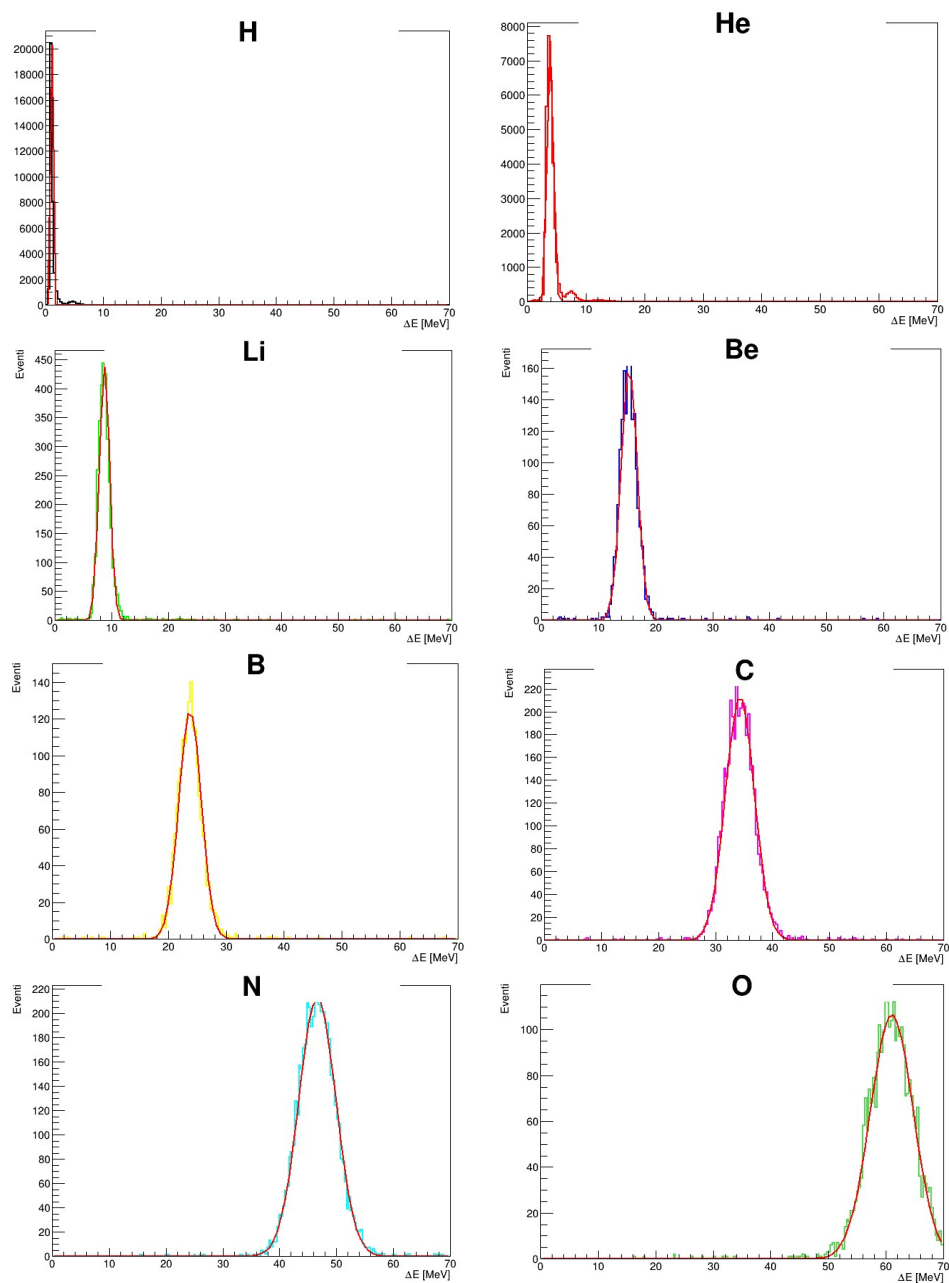


Figura 3.5: Distribuzione dell'energia depositata sulle barre scintillatrici del secondo layer (Layer 1) per ogni carica

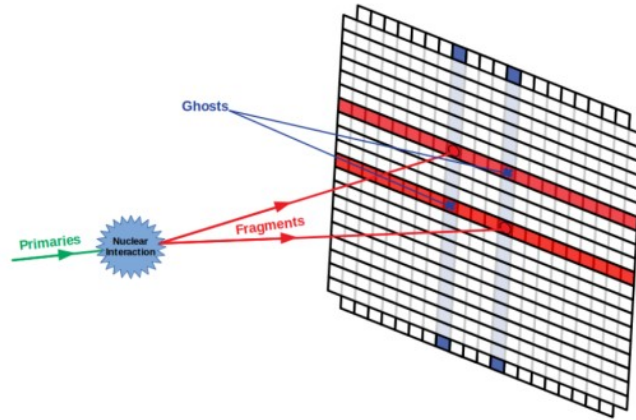


Figura 3.6: Schematizzazione dei *ghost hits*

### Identificazione a seguito della localizzazione dell'*hit*

Osservando le matrici di migrazione in Figura 3.3, è evidente come sia necessaria una maggiore selezione sui dati analizzati in modo da ridurre le ricostruzioni di carica errate. Per tale ragione, si è deciso di proseguire l'analisi andando ad incrociare le identificazioni del primo layer con quelle del secondo. Perciò, dapprima si è tentato di ricostruire le coordinate  $(x,y)$  sul piano del *ToF Wall* degli *hit* operando come segue: in ogni evento, a ciascuno degli  $n$  *TW Hit* sul primo layer viene associato uno degli  $m$  *TW Hit* sul secondo layer, calcolando poi le coordinate  $(x,y)$  degli  $m \times n$  *hit* così ottenuti, conoscendo per ciascuno le barre attivate ( $N_{barra\ sul\ layer\ 0/1}$ ):

