

ALMA MATER STUDIORUM · UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

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

Studio sull'identificazione di frammenti
nucleari emessi in un processo d'interesse
per l'esperimento FOOT

Relatore:
Prof. Mauro Villa

Presentata da:
Maria Blasi Toccaceli

Correlatore:
Dott. Roberto Zarrella

Anno Accademico 2023/2024

*Alla mia famiglia,
alle amiche di Casa Canos,
per avermi accompagnato
in questo percorso.*

Sommario

L'adroterapia è una tecnica avanzata ed innovativa di radioterapia, basata sull'esposizione della massa tumorale a fasci di protoni o ioni pesanti. La peculiare modalità di rilascio di energia di queste particelle, caratterizzata dalla presenza del picco di Bragg, consente di massimizzare la dose depositata nella regione tumorale, riducendo al minimo i danni provocati nei tessuti sani ad essa limitrofi.

Per ottimizzare il trattamento risulta tuttavia fondamentale una corretta valutazione dei possibili effetti nocivi risultanti dall'interazione tra il fascio terapeutico e il corpo umano. Proprio in questo risiede l'obiettivo principale dell'esperimento FOOT, approvato nel 2017 dall'INFN con l'intento di migliorare la conoscenza dei processi di frammentazione nucleare, misurando la sezione d'urto differenziale di produzione di tutti i frammenti emessi nell'interazione tra fascio e bersaglio.

A tal proposito è stata effettuata un'analisi dati, volta all'identificazione dei frammenti nucleari prodotti da un fascio di ^{16}O , avente energia cinetica pari a 200 MeV/u, incidente su un bersaglio di grafite, ^{12}C . I dati utilizzati sono stati ottenuti a partire da simulazioni Monte Carlo effettuate con il codice FLUKA. Scopo dell'analisi è stata la determinazione del numero di massa di tali frammenti che, grazie alle quantità ricostruite di velocità, momento ed energia cinetica, è avvenuta in tre modi differenti, correlati tra di loro. I tre metodi hanno permesso di determinare la massa di tutti i frammenti rivelati nel processo considerato, con una risoluzione percentuale compresa, rispettivamente, negli intervalli 2,4-5,0%, 1,3-4,6% e 5,2-9,0%.

Indice

Introduzione	1
1 Curare con le Particelle: la Fisica Applicata alla Medicina	5
1.1 Andamenti della Patologia Oncologica in Italia	6
1.2 Tecniche di Trattamento del Paziente Oncologico	6
1.3 Evoluzione della Radioterapia	8
1.3.1 Adroterapia in Italia e nel Mondo	11
1.4 Fondamenti di Dosimetria e Radioprotezione	15
1.5 Effetti Biologici delle Radiazioni Ionizzanti	22
1.6 Modalità d'Interazione Radiazione-Materia	26
1.6.1 Interazione Fotoni-Materia	27
1.6.2 Interazione Neutroni-Materia	30
1.6.3 Interazione Elettroni-Materia	31
1.6.4 Interazione Particelle Cariche Pesanti-Materia	32
2 Esperimento FOOT	43
2.1 Obiettivi e Approccio Sperimentale	43
2.2 Apparato Sperimentale	46
2.2.1 Setup Frammenti Pesanti	46
2.2.2 Setup Frammenti Leggeri	60
3 Identificazione dei frammenti	63
3.1 Misura del Numero Atomico	64
3.2 Misura del Numero di Massa	64
3.2.1 Risultati dell'Analisi Dati	65
Conclusioni	73

Bibliografia

75

Introduzione

Le neoplasie rappresentano una delle patologie col maggiore impatto sulla popolazione mondiale dell'ultimo secolo, classificandosi come la seconda malattia causa del più alto numero di decessi. Sebbene le cause dell'insorgere di neoplasie possano essere varie, sono generalmente alterazioni del DNA, che conducono alla crescita incontrollata di cellule nel nostro organismo, a determinare la formazione di masse cancerose. La fisica applicata alla medicina, iniziata alla fine del XIX secolo con la scoperta dei raggi X, ha dotato il medico di due nuove tecniche utili a trattare i tumori senza dover necessariamente ricorrere alla chirurgia, non sempre efficace o applicabile. Radioterapia e adroterapia, basate sull'esposizione della massa tumorale a radiazioni ionizzanti, sfruttano infatti i processi fisici d'interazione radiazione-materia e il rilascio di energia che ne consegue per causare la morte delle cellule malate.

La peculiare modalità di rilascio di energia all'interno dei tessuti rende l'adroterapia la tecnica oncologica più efficace, sia in termini di eliminazione del tumore, sia per la preservazione dei tessuti sani ad esso limitrofi. L'adroterapia utilizza infatti particelle cariche, come protoni o ioni pesanti, caratterizzate da un profilo dose-profondità che, grazie alla presenza del picco di Bragg, la cui posizione può essere stabilita con precisione millimetrica, consente di massimizzare il rilascio di energia nella regione tumorale, riducendo al minimo la dose depositata nei tessuti sani. Inoltre, le caratteristiche radiobiologiche degli ioni pesanti consentono di trattare anche tumori caratterizzati da basse concentrazioni di ossigeno. Gli stessi risultati non possono essere raggiunti con la convenzionale radioterapia, basata sull'utilizzo di raggi X, che, per quanto indispensabile nella lotta contro il cancro, risulta tuttavia meno efficace contro tumori profondi e ipossici.

Le grandi potenzialità dell'adroterapia hanno portato alla nascita di oltre 130 centri dedicati alla somministrazione di questo trattamento, in cui, alla fine del 2023, oltre 400,000 pazienti hanno avuto accesso alle cure. Anche l'Italia è all'avanguardia in questo tipo di trattamento, entrato ufficialmente a far parte dei Livelli Essenziali di Assistenza il 18 marzo 2017, disponendo di cinque centri (attualmente non tutti operativi) situati a Catania, Trento, Milano, Aviano e

Pavia. Mentre i primi quattro sono dotati di impianti in grado di erogare trattamenti solo con fasci di protoni, il centro CNAO di Pavia è invece uno dei sei centri attivi in tutto il mondo specializzato in trattamenti a base di ioni carbonio.

Nonostante i dati clinici provenienti da questi centri siano rassicuranti e i processi d'interazione elettromagnetica alla base del trattamento completamente chiari, l'adroterapia non può, ad oggi, garantire un sistema di pianificazione del trattamento perfettamente ottimizzato. La mancanza di precise misurazioni riguardanti le interazioni nucleari tra il fascio terapeutico e il corpo umano, impedisce infatti una completa valutazione dei possibili effetti nocivi risultanti da tali processi. La somministrazione del trattamento deve quindi avvenire a piccole dosi, allungando in questo modo i tempi caratteristici della terapia. E' per questo motivo che, nel 2017, l'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare ha approvato l'esperimento FOOT, con l'intento di rendere il trattamento più veloce ed efficace.

L'esperimento FOOT (FragmentatiOn Of Target) nasce con l'obiettivo di colmare le lacune sperimentali riguardanti i processi di frammentazione nucleare, misurando la sezione d'urto differenziale di produzione di tutti i frammenti emessi nell'interazione tra le particelle cariche usate in adroterapia e i nuclei più abbondanti nel nostro organismo. Grazie alla collaborazione con gruppi di ricerca internazionali, l'esperimento si propone quindi di raccogliere dati fondamentali per migliorare i sistemi di pianificazione dei trattamenti, ma anche necessari per future applicazioni nell'ambito della radioprotezione nello spazio.

Il mio lavoro di tesi vuole quindi essere un'introduzione a questa terapia innovativa e una presentazione dell'esperimento FOOT. L'obiettivo finale del lavoro è tuttavia rappresentato dall'analisi dati, finalizzata alla stima del numero di massa dei frammenti prodotti dall'interazione tra un fascio di ^{16}O e un bersaglio di grafite, ^{12}C . Una corretta identificazione dei frammenti generati nei processi studiati da FOOT è infatti fondamentale per il conseguimento dell'obiettivo finale dell'esperimento. L'analisi è stata eseguita a partire da quantità cinematiche generate da simulazioni Monte Carlo ottenute con il codice FLUKA.

La tesi si sviluppa in tre capitoli.

Il Capitolo 1 introduce le principali tecniche oncologiche, con particolare attenzione per radio-terapia e adroterapia, soffermandosi sugli sviluppi storici e sui principi fisici che ne sono alla base. Vengono infatti analizzati i processi d'interazione radiazione-materia e definiti gli effetti biologici da essi indotti.

Il Capitolo 2 presenta l'esperimento FOOT, definendone gli obiettivi e descrivendo l'apparato sperimentale realizzato per conseguirli.

Il Capitolo 3 descrive l'analisi dati realizzata, soffermandosi sui metodi utilizzati per la stima del numero di massa e discutendo i risultati ottenuti.

Capitolo 1

Curare con le Particelle: la Fisica Applicata alla Medicina

Con il termine *neoplasia*, dal greco νέος (nèos, "nuovo"), e πλάσις (plásis, "formazione"), si intende una massa di tessuto che cresce in eccesso e in maniera scoordinata rispetto ai tessuti sani, dovuta ad alterazioni del DNA che conducono alla crescita anomala di cellule nel nostro organismo. Queste cellule non vanno incontro a morte come dovrebbero e possono staccarsi dalla massa tumorale, diffondendosi in altre parti del corpo trasportate attraverso il sistema linfatico e/o il flusso sanguigno, formando altri tumori, detti metastasi.

Ad oggi, grazie allo sviluppo della fisica applicata alla medicina, esistono varie modalità di trattamento dei tumori, a cui ci si riferisce comunemente con il termine di *tecniche radioterapiche*, basate sull'utilizzo di radiazioni ionizzanti¹. Questi trattamenti sfruttano i processi fisici d'interazione radiazione-materia e i conseguenti effetti nocivi provocati sui tessuti organici, per eliminare le cellule malate, danneggiandole e interrompendo la loro crescita e riproduzione.

In base alla posizione della sorgente rispetto al paziente (interna o esterna) e a seconda della natura della radiazione (raggi X, raggi γ , protoni, elettroni, neutroni,...), sarà possibile fare una distinzione tra le varie tecniche radioterapiche.

¹Le radiazioni sono una forma di energia che si propaga nello spazio e possono essere sia di natura corpuscolare che di natura elettromagnetica. Solo quando l'energia in gioco è sufficientemente elevata da poter ionizzare gli atomi con cui la radiazione interagisce, si parla di radiazioni ionizzanti. Per convenzione, una radiazione è considerata ionizzante se supera 13,6 eV, ovvero l'energia di ionizzazione dell'idrogeno.

1.1 Andamenti della Patologia Oncologica in Italia

L'andamento della patologia oncologica in Italia è studiato dai Registri Tumori (RT), strutture deputate alla rilevazione sistematica dei casi di neoplasie che insorgono in una data popolazione. I RT utilizzano regole standard, internazionalmente definite, per la registrazione delle neoplasie, che rendono i dati comparabili a livello globale. I principali indicatori che permettono di descrivere le patologie in ambito oncologico sono l'incidenza, la mortalità, la sopravvivenza e la prevalenza. I primi due indicatori, riferiti ad un arco temporale e ad una popolazione ben definita, indicano, rispettivamente, il numero di nuovi casi di tumore diagnosticati e il numero di decessi per una specifica malattia. La sopravvivenza definisce invece la probabilità di essere in vita dopo un certo intervallo di tempo dalla diagnosi di tumore. Infine, la prevalenza indica il numero di soggetti in vita, in uno specifico istante e in una determinata area, che in passato ha ricevuto una diagnosi di neoplasia. Nel 2023 in Italia sono stati stimati circa 395.000 nuovi casi di tumore, 208.000 negli uomini e 187.000 nelle donne. I decessi, attribuibili ai soli tumori maligni, sono 173.000, 95.000 tra gli uomini e 76.000 tra le donne. Ad oggi, grazie alle tecniche e agli strumenti di cui siamo in possesso, la possibilità di sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi è pari al 54% negli uomini e al 63% nelle donne. Sono infatti oltre 3.600.000² gli italiani che vivono dopo una diagnosi di tumore [1].

1.2 Tecniche di Trattamento del Paziente Oncologico

Le terapie oncologiche ad oggi più affermate sono cinque: chemioterapia, immunoterapia, chirurgia oncologica, radioterapia convenzionale e adroterapia. Grazie allo sviluppo della medicina personalizzata³ è possibile fare una scelta mirata della tecnica e delle modalità di applicazione di quest'ultima che possano garantire efficacia e sicurezza del trattamento [2].

La situazione più semplice per il trattamento della neoplasia è sicuramente quella in cui l'utilizzo di una sola tecnica è sufficiente per ottenere la guarigione, tuttavia, in diversi casi, è necessario integrare vari approcci.

Nei casi in cui il tumore è ben localizzato e allo stadio iniziale, nella grande maggioranza dei casi si ricorre all'asportazione della massa di tessuto maligno attraverso un'operazione chirur-

²Il dato è riferito all'anno 2020.

³La medicina personalizzata è una strategia di trattamento che si basa sulla comprensione delle caratteristiche genetiche, molecolari e cellulari specifiche del paziente oltreché sullo studio delle caratteristiche biologiche delle neoplasie e sulla loro stadiazione, ovvero analizza la grandezza del tumore e ne valuta l'estensione rispetto alla sede originale di sviluppo.

gica. Questa modalità di trattamento, già potenzialmente curativa, può essere seguita dalla radioterapia e/o dalla chemioterapia per eliminare eventuali cellule tumorali residue e ridurre il rischio di ricomparsa del tumore nella stessa area. In caso di neoplasie localmente avanzate ma comunque operabili, radioterapia e chemioterapia possono precedere la chirurgia con l'obiettivo di ridurre le dimensioni del tumore ed aumentare le probabilità di una resezione radicale.

Qualora la neoplasia sia già in uno stato metastatico, si ricorre invece a trattamenti sistemici, in grado di sortire i loro effetti su tutto il corpo, come la chemioterapia o l'immunoterapia. La chemioterapia è una cura antitumorale che utilizza farmaci citossici e antiblastici⁴. Questi farmaci, interagendo con la replicazione cellulare, causano la morte di una frazione costante di cellule, indipendentemente dal volume iniziale, secondo il principio del *fractional cell kill*⁵. L'immunoterapia utilizza invece il sistema immunitario come arma contro i tumori. Essendo infatti le cellule tumorali caratterizzate da alterazioni morfologiche, funzionali ed antigeniche che le differenziano dalle cellule sane, il sistema immunitario è in grado di riconoscerle e di attivare una risposta immune nei loro confronti.

Infine, in casi di neoplasie localmente avanzate, non giudicate operabili poiché in zone difficili da raggiungere o circondate da organi delicati, si ricorre alla radioterapia convenzionale o all'adroterapia, talvolta combinate alla chemioterapia. La radioterapia convenzionale è un trattamento antitumorale, necessario in almeno il 50% dei casi, che fa uso di fasci di raggi X , diretti verso la massa tumorale con l'obiettivo di causare la morte delle cellule che la compongono. L'effetto terapeutico di questa tecnica è riconducibile ad un danno ionizzante di tipo diretto al doppio filamento di DNA, oppure ad un danno di tipo indiretto mediato dalla generazione di radicali liberi⁶. L'adroterapia utilizza invece fasci di particelle cariche, prevalentemente protoni e ioni carbonio, accelerati in modo tale da acquisire l'energia necessaria per raggiungere con estrema precisione il tumore, danneggiando direttamente o indirettamente il DNA e causando la morte delle cellule maligne. Questa tecnica di trattamento, come si vedrà in seguito, offre significativi vantaggi rispetto alla radioterapia convenzionale. Infatti, ad oggi, l'adroterapia è la tecnica che massimizza i danni apportati alle cellule maligne, minimizzando quelli subiti dai tessuti sani circostanti la regione tumorale.

La somministrazione dei trattamenti radioterapici e adroterapici può essere schematizzata come

⁴Farmaci citossici e antiblastici agiscono sulle cellule che si dividono rapidamente, come quelle tumorali, inibendo la riproduzione cellulare. Tuttavia, questi farmaci possono agire anche su cellule sane che si moltiplicano rapidamente (come quelle del midollo osseo, dell'intestino e dei capelli), causando significativi effetti collaterali.

⁵Il principio del *fractional cell kill* prevede l'indipendenza della frazione di cellule tumorali uccise ad ogni seduta di chemioterapia dal volume iniziale della massa tumorale. Ad ogni seduta la frazione di cellule uccise si mantiene costante.

⁶Si veda 1.5 per una descrizione dei danni causati dalle radiazioni ionizzanti.

in Fig. 1.1.

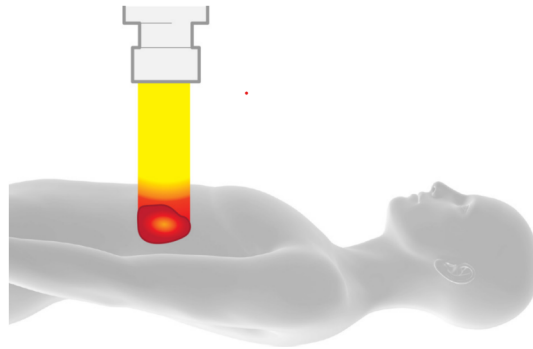


Figura 1.1: Rappresentazione grafica di un trattamento radioterapico o adroterapico in cui il fascio terapeutico irradia il volume tumorale.

1.3 Evoluzione della Radioterapia

Dopo la scoperta dei raggi X nel 1895 ad opera del fisico tedesco W. C. Röntgen, non trascorse molto tempo prima che questi venissero utilizzati per la cura di tumori: il 29 Gennaio 1896 la compagnia E.H. Grubb, produttrice di tubi a vuoto, realizzò il primo trattamento con raggi X a bassa energia su un paziente affetto da un tumore al petto. Nello stesso anno, Henri Bequerel iniziò a studiare il fenomeno della radioattività e due anni più tardi, i coniugi Curie, scoprirono il radio e il polonio come sorgenti di radiazioni, segnando un nuovo passo nella storia della radioterapia [3].

Per i primi anni del nuovo secolo vennero condotti numerosi trattamenti, volti soprattutto alla cura di tumori alla pelle, a causa della scarsa capacità di penetrazione delle radiazioni utilizzate. Per l'erogazione del trattamento venivano utilizzati sia apparecchi a raggi X sia tubi riempiti di sostanze radioattive, radio in particolare, posti vicino alla regione tumorale (Fig. 1.2). Solo a partire dal 1910, grazie all'invenzione del fisico statunitense W. D. Coolidge di un nuovo dispositivo in grado di emettere raggi X ad elevata energia, fu possibile iniziare a trattare tumori profondi. I trattamenti si basavano su una singola prolungata esposizione alle radiazioni erogata attraverso il *tubo di Coolidge* mostrato in Fig. 1.3.

Accanto alle grandi potenzialità delle radiazioni ionizzanti, ben presto ci si rese conto anche della loro pericolosità: ustioni e la possibilità di innescare nuovi tumori rendevano spesso i danni causati dai trattamenti superiori ai benefici apportati. A partire dal 1920, gli studi inerenti le modalità d'interazione delle radiazioni con i tessuti biologici e i conseguenti effetti provocati, divennero sempre più accurati e divenne chiaro che per avere un miglior controllo sulla crescita

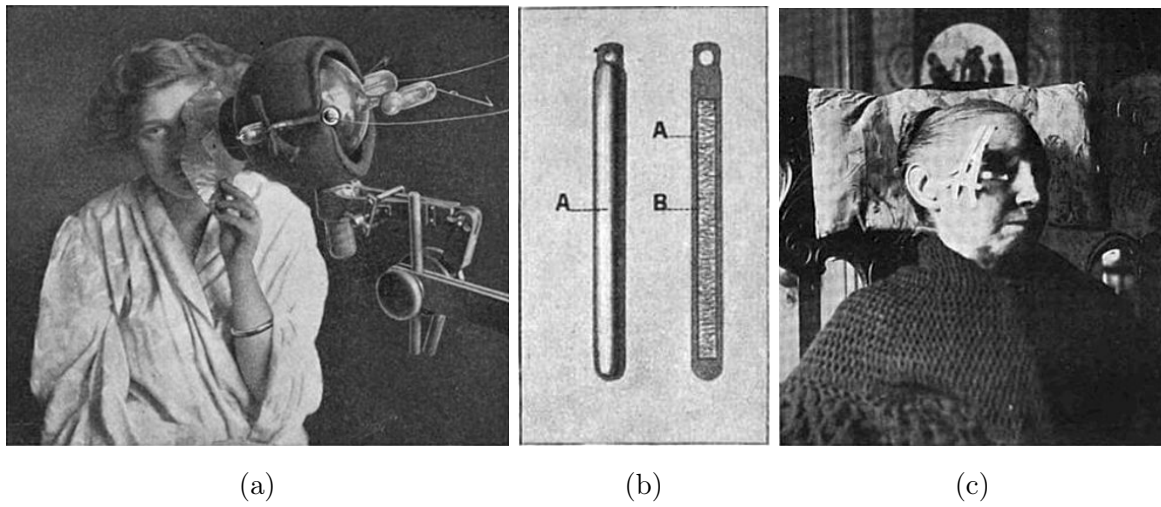
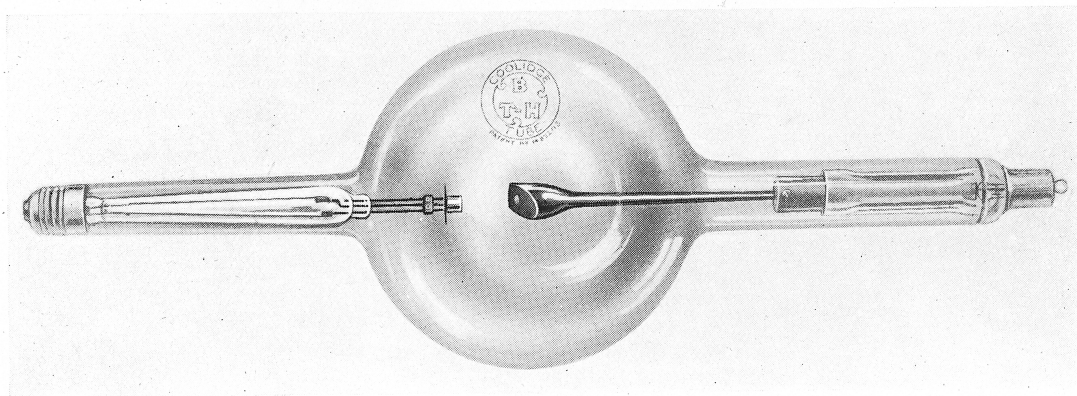


Figura 1.2: Primi dispositivi utilizzati per l'erogazione di trattamenti radioterapici. Apparecchio a raggi X utilizzato per la cura di epitelomi al viso (a). Tubi contenenti radio (b) che venivano posti esternamente al paziente, vicino alla regione tumorale (c).



[By permission of Messrs. The British Thomson-Houston, Ltd.]
A Coolidge X-ray Tube for producing X-rays.

Figura 1.3: Tubo di Coolidge, inventato dal fisico statunitense W. D. Coolidge, per la produzione di raggi X .

del tumore, ma simultaneamente ridurre gli effetti negativi della radiazione, fosse necessario frazionare la dose da somministrare in più sedute. Infatti, ripartendo la dose totale di radiazioni in dosi più piccole distribuite nelle settimane, le cellule sane possono, tra una somministrazione e l'altra, riparare i danni causati dalla radiazione in maniera più efficace di quelle tumorali che, non disponendo di efficaci meccanismi per la riparazione dei danni, vanno facilmente incontro a morte (Fig. 1.4). Inoltre, al fine di rendere ancora più efficienti i trattamenti radioterapici, nel 1928 venne costituita la Commissione Internazionale per la Protezione Radiologica (ICRP)⁷.

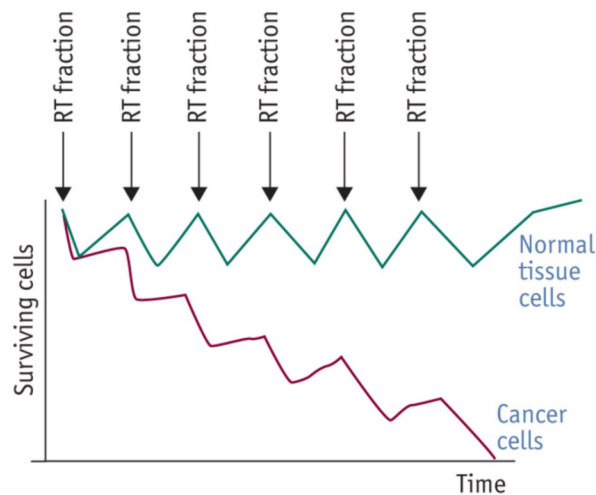


Figura 1.4: Effetto del frazionamento in radioterapia sulle cellule sane e su quelle tumorali.

Il ventennio successivo, dal 1930 fino al 1950, vide continui progressi nell'ambito della cura di tumori profondi grazie all'introduzione di nuove terapie radiologiche quali la brachiterapia, che prevede l'utilizzo di radiazioni emesse da sorgenti radioattive posizionate all'interno del corpo, la telecobaltoterapia, che utilizza raggi gamma irradiati da radioisotopi del ^{60}Co e la terapia con fasci di elettroni. Inoltre, in seguito all'invenzione del ciclotrone ad opera di E. O. Lawrence nel 1929, grazie alla forte enfasi che lo stesso Lawrence pose sull'uso medico di questo strumento, venne sviluppata la terapia a neutroni, testata per la prima volta nel 1936 (Fig. 1.5), che utilizza fasci di neutroni ad alta energia, prodotti accelerando particelle cariche all'interno del ciclotrone, indirizzati contro la massa tumorale.

Una nuova era per la radioterapia, rappresentata dall'adroterapia, iniziò nel 1954 quando, per

⁷L'ICRP fu fondato al secondo Congresso Internazionale di Radiologia per rispondere alle crescenti preoccupazioni sugli effetti delle radiazioni ionizzanti osservate nella comunità medica. All'epoca si chiamava *International X-ray and Radium Protection Committee (IXRPC)*, ma venne poi rinominato, nel 1950, quando estese il campo di interesse ad ogni tipo di radiazione, anche quelle non utilizzate in ambito medico [4].



(a)

(b)

Figura 1.5: Ernest Lawrence e il fratello John al controllo del ciclotrone (a). Primo trattamento di un tumore alle ghiandole salivari che utilizza fasci di neutroni, prodotti accelerando particelle cariche all'interno del ciclotrone (1936) (b).

la prima volta, venne trattato un tumore attraverso fasci di protoni. L'evoluzione dell'adroterapia e i principi fisici alla base di questa tecnica verranno illustrati in 1.3.1 e 1.6.4.

1.3.1 Adroterapia in Italia e nel Mondo

Sebbene in ambito subnucleare con il termine adroni ci si riferisca a tutte le particelle costituite da quarks e soggette a interazione nucleare forte, i fasci di particelle utilizzati in adroterapia comprendono solo particelle cariche, come protoni e ioni pesanti, accomunate da un caratteristico profilo di dose rilasciata nell'attraversare la materia [5].

I primi studi sulle modalità d'interazione dei protoni con la materia, condotti, a partire dal 1945, da Robert Wilson presso il *Lawrence Berkeley National Laboratory*, mostrarono un significativo aumento dell'energia rilasciata da queste particelle in prossimità della fine della traiettoria percorsa. Egli comprese subito le grandi potenzialità nell'utilizzo dei protoni che, consentendo di concentrare il rilascio di energia in una zona ben delimitata, permettevano di preservare i tessuti sani meglio di quanto le radiazioni allora utilizzate consentissero di fare. Fu proprio in questo momento che Wilson scrisse un famoso articolo dal titolo *Radiological Use of Fast Protons*, considerato il primo lavoro sull'adroterapia, in cui propone di sfruttare questa caratteristica modalità di rilascio di energia dei protoni per usi medici.

Nel 1954, presso la *UC Berkley*, venne trattato il primo paziente utilizzando fasci di protoni.

Da allora sono stati notevoli i progressi raggiunti nell'ambito dell'adroterapia che hanno contribuito a rendere la tecnica sempre più efficace e sicura. Ad oggi sono oltre 130 i centri attivi in

tutto il mondo, ed oltre 40 sono in fase di costruzione. Questi centri sono dotati di acceleratori, quali ciclotroni o sincrotroni, attraverso cui le particelle, protoni e ioni carbonio in particolare, vengono accelerate per poi essere dirette verso la massa tumorale. Alla fine del 2023, quasi 410.000 pazienti sono stati curati con adroterapia, di cui oltre 350.000 con fasci di protoni. I centri di adroterapia presenti in Italia, ad oggi non tutti operativi, sono cinque [6].

Centro di Adroterapia e Applicazioni Nucleari Avanzate

Situato a Catania presso i Laboratori Nazionali del Sud dell'INFN e attivo dal 2002, il Centro di Adroterapia e Applicazioni Nucleari Avanzate (CATANA) è stato il primo centro italiano di adroterapia. Grazie ad un ciclotrone superconduttore per la produzione di fasci di protoni, il centro si è specializzato nella cura di melanomi oculari. Attualmente il centro non è operativo (Fig. 1.6) [7].

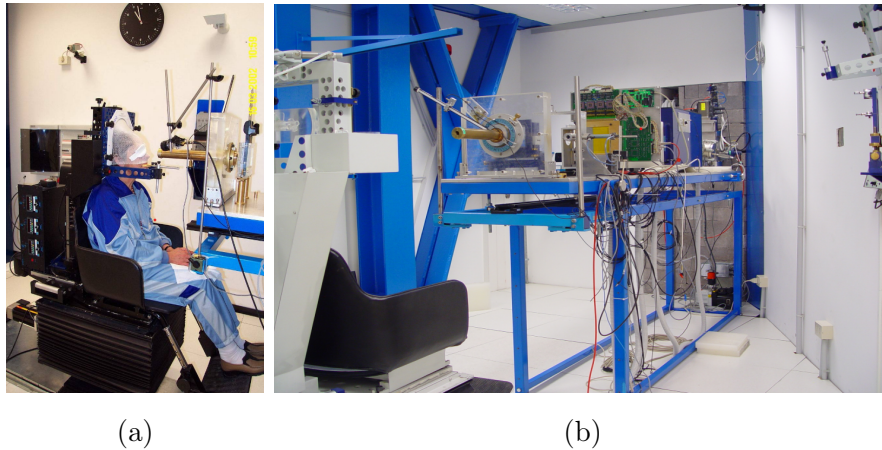


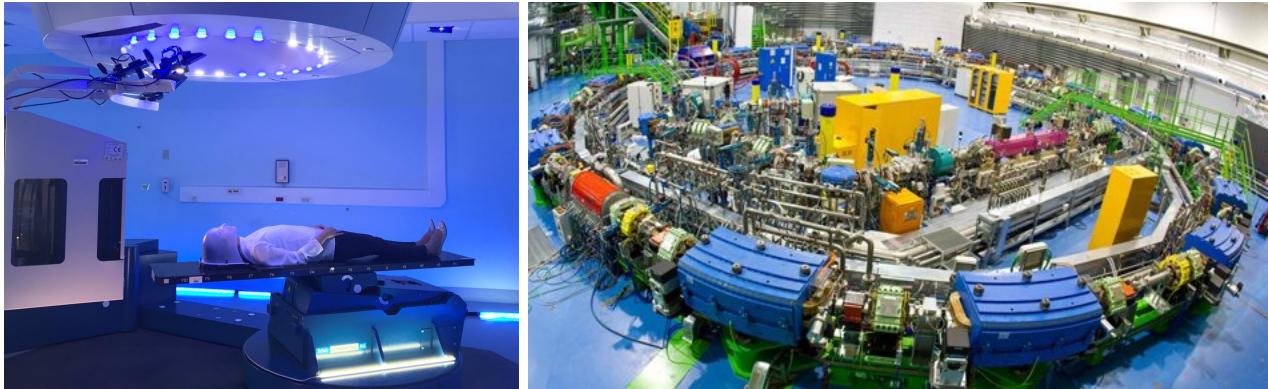
Figura 1.6: Trattamento di un tumore oculare presso il centro CATANA a Catania (a). Macchinario in uso presso il centro adroterapico di Catania specializzato nella cura di melanomi oculari (b).

Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica

Situato a Pavia e attivo dal 2012, il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO) è l'unico centro in Italia e uno dei 6 presenti in tutto il mondo in grado di erogare trattamenti adroterapici, non solo attraverso fasci di protoni, ma anche utilizzando fasci di ioni carbonio⁸. Protoni e ioni carbonio vengono accelerati attraverso un sincrotrone progettato e realizzato ad hoc per il trattamento clinico dei pazienti. Con un diametro di 25 m, il sincrotrone è collocato

⁸Come si vedrà in seguito, gli ioni carbonio sono più efficaci rispetto ai protoni per il trattamento di tumori radioresistenti.

in un bunker di 1.600 m^2 , isolato dal resto della struttura attraverso schermature in cemento armato, necessarie a proteggere i frequentatori del centro dal pericolo delle radiazioni (Fig. 1.7) [8].



(a)

(b)

Figura 1.7: Sala di trattamento del CNAO di Pavia (a). Sincrotrone utilizzato al centro adroterapico di Pavia (b).

Centro di Protonterapia di Trento

Il Centro di Protonterapia di Trento, attivo dal 2014, è dotato di due camere di trattamento, dedicate alla cura dei pazienti e di una camera ad uso sperimentale, con fascio fisso, utilizzata per svolgere attività di ricerca. Il fascio di particelle viene prodotto attraverso un ciclotrone e, mediante un gantry, una struttura rotante a 360° attorno al paziente, viene indirizzato nella zona tumorale. In questo centro sono stati trattati oltre mille pazienti nei primi cinque anni di attività (Fig. 1.8) [9].

Centro IEO per la Protonterapia

Situato a Milano e attivo dal 2023, il Centro IEO per la Protonterapia è il primo centro in Italia ad ospitare un sistema compatto (compact single room) di terapia protonica, il *Proteus One*. Costituito da un ciclotrone di 2.5 m di diametro e un gantry, necessari per la produzione, il trasporto e il rilascio del fascio, il Proteus One è il sistema più avanzato a livello internazionale per la terapia con protoni (Fig. 1.9) [10].



(a)



(b)

Figura 1.8: Sede del centro di Protonterapia di Trento (a). Sala di trattamento del centro adroterapico di Trento (b).



(a)



(b)

Figura 1.9: Sede del centro di IEO per la Protonterapia di Milano (a). Sala di trattamento del centro adroterapico di Milano (b).

Centro di Riferimento Oncologico

Grazie alla collaborazione iniziata nel 2022 con il CNAO, presso il Centro di Riferimento Oncologico (CRO) di Aviano verrà sviluppato un impianto di protonterapia che consentirà, entro la fine del 2025, l'impiego di fasci di protoni per il trattamento di tumori (Fig. 1.10) [11].



Figura 1.10: Sede del CRO di Aviano.

1.4 Fondamenti di Dosimetria e Radioprotezione

La dosimetria è la disciplina che si occupa di definire e quantificare le grandezze che descrivono l'interazione delle radiazioni con la materia. Qualora ci si riferisca a radiazioni ionizzanti usate in ambito medico, e quindi la materia irraggiata sia costituita da organismi biologici, la dosimetria risulta essenziale per fare radioprotezione. Infatti, a partire dalla conoscenza delle grandezze dosimetriche, poiché queste permettono di determinare la quantità di energia rilasciata dalla radiazione, risulta possibile valutare gli effetti sulla salute del paziente e adottare misure finalizzate a minimizzare i rischi, ottimizzando il rapporto rischi/benefici associato a una certa pratica radiologica.

Dose Assorbita

La definizione di dose assorbita si basa sul concetto di energia depositata ϵ , ovvero l'energia che viene trattenuta nel medesimo volume V in cui la perdita da parte della radiazione è avvenuta. Tale grandezza risulta tuttavia di natura stocastica. Si definisce quindi l'energia specifica, z , data dal rapporto tra ϵ e la massa m del volume V . All'aumentare di m , aumenta il numero d'interazioni radiazione-materia e di conseguenza anche l'energia depositata, che diventa statisticamente meno variabile rispetto a quella rilasciata in una massa più piccola.

L'energia specifica tende quindi ad un valore circa costante, con fluttuazioni quasi trascurabili. Raggiunto il valore di massa che garantisce un completo assorbimento della radiazione, ϵ tende a diventare costante e z inizia a decrescere (Fig. 1.11). Il valore circa costante che z assume in un ben definito range di valori di m , coincidente con il suo valore medio, $\bar{z}(m)$, non risultando una grandezza stocastica è particolarmente adatto per valutare l'energia media depositata, alla base della definizione di *dose assorbita* [12].

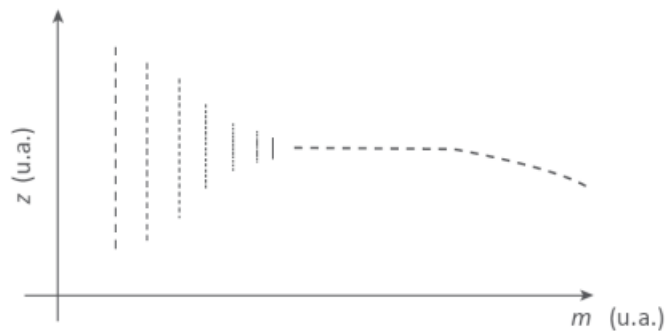


Figura 1.11: Andamento dell'energia specifica z in funzione della massa m in cui l'energia ϵ viene trattenuta. All'aumentare di m , z tende ad un valore circa costante per poi iniziare a diminuire quando le dimensioni di m sono tali da assorbire completamente la radiazione al suo interno.

Si definisce *dose assorbita* D nel punto P l'energia media ceduta da una radiazione ionizzante a una massa infinitesima centrata in P :

$$D = \lim_{m \rightarrow 0} \bar{z}(m) = \frac{d\epsilon}{dm} \quad (1.4.1)$$

Nel Sistema Internazionale la dose assorbita è espressa in Gray (Gy), dove $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J kg}^{-1}$.

Dose Equivalente

La sola conoscenza del valore di dose assorbita non è in grado di stabilire una correlazione univoca dose-effetto. Infatti, a parità di energia depositata nel mezzo biologico, gli effetti

indotti e quindi la sopravvivenza cellulare⁹, dipendono dall'efficacia biologica relativa¹⁰ della radiazione, ovvero dal tipo e dall'energia della radiazione considerata (Fig. 1.12).

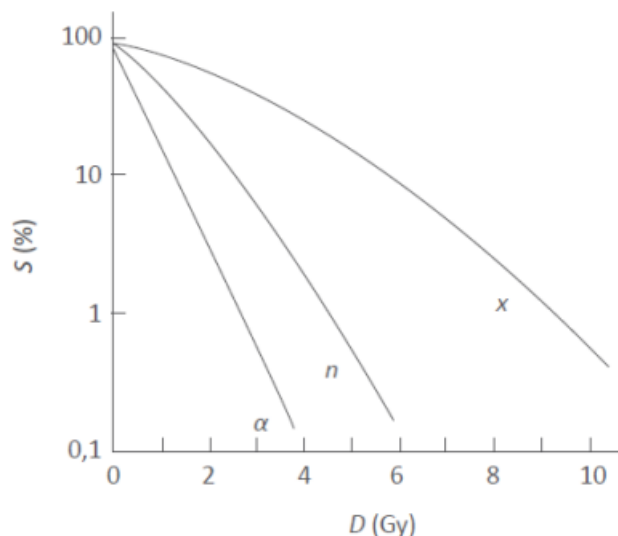


Figura 1.12: Percentuale di sopravvivenza $S(\%)$, in funzione della dose assorbita $D(\text{Gy})$, di cellule esposte a raggi X generati a 250 kV, a neutroni da 15 MeV e a particelle α da 4 MeV.

Per tenere in considerazione tali fattori si introduce la *dose equivalente*, H_T . Tale grandezza, riferita ad un preciso organo o tessuto T , è definita come:

$$H_T = \sum_R w_R D_{T,R} \quad (1.4.3)$$

dove $D_{T,R}$ è la dose assorbita nell'organo o tessuto T rilasciata dalla radiazione R , mentre w_R è il fattore di peso caratteristico della radiazione considerata. In Tab. 1.1 sono riportati alcuni valori esemplificativi di tale fattore. La sommatoria è estesa a tutti i tipi e a tutte le energie delle radiazioni coinvolte. Nel Sistema Internazionale la dose equivalente è espressa in Sievert (Sv).

⁹La probabilità di sopravvivenza di una cellula esposta a radiazioni ionizzanti dipende dalla gravità dei danni causati e dall'efficienza nel ripararli. A partire dalla Pubblicazione 60 dell'ICRP (1991), si è consolidato l'utilizzo della formula lineare quadratica per descrivere la sopravvivenza cellulare in funzione della dose assorbita [13]:

$$S = e^{-(\alpha D + \beta D^2)} \quad (1.4.2)$$

dove α e β sono due parametri che quantificano, rispettivamente, l'ammontare dei danni letali e sub-letali subiti dalla cellula.

¹⁰Si veda 1.4 per una definizione dell'efficacia biologica relativa.

Tipo ed energia della radiazione	Fattore di peso della radiazione w_R
Fotoni, tutte le energie	1
Elettroni, tutte le energie	1
Protoni, energia $> 2\text{MeV}$	5
Particelle α , nuclei pesanti	20
Neutroni, energia:	
$< 10 \text{ keV}$	5
10-100 keV	10
100 keV-2 MeV	20
2-20 MeV	10
$> 20 \text{ MeV}$	5

Tabella 1.1: Valori esemplificativi, definiti dall'ICRP, dei fattori peso w_R per differenti tipi di radiazioni ionizzanti a differenti valori di energia [14].

Dose Efficace

Poiché gli effetti indotti dipendono significativamente anche dal mezzo irradiato, qualora la radiazione interagisca con più organi o tessuti di diverso tipo, risulta necessario introdurre la *dose efficace*, E . Questa grandezza permette di definire l'energia rilasciata da diversi tipi di radiazione nell'intero organismo ed è definita come:

$$E = \sum_T w_T H_T \quad (1.4.4)$$

dove w_T è il fattore peso dipendente dalla radiosensibilità¹¹ dell'organo o tessuto T . In Tab. 1.2 sono riportati alcuni valori esemplificativi di tale fattore. Nel Sistema Internazionale la dose efficace è espressa in Sievert (Sv)¹².

¹¹La radiosensibilità è definita come la suscettibilità relativa di cellule, tessuti, organi e organismi all'azione dannosa delle radiazioni ionizzanti. Sangue, organi linfoidi, midollo osseo, intestino sono esempi di tessuti/organi ad alta radiosensibilità; muscoli, cervello e midollo spinale sono invece esempi di tessuti/organi a bassa radiosensibilità [15].

¹²Sebbene Gray e Sievert siano dimensionalmente equivalenti, è tuttavia necessario introdurre questa nuova unità di misura, che rappresenta una dose in Gy moltiplicata per un fattore di qualità adimensionale, per prevenire confusioni fra dose assorbita e dose equivalente/efficace e i conseguenti rischi per la salute che ne derivano.

Organo/tessuto	Fattore di peso dell'organo/tessuto w_T
Midollo, colon, polmone, stomaco	0,12
Gonadi, seno, cuore, reni	0,08
Vescica, esofago, fegato, tiroide	0,04
Osso, cervello, pelle, ghiandole salivari	0,01

Tabella 1.2: Valori esemplificativi, definiti dall'ICRP, dei fattori peso w_T per differenti organi/-tessuti.

Linear Energy Transfer

Nelle analisi finalizzate alla valutazione degli effetti indotti dalla radiazione ionizzante, non è sufficiente conoscere la quantità totale di energia depositata nel materiale biologico, ma è di fondamentale importanza caratterizzarne la distribuzione spaziale. Infatti, il danno apportato al sistema biologico dipende dalla modalità di rilascio di energia, caratteristica della radiazione, lungo la sua traccia. Risulta quindi necessario in radioprotezione introdurre una grandezza che quantifichi l'energia media depositata, per unità di lunghezza, lungo la traiettoria descritta dalla radiazione ionizzante. Tanto più grande è questa grandezza, tanto più elevata è la densità spaziale di ionizzazione e di conseguenza il danno biologico causato.

Detto dE il valore dell'energia rilasciata dalla radiazione nell'attraversare un tratto di lunghezza dl di un dato mezzo, si definisce *linear energy transfer*, LET, il rapporto tra dE e dl :

$$LET = \frac{dE}{dl} \quad (1.4.5)$$

In Tab. 1.3 vengono riportati valori rappresentativi di LET per diversi tipi di radiazione usati in ambito radioterapico. Come emerge dalla tabella, il LET è funzione sia della carica che della massa delle particelle che compongono la radiazione considerata.

Oxygen Enhancement Ratio

Un altro parametro che influenza significativamente gli effetti causati dalle radiazioni ionizzanti su un dato organo o tessuto biologico, è la concentrazione di ossigeno in esso presente. I danni causati dai radicali liberi¹³ possono infatti essere chimicamente riparati in condizioni di ipossia mentre risultano permanenti e irreparabili quando sono presenti molecole di ossigeno che, legandosi con i radicali, possono dar luogo a reazioni che portano alla formazione di molecole dannose per le cellule. Un esempio di reazione dannosa, caratteristica dei tessuti ricchi di

¹³Si veda 1.5 per una descrizione dei danni provocati dai radicali liberi.

Radiazione	LET
Raggi γ emessi da ^{60}Co	0,2
Raggi X generati a 250 kV	2,0
Protoni per differenti valori di energia	0,5 - 5,0
Neutroni per differenti valori di energia	50 - 100
Particelle α per differenti valori di energia	100 - 150
Ioni pesanti	100 - 2500

Tabella 1.3: Valori esemplificativi di LET, espressi in $[\text{keV}/\mu\text{m}]$, per differenti tipi di radiazioni a differenti valori di energia indicati dall'ICRP. I valori di energia considerati coincidono con quelli in uso in ambito medico [16].

ossigeno, è quella che porta alla formazione del perossido di idrogeno (H_2O_2) [17]:



In 1.4.6, l'ossigeno reagisce con il radicale idrogeno con la formazione del radicale idroperossido che, a sua volta, reagendo con un radicale idrogeno come in 1.4.7, produce perossido di idrogeno. Ciò comporta un incremento della radiosensibilità delle cellule e una conseguente riduzione della dose richiesta, rispetto a una condizione di anossia, per raggiungere lo stesso livello di sopravvivenza cellulare.

Per tenere in considerazione tali effetti, si definisce *oxygen enhancement ratio*, OER, il rapporto tra la dose somministrata di una certa radiazione in condizioni di anossia e la dose necessaria di radiazioni del medesimo tipo, in condizioni di normale ossigenazione, per produrre il medesimo effetto biologico [18]:

$$OER = \frac{D_{anossia}}{D_{normale\ ossigenazione}} \Bigg|_{\text{stesso effetto}} \quad (1.4.8)$$

Come mostrato in Fig. 1.13, il valore dell'OER è fortemente influenzato dal LET della radiazione considerata. Tale dipendenza è dovuta al fatto che, mentre per le radiazioni ad alto LET la concentrazione di perossido di idrogeno è significativa anche in assenza di ossigeno, poiché, a causa degli eventi molto ravvicinati di radiolisi dell'acqua¹⁴, dominano reazioni del tipo:



al contrario, per le radiazioni a basso LET, la concentrazione di perossido diventa significativa solo in presenza di ossigeno, poiché, essendo gli eventi di radiolisi isolati, in condizioni di anossia

¹⁴Si veda 1.5 per una descrizione del processo di radiolisi dell'acqua.

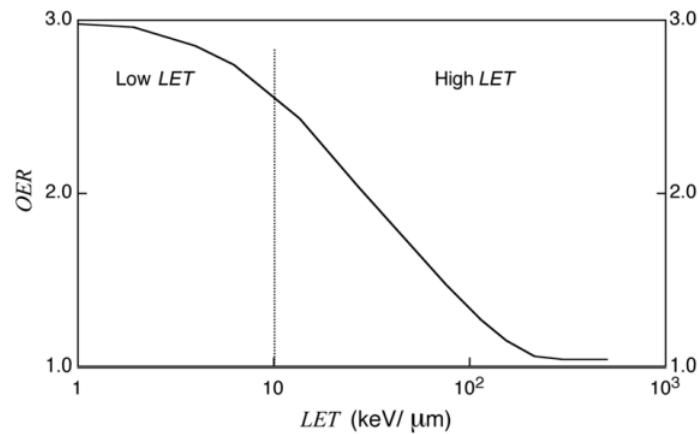


Figura 1.13: Andamento del valore di OER in funzione del LET della radiazione considerata. Il valore dell'OER è circa pari a 3 per radiazioni a basso LET mentre raggiunge l'unità per valori di LET intorno a $150 \text{ keV}/\mu\text{m}$.

dominano reazioni che portano alla formazione di molecole d'acqua, non dannose alle cellule (Fig. 1.14):



Da ciò consegue che per le radiazioni a basso LET, come raggi X , raggi γ o protoni, la mancanza di ossigeno rappresenta una limitazione significativa all'efficacia dei trattamenti radioterapici, poiché le cellule trattate in condizioni di anossia con tali radiazioni sono 3 volte meno sensibili rispetto a quelle trattate in presenza di una normale concentrazione di ossigeno. Al contrario, le radiazioni ad alto LET, come gli ioni carbonio utilizzati in adroterapia, essendo l'effetto dovuto all'assenza di ossigeno quasi trascurabile, costituiscono uno strumento efficace per la cura di tumori ipossici.

Relative Biological Effectiveness

Per avere una misura effettiva dalla capacità di una radiazione di indurre, a parità di dose assorbita, effetti biologici in quantità minore, maggiore o uguale a una radiazione di riferimento, si introduce il concetto di *relative biological effectiveness*, RBE. Questa grandezza, necessaria in radioprotezione per confrontare il danno biologico causato da diversi tipi di radiazione e adottare misure di protezione più adeguate ed efficaci, è definita come il rapporto tra la dose assorbita di una radiazione a basso LET di riferimento e la dose assorbita della radiazione in esame per avere il medesimo effetto biologico (*end point* biologico):

$$RBE = \frac{D_{\text{radiazione di riferimento}}}{D_{\text{radiazione in esame}}} \Bigg|_{\text{stesso effetto}} \quad (1.4.11)$$

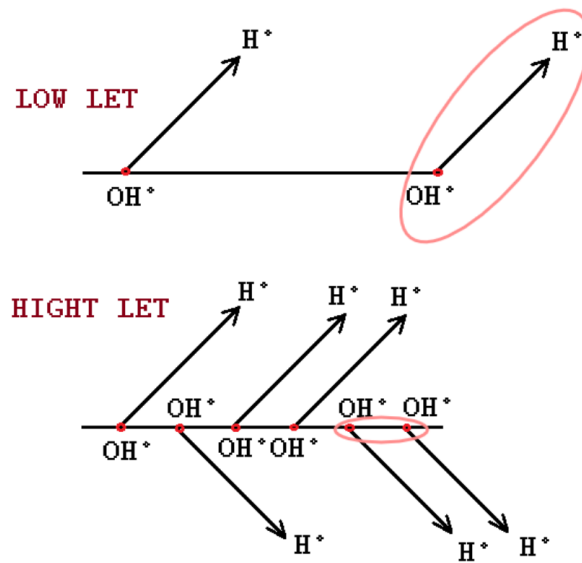


Figura 1.14: Mentre le radiazioni a basso LET, causando eventi di ionizzazione distanti tra loro, favoriscono reazioni che portano alla formazione di una molecola d'acqua, per le radiazioni ad alto LET che, al contrario, causano eventi di ionizzazione molto più ravvicinati, la reazione favorita è quella che porta alla formazione di una molecola di perossido di idrogeno [19].

La radiazione standard presa come riferimento dall'ICRP è rappresentata da raggi X generati a 250 kV, tuttavia, vengono talvolta utilizzati anche raggi γ prodotti dal ^{60}Co .