$$x = 18cm - 2cm \times N_{barra\ sul\ layer\ 0} \quad (3.6)$$

$$y = 18cm - 2cm \times N_{barra\ sul\ layer\ 1}$$

dove 18cm è la posizione del centro della prima barra di ciascun layer rispetto al centro del sistema di riferimento del target, mentre 2cm è la larghezza della barra stessa. I punti sul *ToF Wall* così ricostruiti (Figura 3.7) presentano, però, una problematica legata alla struttura del rivelatore: quando all'interno dello stesso evento due particelle colpiscono il *ToF Wall*, queste vengono rivelate su righe e colonne generalmente diverse come mostrato in Figura 3.6. Di conseguenza, tra gli  $n \times m$  *hit* ricostruiti sono presenti anche punti che non rappresentano un *hit* realmente esistente, i quali quindi vengono detti *ghost hits* (si osservino gli istogrammi in Figura 3.8). Nella simulazione analizzata, il metodo adottato porta all'individuazione di 233 036 *hit*, di cui oltre il 65% inesistenti (in totale si ottengono 153 694 *ghost hits*). Di seguito vengono riportati due differenti metodi per poter tentare di eliminare i *ghost*, mostrando gli eventuali vantaggi, svantaggi e conferme dei risultati.

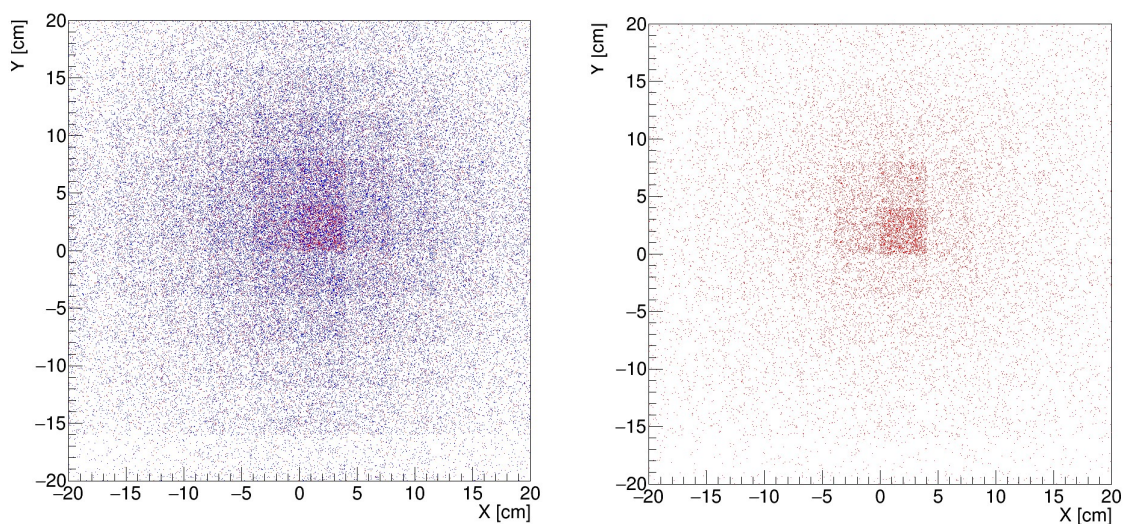


Figura 3.7: Ricostruzione degli *hit*: a sinistra sono rappresentati tutti gli *hit* ricostruiti; nel grafico a destra sono stati eliminati tutti i *ghost hit* (in blu nella prima immagine). L'addensamento nei punti non è centrato in (0,0) poiché nella simulazione il *ToF Wall* è localizzato 1 cm sotto e 1 cm a sinistra rispetto il centro del fascio

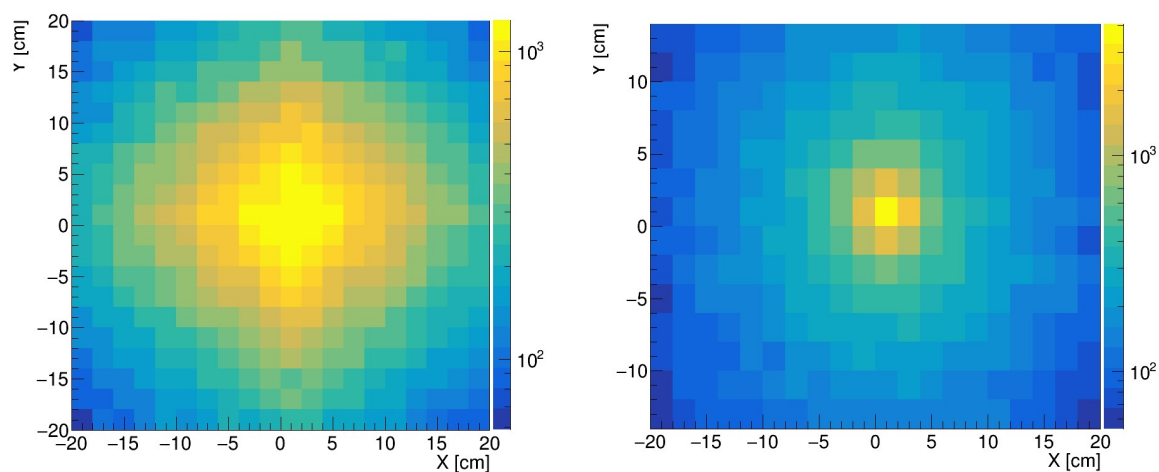


Figura 3.8: Ricostruzione degli *hit*: negli istogrammi sopra si possono osservare gli addensamenti in ogni cella del *ToF Wall* degli *hit* veri (a destra) e dei *ghost* (a sinistra) in base al colore di ogni cella (a destra di ogni grafico è presente la scala cromatica)