Il valore dell'RBE è fortemente dipendente dal LET della radiazione considerata. Tale dipendenza è mostrata in Fig. 1.15 e, come si può osservare, per $\text{LET} \simeq 100 \text{ keV}/\mu$, il valore di RBE presenta un picco. Infatti, per questo valore di LET, la separazione media tra due eventi di ionizzazione coincide con il diametro della doppia elica del DNA (2nm). La radiazione caratterizzata da questo valore di LET ha quindi una maggiore probabilità, rispetto ad una radiazione con LET inferiore, di causare una rottura della doppia elica del DNA (double strand break) che, come si vedrà in 1.5, rappresenta un danno alla cellula particolarmente pericoloso e difficile da riparare. Inoltre, per valori di LET maggiori del valore di picco, si verifica l'effetto *overkill*, che consiste in un maggior numero di ionizzazioni di quelle necessarie per uccidere la cellula, con una conseguente dissipazione di energia, causa di una riduzione dell'RBE [20].

1.5 Effetti Biologici delle Radiazioni Ionizzanti

Come già accennato, l'interazione della radiazione con un tessuto biologico può essere causa di danni significativi per le cellule che lo costituiscono. E' quindi necessario, al fine di sviluppare misure di protezione adeguate per minimizzare tali danni, comprendere i processi chimici e

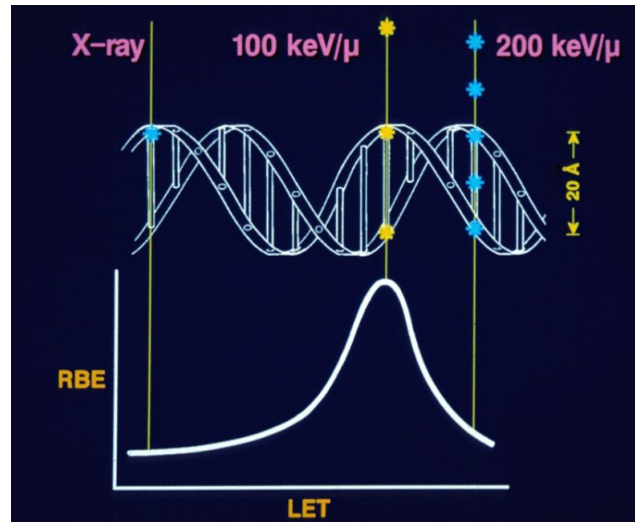


Figura 1.15: Andamento del valore dell'RBE in funzione del LET della radiazione considerata. Si osserva che l'RBE è massima in corrispondenza del valore di LET che causa eventi di ionizzazione ad una distanza pari al diametro della doppia elica del DNA.

biologici che si verificano durante l'interazione radiazione-materia.

Gli effetti indotti da radiazioni ionizzanti vengono innanzitutto distinti in due categorie: effetti deterministici (come perdita di capelli, lesioni alla pelle, cataratta) ed effetti stocastici (come leucemia o tumori solidi). Entrambi gli effetti dipendono dalla dose assorbita tuttavia, mentre per i primi un aumento della dose corrisponde ad un aumento della gravità degli effetti, per i secondi solo la probabilità che si verifichi il danno, ma non la sua gravità, è funzione di essa (Fig.1.16). Inoltre, mentre per i primi esiste un valore di soglia¹⁵ al di sotto del quale la riparazione del danno è efficiente e non si manifestano effetti, per i secondi, essendo di natura probabilistica, ad ogni valore di dose assorbita corrisponde una certa probabilità, non nulla, che si verifichi il danno.

Inoltre, a seconda che gli effetti si manifestino su cellule somatiche o su cellule germinali, è possibile fare una distinzione tra danni somatici o genetici. Nel primo caso il danno rimane a carico dell'organismo interessato mentre nel secondo possono essere indotte mutazioni genetiche che rischiano di essere trasmesse alla prole.

Tutti gli effetti descritti possono essere conseguenza dell'azione diretta o indiretta delle radiazioni ionizzanti. Nel primo caso la radiazione interagisce direttamente con le molecole biologiche

¹⁵Il valore di soglia è stato definito dall'ICRP come il valore di dose in corrispondenza del quale l'1% di una popolazione manifesta certi sintomi.

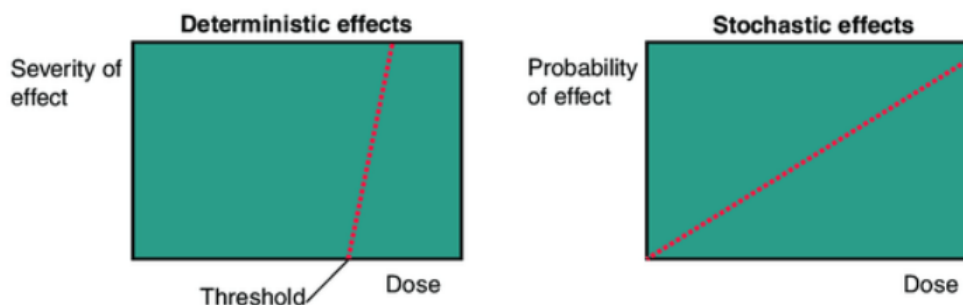


Figura 1.16: Andamento della gravità degli effetti deterministici e della probabilità del manifestarsi degli effetti stocastici in funzione della dose assorbita.

costituenti il DNA, nel secondo, attraverso processi di radiolisi, vengono prodotti radicali liberi¹⁶ che, interagendo con altre molecole biologiche o con altri radicali, danneggiano indirettamente il DNA (Fig. 1.17) [21].

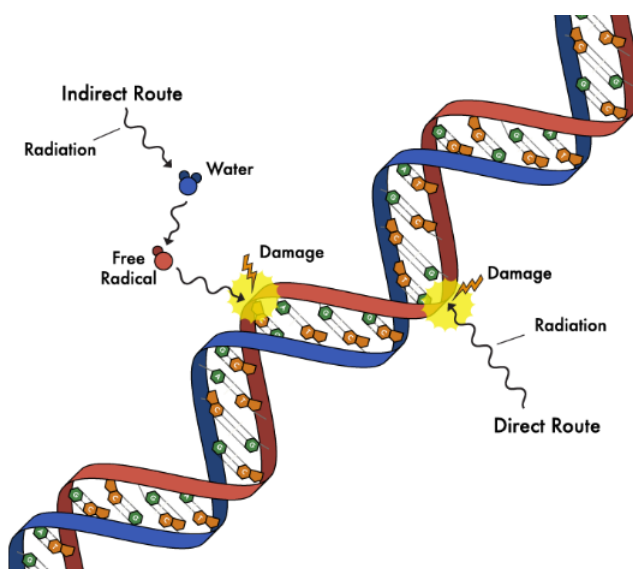


Figura 1.17: Rappresentazione grafica dell'azione diretta e indiretta delle radiazioni ionizzanti sul DNA.

Si stima che almeno i 2/3 di tutti i danni da radiazione siano dovuti ai radicali che, viaggiando attraverso le cellule, possono causare effetti biologici nocivi a grandi distanze dalla loro zona di origine. E' perciò di estrema importanza, per una completa comprensione degli effetti radiobiologici, la conoscenza dei processi di produzione e d'interazione dei radicali. Inoltre, essendo il materiale vivente costituito per il 70-90% da molecole d'acqua, risulta particolarmente im-

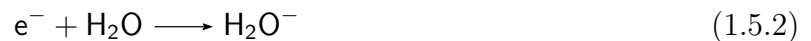
¹⁶I radicali liberi sono atomi o molecole elettricamente neutri, aventi un elettrone spaiato nell'orbitale esterno che li rende estremamente reattivi. L'elettrone spaiato del radicale libero viene rappresentato con (•).

portante il processo di *radiolisi dell'acqua*, dovuto all'interazione della radiazione con queste molecole.

Quando l'acqua pura viene irradiata, questa si ionizza, con la produzione di una molecola d'acqua con carica positiva e di un elettrone libero:



L'elettrone procede fino a quando non viene catturato da un'altra molecola d'acqua, trasformandola in una molecola carica negativa:



Né H_2O^- né H_2O^+ sono stabili e si dissociano fornendo uno ione ed un radicale libero:



I radicali così formati possono reagire l'uno con l'altro, con altre molecole d'acqua, o ancora, con i prodotti delle loro stesse reazioni. In alcuni casi i prodotti delle reazioni sono innocui, portando, ad esempio, alla produzione di molecole d'acqua, in altri casi possono invece essere prodotte sostanze che risultano nocive per le cellule, come, ad esempio, il perossido di idrogeno. Le reazioni che portano alla formazione di tali prodotti sono mostrate, rispettivamente, in 1.4.10 e 1.4.9. Inoltre, come già detto in 1.4, particolarmente significative sono le reazioni dei radicali con le molecole di ossigeno, poiché aumentano notevolmente la radiosensibilità delle cellule, portando alla produzione di molecole, quali il perossido d'idrogeno, biologicamente dannose.

Verranno ora esaminati i principali tipi di danno causati dall'azione diretta e indiretta delle radiazioni ionizzanti sulla macromolecola del DNA.

L'acido desossiribonucleico, DNA, è costituito da due catene avvolte a spirale l'una attorno all'altra a formare una doppia elica. Le catene sono composte da lunghe sequenze di nucleotidi contenenti un gruppo fosfato, una molecola di zucchero, il desossiribosio, e una base azotata. Le due catene sono unite da ponti di idrogeno che legano una base all'altra e conferiscono stabilità alla struttura del DNA. L'azione di radiazioni ionizzanti su tale molecola può portare a due tipi principali di danno, mostrati in Fig. 1.18, che comportano la rottura di una (single strand break, SSB) o di entrambe (double strand break, DSB) le catene.

Nel caso di rottura di catena singola solo un filamento viene danneggiato mentre quello complementare permane intatto. Questo tipo di danno è correlato in modo lineare all'energia assorbita per valori di dose che variano da meno di 0.2 Gy fino a 60.000 Gy. Ciò significa che, per quanto piccola possa essere la dose somministrata, si verificheranno SSBs. Un'elevata percentuale di

SSBs sono indotte attraverso meccanismi che coinvolgono i radicali $\text{OH}\bullet$ dell'acqua. La riparazione delle SSBs è molto rapida ed efficiente e comporta l'asportazione del tratto di DNA danneggiato e la sua sostituzione con un nuovo frammento, sintetizzato a partire dalla catena singola complementare non alterata. Il processo è controllato enzimaticamente e nella maggior parte dei casi, nelle cellule sane, entro 15 minuti il danno viene riparato.

La rottura di catena doppia, al contrario, coinvolge entrambi i filamenti e può prodursi o per un singolo evento ionizzante o per la coincidenza di casuali rotture di catena singola sulle catene complementari. Questo tipo di danno, essendo entrambe le catene danneggiate nel medesimo punto e non essendo quindi più presente l'informazione della sequenza da ricostruire, è più difficile da riparare e, nella maggior parte dei casi, porta alla morte cellulare o a rilevanti danni genetici che possono condurre alla formazione di neoplasie. Sono in particolare queste complesse rotture del doppio filamento che vengono sfruttate in radioterapia, con conseguenze benefiche, per portare alla morte le cellule tumorali.

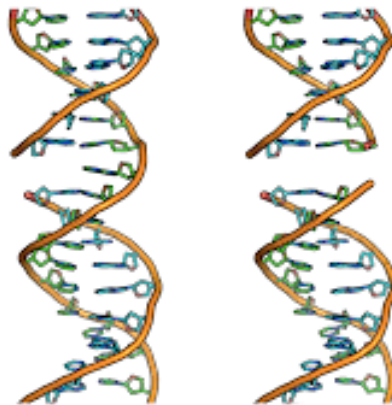


Figura 1.18: Rappresentazione grafica dei due tipi principali di danno al DNA causato da radiazioni ionizzanti. A sinistra un esempio di SSB, a destra un esempio di DSB.

1.6 Modalità d'Interazione Radiazione-Materia

La conoscenza dei meccanismi d'interazione della radiazione con la materia e delle modalità di rilascio di energia che ne conseguono, è di fondamentale importanza per definire gli effetti biologici che verranno causati sui tessuti e quindi comprendere i vantaggi dell'adroterapia come terapia oncologica [22][23].

1.6.1 Interazione Fotoni-Materia

Raggi X e raggi γ sono costituiti da quanti di energia detti fotoni. Questi, al contrario delle particelle cariche, sono elettricamente neutri e, nel momento in cui penetrano in un mezzo non perdono energia regolarmente, ma, ad ogni istante, con una certa probabilità, possono interagire con gli atomi che lo costituiscono in modi differenti. Quanto in profondità può penetrare un fotone prima che avvenga l'interazione dipende dalla sua energia e dal mezzo attraversato. E' in particolare la legge di Lambert-Beer che descrive il processo di attenuazione dell'intensità del fascio incidente causato dai processi d'interazione:

$$I(x) = I_0 e^{-\mu x} \quad (1.6.1)$$

dove I è l'intensità del fascio trasmesso, I_0 l'intensità iniziale del fascio incidente, x lo spessore del materiale attraversato e μ il coefficiente di attenuazione lineare, direttamente proporzionale alla densità del mezzo e inversamente proporzionale all'energia del fascio. Lo spessore di materiale che dimezza l'intensità del fascio in ingresso è detto *half-value layer (HVL)*, ed è legato al coefficiente di attenuazione lineare attraverso la seguente relazione:

$$HVL = \frac{0.693}{\mu} \quad (1.6.2)$$

Il coefficiente di attenuazione lineare può essere riscritto, esplicitando la dipendenza dalle caratteristiche del mezzo, in funzione del coefficiente di attenuazione atomico, μ_a , attraverso la seguente relazione:

$$\mu = \frac{\rho N_A}{A} \mu_a \quad (1.6.3)$$

dove ρ rappresenta la densità del materiale, A il numero di massa degli atomi che lo compongono e N_A il numero di Avogadro.

I principali meccanismi d'interazione fotone-materia, causa di attenuazione dell'intensità del fascio, sono l'effetto fotoelettrico, l'effetto Compton e la produzione di coppie. Ognuno di questi processi è caratterizzato da una certa probabilità di verificarsi indicata, rispettivamente, con la lettera τ , σ , ϕ . La somma di questi termini, coincidente con il coefficiente di attenuazione atomico, rappresenta la probabilità per unità di lunghezza che un fotone, in seguito a un processo di assorbimento o di scattering, venga rimosso dal fascio in ingresso¹⁷.

$$\mu_a = \tau + \sigma + \phi \quad (1.6.4)$$

¹⁷La probabilità che si verifichi l'interazione tra due singole particelle rappresenta la *sezione d'urto totale* caratteristica del processo avvenuto. Questa grandezza, σ , con le dimensioni di un'area, caratterizza l'interazione tra la generica particella del fascio e la generica particella del bersaglio. Qualora l'apparato sperimentale sia costruito in modo opportuno è possibile ottenere informazioni più stringenti sul processo d'interazione. Si definisce *sezione d'urto differenziale rispetto all'angolo solido*, $\frac{d\sigma}{d\Omega}$, la probabilità che, in seguito all'interazione,

In Fig. 1.19 è illustrata l'importanza relativa dei meccanismi d'interazione fotone-materia in funzione dell'energia del fotone incidente e del numero atomico dell'atomo bersaglio Z .

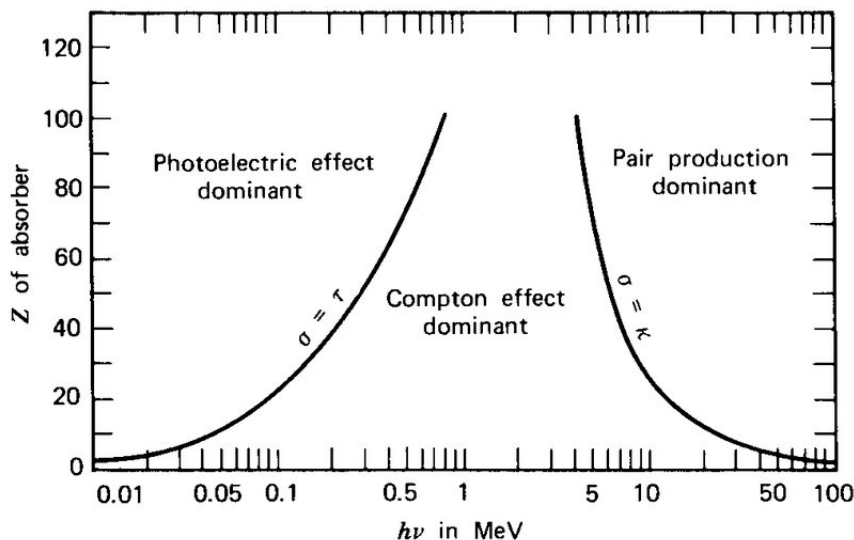


Figura 1.19: Importanza relativa delle tre modalità principali d'interazione fotone-materia in funzione dell'energia del fotone e del numero atomico dell'atomo bersaglio.

Effetto Fotoelettrico

Quando un fotone incidente su un atomo trasferisce tutta la sua energia ad un elettrone posto in un orbitale atomico vicino al nucleo, causandone l'emissione, si parla di *effetto fotoelettrico*. Affinché questo processo possa avvenire, l'energia del fotone incidente deve essere almeno pari all'energia di legame dell'elettrone coinvolto. L'energia in eccesso, data dalla differenza tra l'energia trasportata dal fotone e quella di legame, viene trasformata nell'energia cinetica con cui l'elettrone lascia l'atomo. Inoltre, la direzione con cui l'elettrone viene emesso dipende dall'energia del fotone incidente: tanto minore è tale energia, tanto maggiore è l'angolo formato con la direzione di propagazione del fotone in ingresso.

In seguito all'emissione, l'atomo, carico positivamente, si trova in uno stato eccitato e solo attraverso l'occupazione della lacuna creatasi da parte di un elettrone appartenente ad un livello energetico più esterno, con conseguente emissione di raggi X o elettroni Auger¹⁸, può

la particella proiettile emerge all'interno di un certo angolo solido elementare $d\Omega$. Si definisce inoltre *sezione d'urto doppiamente differenziale rispetto all'angolo solido e dell'energia*, $\frac{d}{d\Omega} \frac{d\sigma}{dE}$, la probabilità che la particella proiettile venga deflessa all'interno dell'angolo $d\Omega$ con energia appartenente all'intervallo elementare dE .

¹⁸Si parla di *effetto Auger* quando l'energia emessa in una transizione atomica viene assorbita da elettroni (detti elettroni Auger) nelle shell più esterne che vengono così emessi dall'atomo.

tornare in una condizione di stabilità.

La probabilità che avvenga l'effetto fotoelettrico, τ , è direttamente proporzionale alla terza potenza del numero atomico Z dell'atomo bersaglio e inversamente proporzionale alla terza potenza dell'energia del fotone.

Il processo è rappresentato schematicamente in Fig. 1.20.

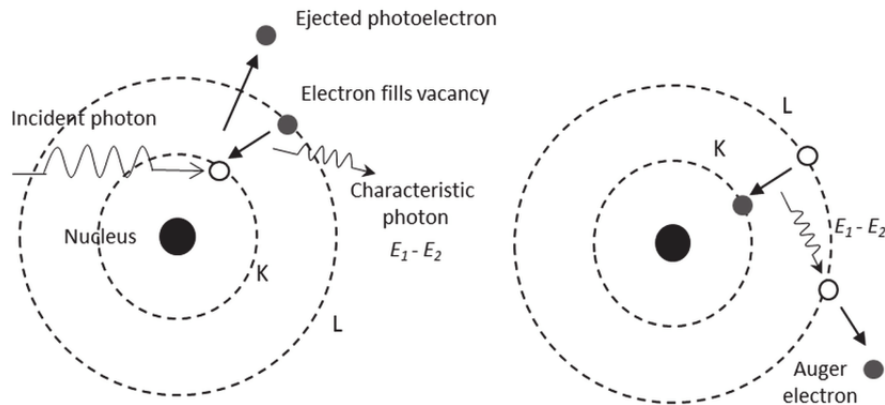


Figura 1.20: Rappresentazione schematica dell'effetto fotoelettrico.

Effetto Compton

L'interazione di un fotone con un elettrone debolmente legato all'atomo, con conseguente trasmissione di parte dell'energia ad esso, prende il nome di *effetto Compton*. Essendo l'elettrone debolmente legato in un orbitale atomico esterno, l'energia di legame risulta trascurabile rispetto a quella trasportata dal fotone. L'energia ad esso trasferita può quindi essere considerata come sola energia cinetica con cui l'elettrone lascia l'atomo.

Sia il fotone che l'elettrone, in seguito all'interazione, risentono di una deflessione rispetto alla direzione del fotone incidente. Tuttavia, mentre l'angolo di scattering del fotone può assumere un qualsiasi valore, quello dell'elettrone è confinato a valori compresi tra 0° e 90° rispetto alla direzione del fotone incidente. In particolare, all'aumentare dell'energia del fotone incidente, si osserva una diminuzione dell'angolo di deflessione.

La probabilità che avvenga l'effetto Compton, σ , è direttamente proporzionale al numero di elettroni che costituiscono possibili target per lo scattering del fotone.

Il processo è rappresentato schematicamente in Fig. 1.21.

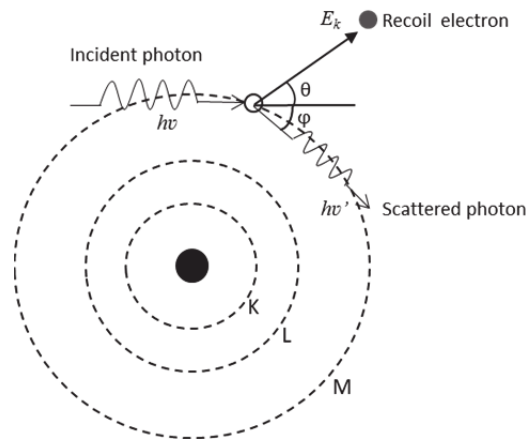


Figura 1.21: Rappresentazione schematica dell'effetto Compton.

Produzione di Coppie

Quando un fotone con energia almeno pari a due volte quella dell'elettrone a riposo, ovvero 1.02 MeV, si avvicina sufficientemente al nucleo di un atomo bersaglio e, interagendo con esso converte tale energia in una coppia elettrone-positrone, si parla di *produzione di coppie*. L'energia in eccesso rispetto a quella necessaria per la produzione della coppia risulta come energia cinetica, ugualmente distribuita tra le due particelle.

Quando il positrone perde la sua energia cinetica può combinarsi con un elettrone per formare il positronio, un sistema altamente instabile che sopravvive $\sim 10^{-10}$ s prima che avvenga l'annichilazione delle due particelle che lo compongono e la conseguente emissione di due fotoni che, per conservazione di energia e impulso, hanno energia pari a 0.511 MeV e si propagano lungo la stessa direzione ma in versi opposti.

La probabilità che avvenga la produzione di coppie, ϕ , aumenta rapidamente all'aumentare dell'energia del fotone incidente al di sopra del valore di soglia ed è proporzionale alla seconda potenza del numero atomico Z .

Il processo è rappresentato schematicamente in Fig. 1.22.

1.6.2 Interazione Neutroni-Materia

Non possedendo carica elettrica, quando i neutroni penetrano in un mezzo possono propagarsi per distanze apprezzabili prima d'interagire nuclearmente con i nuclei atomici. Le interazioni possono essere collisioni elastiche o anelastiche. Nel primo caso si ha conservazione dell'energia cinetica totale e l'energia persa dal neutrone nell'interazione coincide con l'energia cinetica con cui il nucleo indietreggia. Al contrario, nel secondo caso, parte dell'energia viene assorbita internamente dal nucleo che passa ad uno stato eccitato.

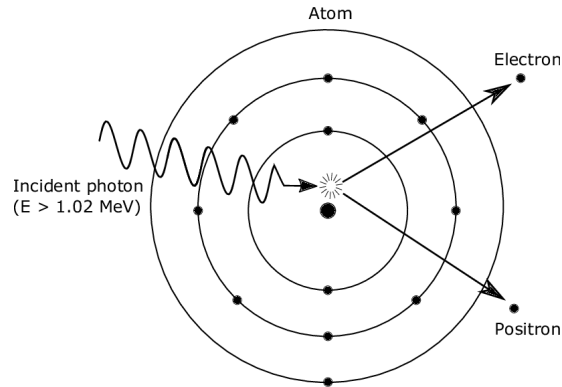


Figura 1.22: Rappresentazione schematica del processo di produzione di coppie.

Processi di scattering elastico consecutivi costituiscono il metodo principale per decelerare i neutroni, chiamato *moderazione dei neutroni*.

1.6.3 Interazione Elettroni-Materia

Quando un fascio di elettroni penetra in un mezzo, a causa della carica elettrica posseduta da queste particelle, hanno luogo interazioni elettrone-materia di tipo coulombiano. L'interazione può avvenire sia con gli elettroni che con il nucleo degli atomi che costituiscono il mezzo e, in entrambi i casi, determina una perdita dell'energia cinetica degli elettroni incidenti. Tuttavia, mentre nel primo caso si hanno collisioni anelastiche che portano alla ionizzazione o all'eccitazione dell'atomo, nel secondo si ha produzione di radiazione di frenamento (bremsstrahlung)¹⁹. La perdita totale di energia di cui risente l'elettrone penetrando in un mezzo è quindi data dalla somma dei due contributi²⁰:

$$\left(\frac{dE}{dx}\right)_{tot} = \left(\frac{dE}{dx}\right)_{coll} + \left(\frac{dE}{dx}\right)_{rad} \quad (1.6.5)$$

dove $\left(\frac{dE}{dx}\right)_{coll}$ e $\left(\frac{dE}{dx}\right)_{rad}$ definiscono, rispettivamente, l'energia cinetica media persa, per unità di lunghezza, a causa dei processi di collisione con gli elettroni e per effetto bremsstrahlung. Il secondo termine è quasi trascurabile quando l'energia del fascio in ingresso è di pochi MeV ma diventa predominante quando l'energia in gioco è dell'ordine di qualche decina di MeV. Infatti, detta E l'energia totale dell'elettrone incidente e Z il numero atomico dell'atomo con

¹⁹La radiazione di frenamento viene prodotta, per conservazione dell'energia, a causa della decelerazione subita dall'elettrone una volta deviato dall'attrazione coulombiana esercitata del nucleo. Lo spettro di emissione è caratterizzato da una distribuzione continua della radiazione con un picco d'intensità che aumenta, spostandosi verso frequenze più elevate, all'aumentare dell'energia dell'elettrone incidente.