### Eliminazione dei Ghost mediante confronto $\Delta E$

Quando le due particelle che causano i *ghost* attraversano il *ToF Wall* è ragionevole ipotizzare che siano generalmente ioni differenti tenendo conto che ogni evento è generato da un solo ione  $^{16}\text{O}$  del fascio: conseguentemente, secondo l'equazione 1.11, i frammenti rilasciano energia differente nel rivelatore. Osservando la Figura 3.6, notiamo che nel punto  $(x, y)$  la particella, se effettivamente passata, cede un  $\Delta E$  molto simile alle barre corrispondenti, mentre nei *ghost hits*, i valori saranno differenti sui due layer e, perciò, possono essere identificati e scartati. L'analisi esposta all'inizio della sezione 3.2.2, fornisce già i presupposti per tale identificazione, poiché la ricostruzione sui layer si basa proprio sui  $\Delta E$  di ciascun *TW Hit*: è sufficiente quindi richiedere che in un dato *hit* ricostruito, le cariche identificate abbiano lo stesso valore. Confrontando i valori di purezza ottenuti analizzando ciascun layer (Tabella 3.2) con quelli ricavati nella via esposta (Tabella 3.3), si può notare fin da subito un miglioramento, soprattutto per quanto riguarda i frammenti più pesanti. Si tenga comunque conto che il paragone è solo parziale in quanto nell'ultimo caso sono stati considerati tutti i *TW Hit*, mentre nel primo caso solo quelli relativi a un solo layer.

Ione	Efficienza (%)	Purezza (%)
H	96.166(71)	99.874(71)
He	99.438(29)	95.397(29)
Li	73.57(56)	78.75(56)
Be	81.93(67)	95.18(67)
B	85.01(60)	95.46(60)
C	87.56(37)	97.34(37)
N	87.52(33)	99.81(33)
O	85.88(46)	99.96(46)

Tabella 3.3: Valori di efficienza e purezza per l'identificazione della carica degli *hits*, scelti tra quelli che riportano la stessa carica ricostruita su entrambi i layer.

Ciò nonostante, il confronto appare efficace come confermato anche da un'ulteriore analisi. Infatti, scegliendo tra gli *hit* ricostruiti solo quelli con una differenza di  $\Delta E$  tra layer 1 e 2 inferiore a una frazione  $j$  di  $\Delta E_0$ , si ottengono valori di purezza compatibili o, al più, simili a quelli mostrati in Tabella 3.3. Tali osservazioni sono state eseguite sia per  $j=0.1$  sia per  $j=0.05$ . In particolare studiando i *TW Hit* sul primo layer si ricavando purezze superiori al 94% in entrambi i casi, fatta eccezione per ioni Litio, che riportano una purezza dell' $(81.60 \pm 0.76)\%$  per  $j=0.1$  e  $(81.52 \pm 0.86)\%$  per  $j=0.05$ . Differenti, invece, sono i valori di efficienza, in quanto con  $j=0.05$  molti più *hit* non superano il *cut*; in ogni caso, si ritiene che aumentando gli eventi aumentino anche le differenze di purezza nei due casi, ma lasciando comunque più vantaggiosa la scelta  $j=0.1$ , per i valori di efficienza maggiori ottenuti rispetto alla scelta più restrittiva.

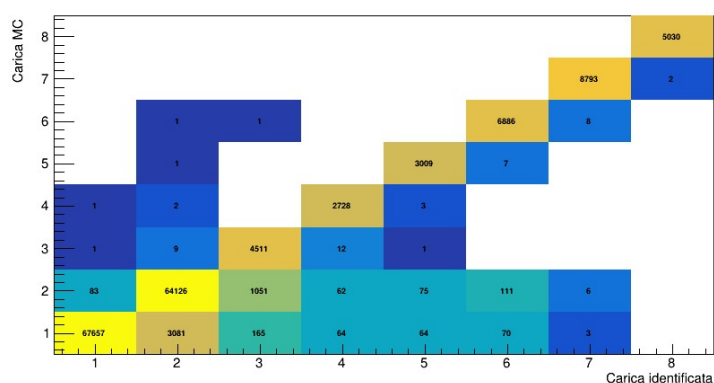


Figura 3.9: Matrice di migrazione: *hit* ricostruiti con la stessa carica su entrambi i layer

Ione	$\Delta(\Delta E) < 0.1 \cdot \Delta E_0$		$\Delta(\Delta E) < 0.05 \cdot \Delta E_0$	
	Efficienza (%)	Purezza (%)	Efficienza (%)	Purezza (%)
H	81.40(20)	99.75(20)	80.32(21)	99.74(21)
He	78.97(22)	97.49(22)	73.93(24)	97.66(24)
Li	76.53(76)	81.60(76)	65.68(86)	81.52(86)
Be	77.1(10)	94.8(10)	64.4(12)	95.2(12)
B	78.22(98)	94.21(98)	64.5(11)	94.5(11)
C	82.36(61)	94.73(61)	66.79(75)	94.20(75)
N	83.46(53)	98.24(53)	67.71(66)	98.10(66)
O	82.61(71)	99.61(71)	66.17(88)	99.84(88)

Tabella 3.4: Valori di efficienza e purezza per l'identificazione della carica degli *TW Hits* sul layer 0, imponendo limiti sulla differenza tra i  $\Delta E$  dei due layer