²⁰Per quantificare l'energia persa dalla radiazione viene introdotta una nuova grandezza fisica, lo *stopping power*, denotata come $\frac{dE}{dx}$, che definisce l'energia cinetica media persa da una particella penetrando in un mezzo, per unità di lunghezza.

cui interagisce, il rapporto tra i due contributi all'energia persa nel processo d'interazione elettrone-materia è dato dalla relazione:

$$\frac{(dE/dx)_{rad}}{(dE/dx)_{coll}} \simeq \frac{ZE}{800} \quad (1.6.6)$$

La Fisica dell'Adroterapia

1.6.4 Interazione Particelle Cariche Pesanti-Materia

Le interazioni a cui può dar luogo una particella carica pesante penetrando nella materia possono essere classificate in due categorie: interazioni elettromagnetiche e interazioni nucleari. Uno studio dettagliato di questi processi è fondamentale per comprendere le grandi potenzialità della terapia adronica, possibili grazie alle dominanti interazioni elettromagnetiche, ma anche i suoi limiti, dovuti al possibile verificarsi di interazioni nucleari.

Interazioni elettromagnetiche

Così come gli elettroni, anche le particelle cariche pesanti, propagandosi all'interno di un mezzo, danno luogo a interazioni di tipo coulombiano che coinvolgono sia gli elettroni che il nucleo atomico. In questo caso tuttavia, a causa della massa maggiore delle particelle considerate, la radiazione emessa per effetto bremsstrahlung risulta trascurabile. Sono quindi le collisioni anelastiche con gli elettroni, causa di ionizzazione o eccitazione dell'atomo, la principale modalità con cui queste particelle rilasciano energia nel mezzo. Durante una singola collisione elettronica, la particella carica perde solo una piccola frazione dell'energia cinetica posseduta, tuttavia, a causa del grande numero d'interazioni per unità di lunghezza che hanno luogo, è comunque possibile apprezzare significative perdite d'energia anche in piccoli tratti del mezzo irradiato. Inoltre, in seguito a questo processo, la traiettoria descritta dalla particella carica, avendo massa maggiore dell'elettrone con cui interagisce, non subisce deflessioni.

A causa del grande numero d'interazioni subite da una particella carica attraversando un mezzo, ad esempio una particella α da 1 MeV subisce circa 10^5 interazioni prima di perdere la sua energia, risulta impossibile valutare l'energia rilasciata ad ogni singolo urto. Pertanto, assumendo un rallentamento uniforme e continuo della particella, viene analizzata la perdita media di energia per unità di percorso. Fu Bohr, nel 1913, che riuscì a derivare un'espressione classica per descrivere l'andamento dell'energia rilasciata, per unità di lunghezza, dalle particelle cariche pesanti durante i processi di collisione anelastica in un mezzo uniforme. La formula ricavata venne poi modificata da Bethe, utilizzando la meccanica quantistica relativistica, e

successivamente perfezionata da altri fisici, quali Bloch, fino ad ottenere la seguente relazione, comunemente nota come *equazione di Bethe e Bloch* [24]:

$$-\frac{dE}{dx} = 2\pi N_a r_e^2 m_e c^2 \rho \frac{Z}{A} \frac{z^2}{\beta^2} \left[\ln \left(\frac{2m_e \gamma^2 v^2 W_{max}}{I^2} \right) - 2\beta^2 \right] \quad (1.6.7)$$

All'equazione 1.6.7 vengono aggiunti, in casi particolari, due termini correttivi δ e C , che portano alla seguente espressione:

$$-\frac{dE}{dx} = 2\pi N_a r_e^2 m_e c^2 \rho \frac{z}{A} \frac{Z^2}{\beta^2} \left[\ln \left(\frac{2m_e \gamma^2 v^2 W_{max}}{I^2} \right) - 2\beta^2 - \delta - 2\frac{C}{z} \right] \quad (1.6.8)$$

I termini che compaiono nell'equazione (1.6.8) sono definiti in Tab. 1.4. Inoltre, il valore

r_e	raggio classico dell'elettrone
ρ	densità del materiale assorbente
m_e	massa dell'elettrone
Z	carica della particella incidente in unità di e
N_A	numero di Avogadro
I	potenziale medio di eccitazione
β	v/c della particella incidente
z	numero atomico del materiale assorbente
γ	$1/\sqrt{1-\beta^2}$
A	numero di massa del materiale assorbente
δ	correzione di densità
C	correzione di shell
W_{max}	energia massima trasferita in una singola collisione

Tabella 1.4: Definizione dei termini che compaiono nell'equazione di Bethe e Bloch.

dell'energia massima trasferita in una singola collisione, W_{max} , è dato dalla seguente relazione:

$$W_{max} = 2m_e c^2 \beta^2 \gamma^2 \quad (1.6.9)$$

La correzione di densità δ , importante ad alte energie, è dovuta alla polarizzazione del mezzo attraversato ad opera del campo elettrico generato dalle particelle cariche. A causa di questa polarizzazione, gli elettroni lontani dalla traiettoria di queste particelle risulteranno in parte schermati, risentendo di un campo elettrico totale minore. Un'interazione con questi elettroni contribuisce quindi in minor quantità alla perdita di energia rispetto a quanto previsto da 1.6.7. Tale effetto è fortemente dipendente dalla densità del materiale: a una maggiore densità

corrisponde una maggiore polarizzazione indotta.

La correzione di shell C è invece importante a basse energie e, in particolare, quando la velocità della particella incidente è comparabile, se non minore, della velocità orbitale degli elettroni. Infatti, in queste condizioni, l'ipotesi che l'elettrone sia stazionario rispetto alla particella incidente, ipotesi che è stata fatta nel ricavare l'equazione 1.6.7, non risulta più valida.

Per migliorare l'accuratezza ed estendere il campo di validità dell'equazione 1.6.8, è possibile riscriverla in modo più generale:

$$-\frac{dE}{dx} = 2\pi N_a r_e^2 m_e c^2 \rho \frac{z}{A} \frac{Z^2}{\beta^2} L(\beta) \quad (1.6.10)$$

$L(\beta)$ viene detto *stopping number* e contiene tutte le correzioni necessarie al fine di ottenere un valore dello stopping power in buon accordo con i dati sperimentali.

$$L(\beta) = L_0(\beta) + \sum_i L_i(\beta) \quad (1.6.11)$$

La 1.6.10, considerando solo il primo termine di $L(\beta)$, $L_0(\beta)$, restituisce esattamente la 1.6.8. Il secondo termine, $L_1(\beta)$, proporzionale alla terza potenza di Z , introduce delle correzioni dovute all'effetto Barkas, che vengono sommate o sottratte a seconda che la particella incidente sia carica positivamente o negativamente. Tale effetto venne scoperto nel 1956 da Walter Barkas osservando come, a parità di energia, la traiettoria percorsa da pioni positivi e negativi in emulsioni fotografiche avesse lunghezza differente. Infatti, mentre le particelle cariche positivamente attirano gli elettroni verso la propria traiettoria, quelle negative li respingono, determinando una diversa variazione della densità elettronica del mezzo attraversato.

Il terzo termine, $L_2(\beta)$, proporzionale alla quarta potenza di Z , è noto come termine di Felix Bloch e introduce correzioni minori a basse energie.

Come si può notare in Fig. 1.23, dove è mostrato l'andamento dello stopping power previsto dall'equazione 1.6.10, per piccoli valori della velocità della particella incidente, comparabili con la velocità orbitale degli elettroni, è il termine $1/\beta^2$ a dominare, determinando un rilascio massimo di energia per unità di lunghezza. All'aumentare della velocità della particella, lo stopping power inizia a diminuire fino a quando, raggiunta $v \simeq 0.96c$, si ha un punto di minimo, detto *minimo di ionizzazione*. Un ulteriore aumento dell'energia determina una risalita dello stopping power, dovuta alla dipendenza logaritmica che caratterizza l'equazione di Bethe e Bloch. L'andamento dello stopping power nella regione a bassissime energie porta all'introduzione del *picco di Bragg*.

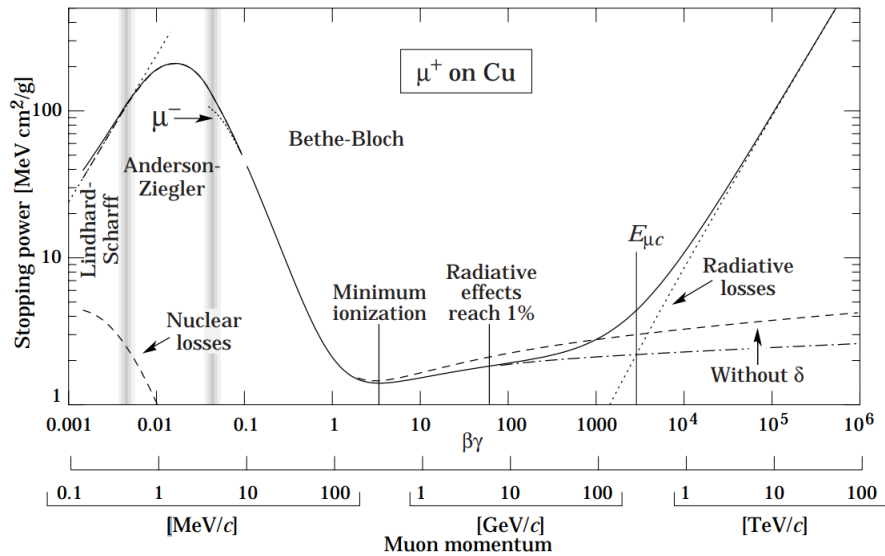


Figura 1.23: Andamento dello stopping power in funzione del momento per muoni positivi che si propagano nel rame [25].

Picco di Bragg

Quando una particella carica entra in un mezzo, a causa dei processi d'interazione, la sua energia cinetica inizia a diminuire e, per quanto visto in Fig. 1.23, ciò comporta una variazione del rate di energia persa. In particolare, come si può vedere in Fig. 1.24, verso la fine della sua traiettoria, quando l'energia cinetica è minima, l'energia rilasciata dalla particella per unità di lunghezza presenta un massimo.

Analizzando l'andamento dello stopping power in funzione della profondità di penetrazione, si definisce picco di Bragg, il picco, in prossimità del punto d'arresto della particella²¹, in cui l'energia depositata per unità di lunghezza è massima. E' proprio questo andamento dello stopping power, caratteristico delle particelle cariche pesanti, che viene sfruttato in adroterapia. La presenza del picco di Bragg, la cui posizione può essere stabilita con precisione millimetrica variando l'energia del fascio in ingresso, garantisce infatti la possibilità di rilasciare una dose elevata di energia in corrispondenza della regione tumorale, minimizzando il danno nei tessuti sani limitrofi. Inoltre, l'aumento del LET e il conseguente incremento dell'RBE caratteristico

²¹Per conoscere il punto d'arresto è necessario introdurre una nuova grandezza, detta range e definita come la distanza percorsa da una particella prima di fermarsi. Poiché il reciproco dello stopping power ci fornisce la distanza percorsa per unità di energia persa, il range di una particella di energia iniziale $E_{TOT,in}$ e energia a riposo m_0c^2 , può matematicamente essere espresso come:

$$R(E_{TOT,in}) = \int_{m_0c^2}^{E_{TOT,in}} \left(-\frac{dE}{dx} \right)^{-1} dE \quad (1.6.12)$$

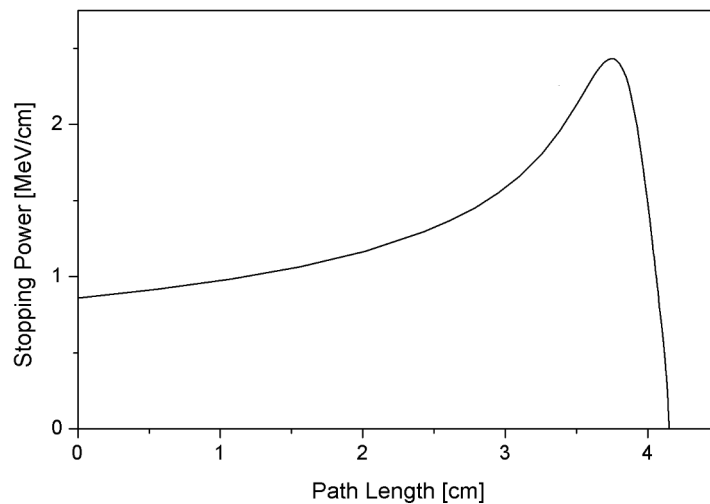


Figura 1.24: Andamento dello stopping power in funzione della profondità di penetrazione per particelle α che si propagano in aria con energia pari a 5.49 MeV. Si osserva un aumento dell'energia depositata verso la fine della traiettoria con la formazione del caratteristico picco di Bragg.

della radiazione nella regione di picco, determina una maggior efficacia nel causare la morte delle cellule tumorali. L'assenza del picco di Bragg nelle curve caratteristiche di fotoni, neutroni ed elettroni (Fig. 1.25) permette di comprendere come mai, nonostante i maggiori costi rispetto alle altre tecniche radioterapiche, la somministrazione di trattamenti adroterapici sia, ad oggi, sempre più frequente.

Le particelle ad oggi maggiormente utilizzate in adroterapia sono protoni e ioni carbonio che, per poter penetrare nei tessuti e curare anche i tumori più profondi vengono accelerate fino a raggiungere energie che variano, rispettivamente, nel range 20-220 MeV e 50-400 MeV/u. I centri specializzati in questo tipo di trattamenti, per raggiungere tali energie, si servono di ciclotroni con 3-4 m di diametro e sincrotroni con 6-8 m di diametro per la produzione di fasci di protoni e di sincrotroni di 20-25 m di diametro per la produzione di fasci di ioni carbonio.

Nonostante i maggiori costi legati alla produzione di fasci di ioni carbonio rispetto a fasci di protoni, questi, insieme ad altri ioni pesanti attualmente in fase di studio, si sono rivelati più efficaci nella cura dei tumori. In particolare, il valore dell'RBE degli ioni carbonio, circa pari a 3, è significativamente superiore a quello dei protoni, approssimativamente pari a 1,1. Infatti, penetrando nei tessuti, a parità di range, gli ioni carbonio depositano un'energia che risulta molte volte (~ 36) superiore rispetto a quella rilasciata dai protoni (come visto in Tab. 1.3). Questo comporta, soprattutto nella regione vicina al picco di Bragg, una maggior densità di

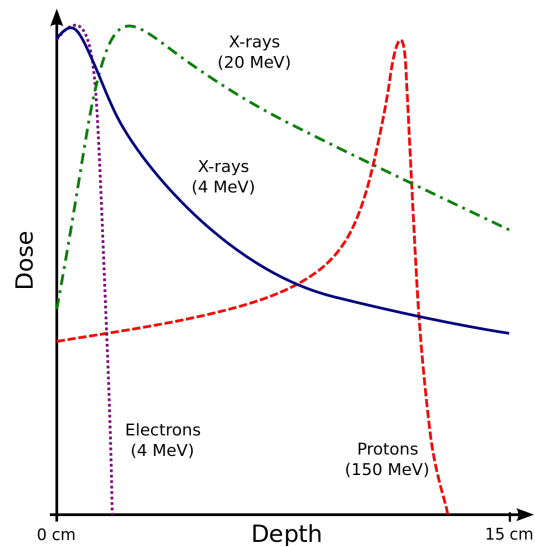


Figura 1.25: Andamento della dose in funzione della profondità di penetrazione per fasci di raggi X , elettroni e protoni per differenti valori di energia.

ionizzazioni, causa di molteplici DSBs al DNA delle cellule colpite direttamente dalla radiazione. Gli effetti biologici sono quindi significativamente differenti da quelli provocati dai protoni che, in virtù del valore di LET inferiore, causano principalmente danni riparabili di SSBs. Inoltre, la curva caratteristica dose-profondità degli ioni carbonio risulta caratterizzata da un picco di Bragg meglio definito nello spazio e con un gradiente di dose laterale più ripido. Queste caratteristiche consentono di massimizzare gli effetti, rilasciando la dose nella regione desiderata con una maggior precisione. Per questi motivi gli ioni carbonio risultano più efficaci, soprattutto contro tumori radioresistenti, che richiedono una dose 2-3 volte superiore di quella che può essere rilasciata con i protoni.

Spread Out Bragg Peak

Il valore medio della FWHM²² di un tipico picco di Bragg, osservato in un tessuto umano, è circa 3 mm e la profondità a cui si trova dipende dall'energia iniziale del fascio. Poiché la regione tumorale, in generale, è più grande della larghezza del picco, risulta allora più efficace irradiare tale regione con fasci di energia differente. Così facendo è possibile ottenere una *Spread-Out Bragg Peak* (SOBP), ovvero una sovrapposizione di molteplici picchi che garantisce un rilascio di energia uniforme nell'intera massa tumorale (Fig. 1.26) [26].

La modulazione dell'energia del fascio durante l'irradiazione, necessaria per allargare il picco di

²²La larghezza a metà altezza, in sigla FWHM, è la larghezza di una funzione definita come la differenza tra i valori assunti dalla variabile indipendente x quando la variabile dipendente y è pari a metà del suo valore massimo.

Bragg, può essere ottenuta direttamente con l'acceleratore, ma solo nel caso in cui questo sia un sincrotrone. Infatti, nel caso di ciclotroni, il sistema di selezione dell'energia (ESS) in essi presente non può fornire energie differenti per ogni ciclo di accelerazione.

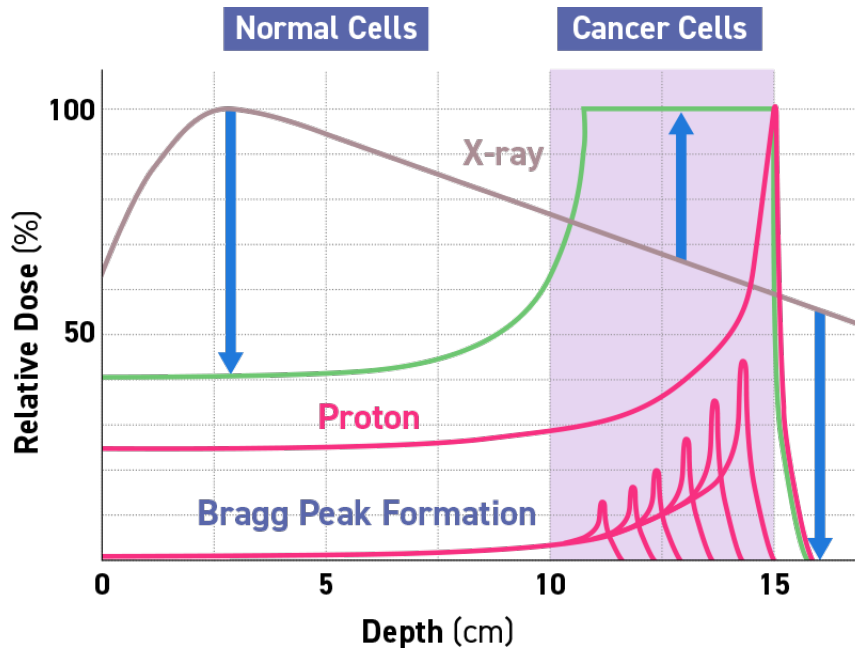


Figura 1.26: Picchi di Bragg prodotti da fasci di particelle con diversi valori di energia (in rosa) possono sommarsi per produrre un picco di Bragg allargato (in verde).

Interazioni Nucleari

Quando l'energia delle particelle cariche pesanti interagenti con gli atomi del mezzo è sufficiente per superare la barriera coulombiana, i processi d'interazione elettromagnetica vengono affiancati da processi di collisione nucleare, dovuti all'azione della forza nucleare. In base al tipo delle particelle incidenti e delle particelle bersaglio, gli effetti causati da tali processi possono portare a significativi rilasci di energia al di fuori del picco di Bragg, comportando modifiche considerevoli al caratteristico profilo di dose delle particelle cariche.

La sezione d'urto che descrive la probabilità di collisione nucleare, detta sezione d'urto charge-changing, σ_{cc} , poiché comporta una variazione della carica delle particelle coinvolte, è descritta con un semplice modello, proposto da Wilson e Townsend, valido per un ampio range di masse della particella proiettile e della particella bersaglio e per energie del fascio incidente comprese tra 100 MeV/u e 1 GeV/u [27]:

$$\sigma_{cc} = \pi r_0^2 (A_{proj}^{1/3} + A_{targ}^{1/3} - 0,2 - 1/A_{proj} - 1/A_{targ})^2 \quad (1.6.13)$$

dove A è il numero di massa, riferito al target, A_{targ} , o al proiettile, A_{proj} , mentre r_0 è il raggio medio dei nucleoni ($\simeq 1,2 \text{ fm}$).

La distanza minima tra la linea di movimento della particella incidente e il centro del nucleo bersaglio, considerato fermo, definisce il *parametro d'impatto*, variabile fondamentale per stabilire il tipo di frammentazione che avrà luogo in seguito alla collisione. Qualora il parametro d'impatto sia piccolo rispetto alle dimensioni del nucleo, la collisione è di tipo centrale e a frammentare sono sia il proiettile che il bersaglio nella loro interezza, producendo un numero elevato di frammenti. All'aumentare del parametro d'impatto, la collisione diventa invece di tipo periferico. Questo tipo di collisioni è descritto dal modello di abrasione-ablazione, illustrato in Fig. 1.27, che può essere suddiviso in due momenti. Nella prima fase, i nucleoni interagenti della particella proiettile e di quella bersaglio si legano a formare un ammasso detto *fireball*, mentre gli altri nucleoni, detti spettatori, non interagiscono direttamente e sono solo leggermente affetti dalla collisione, che ne determina il passaggio ad uno stato eccitato. Nella fase successiva, *fireball* e nucleoni spettatori si diseccitano, con la conseguente emissione di frammenti, in un processo che prende il nome di evaporazione [28].

Le particelle cariche risultanti dalla frammentazione del proiettile proseguono ad una velocità e lungo una direzione analoghe a quella dello ione incidente, contribuendo a depositare energia nei tessuti fino a quando non si fermano. Tuttavia, essendo caratterizzate da un numero atomico (Z) inferiore a quello del proiettile, rispetto a quanto previsto per la particella in ingresso, si osserva una diminuzione dell'energia rilasciata per unità di lunghezza, essendo $dE/dx \propto (Z/\beta)^2$, con un conseguente aumento del range.

Al contrario, i frammenti provenienti dal bersaglio considerato a riposo, emessi in modo isotropo, sono caratterizzati da un range molto corto, 10-100 μm , e da un elevato LET. Il grande valore dell'energia rilasciata per unità di lunghezza comporta un aumento dell'entità dei danni causati in prossimità del punto d'interazione e quindi dell'RBE caratteristica della radiazione incidente.

L'energia dei fasci di particelle utilizzati nei trattamenti adroterapici è tale da provocare processi di collisione nucleare, principalmente di tipo periferico. Poiché, per quanto visto, la presenza di frammenti comporta variazioni nella distribuzione della dose rispetto a quanto previsto considerando le sole particelle primarie, è quindi fondamentale considerare tali processi nella fase di pianificazione del trattamento terapeutico.

In particolare, nel caso in cui il fascio è costituito da ioni carbonio, si verificano principalmente processi di frammentazione del proiettile. Il maggior range caratteristico dei frammenti emessi determina un rilascio di energia oltre il picco di Bragg, con la formazione di una caratteristica

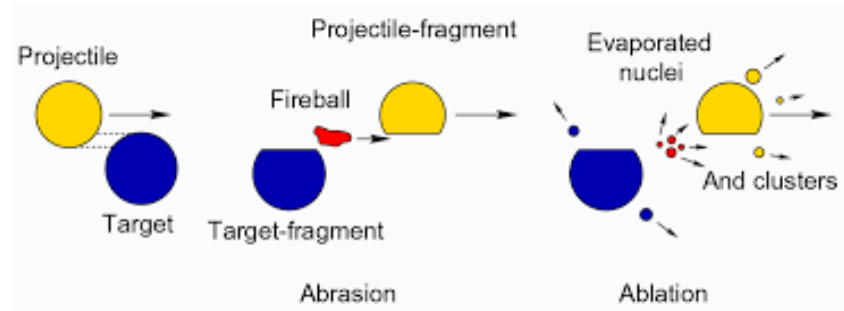


Figura 1.27: Rappresentazione schematica del processo di collisione periferica descritto dal modello di abrasione-ablazione.

coda di frammentazione, particolarmente dannosa qualora la regione tumorale sia seguita da organi vitali. In questi casi viene quindi favorito l'utilizzo di fasci di protoni, causa di processi di frammentazione del bersaglio²³, che non comportano la comparsa della caratteristica coda. Tuttavia, la frammentazione del bersaglio comporta un aumento dell'energia rilasciata, e quindi dei danni biologici²⁴, nei tessuti sani lungo il canale d'ingresso, ovvero nella regione di plateau della curva di Bragg che precede il picco. Queste differenze nella modalità di rilascio di energia caratteristiche di protoni e ioni carbonio, dovute a differenti processi di frammentazione, sono mostrate in Fig. 1.28.

A differenza del processo di frammentazione del proiettile, per il quale sono disponibili misure sperimentali della sezione d'urto grazie alla maggiore semplicità nel rivelare i frammenti, il processo di frammentazione del bersaglio non è ancora oggi ben conosciuto. Sono infatti disponibili solo alcune informazioni sperimentali sulla produzione di frammenti leggeri ($Z < 3$), mentre c'è una totale mancanza di dati per quanto riguarda i valori di sezione d'urto relativi alla produzione di frammenti pesanti. Questo è dovuto al corto range dei frammenti prodotti (Tab. 1.5) che si traduce nell'impossibilità di lasciare il target e li rende non rivelabili.

E' in questo contesto che, come si vedrà nel seguente capitolo, si inserisce il progetto FOOT, con l'obiettivo di misurare sperimentalmente la sezione d'urto caratteristica dei processi di frammentazione nucleare che coinvolgono le particelle in uso in adroterapia e gli ioni più abbondanti nel nostro organismo.

²³Alle energie in gioco in adroterapia è impossibile osservare la frammentazione di un protone in quarks.

²⁴Il valore di RBE $\simeq 1,1$ assegnato ai protoni usati nelle pratiche cliniche conduce ad una sottostima dei danni causati nei tessuti sani. Infatti, a causa dei processi di frammentazione del bersaglio, si osserva sperimentalmente un significativo aumento di tale valore.

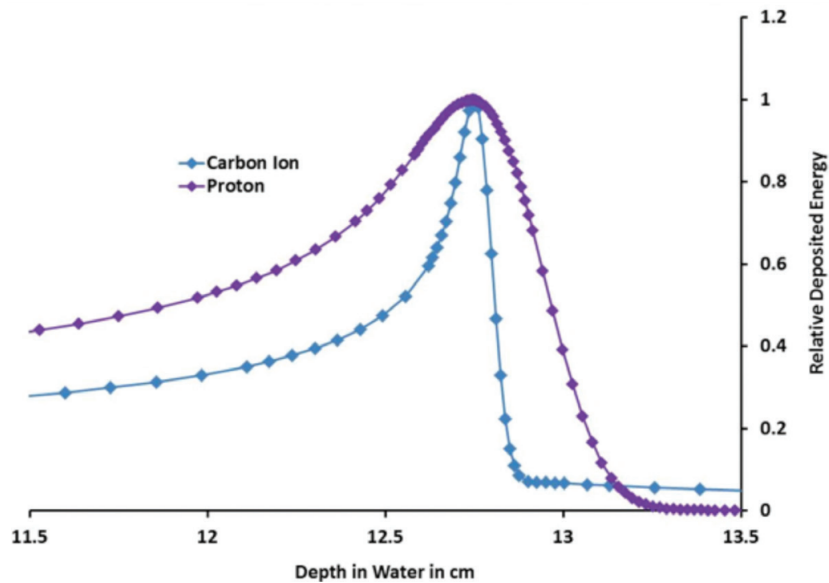


Figura 1.28: Andamento dello stopping power in funzione della profondità di penetrazione per fasci di ioni carbonio e protoni che si propagano in acqua. E' possibile osservare come la curva relativa agli ioni carbonio presenti un picco di Bragg meglio localizzato spazialmente e la caratteristica coda di frammentazione, mentre la curva caratteristica dei protoni presenti un aumento della dose assorbita lungo il canale d'ingresso.

Frammenti	E (MeV)	LET (keV/ μm)	Range (μm)
^{15}O	1.0	983	2.3
^{15}N	1.0	925	2.5
^{14}N	2.0	1137	3.6
^{13}C	3.0	951	5.4
^{12}C	3.8	912	6.2
^{11}C	4.6	878	7.0
^{10}B	5.4	643	9.9
^9Be	6.4	400	15.7
^7Li	6.8	215	26.7
^4He	6.0	77	48.5
^3He	4.7	89	38.8
^2H	2.5	14	68.9

Tabella 1.5: Valori di energia, LET e range dei frammenti prodotti nel processo di frammentazione del target causato da un fascio di protoni da 180 MeV in acqua. I dati sono stimati attraverso una formula semi-empirica.

Capitolo 2

Esperimento FOOT

L'esperimento FOOT (FragmentatiOn Of Target), ideato dai membri dell'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, è stato progettato per rivelare, tracciare e identificare tutti i frammenti emessi nel processo di collisione nucleare tra le particelle cariche usate in adroterapia e i nuclei più abbondanti nel nostro organismo. La mancanza di dati sperimentali e la pericolosità degli effetti indotti dai frammenti sulle cellule sane, hanno infatti richiesto una migliore caratterizzazione di questo processo, al fine di ottimizzare i sistemi di pianificazione dei trattamenti.

Inoltre, poiché le particelle di interesse in adroterapia sono tra le più abbondanti nello spazio, i risultati ottenuti dall'esperimento alle energie caratteristiche dei Raggi Cosmici Galattici risultano particolarmente rilevanti anche ai fini della radioprotezione nello spazio. Una conoscenza dettagliata dei processi di frammentazione è infatti necessaria per la realizzazione di protezioni adeguate per ridurre la dose ricevuta dagli astronauti durante missioni spaziali di lunga durata. Attraverso misurazioni condotte al CNAO a Pavia (Italia), al GSI a Darmstadt (Germania) e all'HIT a Heidelberg (Germania), l'esperimento si propone quindi di colmare le lacune sperimentali riguardanti il processo di frammentazione in un ampio range di energie (100-800 MeV/u) e per un'ampia gamma di particelle (protoni, ioni carbonio, ossigeno ed elio).

2.1 Obiettivi e Approccio Sperimentale

L'obiettivo primario dell'esperimento FOOT prevede l'identificazione dei frammenti prodotti nel processo di collisione nucleare, a partire dalla determinazione del numero atomico (Z), con una risoluzione del 2-3% e del numero di massa (A), con una risoluzione del 5%. Ottenuti questi risultati, l'obiettivo finale consiste nel misurare la sezione d'urto doppiamente differenziale, rispetto all'angolo di emissione e all'energia cinetica, di produzione di tutti i frammenti

caratterizzati da $Z \leq 8$, con un'incertezza massima del 5% o del 10% a seconda che le particelle derivino, rispettivamente, dalla frammentazione del proiettile o del bersaglio [29] [30].

Poiché sia le particelle prodotte dalla frammentazione del proiettile che quelle emesse nella frammentazione del bersaglio comportano un rilascio di energia al di fuori del picco di Bragg, entrambi i processi di frammentazione sono d'interesse nell'ambito dell'esperimento FOOT.

Qualora a frammentare sia il proiettile, come accade nel caso di trattamenti con ioni pesanti, la misura della sezione d'urto, per via del lungo range dei frammenti prodotti, avviene utilizzando la *cinematica diretta*. Fasci di carbonio (^{12}C), ossigeno (^{16}O) ed elio (^4He)¹ vengono inviati contro bersagli fissi costituiti da grafite, polietilene (C_2H_4) e polimetil metacrilato (PMMA $\text{C}_5\text{O}_2\text{H}_8$), al fine di poter valutare la sezione d'urto del processo di frammentazione del proiettile che caratterizza l'interazione con i principali elementi del corpo umano H, C e O. Come si può notare, non vengono utilizzati direttamente bersagli contenenti atomi di idrogeno o di ossigeno poiché, potendo esistere solamente allo stato gassoso, la probabilità d'interazione con queste particelle sarebbe bassissima, conducendo a tempi di acquisizione eccessivamente lunghi. Tuttavia, valutando la sezione d'urto ottenuta a partire dai bersagli considerati, è possibile, per differenza, risalire a quella caratteristica dell'interazione con gli atomi d'interesse. Ad esempio, la sezione d'urto relativa ad un bersaglio d'idrogeno è data dalla seguente relazione:

$$\sigma(H) = \frac{1}{4}[\sigma(\text{C}_2\text{H}_4) - 2\sigma(\text{C})] \quad (2.1.1)$$

dove $\sigma(H)$, $\sigma(\text{C}_2\text{H}_4)$ e $\sigma(\text{C})$ rappresentano, rispettivamente, la sezione d'urto del frammento in esame relativa a un bersaglio d'idrogeno, polietilene e grafite. La relazione è valida anche per sezioni d'urto differenziali e doppiamente differenziali.

Se invece a frammentare è il bersaglio, come accade nei trattamenti che utilizzano fasci di protoni, a causa della piccola distanza percorsa dalle particelle emesse ($10\text{-}100 \mu\text{m}$)², la misura della sezione d'urto avviene usando la *cinematica inversa*, una tecnica che sfrutta l'invarianza relativistica di questa grandezza. Inviando fasci contenenti i nuclei che più abbondano nel nostro organismo, come ^{12}C e ^{16}O , contro un bersaglio fisso di protoni³, viene innanzitutto valutata la

¹Il carbonio è attualmente lo ione più utilizzato nei trattamenti adroterapici, mentre ossigeno ed elio sono in fase di studio. In particolare l'ossigeno viene considerato uno strumento fondamentale contro i tumori ipossici, mentre l'elio si ritiene possa rappresentare una promettente alternativa ai protoni, ottimizzando il rapporto costi/benefici più di quanto gli ioni carbonio possano fare.

²La piccola distanza percorsa dalle particelle prodotte nella frammentazione del bersaglio ne impedisce la fuoriuscita da quest'ultimo. Le particelle sono quindi impossibili da rivelare e non può essere utilizzata la cinematica diretta per misurarne la sezione d'urto.

³In realtà, anche in questo caso vengono utilizzati due bersagli, in grafite e polietilene rispettivamente, a partire dai quali viene valutata, attraverso 2.1.1, la sezione d'urto del processo di frammentazione del proiettile nell'interazione con protoni.

sezione d'urto del processo di frammentazione del proiettile che caratterizza l'interazione. Successivamente, a partire dal valore ottenuto, applicando un boost di Lorentz è possibile risalire alla misura della sezione d'urto nel sistema di riferimento in cui i nuclei del fascio originario si trovano a riposo, coincidente con la sezione d'urto caratteristica del processo di frammentazione del bersaglio. I frammenti emessi dal proiettile interagendo con atomi d'idrogeno vengono così considerati, in seguito all'applicazione del boost, come il prodotto dell'interazione di un protone su un bersaglio costituito da nuclei di C o O. Sebbene tale procedura comporti un aumento dell'incertezza dovuto alla limitata precisione disponibile sulle quantità fisiche utilizzate nell'applicare il boost, essa rappresenta l'unico metodo possibile per misurare la sezione d'urto differenziale caratteristica del processo di frammentazione del bersaglio.

Tutti i processi d'interesse nell'ambito dell'esperimento FOOT, necessari per rendere più efficaci i trattamenti adroterapici e per fare radioprotezione nello spazio, sono riportati in Tab. 2.1.

Frammentazione	Ambito di applicazione	Fascio	Bersaglio	Energia del fascio (MeV/u)	Approccio cinematico	Processi d'interazione
Bersaglio	adroterapia	^{12}C	C, C_2H_4	200	inversa	p+C
Bersaglio	adroterapia	^{16}O	C, C_2H_4	200	inversa	p+O
Proiettile	adroterapia	^4He	C, C_2H_4 , PMMA	250	diretta	α +C, α +H, α +O
Proiettile	adroterapia	^{12}C	C, C_2H_4 , PMMA	400	diretta	C+C, C+H, C+O
Proiettile	adroterapia	^{16}O	C, C_2H_4 , PMMA	500	diretta	O+C, O+H, O+O
Proiettile	radioprotezione spaziale	^4He	C, C_2H_4 , PMMA	800	diretta	α +C, α +H, α +O
Proiettile	radioprotezione spaziale	^{12}C	C, C_2H_4 , PMMA	800	diretta	C+C, C+H, C+O
Proiettile	radioprotezione spaziale	^{16}O	C, C_2H_4 , PMMA	800	diretta	O+C, O+H, O+O

Tabella 2.1: Nell'ultima colonna della tabella vengono illustrati i processi d'interazione studiati nell'ambito dell'esperimento FOOT per una data combinazione di fascio, bersaglio, energia e approccio cinematico. Ad oggi non sono ancora state effettuate prese dati riguardanti i processi indicati nelle ultime quattro righe.

2.2 Apparato Sperimentale

Per conseguire i suoi scopi, l'esperimento FOOT utilizza un apparato sperimentale progettato ad hoc per garantire praticità e rigore scientifico. L'apparato deve infatti avere dimensioni ridotte per facilitarne il trasporto nei vari centri di ricerca e per potersi adattare agli ambienti in cui i fasci alle energie richieste sono disponibili, ma, allo stesso tempo, deve soddisfare i rigorosi requisiti sulla precisione delle misure fornite. A guidare la realizzazione dell'apparato sono state numerose simulazioni Monte Carlo, effettuate con il codice FLUKA, che hanno evidenziato la necessità di due setup complementari: un setup elettronico, che utilizza uno spettrometro magnetico per studiare i frammenti pesanti ($3 \leq Z \leq 8$) e uno spettrometro ad emulsione, caratterizzato da una maggiore accettazione geometrica, finalizzato allo studio dei frammenti leggeri ($Z \leq 3$). Infatti, mentre i frammenti pesanti vengono emessi in avanti, entro un angolo di circa 10° dalla direzione di propagazione del fascio e con un'energia cinetica confrontabile con quella delle particelle incidenti, i frammenti leggeri sono invece caratterizzati da un ampio spettro di valori dell'angolo di emissione e di energia cinetica (Fig. 2.1).

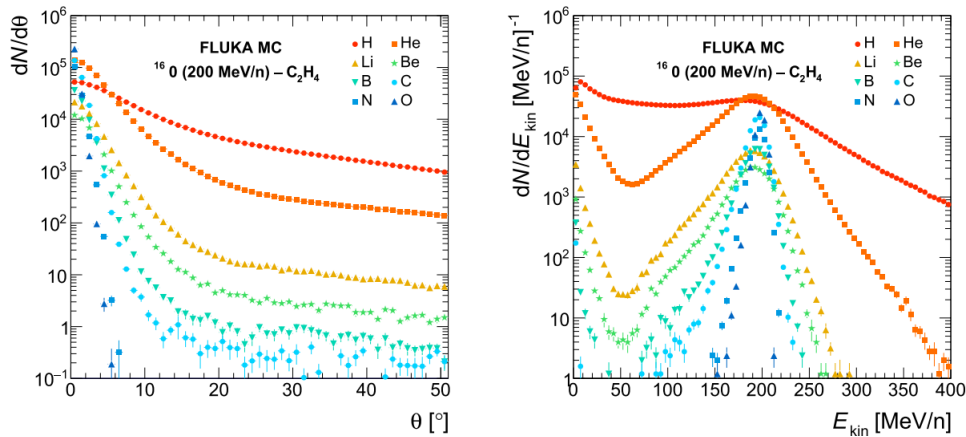


Figura 2.1: Simulazione MC effettuata con il codice FLUKA della distribuzione dell'angolo di emissione e dell'energia cinetica di diversi frammenti prodotti dall'interazione di un fascio di ^{16}O con un bersaglio di C_2H_4 .

2.2.1 Setup Frammenti Pesanti

Il setup elettronico, in grado di rivelare tutti i frammenti emessi entro un angolo di 10° rispetto alla direzione del fascio in ingresso, è finalizzato allo studio delle particelle più pesanti dell'elio. In particolare, come richiesto dall'esperimento FOOT, l'apparato permette di identificare i frammenti, determinando i valori di carica e massa, e di misurarne la sezione d'urto doppiamente differenziale.

Per conseguire questi risultati, i rivelatori che compongono l'apparato devono fornire alcune grandezze caratteristiche del frammento considerato, quali il momento p , l'energia cinetica E_k , il tempo di volo TOF, e l'energia rilasciata ΔE in un dato spessore Δx del mezzo attraversato. Infatti, a partire da ΔE e TOF può essere ricavata, invertendo l'equazione di Bethe-Bloch, la carica, mentre utilizzando p , TOF e E_k si può risalire alla massa⁴. Inoltre, al fine di ottenere la risoluzione richiesta dall'esperimento sulla misura di carica e massa, l'incertezza sui valori di p , E_k , TOF e ΔE deve soddisfare le seguenti condizioni:

$$\bullet \frac{\sigma(p)}{p} \sim 5\% \quad \bullet \frac{\sigma(E_k)}{E_k} \sim 2\% \quad \bullet \frac{\sigma(\Delta E)}{\Delta E} \sim 3 - 10\% \quad \bullet \frac{\sigma(\text{TOF})}{\text{TOF}} \sim 100 \text{ ps}$$

In aggiunta, qualora vengano considerati processi d'interazione che richiedono l'utilizzo della cinematica inversa, è necessaria una precisa conoscenza dell'angolo di emissione del frammento rispetto alla direzione del fascio in ingresso. In particolare, sia la direzione del fascio incidente prima del bersaglio che l'angolo di emissione del frammento dopo di esso, devono essere misurati con una risoluzione del mrad.

Infine, per minimizzare processi di scattering e di frammentazione secondaria all'interno del bersaglio, causa di deterioramento delle misure, è necessario che il suo spessore sia inferiore a 1 cm.

L'apparato può essere suddiviso in tre regioni (Fig. 2.2).

Pre-target Region

Prima di interagire con il bersaglio, il fascio in ingresso deve attraversare la *pre-target region*, dove, attraverso due rivelatori, lo Start Counter (SC) e il Beam Monitor (BM), è possibile monitorare le sue caratteristiche iniziali.

Start Counter

Posizionato a 20-30 cm dal bersaglio, lo Start Counter è costituito da una lamina quadrata di scintillatore plastico EJ-200. Per minimizzare la probabilità d'interazione nucleare pre-target, a seconda dell'energia delle particelle incidenti, lo spessore della lamina di scintillatore può variare da 250 μm fino a 1 mm, mentre la superficie attiva, affinché l'intera sezione trasversale del fascio incida su di essa e tutte le particelle vengano rivelate, è di $5 \times 5 \text{ cm}^2$. La luce prodotta per ionizzazione o eccitazione degli atomi in seguito all'interazione elettromagnetica del fascio con lo scintillatore, viene raccolta da 48 fotomoltiplicatori al silicio (SiPMs), posizionati sui 4

⁴Si veda 3.1 e 3.2 per una descrizione di come, a partire da p , E_k , TOF e ΔE , sia possibile risalire ai valori di carica e massa dei frammenti.

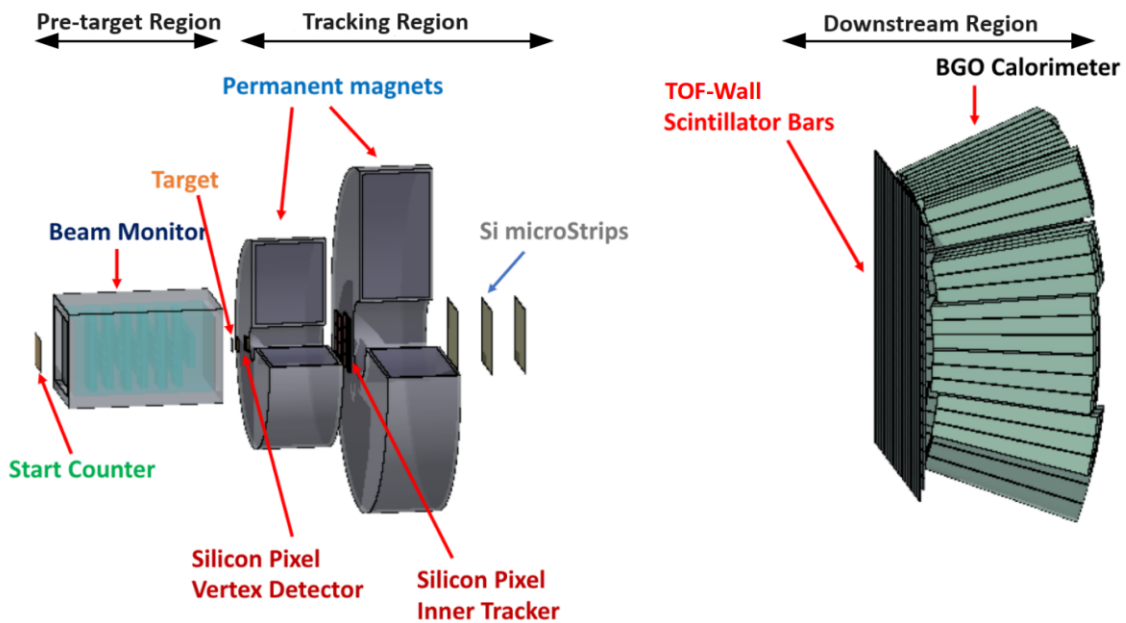


Figura 2.2: Rappresentazione schematica dell'apparato sperimentale utilizzato in FOOT per la rivelazione dei frammenti pesanti suddiviso nelle tre regioni.

lati della lamina, e convertita in segnale elettrico. Per garantire l'oscurità necessaria al funzionamento del rivelatore, lo scintillatore è posto all'interno di una scatola nera, supportato da una sottile ($\sim 4 \mu\text{m}$) cornice di alluminio (Fig. 2.3).

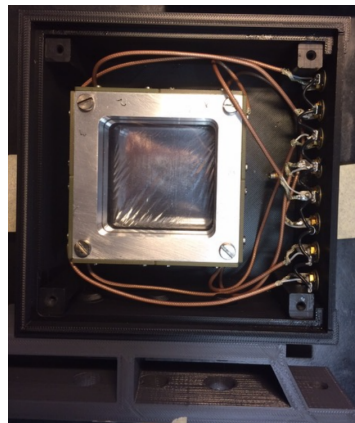


Figura 2.3: Fotografia dello Start Counter. Lo scintillatore plastico EJ-200 è posto all'interno di una scatola nera, supportato da una sottile cornice in alluminio.

Così realizzato, lo SC è in grado di monitorare il rate di particelle incidenti con un'elevata efficienza (oltre il 99%), fornire il segnale di trigger per l'acquisizione e definire il tempo iniziale dell'evento.

Poiché il tempo iniziale fornito, utilizzato come tempo di riferimento per tutti i detector del-

l'apparato, permette di determinare il tempo di volo dei frammenti, affinché la risoluzione sulla misura del TOF soddisfi le condizioni definite in precedenza, è necessario che la risoluzione temporale dello SC sia di circa 30-40 ps. La rapida risposta del detector e l'elevato rate di campionamento rendono possibile tale condizione [31].

Beam Monitor

Il Beam Monitor, posto tra lo SC e il bersaglio, consiste in una camera a deriva contenente 12 piani di fili anodici, orientati, in modo alternato, lungo gli assi x e y (Fig. 2.4). Ogni piano è suddiviso in tre celle di deriva rettangolari, di dimensione $16 \times 11 \text{ mm}^2$, con il lato lungo ortogonale alla direzione del fascio. La lunghezza complessiva del detector nella direzione del fascio è 21 cm con una regione attiva di 13 cm, mentre la superficie attiva perpendicolare ad esso è di $5,6 \times 5,6 \text{ cm}^2$. La camera è riempita da una miscela di gas a pressione atmosferica, composta all'80% da argon (Ar) e per il restante 20% da anidride carbonica (CO_2).

Attraversando il BM le particelle cariche ionizzano il gas in esso contenuto, producendo ioni positivi ed elettroni che, in base alla loro vicinanza ai fili anodici, determinano la produzione di impulsi positivi o negativi. Raccogliendo i segnali così prodotti e misurando il loro tempo di arrivo sui fili, il BM è in grado di definire la direzione del fascio ed estrapolare il suo punto d'impatto sul bersaglio con un'elevata efficienza ($> 95\%$). Queste informazioni consentono di scartare, qualora vengano osservate più tracce, gli eventi in cui è avvenuta la frammentazione del fascio all'interno dello SC e di risolvere le ambiguità nell'identificazione del punto di vertice dovute al pile-up nel Vertex Detector⁵. La possibilità di identificare, senza ambiguità, il punto di vertice in un evento di pile-up, è possibile grazie all'elevata risoluzione temporale e spaziale del BM. La prima è infatti sufficiente a garantire che tracce appartenenti a eventi differenti non vengano mescolate, mentre la seconda, permettendo di ottenere la posizione del punto d'impatto con una precisione di qualche centinaio di μm , consente di selezionare il punto di vertice corretto tra tutti quelli ricostruiti dal rivelatore di vertice. Inoltre, l'elevata risoluzione spaziale del BM è fondamentale per misurare l'angolo di emissione dei frammenti, rispetto alla direzione del fascio in ingresso, con la precisione richiesta lavorando in cinematica inversa.

⁵Poiché il Vertex Detector acquisisce più eventi alla volta, è possibile il verificarsi di fenomeni di pile-up. E' quindi necessario riuscire a determinare, tra tutti i punti d'impatto ricostruiti dal rivelatore di vertice, quale deve essere associato ad uno specifico evento. Per fare ciò è sufficiente confrontare tutti questi punti con la posizione rivelata dal BM per il dato evento e il punto di vertice corretto può essere selezionato come quello ad esso più vicino.

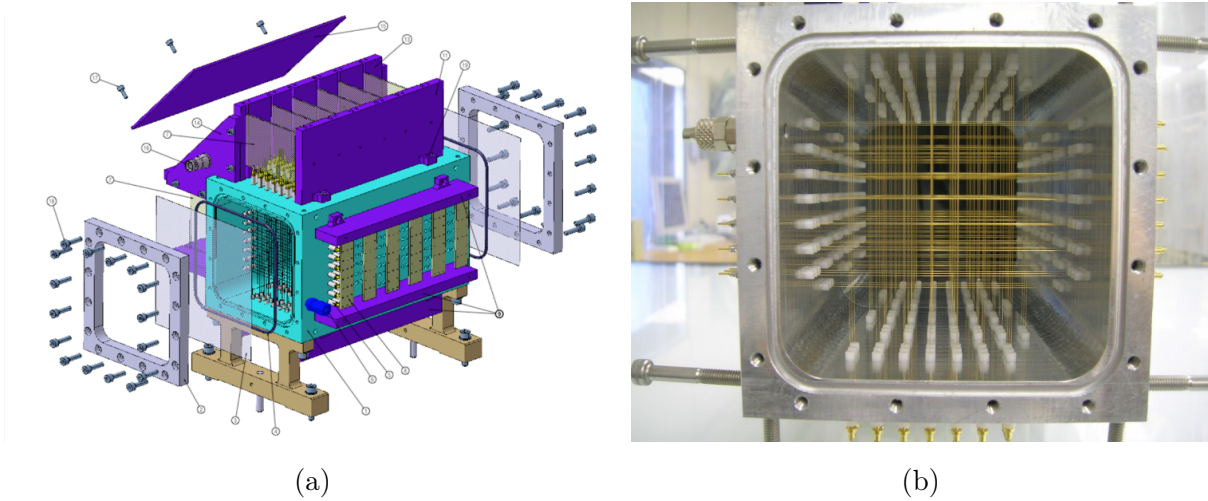


Figura 2.4: Rappresentazione grafica del Beam Monitor (a). Fotografia in cui vengono mostrati i 12 piani di fili anodici, orientati, in modo alternato, lungo gli assi x e y all'interno della camera a deriva (b).

Tracking Region

Costituita da uno spettrometro magnetico contenente due magneti permanenti e tre stazioni per il tracciamento dei frammenti, il Vertex Detector (VTX), l'Inner Tracker (ITR) e il Microstrip Silicon Detector (MSD), la *tracking region* (Fig. 2.5) è la prima regione attraversata dai frammenti dopo essere stati prodotti nell'interazione con il bersaglio.