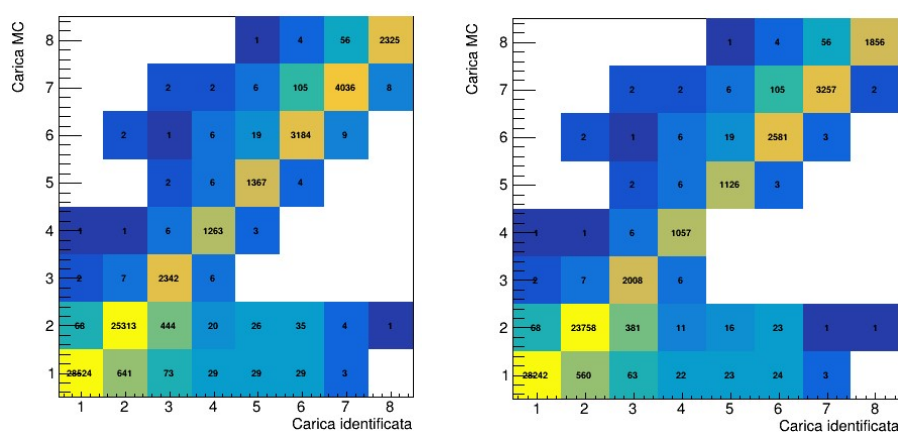


Figura 3.10: Matrice di migrazione: a sinistra  $\Delta(\Delta E) < 0.1 \cdot \Delta E_0$ , a destra  $\Delta(\Delta E) < 0.05 \cdot \Delta E_0$

### Eliminazione dei Ghost mediante proiezione delle tracce

Poichè parte dell'identificazione della carica avviene anche grazie a misurazioni ottenute mediante *track detectors*, può essere utile tentare di associare ad ogni *hit* ricostruito, la traccia che lo ha generato, permettendo anche di ridurre il numero di eventuali *ghost*. Avendo a disposizione una simulazione MC, si suppone di possedere tracce “già ricostruite” per mezzo di opportune analisi dei dati e, da ciascuna di esse, si può, quindi, ricavare la posizione  $(x, y)$  della loro proiezione sul *ToF Wall*. In questo modo è possibile tentare l'associazione di ogni traccia con un *hit* ricostruito. A questo punto si può individuare quale *hit* si trova più vicino alla proiezione, scegliendo tra coloro che sono a una distanza inferiore a un valore fissato  $l$  su ciascuna coordinata. Poichè la dimensione delle barre limita ad almeno 2cm la precisione delle coordinate degli *hit*,  $l$  deve essere superiore o uguale a tale limite. L'analisi è stata svolta scegliendo  $l = 2$  e la soglia più conservativa  $l = 4$ . Nella simulazione, le due scelte portano ad escludere rispettivamente 135 639 e 135 129 *hit*, cioè circa l'88% dei *ghost hit*. Il numero viene ulteriormente ridotto accettando solo gli *hit* che ottengono la medesima identificazione delle cariche che colpiscono i due layer come effettuato nel paragrafo precedente. Dalla simulazione effettuata emerge che le due scelte su  $l$  portano a risultati compatibili tra loro in termini di efficienza, purezza e  $\gamma$ . Questo è dovuto anche al numero di eventi relativamente ridotto della simulazione. Infatti, aumentandone la quantità possono essere generati molti più *hit* e quindi, nell'intorno di ciascuno di essi, aumenta la densità delle proiezioni sul piano del *ToF Wall*; ciò porterebbe ad un aumento dei casi in cui un *ghost* si trova “vicino” ad una proiezione nei limiti imposti, venendo quindi accettato e riducendo potenzialmente la purezza. Perciò, in tal caso, può essere più conveniente scegliere valori di  $l$  più restrittivi al fine di ottenere risultati migliori.

Ione	$l = 2$		$l = 4$	
	Efficienza (%)	Purezza (%)	Efficienza (%)	Purezza (%)
H	77.01(15)	99.97(15)	77.86(15)	99.96(15)
He	77.22(16)	96.94(16)	77.65(16)	96.89(16)
Li	76.88(54)	83.74(54)	76.94(54)	83.49(54)
Be	82.14(66)	95.97(66)	82.20(66)	95.90(66)
B	83.65(62)	95.46(62)	83.83(61)	95.47(61)
C	87.13(38)	97.26(38)	87.21(38)	97.28(38)
N	88.33(32)	99.91(32)	88.49(32)	99.91(32)
O	86.94(44)	99.96(44)	86.97(44)	99.96(44)

Tabella 3.5: Valori di efficienza e purezza per l'identificazione della carica degli *hits*, scelti tra quelli a cui è possibile associare una traccia di un dato frammento.

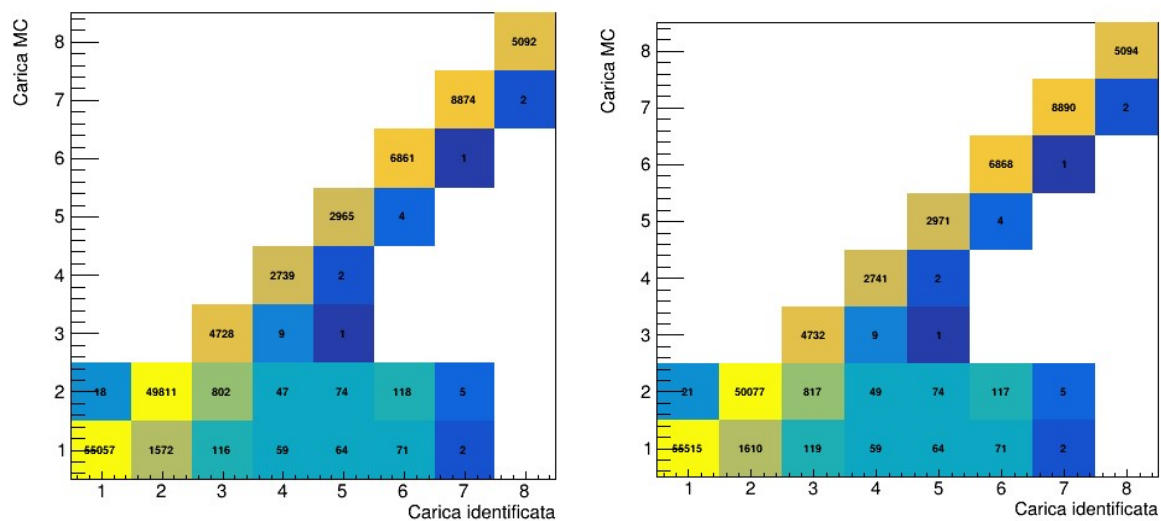


Figura 3.11: Matrici di migrazione: a sinistra *cut* dei dati con  $l < 2$ , a destra con  $l < 4$