Per soddisfare la richiesta di portabilità dell'apparato e garantire un'accettanza angolare di 10° , lo spettrometro magnetico utilizzato nell'esperimento FOOT si serve di due magneti permanenti, con geometria cilindrica cava, disposti nella configurazione di Halbach (Fig. 2.6a). Questa configurazione consente di generare un campo magnetico uniforme sul piano perpendicolare al fascio (x-y), mantenendolo il più basso possibile al di fuori dello spettrometro. Ogni magnete è costituito da 12 unità realizzate in Samario-Cobalto (SmCo), un materiale noto per conservare le sue proprietà magnetiche anche in presenza di elevate radiazioni. Nelle due cavità cilindriche interne ai magneti, di diametri pari a 5 cm e 10,6 cm, l'intensità del campo magnetico lungo l'asse z mostra un andamento gaussiano, con valori massimi rispettivamente pari a 1,4 T e 0,9 T. Un tale andamento implica che anche l'Inner Tracker, compreso tra i due magneti, sia soggetto ad un campo magnetico non nullo ($\sim 0,6$ T) (Fig. 2.6b).

Attraversando a velocità \vec{v} il campo magnetico \vec{B} così generato, le particelle di carica q e massa m , risentono della forza di Lorentz \vec{F}_L , causa di una deflessione della loro traiettoria:

$$\vec{F}_L = q\vec{v} \times \vec{B} \quad (2.2.1)$$

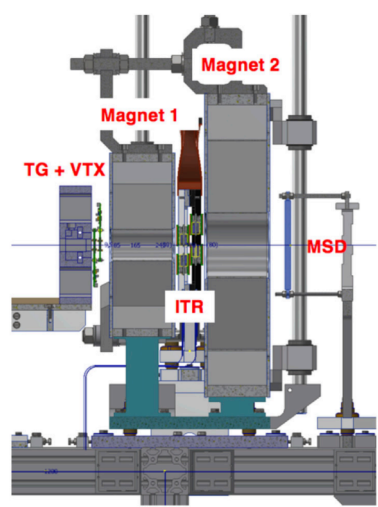


Figura 2.5: Rappresentazione grafica della tracking region. I frammenti, dopo essere stati prodotti nell'interazione con il bersaglio (TG), attraversano i tre rivelatori (VTX, ITR, MSD) e i due magneti.

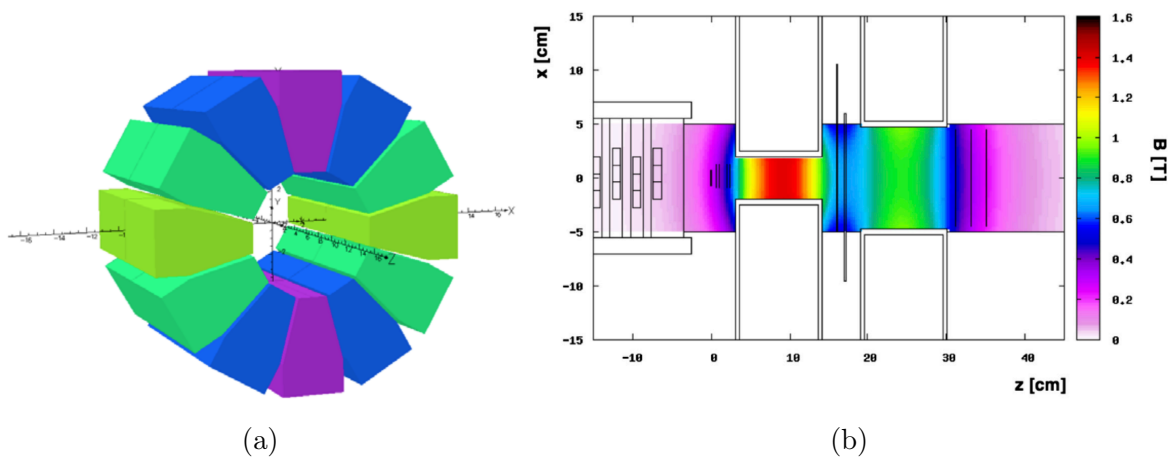


Figura 2.6: Magnete permanente con geometria cilindrica cava nella configurazione di Halbach. L'immagine è stata realizzata con il software di simulazioni *OPERA* (a). Andamento dell'intensità del campo magnetico generato dai magneti utilizzati nell'esperimento FOOT.

Essendo campo e velocità ortogonali tra loro, la forza di Lorentz agisce come forza centripeta \vec{F}_C , mantenendo le particelle in una traiettoria circolare di raggio r e direzione \hat{r} (Fig. 2.7):

$$\vec{F}_C = \frac{mv^2}{r} \hat{r} \quad (2.2.2)$$

Eguagliando i moduli delle due forze, è possibile ottenere il raggio di curvatura della traiettoria descritta:

$$\left| \frac{q}{m\gamma} \vec{p} \times \vec{B} \right| = \frac{mv^2}{r} \Rightarrow r = \frac{p}{qB} \quad (2.2.3)$$

dove γ è il fattore di Lorentz e p il momento delle particelle.

Supponendo l'estensione della regione di campo magnetico (L) molto minore del raggio di curvatura, è possibile determinare l'angolo di deflessione delle particelle:

$$\theta \simeq \frac{L}{r} = L \frac{qB}{p} \quad (2.2.4)$$

Grazie alle misure fornite dai rivelatori che compongono lo spettrometro e nota l'intensità del campo generato dal magnete, è quindi possibile determinare il valore del momento dei frammenti attraverso la seguente relazione:

$$p = \frac{LqB}{\theta} \quad (2.2.5)$$

A partire da 2.2.5 è inoltre possibile determinare l'incertezza da associare alla misura di p che,

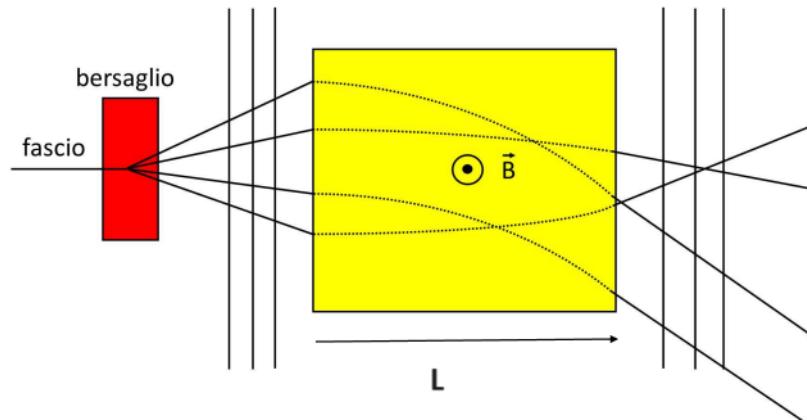


Figura 2.7: Le particelle cariche emesse in seguito all'interazione del fascio con il bersaglio vengono deflesse all'interno della regione di campo magnetico. Prima e dopo la regione di campo vengono posti dei rivelatori necessari per misurare l'angolo di deflessione.

grazie all'elevata risoluzione dei rivelatori, soddisfa la richiesta dell'esperimento FOOT.

$$\frac{dp}{d\theta} = \frac{LqB}{\theta^2} = \frac{p}{\theta} \quad (2.2.6)$$

$$\frac{dp}{p} = \frac{d\theta}{\theta} \Rightarrow \frac{\sigma_p}{p} = \frac{\sigma_\theta}{\theta} \quad (2.2.7)$$

Vertex Detector

Composto da una sequenza di quattro piani di sensori allineati lungo l'asse z a varie distanze dal bersaglio (0,6 cm, 0,9 cm 2,1 cm e 2,4 cm), il Vertex Detector è in grado di identificare il punto d'impatto del fascio sul bersaglio e di rivelare tutti i frammenti emessi entro un angolo di 40° rispetto all'asse del fascio incidente (Fig. 2.8a).

Per garantire una massima precisione e minimizzare lo spessore di materiale attraversato, vengono utilizzati sensori MIMOSA-28 (M28), appartenenti alla famiglia CMOS dei Sensori al silicio a Pixel Monolitici Attivi (MAPS) (Fig. 2.8b). Ogni chip M28 è infatti caratterizzato da uno spessore di $\sim 50 \mu\text{m}$ e consiste in una matrice composta da 928×960 pixel, per una superficie attiva complessiva di $20.22 \times 22.71 \text{ mm}^2$.

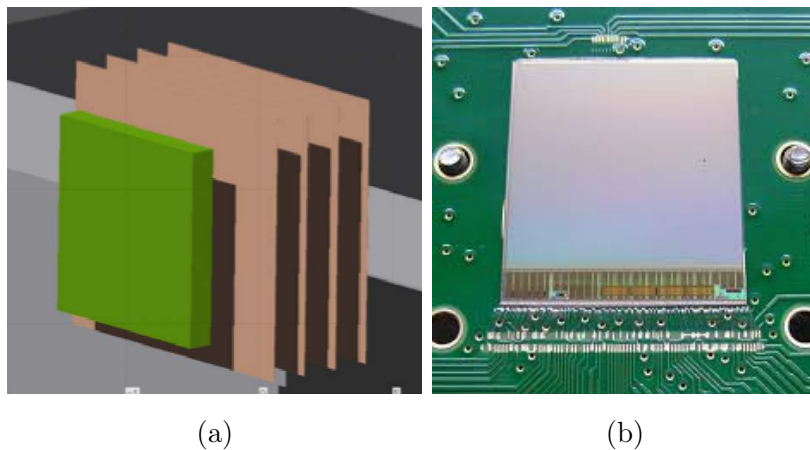


Figura 2.8: Rappresentazione schematica del Vertex Detector costituito da 4 piani di sensori M28 posti a valle del bersaglio (in verde) (a). Fotografia di un sensore MIMOSA-28 (b).

Inner Tracker

Progettato per tracciare le particelle cariche soggette all'azione di un campo magnetico, l'Inner Tracker, posto a 15-20 cm dal bersaglio, è in grado di determinarne la direzione e la posizione sul piano ortogonale alla direzione del fascio di tutti i frammenti presenti nella regione magnetica. La struttura impiegata per la realizzazione dell'ITR è analoga a quella sviluppata nel progetto PLUME⁶ e prevede l'utilizzo di sensori M28 per implementare un tracciatore a due piani [32]. Ogni piano copre una superficie di $8 \times 8 \text{ cm}^2$ ed è costituito da 2 strutture, contenenti 2 moduli da 4 M28 ciascuna (Fig. 2.9). Per consentire la trasmissione dei segnali, ogni modulo è connesso ad un Cavo Flessibile Stampato (FPC), composto da due o tre strati di pellicola di Kapton,

⁶PLUME è un progetto iniziato all'IPHC di Strasburgo in collaborazione con l'Università di Bristol e il DESY di Amburgo che prevede la realizzazione di un tracciatore a due piani.

con uno spessore complessivo di $\sim 100 \mu\text{m}$. Sfruttando i risultati ottenuti dall'esperimento PLUME, sensori consecutivi sono posti ad una distanza massima di $30 \mu\text{m}$ per minimizzare la zona morta, ovvero la regione del detector dove il segnale di rivelazione è basso o inesistente. I due piani, sfalsati di un centinaio di μm per evitare che le zone morte si sovrappongano, sono attaccati ai lati opposti di una lastra in carburo di silicio (SiC) a bassa densità, spessa 2 mm. Le alte prestazioni di tracciamento degli M28 non sono influenzate dalla presenza del campo magnetico residuo a cui l'ITR è soggetto, tuttavia, la presenza di una struttura metallica a sostegno del detector, comporta un aumento del materiale attraversato dalle particelle e quindi della probabilità di ulteriori frammentazioni nucleari.

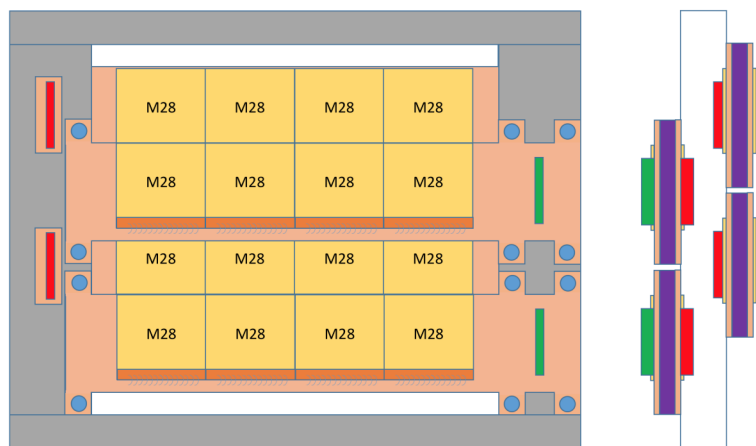


Figura 2.9: Rappresentazione schematica dell'Inner Tracker. Ogni piano è composto da 2 strutture contenenti 2 moduli da 4 sensori M28 ciascuna.

Microstrip Silicon Detector

Posto a valle dei magneti a circa 30 cm di distanza dal bersaglio, il Microstrip Silicon Detector è responsabile del tracciamento dei frammenti all'uscita della regione magnetica. I dati raccolti dal MSD risultano fondamentali per la determinazione del momento e per abbinare le tracce ricostruite con gli eventi rivelati sul ToF-Wall. Inoltre, fornendo misure ridondanti dell'energia persa per unità di lunghezza, il rivelatore consente una precisa identificazione della carica dei frammenti.

Il detector è composto da tre piani ortogonali alla direzione di propagazione del fascio, posti a 2 cm l'uno dall'altro (Fig. 2.10), in grado di rivelare le coordinate x-y del punto d'impatto di tutti gli ioni pesanti. Per minimizzare il materiale attraversato e garantire un'elevata risoluzione spaziale ($35 \mu\text{m}$) e un'accettanza angolare di 10° , ogni piano è costituito da due strati di sensori al silicio SSSD (Single-Sided Strip Detector) mutuamente ortogonali, separati da un foglio di

Kapton biadesivo spesso $\sim 30 \mu\text{m}$. Ogni sensore SSSD è infatti costituito da una matrice di 1920 strisce ravvicinate, larghe $50 \mu\text{m}$, con una superficie attiva complessiva di $9,6 \times 9,3 \text{ cm}^2$ e uno spessore di $\sim 70 \mu\text{m}$. Inoltre, per fornire supporto meccanico e consentire la trasmissione dei segnali, ogni sensore è incollato su una Scheda a Circuiti Stampati (PCB).



Figura 2.10: Fotografia del Microstrip Silicon Detector.

Downstream Region

Posta a circa 1-2 m dal bersaglio a seconda dell'energia del fascio incidente, la *downstream region* costituisce la sezione finale del setup elettronico. Composta dal ToF-Wall Detector (TW) seguito da Calorimetro BGO (CALO), questa regione permette di misurare le grandezze necessarie al fine dell'identificazione dei frammenti (Fig. 2.11).

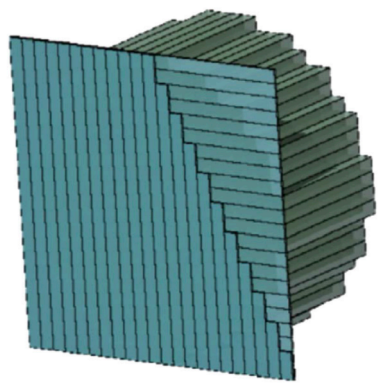


Figura 2.11: Rappresentazione grafica della downstream region.

ToF-Wall Detector

Formato da due piani ortogonali contenenti ciascuno 20 barre di scintillatore plastico EJ-200, il ToF-Wall Detector è in grado di identificare la carica (Z) dei frammenti a partire dalle misure di energia rilasciata (ΔE) e tempo di volo (TOF)⁷.

La larghezza di ogni barra (Fig. 2.12a), pari a 2 cm, è tale da mantenere la probabilità di accumulo di più frammenti in ognuna di esse al di sotto dell'1%. Lo spessore, pari a 3 mm, è invece frutto di un compromesso tra la volontà di massimizzare il segnale, che si traduce in una migliore risoluzione sulle misure di ΔE e TOF e la necessità di minimizzare gli eventi di frammentazione secondaria, possibile causa di errori nell'identificazione delle particelle. Infine la lunghezza, pari a 44 cm, permette di garantire una superficie attiva per ogni piano di 40x40 cm². L'accettanza angolare del detector, $\sim 10^\circ$ a 1 m dal bersaglio, è così sufficiente per rivelare tutti i frammenti pesanti. Inoltre, per raccogliere il segnale luminoso prodotto nell'interazione con il detector, le barre, rivestite con alluminio riflettente e nastro nero oscurante per schermare la luce di fondo, sono collegate ad entrambe le estremità, per mezzo di una colla ottica, a 4 SiPMs (Fig. 2.12b).

L'ampia acquisizione di dati e la precisa temporizzazione fornita dai SiPMs consentono di ottenere, come richiesto dall'esperimento, una risoluzione inferiore a 100 ps sul TOF e $\simeq 5\%$ sul ΔE . Inoltre, l'elevata precisione sul valore del TOF consente di ricostruire le coordinate x-y del punto d'impatto sul rivelatore con una precisione $\sigma_{pos} < 8$ mm, migliorando l'accuratezza nel tracciamento dei frammenti.

Calorimetro

Un ruolo fondamentale nell'identificazione della massa (A) è svolto dal calorimetro. Costituito da 320 cristalli di Germanato di Bismuto ($\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$, BGO), questo rivelatore è finalizzato a misurare l'energia cinetica (E_k) dei frammenti che, interagendo al suo interno, terminano qui la loro traiettoria.

In realtà, alle energie di interesse in radioprotezione spaziale, il confinamento delle particelle all'interno del calorimetro è piuttosto complicato. Infatti, essendo le energie in gioco superiori alla soglia di produzione di pioni, si verificano fenomeni di docce adroniche che, per poter essere contenute, richiederebbero un significativo aumento delle dimensioni del rivelatore⁸. Al contrario, alle energie di interesse in adroterapia sono i processi d'interazione elettromagnetica

⁷Il TW fornisce, in realtà, il tempo di passaggio del frammento. Solo combinando questa informazione con il tempo iniziale fornito dallo SC è possibile risalire al TOF.

⁸In questo caso, per via della bassa risoluzione sul valore dell'energia cinetica misurato, questa informazione non viene utilizzata per identificare la massa del frammento.

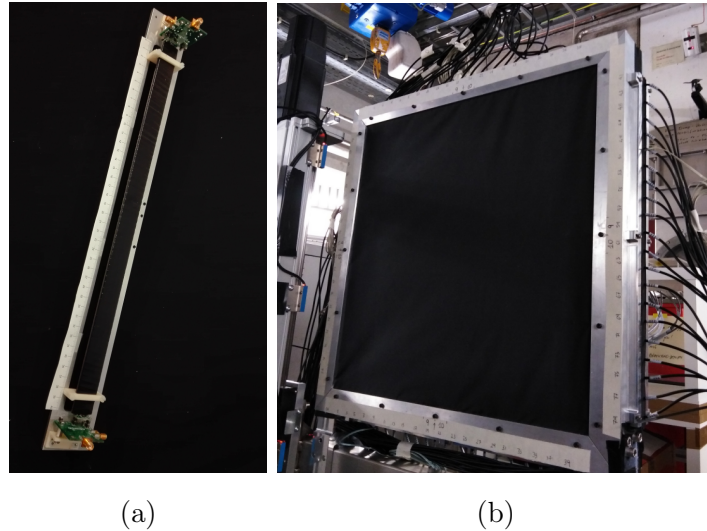


Figura 2.12: Prototipo di una barra di scintillatore plastico di lunghezza pari a 40 cm, larghezza 2 cm e con uno spessore di 3 mm (a). Fotografia del ToF-Wall Detector avvolto da nastro nero oscurante per schermare la luce di fondo (b).

a dominare. E' quindi possibile il contenimento dei frammenti all'interno del rivelatore, con una conseguente ottimizzazione della risoluzione sul valore di energia misurato. Tuttavia, la probabilità non nulla che i processi d'interazione portino alla produzione di neutroni, causa l'introduzione di un errore sistematico. I neutroni possono infatti lasciare il calorimetro, depositando solo parte della loro energia al suo interno e portando ad una sottostima dell'energia cinetica di cui tenere conto in fase di valutazione della massa.

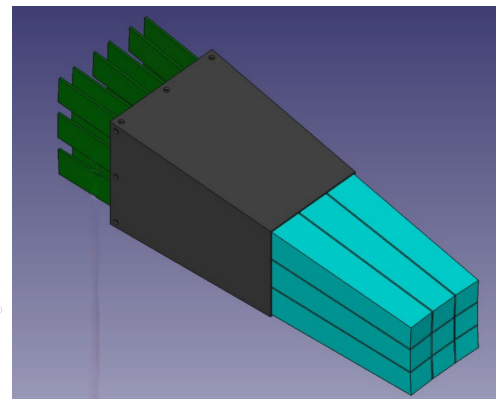
I cristalli che compongono il calorimetro (Fig. 2.13), raggruppati in moduli 3x3 per facilitarne il trasporto, sono disposti a formare un disco di raggio ~ 20 cm. Ogni cristallo ha una forma a tronco di piramide, con base anteriore e posteriore rispettivamente di 2×2 cm² e 3×3 cm² e una lunghezza di 24 cm. Inoltre, per raccogliere la luce prodotta dalle interazioni all'interno del BGO, ognuno di essi è collegato ad una matrice di 25 SiPMs.

L'elevata densità del BGO ($\rho = 7,13$ g/cm³) combinata all'alto rendimento luminoso (~ 10 fotoni/keV) garantiscono, come richiesto dall'esperimento, una risoluzione sull'energia cinetica inferiore al 2%. Ad ottimizzare la risoluzione contribuiscono anche le dimensioni caratteristiche dei cristalli, mantenendo la probabilità di accumulo di più frammenti in ognuno di essi al di sotto dell' 1-2% e minimizzando la perdita di energia dovuta alla fuoriuscita di neutroni.

In Tab. 2.2 vengono riassunte schematicamente le performance di tutti i rivelatori che compongono il setup dedicato allo studio dei frammenti pesanti.



(a)



(b)

Figura 2.13: Fotografia dell'assemblaggio del calorimetro in cui è possibile osservare il raggruppamento dei cristalli in moduli 3x3 (a). Rappresentazione schematica di un cristallo di BGO collegato ad una matrice di 25 SiPMs (in verde) (b).

Rivelatore	Funzione	Risoluzione	Tecnologia
Start Counter	Monitora il rate di particelle incidenti, fornisce il segnale di trigger per l'acquisizione e definisce il tempo di inizio dell'evento, contribuendo alla determinazione del tempo di volo	Risoluzione temporale: $\sim 30-40$ ps	Scintillatore plastico EJ-200, fotomoltiplicatori al silicio
Beam Monitor	Definisce la direzione del fascio e il suo punto d'impatto sul bersaglio	Risoluzione spaziale: $\sim 50-200$ μm	Camera di deriva
Vertex Detector	Identifica il punto d'impatto del fascio sul bersaglio, contribuisce al tracciamento dei frammenti e alla determinazione del momento	Risoluzione spaziale: ~ 3 μm	Sensori al silicio a pixel MIMOSA-28
Inner Tracker	Traccia i frammenti soggetti all'azione del campo magnetico contribuendo alla determinazione del momento	Risoluzione spaziale: ~ 3 μm	Sensori al silicio a pixel MIMOSA-28
Microstrip Silicon Detector	Traccia i frammenti all'uscita dalla regione magnetica contribuendo alla determinazione del momento	Risoluzione spaziale: ~ 35 μm	Sensori al silicio a strisce
ToF-Wall Detector	Misura l'energia media rilasciata in un dato spessore del mezzo attraversato e il tempo di volo, contribuendo alla determinazione del numero atomico	Risoluzione energetica: $\sim 5\%$ Risoluzione temporale: $\sim 50-100$ ps	Scintillatore plastico EJ-200, fotomoltiplicatori al silicio
Calorimetro	Misura l'energia cinetica dei frammenti contribuendo alla determinazione del numero di massa	Risoluzione energetica: $\sim 2\%$	Cristalli di Germanato di Bismuto, fotomoltiplicatori al silicio

Tabella 2.2: Performance dei rivelatori che compongono il setup dedicato allo studio dei frammenti pesanti.

2.2.2 Setup Frammenti Leggeri

Lo Spettrometro ad Emulsione (ES), dedicato allo studio dei frammenti leggeri, è caratterizzato da un'accettanza angolare, pari a 70° , compatibile con l'angolo di emissione previsto per tutte le particelle a basso Z (≤ 3). Il funzionamento dell'ES, basato sull'utilizzo di film di emulsione, consente il tracciamento dei frammenti con una risoluzione sub-micrometrica, mantenendo inoltre una struttura compatta, compatibile con la portabilità del setup richiesta da FOOT.

I film di emulsione [33], costituiti da micro-cristalli di bromuro d'argento (AgBr) uniformemente dispersi in uno strato di gelatina, consentono infatti il tracciamento di particelle ionizzanti, con una risoluzione spaziale limitata dalla sola dimensione dei grani d'argento. Quando le particelle attraversano l'emulsione, interagendo con i cristalli, causano la formazione di ioni. Alcuni elettroni liberati nel processo di ionizzazione, rimanendo intrappolati in difetti del reticolo, noti come centri di immagine latente, determinano la trasformazione di ioni Ag^+ in atomi di argento neutri (Ag). Successivamente, nella fase di sviluppo, i cristalli esposti, contenenti gli atomi neutri di argento, vengono ridotti, attraverso un'apposita soluzione, in distinti grani neri di argento metallico, con diametro pari a $0,6 \mu\text{m}$. Infine, trattando il film con una soluzione fissativa per rimuovere i cristalli non esposti, le sequenze di grani risultano ben visibili, andando a delineare le tracce lasciate dalle particelle (Fig. 2.14).

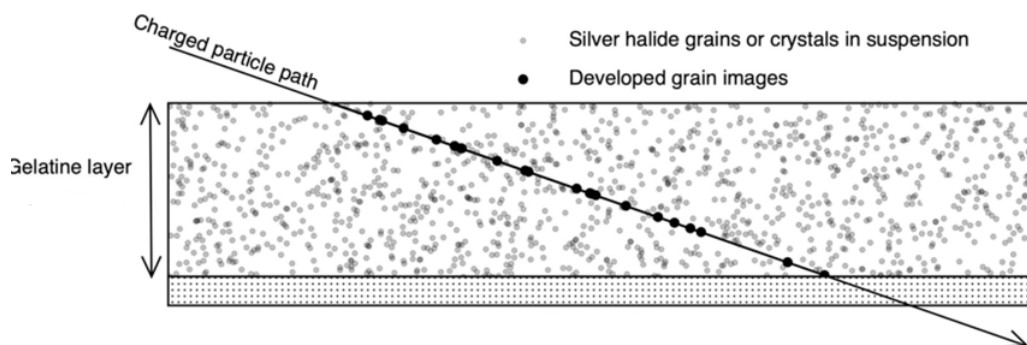


Figura 2.14: Rappresentazione schematica di un film di emulsione.