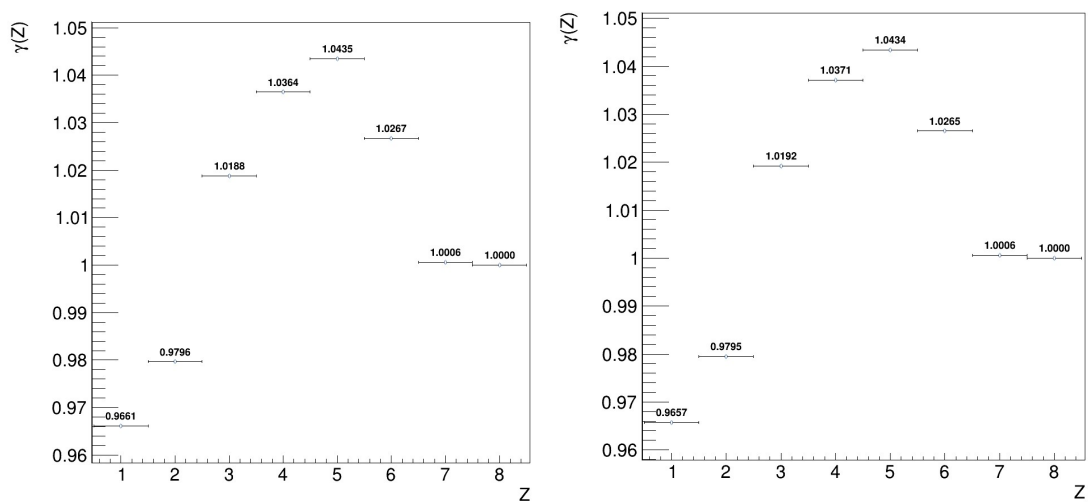


Figura 3.12: Fattore di scala  $\gamma$ : identificazione degli *hit* con associazione alle tracce. A sinistra, analisi effettuata con  $l = 2$ , a destra con  $l = 4$

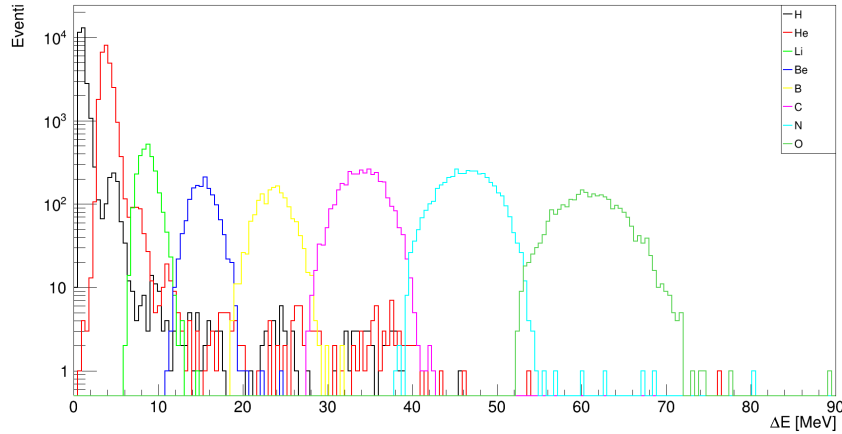


Figura 3.13: Grafico delle distribuzioni di energia depositata nelle barre scintillatrici del primo layer secondo la generazione MC. Ogni colore corrisponde ad una particella diversa come descritto nella legenda

### TW Points

Anche se esposta per ultima, l'analisi dei dati *TW Points* è risultata fondamentale per studiare i *TW Hit* prodotti sul *ToF Wall*, in quanto questi rappresentano l'evento fisico rivelato dagli strumenti, mentre i primi ciò che avviene realmente in laboratorio (simulato). I risultati dell'analisi che segue sono esposti solo per le ricostruzioni delle cariche che giungono sul primo layer del *ToF Wall* al fine di rendere più uniforme l'esposizione. Le considerazioni ottenute sono estendibili anche al secondo layer senza differenze sostanziali nei contenuti. Come esposto nella sezione 3.2.2, inizialmente si sono divisi i *TW Points* in base alla carica; a differenza però dei *TW hit*, la separazione rispetto al layer colpito non è necessaria, in quanto a ogni *TW Point* corrisponde una determinata posizione  $(x, y)$  sul *ToF Wall* e due  $\Delta E$  distinti, uno per layer. Osservando gli andamenti dei  $\Delta E_0$  (cioè quelli sul primo layer), si nota anche qui un evidente andamento gaussiano degli istogrammi (confermando quanto previsto dal set-up della simulazione). Operando quindi il fit nell'intervallo  $[0;90]$ MeV (illustrato per tutte le cariche in Figura 3.13) che contiene tutti i *TW Point*, per ogni carica sono stati ottenuti i valori medi e le rispettive larghezze delle curve (esposti in Tabella 3.6) in modo analogo a quanto si vede nelle Figure 3.4 e 3.5.

Attraverso questi, si è poi operata l'identificazione delle cariche dei *TW Points* adottando i medesimi metodi esposti nel paragrafo 3.2.2 per gli *hit*, con le dovute differenze sopra citate. In questo contesto è utile sottolineare la scelta della larghezza dell'intervallo che determina l'identificazione della carica di un *TW Point*. In Tabella 3.7 si possono osservare le differenze che derivano dal considerare per ciascuna carica gli intervalli attorno al picco con una semiampiezza 1 o 2 deviazioni standard delle gaussiane ottenute dai

Ione	Media (Mev)	$\sigma_i$
H	1.05	0.58
He	3.92	0.60
Li	8.69	0.93
Be	15.3	1.4
B	23.7	1.9
C	34.2	2.3
N	46.5	2.8
O	61.1	3.4

Tabella 3.6: Risultati del fit sul  $\Delta E$  rilasciato secondo la simulazione MC sul primo layer del *ToF Wall*

fit. Come ragionevole supporre, aumentare l'ampiezza degli intervalli permette di mantenere alta l'efficienza e quindi rifiutare un minor numero di dati, con conseguente minor tempo necessario per l'acquisizione in una data presa dati. Il prezzo da pagare è una peggiore purezza dell'analisi. Considerando gli ioni litio, per esempio, la purezza passa da  $(94.08 \pm 0.93)\%$  a  $(85.48 \pm 0.44)\%$  per 1 e  $2\sigma_i$  rispettivamente, ma allo stesso tempo si osserva che, mentre nel primo caso solo circa il 66% delle particelle viene analizzato, nel secondo vengono analizzate ben il  $(94.60 \pm 0.44)\%$  di tutti gli ioni litio che generano il *TW Points*. Cosa conviene? Nelle analisi sopra descritte, si è optato per la seconda scelta, in quanto si ottiene, soprattutto per gli ioni pesanti, a fronte di una minima differenza in termini di purezza, un notevole miglioramento in termini di efficienza, la quale da una media del 69% passa al 95%. Si vogliono concludere le analisi sui *TW Points* osservando le differenze che si ottengono confrontando i  $\Delta E$  rilasciati su ciascun layer. Infatti, se si pongono i vincoli  $\Delta(\Delta E) < j \cdot \Delta E_0$  con  $j = 10\%, 5\%$  - dove, si ricordi,  $\Delta E_0$  è l'energia rilasciata sul primo layer, mentre  $\Delta(\Delta E)$  è la differenza tra quella rilasciata nel primo e nel secondo - si osserva un calo di efficienze di oltre 10 punti percentuali per tutte le cariche (Tabella 3.8). Questo però non fornisce un grande vantaggio in termini di risultati dell'analisi, come testimonia il fattore di scala  $\gamma$  in Figura 3.14: è possibile infatti notare un avvicinamento all'unità in ogni carica imponendo il vincolo sul  $\Delta(\Delta E)$ , ma la differenza tra porre  $j = 0.1$  o  $j = 0.05$  è trascurabile entro le incertezze e in tal caso può essere preferibile optare per una scelta che mantenga alta l'efficienza.

Ione	$1\sigma_i$		$2\sigma_i$	
	Efficienza (%)	Purezza (%)	Efficienza (%)	Purezza (%)
H	90.29(17)	99.97(17)	98.161(78)	99.929(78)
He	68.72(29)	98.06(29)	95.21(13)	96.77(13)
Li	66.09(93)	94.08(93)	94.60(44)	85.48(44)
Be	68.6(12)	97.5(12)	95.92(51)	95.52(51)
B	68.0(12)	97.2(12)	95.91(49)	96.25(49)
C	65.42(80)	98.14(80)	95.80(34)	97.59(34)
N	63.56(72)	99.93(72)	95.54(31)	99.77(31)
O	63.56(91)	99.89(91)	94.15(44)	99.73(44)

Tabella 3.7: Valori di efficienza e purezza per l'identificazione della carica dei *TW Points* basandosi sul  $\Delta E_0$  rilasciabile sul primo layer.

Ione	$\Delta(\Delta E) < 0.1 \cdot \Delta E_0$ (%)	$\Delta(\Delta E) < 0.05 \cdot \Delta E_0$ (%)
H	67.33(27)	59.58(28)
He	71.33(28)	61.11(30)
Li	76.31(83)	63.26(94)
Be	80.0(10)	68.5(12)
B	83.31(93)	69.7(11)
C	84.79(60)	69.28(77)
N	86.07(52)	71.15(68)
O	86.05(66)	71.84(85)

Tabella 3.8: Valori di efficienza per l'identificazione della carica dei *TW Points* basandosi sul  $\Delta E_0$  rilasciabile sul primo layer, senza considerare quelli con differenza di  $\Delta E$  tra primo e secondo layer superiore al 10% o 5%