I film utilizzati nell'ES dell'esperimento FOOT sono costituiti da due strati di emulsione, spessi $70 \mu\text{m}$, supportati da $210 \mu\text{m}$ di base plastica.

Per monitorare il flusso del fascio in ingresso, l'ES, costituito da una Camera ad Emulsione (EC), è preceduto da due rivelatori, lo Start Counter e il Beam Monitor⁹ (Fig. 2.15a).

L'EC può essere suddivisa in tre sezioni (Fig. 2.15b).

⁹I due detector coincidono con quelli già presenti nel setup elettronico.

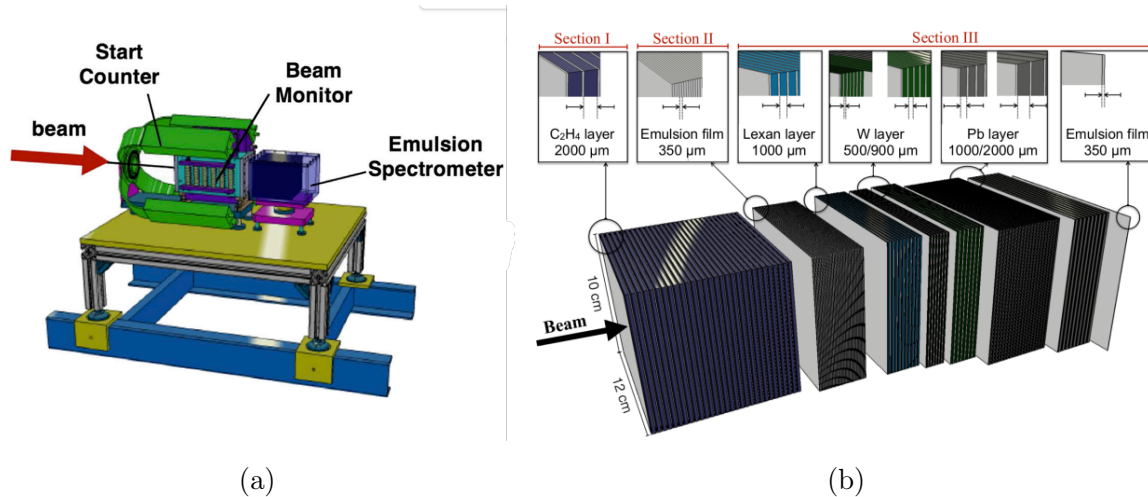


Figura 2.15: Rappresentazione schematica dell'apparato sperimentale utilizzato in FOOT per la rivelazione dei frammenti leggeri (a). Raffigurazione della camera ad emulsione suddivisa nelle tre sezioni (b).

Vertexing Region

La prima regione dell'EC, costituita da film di emulsione ($350 \mu\text{m}$) alternati a piani di carbonio o polietilene che fungono da bersaglio ($\sim 1\text{-}2 \text{ mm}$), è dedicata all'identificazione del punto d'interazione tra il fascio e il target. Infatti, interagendo con i piani, il fascio incidente origina frammenti secondari che, se tracciati attraverso le emulsioni, permettono di risalire alla posizione del vertice con elevata precisione.

La lunghezza totale della I sezione, scelta sulla base della composizione del bersaglio e delle caratteristiche del fascio incidente, deve garantire che il picco di Bragg del fascio primario sia completamente incluso in questa regione, consentendo ai soli frammenti di raggiungere la seguente sezione.

Charge Identification Region

La seconda sezione, interamente composta da film di emulsione raggruppati in 9 celle, consente l'identificazione della carica dei frammenti leggeri. In particolare, poiché particelle con diversa carica e quindi diversa capacità di ionizzazione lasciano differenti sequenze di grani d'argento nell'emulsione, è analizzando la densità dei grani lungo la traiettoria del frammento che avviene la determinazione della carica elettrica.

Ogni cella è costituita da 4 film che, per aumentare il range dinamico del rivelatore e riuscire così a distinguere particelle caratterizzate da diverse capacità di ionizzazione, sono soggetti a differenti trattamenti termici. Infatti, ad esempio, la densità dei grani lasciati dalle particelle al

minimo di ionizzazione è tale da causare un effetto di saturazione che impedisce l'identificazione della carica di particelle altamente ionizzanti. E' quindi necessario un trattamento, detto *refreshing*, che consiste nel mantenere le emulsioni per un tempo appropriato (circa 24 ore) ad una temperatura (circa 28°C) e umidità (intorno al 95%) piuttosto elevate, che permette di cancellare parzialmente o totalmente le tracce lasciate da particelle debolmente ionizzanti, superando così l'effetto di saturazione.

Momentum Measurement Region

Nell'ultima sezione dell'EC, destinata alla misura del momento dei frammenti, i film di emulsione vengono intervallati da strati di lexan e di materiale ad elevato Z, come piombo o tungsteno (1 mm). Il numero e lo spessore degli strati attraversati, dipendenti dall'energia del fascio incidente, devono essere tali da consentire alle particelle di fermarsi all'interno di questa regione. La valutazione del momento può avvenire attraverso due tecniche differenti: sfruttando la correlazione tra la lunghezza della traccia della particella e la sua energia cinetica, attraverso il metodo del range, o a partire da precise misurazioni sulla sua traiettoria, come le coordinate spaziali (x-y) e l'inclinazione (θ_x, θ_y), attraverso il metodo dello Scattering Multiplo di Coulomb (MCS).

Capitolo 3

Identificazione dei frammenti

L'obiettivo primario dell'esperimento FOOT, necessario per il conseguimento dello scopo finale di misurare la sezione d'urto differenziale del processo di frammentazione nucleare, consiste nell'identificazione dei frammenti generati nelle interazioni tra fascio e bersaglio. A tal fine, nella prima parte di questo capitolo vengono introdotte le relazioni che consentono, a partire dalle grandezze misurate dai rivelatori dell'apparato sperimentale, di identificare ogni frammento prodotto, determinandone numero atomico (Z) e numero di massa (A).

La seconda parte è invece incentrata sui risultati del lavoro di analisi dati realizzato, volto alla determinazione di A attraverso tre metodi differenti. L'analisi è stata svolta a partire da simulazioni Monte Carlo effettuate con il codice FLUKA, opportunamente applicato alla geometria dell'apparato (mostrato in Fig. 2.2). Per simulare la risposta dei rivelatori, caratterizzati da una risoluzione finita, i dati MC ottenuti sono stati opportunamente modificati, applicando uno smearing gaussiano basato sulla risoluzione di ogni detector. Le quantità ricostruite così ottenute permettono di simulare una misura vera e propria e quindi di valutare la precisione con cui l'apparato consente di stimare, attraverso i diversi metodi, il valore di A . La simulazione è stata effettuata considerando un fascio in ingresso costituito da $\sim 10^7$ ioni di ^{16}O , diretti, con energia cinetica pari a 200 MeV/u, su un bersaglio di grafite, ^{12}C , spesso 5 mm e posto a 45.925 cm dallo Start Counter.

Il processo di collisione simulato ha permesso di osservare la produzione di tutti gli ioni più leggeri dell'ossigeno, caratterizzati da $Z \leq 8$, e, per ognuno di essi, l'analisi eseguita ha consentito di determinare tutti gli isotopi generati, caratterizzati da diversi valori di A .

3.1 Misura del Numero Atomico

Nel range di energie caratteristico dei frammenti considerati, la determinazione del numero atomico avviene a partire dai valori dell'energia rilasciata per unità di lunghezza, dE/dx , e della velocità, β . La prima quantità, misurata dal ToF-Wall Detector, coincide con l'energia ΔE depositata nelle barre di scintillatore plastico. Infatti, per via del piccolo spessore Δx caratteristico delle barre, pari a 3 mm, risulta valida la seguente approssimazione:

$$\frac{dE}{dx} \simeq \frac{\Delta E}{\Delta x} \quad (3.1.1)$$

La determinazione di β avviene invece conoscendo la lunghezza della traccia, L , e il tempo di volo necessario al frammento per percorrerla, TOF:

$$\beta = \frac{L}{c} \frac{1}{TOF} \quad (3.1.2)$$

Il valore di L deriva dal tracciamento globale di FOOT, eseguito, applicando un Kalman Filter, a partire dai punti individuati dalle particelle sui rivelatori che compongono l'apparato. Il TOF viene invece stimato sottraendo all'intervallo di tempo che intercorre tra i segnali emessi da SC e TW, il tempo necessario al fascio in ingresso per percorrere la distanza tra SC e bersaglio.

Combinando queste due grandezze all'interno dell'equazione di Bethe-Bloch (1.6.10), è possibile calcolare il numero atomico attraverso la seguente relazione:

$$Z = \sqrt{k \frac{\Delta E}{\Delta x} \frac{\beta^2}{L_0(\beta)}} \quad (3.1.3)$$

dove $k = \frac{A}{2\pi N_a r_e^2 m_e c^2 \rho z}$ è un termine dipendente dalle sole proprietà del mezzo, mentre $L_0(\beta)$, primo termine dello stopping number, dipende dal solo valore di β .

3.2 Misura del Numero di Massa

A partire dalle quantità cinematiche misurate dai rivelatori dell'esperimento FOOT, è possibile determinare il numero di massa attraverso metodi differenti. Considerando le definizioni relativistiche di impulso ed energia, si può infatti risalire a tre diverse espressioni per A , contenenti grandezze note per ogni frammento (p , E_k , β). La presenza di una grandezza comune in ogni coppia di espressioni, determina tuttavia una correlazione tra le misure così ottenute.

Determinazione di A attraverso TOF e p

Considerando la definizione relativistica di impulso è possibile risalire alla prima espressione per il numero di massa, A_1 , dipendente dalla velocità, β e dalla quantità di moto, p . E' quindi grazie al TW e ai rivelatori della regione di tracking, che consentono la determinazione simultanea di queste quantità, che risulta possibile ricavare A_1 .

$$p = m_0 c \beta \gamma \Rightarrow A_1 = \frac{p}{U \beta c \gamma} \quad (3.2.1)$$

dove $\gamma = 1/\sqrt{1 - \beta^2}$ è il fattore di Lorentz mentre $U \simeq 931,5 \text{ MeV}/c^2$ è l'unità di massa atomica ($A = \frac{m_0}{U}$).

Determinazione di A attraverso TOF e E_k

Utilizzando la definizione di energia cinetica relativistica, intesa come differenza tra l'energia totale e l'energia a riposo del frammento, è possibile risalire alla seconda espressione del numero di massa, A_2 , dipendente dalle misure di β e dell'energia cinetica, E_k , data dall'energia rilasciata negli scintillatori plastici più quella ceduta al calorimetro. TW e CALO, ricavando simultaneamente TOF ed E_k , sono quindi i detector necessari per la determinazione di A_2 .

$$E_k = m_0 c^2 (\gamma - 1) \Rightarrow A_2 = \frac{E_k}{U c^2 (\gamma - 1)} \quad (3.2.2)$$

Determinazione di A attraverso p e E_k

Una differente definizione dell'energia cinetica relativistica permette di risalire alla terza espressione del numero di massa, A_3 . La dipendenza da E_k e p in essa presente, rende TW, CALO e rivelatori della regione di tracking, i detector finalizzati alla misura di A_3 .

$$E_k = \sqrt{p^2 c^2 + m_0^2 c^4} - m_0 c^2 \Rightarrow A_3 = \frac{p^2 c^2 - E_k^2}{2U c^2 E_k} \quad (3.2.3)$$

3.2.1 Risultati dell'Analisi Dati

L'obiettivo principale dell'analisi dati realizzata consiste nella ricostruzione del numero di massa dei frammenti generati nel processo d'interazione simulato, a partire dai tre metodi precedentemente illustrati. Utilizzando le quantità ricostruite di energia cinetica, momento e tempo di volo, è infatti stato valutato, per ogni frammento rivelato ad ogni evento, il valore di A_1 , A_2 e A_3 . Distinguendo i frammenti in base al numero atomico, i valori ottenuti per ogni metodo sono poi stati inseriti in 8 istogrammi, uno per ogni possibile valore di Z ($Z = 1, 2, 3, 4, 5, 6$,

7, 8).

Le distribuzioni ottenute per A_1 , A_2 e A_3 sono riportate, rispettivamente, in Fig. 3.1, 3.2 e 3.3. Tali distribuzioni, caratterizzate da picchi in corrispondenza di differenti numeri di massa, hanno permesso di osservare tutti gli isotopi prodotti, per ogni Z , nel processo di frammentazione nucleare. Per gli ioni più pesanti è tuttavia risultato più complesso identificare i picchi associati ad ogni isotopo generato. Infatti, poiché all'aumentare della carica la differenza di massa relativa tra i vari isotopi diminuisce (è infatti pari a $\sim 100\%$ tra ^1H e ^2H e solo a $\sim 7\%$ tra ^{14}N e ^{15}N), la distribuzione del numero di massa è talvolta risultata caratterizzata dalla sovrapposizione di più picchi isotopici non distinguibili singolarmente. Nonostante ciò, soltanto per l'ossigeno, indipendentemente dal metodo utilizzato, è stato possibile osservare un unico picco. In questo caso il segnale è infatti dominato dagli ioni che compongono il fascio primario, causa di una distribuzione gaussiana per i valori di A piccata in corrispondenza dell'isotopo ^{16}O .

Inoltre, analizzando l'andamento delle distribuzioni dei valori di A_2 e A_3 , è possibile ipotizzare una sottostima sul valore ricostruito di E_k . Si osserva infatti come tali metodi, entrambi dipendenti dall'energia cinetica, conducano, rispettivamente, ad una sottostima, inferiore al 2%, e ad una sovrastima, compresa tra il 4% e il 15%, del numero di massa, determinando la formazione di picchi traslati rispetto ai valori attesi, preceduti, nel primo caso e seguiti, nel secondo, da code di eventi. L'andamento di A_1 lascia invece supporre una sovrastima sul valore ricostruito di p . La distribuzione dei valori di A determinati attraverso questo metodo, direttamente dipendente dal momento, risulta infatti piccata in corrispondenza di valori maggiori rispetto a quelli attesi di una quantità che varia dal 3% al 6%. Il numero di massa di un dato frammento, ricostruito attraverso il primo metodo, risulta quindi essere leggermente sovrastimato rispetto al valore vero.

Una conferma della prima ipotesi emerge analizzando il rapporto tra l'energia cinetica depositata nel calorimetro e nelle barre di scintillatore plastico, e quella iniziale del frammento, ottenuta dalle simulazioni Monte Carlo:

$$\frac{\Delta E_{CAL} + \Delta E_{SCN}}{E_{k,MC}} \quad (3.2.4)$$

La distribuzione di tale rapporto, pari ad 1 in condizioni ideali, presenta infatti un andamento gaussiano (a causa della risoluzione finita dei rivelatori) piccato su tale valore, preceduto tuttavia da una coda, particolarmente evidente per gli ioni più leggeri, contenente tutti gli eventi in cui è avvenuta una sottostima sul valore ricostruito di E_k (Fig. 3.4). Considerando i processi di ionizzazione, in aria e nei rivelatori della regione di tracking, e la produzione di

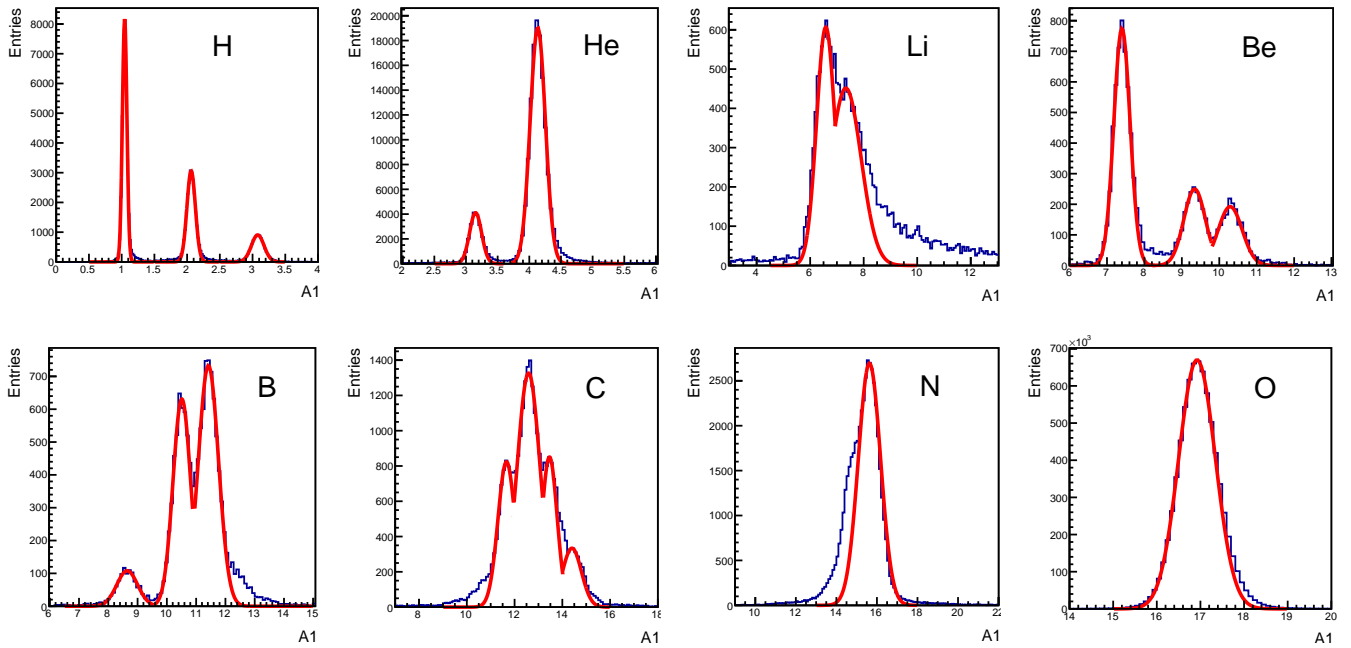


Figura 3.1: Ricostruzione di A_1 ottenuta a partire da p e TOF.

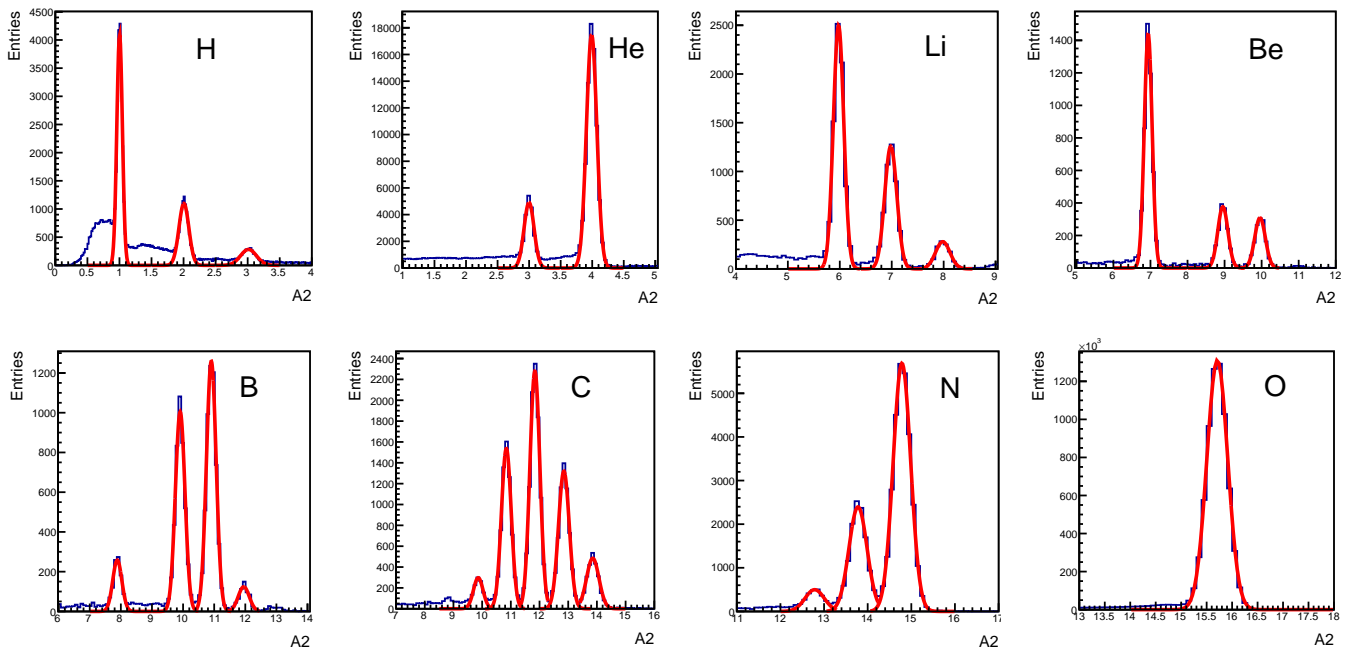


Figura 3.2: Ricostruzione di A_2 ottenuta a partire da TOF e E_k .

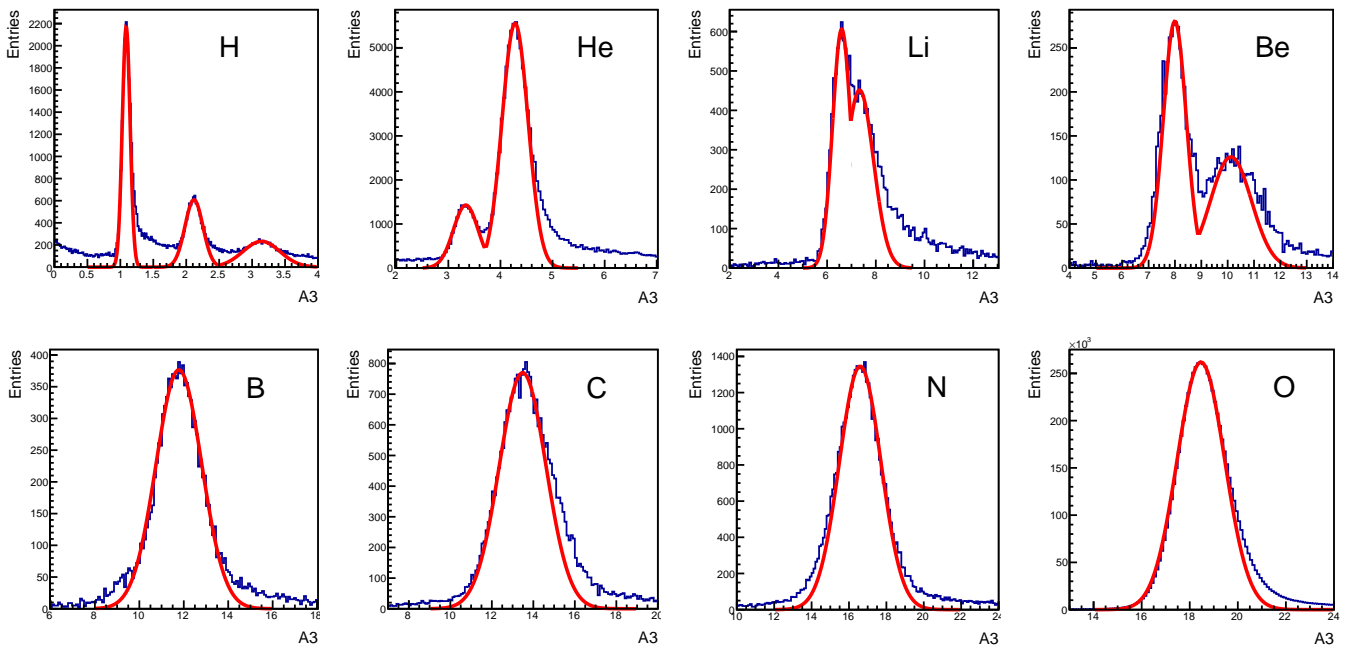


Figura 3.3: Ricostruzione di A_3 ottenuta a partire da p e E_k .

neutroni, dovuta alla frammentazione delle particelle che ha luogo all'interno del calorimetro, è tuttavia possibile comprendere la sistematica sottostima osservata su E_k . I processi di ionizzazione causano infatti una perdita di energia dei frammenti, mentre la presenza di neutroni, che, a causa della loro bassa probabilità d'interazione tendono a fuoriuscire dal calorimetro, non venendo così rivelati, impedisce una corretta valutazione dell'energia cinetica posseduta dalle particelle. Un ulteriore fattore che contribuisce alla sottostima di E_k è invece legato agli algoritmi che consentono la ricostruzione di tale valore. In particolare, qualora un frammento causi l'accensione di più cristalli del calorimetro, può accadere che alcuni di essi non vengano associati al medesimo cluster, portando così ad una sottostima dell'energia di una quantità pari a quella in essi rilasciata. Una non corretta associazione può avvenire anche per i cristalli accesi dai neutroni, qualora essi vengano assorbiti nel calorimetro ma in un punto differente rispetto a quello in cui sono stati prodotti.

Analizzando il rapporto tra valore ricostruito e valore vero del momento dei frammenti è invece possibile confermare la sovrastima, legata alla ricostruzione della traccia, del valore ricostruito di p . La distribuzione di tale rapporto, mostrata in Fig. 3.5, risulta infatti caratterizzata da un andamento gaussiano piccato su una quantità maggiore di 1. Considerando media e deviazione standard dei fit gaussiani realizzati su tali distribuzioni, è tuttavia possibile notare come la sovrastima rispetto ad 1, circa pari al 2-3%, risulti comunque compatibile con la risoluzione ottenuta.

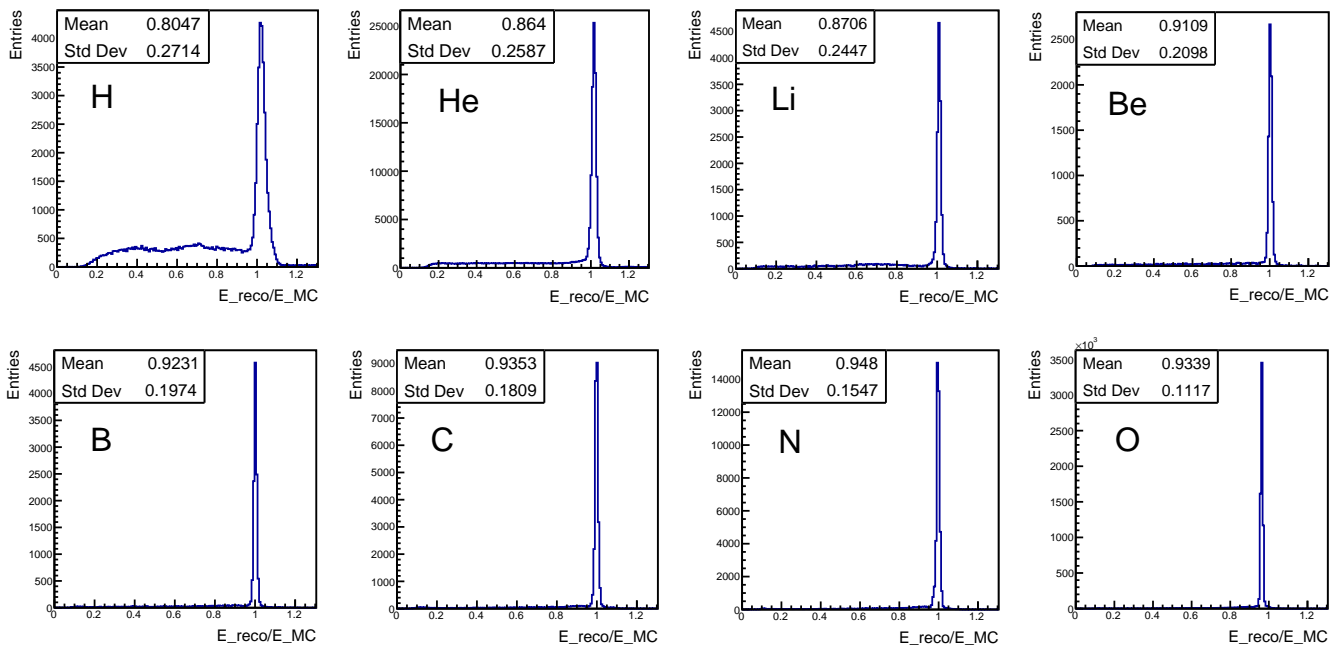


Figura 3.4: Andamento, per ogni Z, del rapporto tra il valore ricostruito dell'energia cinetica, dato dalla somma dell'energia depositata nel calorimetro e nelle barre di scintillatore plastico e quella iniziale del frammento, ottenuta dalle simulazioni Monte Carlo. E' possibile osservare la coda di eventi che precede la distribuzione gaussiana piccata ad 1.

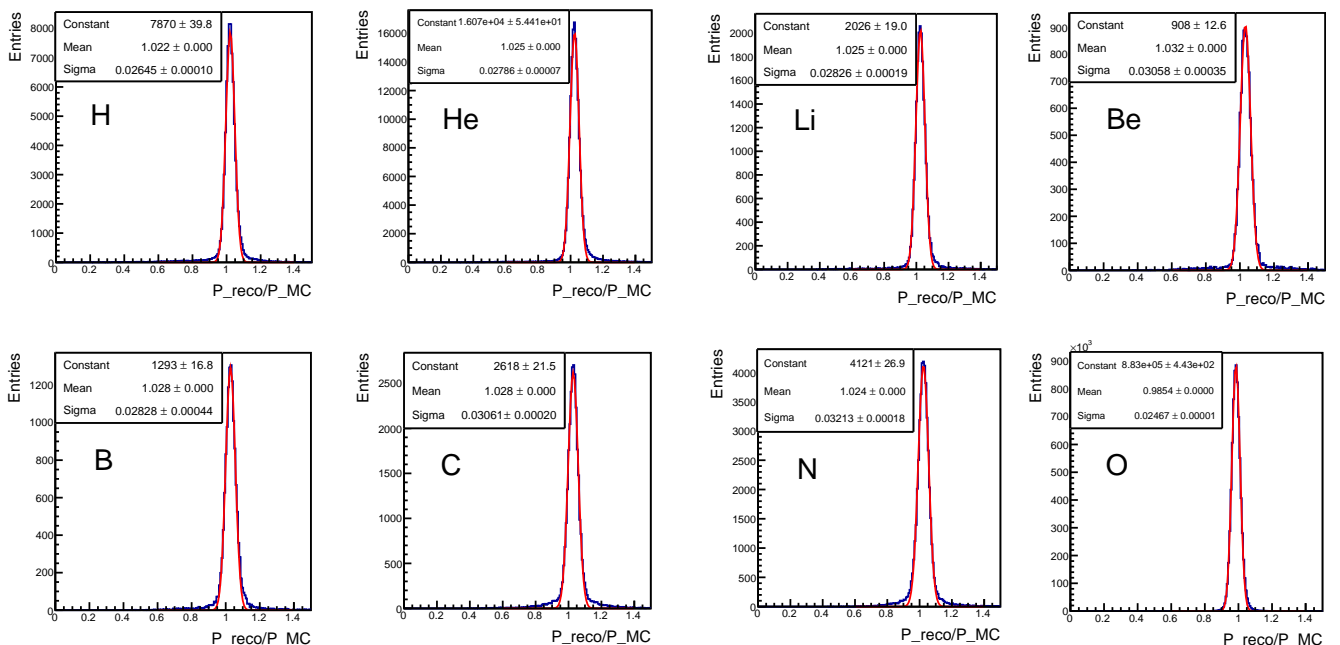


Figura 3.5: Andamento, per ogni Z, del rapporto tra il valore ricostruito dell'impulso e quello iniziale del frammento, ottenuto dalle simulazioni Monte Carlo. E' possibile osservare come, la distribuzione gaussiana che caratterizza tale rapporto, abbia valore medio maggiore di 1.

Per valutare le prestazioni dell'apparato sulle misure di A, oltre alla risoluzione intrinseca di ogni rivelatore nel misurare p , E_k e TOF , è quindi necessario tenere in considerazione questi ulteriori fattori che, come emerso dall'analisi, causano variazioni del valore ricostruito del numero di massa rispetto a quello atteso.

Sulle distribuzioni così ottenute di A_1 , A_2 e A_3 sono poi stati realizzati una serie di fit gaussiani in corrispondenza dei diversi picchi identificati. Estrahendo i valori di media (μ) e deviazione standard (σ) associati ad ognuno di essi, è quindi stata calcolata la risoluzione percentuale ($R\%$), successivamente graficata in funzione della media, che ha consentito di valutare la precisione fornita da ogni metodo per ricostruire la massa dei frammenti:

$$R\% = \frac{\sigma}{\mu} \times 100 \quad (3.2.5)$$

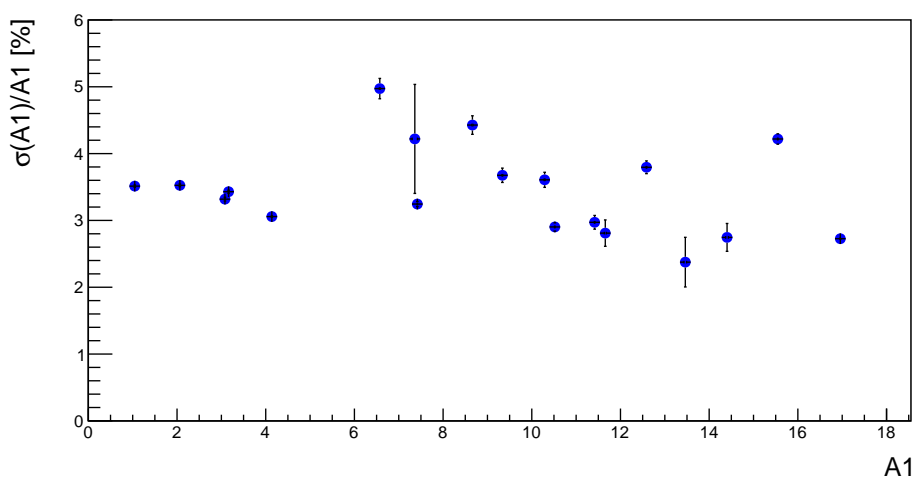
L'errore ad essa associato ($\delta R\%$) è stato valutato attraverso la seguente relazione:

$$\frac{\delta R\%}{R\%} = \sqrt{\left(\frac{\delta\sigma}{\sigma}\right)^2 + \left(\frac{\delta\mu}{\mu}\right)^2} \quad (3.2.6)$$

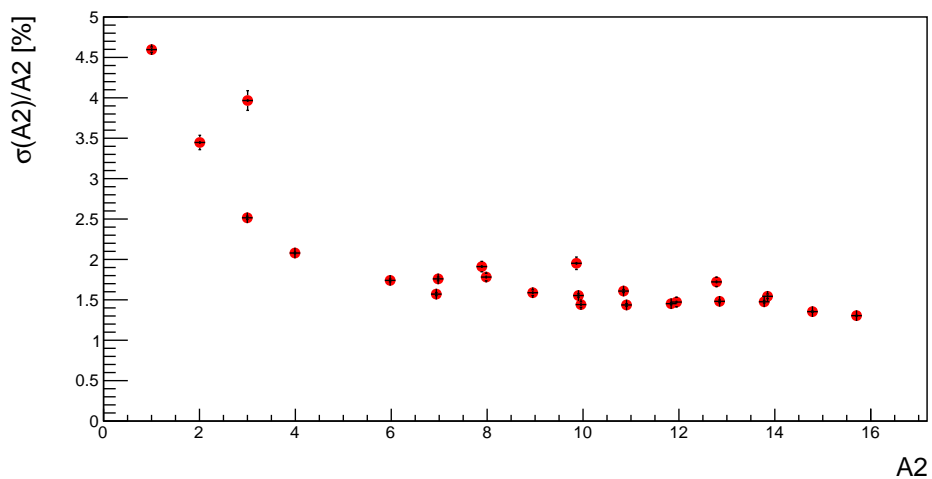
dove $\delta\mu$ e $\delta\sigma$ sono, rispettivamente, gli errori associati ai valori di media e deviazione standard. L'andamento della risoluzione percentuale di A_1 , A_2 e A_3 è riportato, singolarmente, in Fig. 3.6, mentre in Fig. 3.7 viene fatto un confronto tra di essi, riportando tutti i valori in un unico grafico.

L'andamento decrescente, compreso tra il 4,6% per gli ioni più leggeri e l'1,3% per quelli più pesanti, caratteristico della risoluzione di A_2 , rende il secondo metodo quello che, complessivamente, consente di identificare in modo più accurato ogni isotopo prodotto. La dipendenza dal momento, presente nelle espressioni di A_1 e A_3 , causa invece un aumento della risoluzione associata a questi metodi, compresa tra il 2,4% e il 5,0% nel primo caso e tra il 5,2% e il 9,0% nel secondo. Alle energie del fascio in ingresso considerato, la risoluzione associata al momento risulta infatti peggiore rispetto a quella caratteristica delle misure di energia cinetica e tempo di volo, rendendo più difficile una precisa identificazione di tutti i frammenti prodotti. Questo effetto è particolarmente evidente nel terzo metodo dove p compare quadraticamente. Inoltre, la dipendenza dall'energia cinetica, lineare al denominatore e quadratica al numeratore (dove viene sottratta a p^2c^2), contribuisce ulteriormente a peggiorare la risoluzione associata ad A_3 .

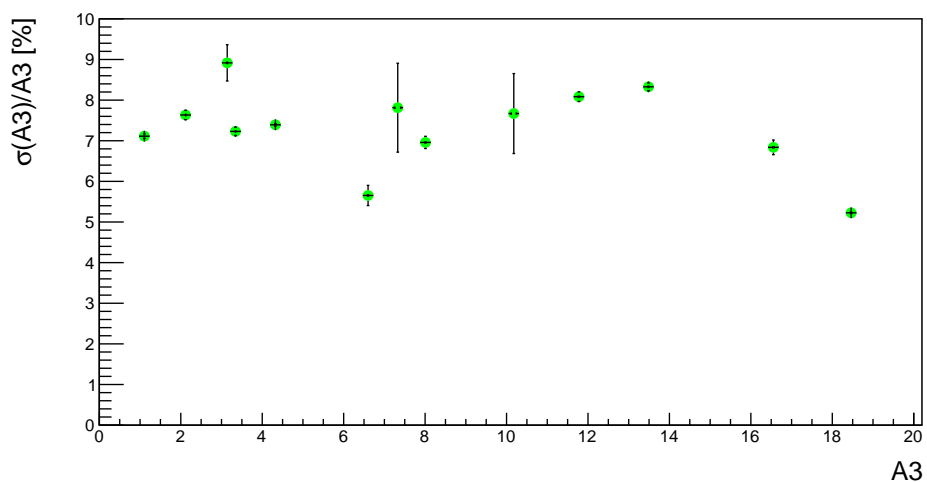
Nonostante ciò, per piccoli valori di Z , la risoluzione fornita dal primo metodo, inferiore al 3,5%, risulta migliore di quella associata al secondo. La dipendenza da E_k presente in A_2 causa infatti un effetto non trascurabile, determinando, soprattutto per i frammenti più leggeri che, come emerso in Fig. 3.4, sono maggiormente soggetti a sottostime sul valore dell'energia cinetica, un evidente segnale di fondo non presente in A_1 . Inoltre, se alle energie considerate



(a)



(b)



(c)

Figura 3.6: Risoluzione percentuale di A_1 (a), A_2 (b) e A_3 (c), valutata come rapporto tra deviazione standard e media di tutti i fit gaussiani applicati sui picchi singolarmente distinguibili in ogni distribuzione di questi valori, graficata in funzione della media.

la risoluzione su p è quella peggiore, considerando fasci più energetici la situazione potrebbe variare, determinando misure del momento molto più precise rispetto a TOF ed E_k . Da qui la necessità di considerare tutti e tre i metodi per il calcolo di A . Infatti, solo confrontando i valori di A_1 , A_2 e A_3 ottenuti per un dato frammento e adottando metodi di fit che consentono di eliminare eventi mal costruiti, è possibile migliorare la precisione sulla ricostruzione di A , ottenendo una corretta e univoca identificazione della massa dei frammenti.

E' inoltre importante sottolineare come, soprattutto per A_1 e A_3 , l'andamento dei grafici ottenuti non rispecchi la vera risoluzione dei metodi nell'identificare il numero di massa. Infatti, per diversi valori di Z , a causa dell'alta risoluzione su p combinata alla piccola differenza di massa relativa tra gli isotopi degli ioni più pesanti, la distribuzione di A è il risultato della convoluzione di più picchi isotopici non distinguibili singolarmente. I valori di media e deviazione standard utilizzati per valutare la risoluzione, riferiti a fit effettuati su tali distribuzioni, non sono quindi rappresentativi della vera precisione fornita dal metodo nell'identificare la massa di ogni frammento. Come emerge infatti dai grafici, alcuni degli errori associati a tali valori di risoluzione risultano particolarmente alti, a causa dell'applicazione di fit gaussiani su distribuzioni che non rispecchiano perfettamente tale andamento. Infine, essendo il valore di σ caratteristico di questi fit particolarmente elevato, soprattutto per grandi Z , è possibile comprendere il discostarsi dei punti dall'andamento decrescente atteso per la risoluzione percentuale, particolarmente evidente in A_1 e A_3 .

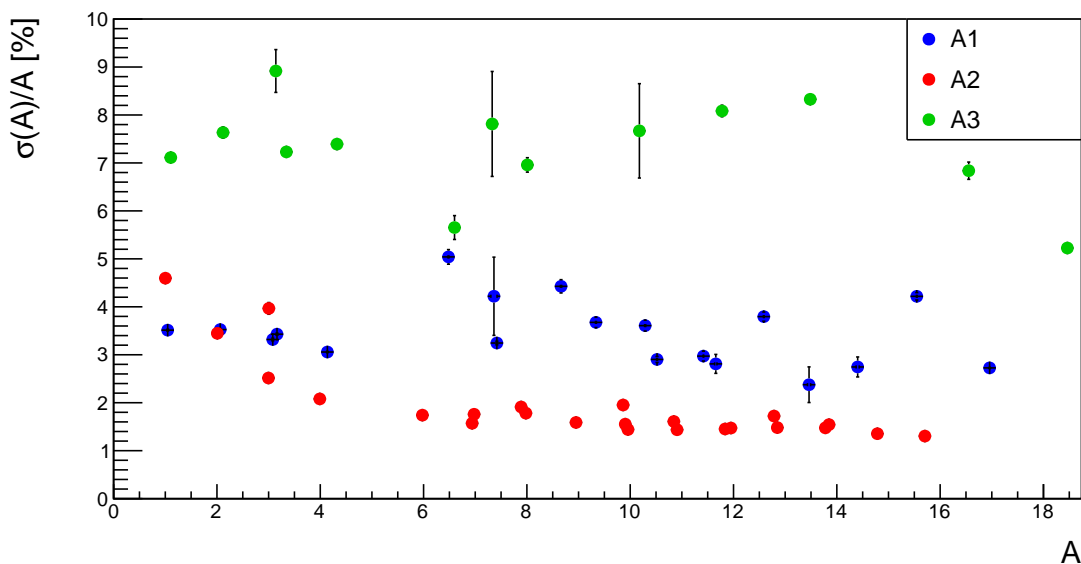


Figura 3.7: Confronto delle risoluzioni percentuali di A_1 (BLU), A_2 (ROSSO) e A_3 (VERDE) in funzione della media.

Conclusioni

L'adroterapia si è rivelata una delle tecniche oncologiche più efficaci, sia in termini di eliminazione del tumore, sia per la preservazione dei tessuti sani ad esso limitrofi. La peculiare modalità di rilascio di energia, caratteristica di protoni e ioni pesanti, consente infatti di trasportare la dose con precisione millimetrica, rendendo la terapia particolarmente adatta al trattamento di tumori posti in prossimità di strutture critiche del nostro organismo. Inoltre, le caratteristiche radiobiologiche degli ioni più pesanti hanno evidenziato la possibilità di trattare con successo anche tumori ipossici, resistenti alle terapie più comuni.

L'assenza di una stima completa degli effetti nocivi causati dagli eventi di frammentazione nucleare, che hanno luogo nell'interazione tra il fascio e il paziente, hanno portato alla nascita dell'esperimento FOOT. L'esperimento, ideato con l'intento di rendere più sicuri i trattamenti adroterapici, si pone l'obiettivo di misurare la sezione d'urto differenziale, rispetto all'angolo di emissione e all'energia cinetica, di tutti i prodotti emessi nel processo di frammentazione nucleare. A tal fine, risulta fondamentale una corretta identificazione dei frammenti, possibile attraverso la determinazione del numero atomico e del numero di massa.

Il lavoro di analisi dati realizzato si è quindi soffermato sulla ricostruzione del numero di massa che, grazie alle "ridondanza" dei rivelatori che compongono l'apparato sperimentale, può avvenire con tre metodi differenti (identificati nella tesi come A_1 , A_2 , A_3), correlati tra di loro. Simulando attraverso il codice FLUKA il processo di frammentazione di un fascio di ^{16}O , diretto, con energia cinetica pari a 200 MeV/u, contro un bersaglio di grafite, sono quindi stati ricostruiti i valori di energia cinetica E_k , momento p e velocità β caratteristici di ogni prodotto dell'interazione, necessari per la determinazione dei tre valori della massa. In particolare A_1 è stato determinato a partire da p e β , A_2 da β e E_k e A_3 da E_k e p .

Una prima analisi delle distribuzioni ottenute per A_1 , A_2 e A_3 ha evidenziato una sovrastima sui valori ricostruiti attraverso il primo e il terzo metodo e una sottostima su quelli ottenuti a partire dal secondo. I picchi caratteristici dell'andamento di A_1 e A_3 sono infatti risultati in corrispondenza di valori di massa maggiori, di una quantità compresa, rispettivamente, tra il

3% e il 6% e tra il 4% e il 15% rispetto a quelli attesi, mentre i picchi caratteristici di A_2 sono risultati minori rispetto ad essi di una quantità inferiore al 2%.

Una spiegazione degli effetti osservati è stata ricavata valutando i rapporti tra valori ricostruiti e valori veri, ottenuti da simulazioni Monte Carlo, dell'energia cinetica e del momento dei frammenti. E' infatti emersa una sottostima sul valore ricostruito E_k , principalmente dovuta alla produzione di neutroni all'interno del calorimetro, e una leggera sovrastima sul valore ricostruito di p , legata alla ricostruzione della traccia.

Applicando fit gaussiani alle distribuzioni ottenute ed estraendo i valori di media e deviazione standard, è infine stato possibile calcolare la risoluzione percentuale $R_{\%}$ associata ad A_1 , A_2 e A_3 . I valori di $R_{\%}$ ottenuti per i tre metodi sui diversi frammenti rivelati, compresi, rispettivamente, negli intervalli 2,4-5,0%, 1,3-4,6% e 5,2-9,0% hanno evidenziato, complessivamente, una miglior accuratezza garantita da A_2 . Per gli ioni più leggeri è invece risultato A_1 il metodo più preciso, permettendo di determinare la massa con risoluzione minore del 3,5%.

I risultati così ottenuti hanno quindi mostrato l'importanza di avere a disposizione tre metodi distinti per la valutazione del numero di massa. Solo confrontando i tre valori e applicando opportuni metodi di fit è infatti possibile superare le problematiche legate alla ricostruzione delle quantità cinematiche d'interesse, migliorando la risoluzione sui valori ricostruiti di A e ottenendo una corretta e univoca identificazione della massa dei frammenti.

Bibliografia

- [1] Intermedia Editore. «I numeri del cancro in Italia». In: *Associazione Italiana Registri Tumori* (2023).
- [2] Massimo Aglietta. *Manuale di Oncologia Medica*. Minerva Medica, 2022.
- [3] S. Gianfaldoni et al. «An Overview on Radiotherapy: From Its History to Its Current Applications in Dermatology». In: *Macedonian Journal of Medical Sciences* (2018).
- [4] INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION. URL: <https://www.icrp.org/>.
- [5] U. Amaldi et al. «Accelerators for hadrontherapy: From Lawrence cyclotrons to linacs». In: *Science Direct* (2010).
- [6] Particle Therapy Co-Operative Group. 2024. URL: <https://www.ptcog.site/index.php/facilities-in-operation-public>.
- [7] INFN-Laboratori nazionali del Sud. URL: <https://www.lns.infn.it/it/>.
- [8] CNAO-The National Centre for Oncological Hadrotherapy. URL: <https://fondazionecnao.it/en/>.
- [9] Trento Proton Therapy Centre. URL: <https://protonterapia.provincia.tn.it/eng>.
- [10] European Institute of Oncology. URL: <https://www.ieo.it/en/>.
- [11] Centro di Riferimento Oncologico. URL: <https://www.cro.sanita.fvg.it/it/>.
- [12] R. F. Laitano. *Fondamenti di dosimetria delle radiazioni ionizzanti*. ENEA, 2010.
- [13] F.A. Stewart et al. «ICRP Statement on Tissue Reactions. Early and Late Effects of Radiation in Normal Tissues and Organs – Threshold Doses for Tissue Reactions in a Radiation Protection Context». In: *INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION* (2012).

- [14] ICRP Publication 92. «Relative Biological Effectiveness (RBE), Quality Factor (Q), and Radiation Weighting Factor (w_R)». In: *The International Commission on Radiological Protection* (2003).
- [15] Michel Bourguignon Nicolas Foray Nobuyuki Hamada. «Tissue reactions to ionizing radiation exposure». In: *Cancer Letters* (2007).
- [16] Joel E. Tepper Leonard L. Gunderson. *Clinical Radiation Oncology*. 2016.
- [17] Edward L. Alpen. «Radiation Biophysics». In: *Science Direct* (1998).
- [18] J.H. Hendry. «Cellular Radiation Biology». In: *Biomedical Sciences* (2014).
- [19] Francesca Neri. *ESPERIMENTO FOOT: STUDI DI IDENTIFICAZIONE DI FRAMMENTI NUCLEARI*. 2017.
- [20] Elaine M. Zeman. *The Biological Basis of Radiation Oncology*. Leonard L. Gunderson e Joel E. Tepper, 2015.
- [21] J.E. Coggle. *Effetti biologici delle radiazioni*. Minerva Medica, 1998.
- [22] James E. Turner. *Atoms, radiation, and radiation protection*. Wiley-Interscience, 2007.
- [23] L. W. Brady E. C. Halperin C. A. Perez. *Principles and Practice of Radiation Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins: Wolters Kluwer Health, 2008.
- [24] W.R. Leo. *Techniques for Nuclear and Particle physics Experiments*. Springer, 1987.
- [25] PASSAGE OF PARTICLES THROUGH MATTER. URL: <https://pdg.lbl.gov/2000/passagerpp.pdf>.
- [26] Inkyu Park. «A new approach to produce spread-out Bragg peak using the MINUIT fit». In: *ScienceDirect* (2008).
- [27] Chiara La Tessa Cary Zeitlin. «The Role of Nuclear Fragmentation in Particle Therapy and Space Radiation Protection». In: *Frontiers Physics* (2016).
- [28] K. Gunzert-Marx et al. «Secondary beam fragments produced by 200 MeV/u ^{12}C ions in water and their dose contributions in carbon ion radiotherapy». In: *New Journal of Physics* (2008).
- [29] Roberto Zarrella. «Nuclear Fragmentation Reaction Cross Sections for Hadrontherapy and Radioprotection: the FOOT Experiment». Tesi di dott. Università di Bologna, 2024.
- [30] Giuseppe Battistoni et al. «Measuring the Impact of Nuclear Interaction in Particle Therapy and in Radio Protection in Space: the FOOT Experiment». In: *Frontiers Physics* (2021).
- [31] *FragmentatiOn Of Target*. URL: <https://web.infn.it/foot/rivelatore/>.

-
- [32] A. Alexandrov et al. *FOOT Conceptual Design Report*. 2017.
- [33] Akitaka Ariga et al. *Nuclear Emulsion*. 2020.