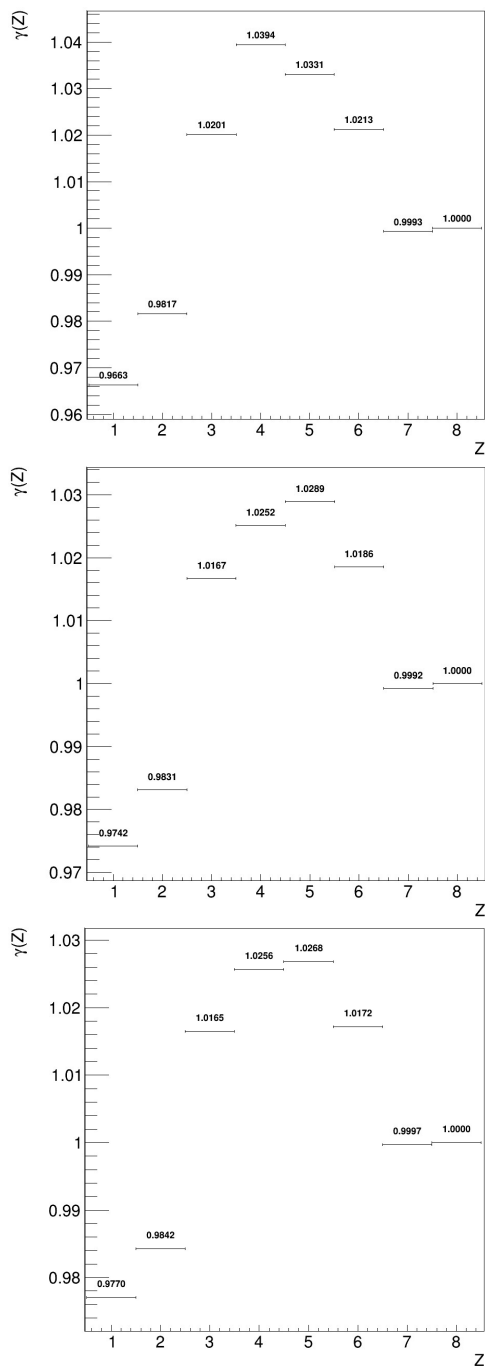


Figura 3.14: Fattore di scala  $\gamma$ . Dall'alto: analisi senza limiti su tutti i *TW Points*; analisi imponendo  $\Delta(\Delta E) < 0.1 \cdot \Delta E_0$ ; analisi imponendo  $\Delta(\Delta E) < 0.05 \cdot \Delta E_0$



# Conclusioni

Si vuole concludere il lavoro di tesi riassumendone brevemente il contenuto ed esponendo alcune considerazioni sui risultati ottenuti. L'adroterapia rappresenta una cura oncologica sempre più diffusa grazie alla natura delle particelle utilizzate per irradiare il tumore. A causa, però, del corto range dei frammenti prodotti nella collisione tra nuclei del fascio e atomi del corpo irradiato, nella letteratura scientifica si sono poco indagate le sezioni d'urto dei frammenti generati in queste particolari condizioni. Da qui nasce l'idea del progetto FOOT che per mezzo di strumenti con sufficiente risoluzione e centri di adroterapia europei (e non solo) mira all'ampliamento del database sulle sezioni d'urto di interazione tra ioni H, C e O. Per conseguire l'obiettivo, è necessario essere in grado di ricostruire con una sufficiente precisione le particelle rivelate dagli strumenti. Di particolare importanza è l'identificazione della massa che, per come è strutturato l'apparato, necessita di analisi dati in grado di ricostruire univocamente anche la carica elettrica dei frammenti. Su questo obiettivo si è concentrato il progetto di tesi, elaborato usufruendo di una simulazione Monte Carlo realizzata con FLUKA.

Nella generazione MC è stata ricreata la presa dati dell'esperimento considerando un fascio di  $10^6$  ioni  $^{16}\text{O}$  in collisione su un target di 5mm di  $\text{C}_2\text{H}_4$ . Partendo dai dati simulati noti si è elaborato un sistema di identificazione della carica sulla base dell'energia rilasciata da parte dei frammenti prodotti nel target sulle barre scintillanti di un detector posto a distanza adeguata dal centro collisionale. Individuando energie e parametri adeguati per l'identificazione si è proceduto con la ricostruzione dei dati ottenuti dalla simulazione sul *ToF Wall* e ottenendo i punti in cui i frammenti rilasciano la loro energia (denominati *hit*). Si sono quindi riscontrati buoni risultati operando l'identificazione su tali *hit*, eliminando, però, prima la maggior parte di *ghost points* che impediscono il raggiungimento di adeguati valori di purezza. Risultati soddisfacenti sono stati raggiunti mediante il confronto delle energie rilasciate sui due layer del *ToF Wall* con una purezza media del 95%. Ciò nonostante, si ritiene che anche il tentativo di associare ad ogni *hit* la rispettiva traccia ricavata dai rivelatori di tracciamento (indipendenti dal *ToF Wall*) possa rappresentare un buono spunto di analisi. Infatti, seppur percorrendo questa via l'efficienza possa subire un drastico calo (ottenendo valori del 76%, contro 81-99% dei metodi precedenti), sarà però possibile incrociare le informazioni ricavate dalla ricostruzione delle tracce con quelle ricavate da *ToF Wall* e dal calorimetro posti dietro quest'ultimo. Di questo metodo ne beneficiano i valori di purezza che raggiungono valori del 99% e, di conseguenza, anche la misura della carica risulta ben più precisa. Ciò sarà poi fondamentale per quantificare correttamente il numero di massa dei frammenti e quindi la misura della sezione d'urto della frammentazione. Questi studi preliminari saranno usati nella collaborazione FOOT per proseguire il processo di ottimizzazione nella ricostruzione di carica.

# Bibliografia

- [1] Associazione Italiana Registri Tumori. I numeri del cancro in italia 2021. *AIOM, Registri Tumori Italiani, Siapec-IAP, Fondazione Aiom, Passi, Passi D'argento, Osservatorio Nazionale Screening*, 2021.
- [2] R. A. Hanahan, D. et Weinberg. The hallmarks of cancer. *cell*, 100(1):57–70, 2000.
- [3] Enciclopedia treccani. URL <https://www.treccani.it/vocabolario/neoplasia/>.
- [4] A. C. Palozzo et al. Vademecum di terapia oncologia. Technical report, Società Italiana di Farmacia Ospedaliera e dei Sevizi Farmaceutici delle Aziende Sanitarie, 2020.
- [5] W. C. Röntgen. On a new kind of rays. *Science*, 3(59):227–231, 1896.
- [6] L. D. Landau and E. M. Lifshitz. *Fisica Teoria: Meccanica quantistica, teoria non relativistica*. Editori Riuniti, Editori Riuniti, i edizione edition, 2010.
- [7] A. Einstein. Über einen die erzeugung und verwandlung des lichtet betreffenden heuristischen gesichtspunkt. *Annalen der Physik*, 322(6):132–148, 1905.
- [8] A. Giuliani. La sezione d'urto, 2003. URL <http://www.iasf-milano.inaf.it/~giuliani/public/tesi/node23.html>.
- [9] C. Patrignani. Review of particle physics. *Chinese Physics C*, 40(10):100001, oct 2016.
- [10] W.M. Yao et al. Review of particle physics. *Journal of Physics G: Nuclear and Particle Physics*, 33(1):1, jul 2006. URL [https://pdg.lbl.gov/2023/reviews/contents\\_sports.html](https://pdg.lbl.gov/2023/reviews/contents_sports.html).
- [11] R. Serber. Nuclear reactions at high energies. *Phys. Rev.*, 72:1114–1115, Dec 1947.
- [12] R.F. Laitano. *Fondamenti di dosimetria delle radiazioni ionizzanti*. ENEA, 2011.

- [13] H. Nikjoo, D. Emfietzoglou, T. Liamsuwan, R. Taleei, D. Liljequist, and S. Uehara. Radiation track, dna damage and response—a review. *Reports on Progress in Physics*, 79(11):116601, 2016.
- [14] F. Marampon, V. Tombolini. *Aspetti radiobiologici*. Antonio Delfino Editore, 2023. URL <https://store.antoniodelfinoeditore.com/wp-content/uploads/2023/03/preview-donato-.pdf>.
- [15] M. Nordsmark, M. Overgaard, and J. Overgaard. Pretreatment oxygenation predicts radiation response in advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Radiotherapy and oncology*, 41(1):31–39, 1996.
- [16] T. Wenzl and J. J. Wilkens. Modelling of the oxygen enhancement ratio for ion beam radion therapy. *Physics in medicine and biology*, 56(11):3251–3268, 2011.
- [17] R. Nuarini and R. Widita. Tumor control probability (tcp) and normal tissue complication probability (ntcp) with consideration of cell biological effect. *Journal of Physics*, 2019.
- [18] R. R. Wilson. Radiological use of fast protons. *Radiology*, 47(5):487–491, 1946.
- [19] M. Endo. Robert r. wilson (1914–2000): the first scientist to propose particle therapy—use of particle beam for cancer treatment. *Radiological Physics and Technology*, 11(1):1–6, 2018.
- [20] Adroterapia: l’esperienza del cnao e prospettive future, URL <https://fondazionecnao.it/news-medici/adroterapia-esperienza-cnao-prospettive-future>.
- [21] L. Licitra P. Olmi. *Tumori della testa e del collo: integrazione terapeutica nella conservazione della funzione d’organo*. Springer Science & Business Media, 2011.
- [22] S. Altieri et al. Le basi fisiche della terapia per cattura neutronica. *Il Giovane Artigiano, Pavia*, 2003.
- [23] Cnao si espande: nuova protonterapia e terapia sperimentale, bnct, URL <https://fondazionecnao.it/news-medici/cnao-espande-nuova-protonterapia-terapia-sperimentale-bnct>.
- [24] R. F Barth, Z. Zhang, and T. Liu. A realistic appraisal of boron neutron capture therapy as a cancer treatment modality. *Cancer Communications*, 38:1–7, 2018.
- [25] P. Jenni, M. Nesi, M. Nordberg, and K. Smith. *ATLAS high-level trigger, data-acquisition and controls: Technical Design Report*. Technical design report. ATLAS. CERN, Ginevra, 2003.

- [26] F. Tommasino and M. Durante. Proton radiobiology. *Cancers*, 7(1):353–381, 2015.
- [27] J. Dudouet, D. Juliani, M. Labalme, D. Cussol, J.C. Angélique, B. Braunn, J. Colin, Ch. Finck, J.M. Fontbonne, and H. et als Guérin. Double-differential fragmentation cross-section measurements of 95 mev/nucleon  $^{12}\text{C}$  beams on thin targets for hadron therapy. *Physical Review C*, 88(2):024606, 2013.
- [28] M. Toppi et al. Measurement of fragmentation cross sections of  $^{12}\text{C}$  ions on a thin gold target with the first apparatus. *Physical Review C*, 93(6):064601, 2016.
- [29] G. Battistoni, M. Toppi, V. Patera, and The FOOT Collaboration. Measuring the impact of nuclear interaction in particle therapy and in radio protection in space: the foot experiment. *Frontiers in Physics*, 8, 2021.
- [30] R. Zarrella. Charge identification of nuclear fragments with the time-of-flight detectors of the foot experiment. tesi, 2020.
- [31] E. Spiriti et al. Cmos active pixel sensors response to low energy light ions. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 875:35–40, 2017.
- [32] M. Morrocchi et al. Performance evaluation of the tof-wall detector of the foot experiment. *IEEE Transactions on Nuclear Science*, 68(5):1161–1168, 2021.
- [33] AC Kraan, G Battistoni, N Belcari, MG Bisogni, P Carra, E Ciarrocchi, A De Gregorio, M Francesconi, G Franciosini, L Galli, et al. Calibration and performance assessment of the tof-wall detector of the foot experiment. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 1045:167615, 2023.
- [34] G. Battistoni, J. Bauer, and T.T. et al. Boehlen. The fluka code: An accurate simulation tool for particle therapy. *Frontiers in Oncology*, 6, 2016.
- [35] M. Paterno. Calculating efficiencies and their uncertainties. 2004.
- [36] G. Ubaldi. Analysis of fragmentation cross sections of gsi 2021 data for the foot experiment, tesi, 2022.