

ALMA MATER STUDIORUM · UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

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

**Esperimento FOOT:
prima presa dati al GSI**

Relatore:
Chiar.mo Prof. Mauro Villa

Presentata da:
Chiara D'Orazio

Correlatore:
Dott. Alberto Mengarelli

Anno Accademico 2018/2019

Abstract

L'esperimento FOOT (*FragmentatiOn Of Target*) ha come obiettivo lo studio dei processi di frammentazione nucleare che avvengono durante i trattamenti adroterapici. Al fine di includere nei sistemi di pianificazione dei trattamenti i contributi dovuti a tali processi, lo scopo dell'esperimento è quello di effettuare misure di sezioni d'urto differenziali in funzione dell'angolo e dell'energia dei frammenti prodotti con una risoluzione del 5%. Nel mese di Aprile 2019, presso il centro di ricerca GSI, l'esperimento FOOT ha acquisito *run* di dati utilizzando un fascio di ioni ossigeno ^{16}O a 400 MeV/u con una configurazione parziale del *setup* progettato per la rivelazione dei frammenti pesanti. L'analisi condotta nel presente lavoro di tesi è basata su un *run* dedicato alla calibrazione dello scintillatore presente nell'apparato e da cui è stato possibile fare una prima valutazione della risoluzione del tempo di volo, e tre *run* di frammentazione, dai quali è stato possibile effettuare un'analisi preliminare di identificazione dei frammenti prodotti.

I dati a disposizione per la calibrazione sono stati acquisiti indirizzando il fascio di ioni ossigeno direttamente sulla superficie dello scintillatore (2 strati da 20 barre); da tali dati è stato possibile calibrare il segnale dello scintillatore generato al passaggio degli ioni. Si è verificata la corretta calibrazione dello scintillatore tramite la ricostruzione del valore di carica delle particelle incidenti: come atteso, poiché il fascio era costituito da ioni ossigeno, il valore di carica ricostruito è risultato distribuito attorno ad 8. Per l'analisi dei *run* di frammentazione è stato necessario associare i segnali in modo tale da poter effettuare una prima identificazione dei frammenti prodotti. Utilizzando i dati della calibrazione precedentemente effettuata è stato possibile realizzare la distribuzione dei segnali in carica, in cui sono stati evidenziati picchi ben distinti in corrispondenza di diversi depositi di energia dovuti alle diverse cariche dei frammenti prodotti. Infine, poiché nell'apparato era presente anche lo *start counter*, un rivelatore che fornisce il segnale di *start* dell'apparato, è stato possibile valutare il tempo di volo degli ioni: si è evidenziato che la risoluzione temporale del sistema TOF (scintillatore-*start counter*) è pari a 89 ps.

In conclusione, le *performance* dello scintillatore previsto per l'apparato sperimentale FOOT, sia dal punto di vista di ricostruzione dei frammenti sia di risoluzione del tempo di volo, soddisfano i requisiti richiesti dall'esperimento.

Indice

Introduzione	1
1 Radiazioni ionizzanti e applicazioni nei trattamenti oncologici	3
1.1 Nozione preliminare: la sezione d'urto	3
1.2 Interazioni fotoni - materia	4
1.3 Interazioni particelle cariche - materia	7
1.3.1 Perdita di energia	7
1.3.2 Diffusione multipla	11
1.3.3 Frammentazione nucleare	13
1.4 Aspetti biologici delle radiazioni	14
1.4.1 Danneggiamento del DNA	14
1.4.2 Dose assorbita	16
1.4.3 <i>Linear Energy Transfer</i>	18
1.4.4 <i>Relative Biological Effectiveness</i>	18
1.4.5 <i>Oxygen Enhancement Ratio</i>	20
1.4.6 Curve di sopravvivenza	20
1.5 Radioterapia e adroterapia a confronto	22
2 Esperimento FOOT	27
2.1 Motivazioni	27
2.2 Obiettivi dell'esperimento	28
2.3 Apparato sperimentale	29
2.3.1 <i>Setup</i> elettronico	31
2.3.2 <i>Setup</i> a emulsione	36
2.4 Cinematica inversa	38

3	Presa dati al GSI e analisi preliminare	41
3.1	Presa dati e <i>setup</i> sperimentale	41
3.2	Calibrazione dello scintillatore	43
3.3	Analisi <i>run</i> con bersaglio	50
	Conclusioni	55
	Bibliografia	56

Introduzione

I *tumori* sono tra le patologie che hanno maggiore impatto sulla popolazione mondiale in termini di mortalità. Con il termine tumore o neoplasia si indica una mutazione cellulare che prolifera più o meno rapidamente e che persiste in questo stato anche dopo la cessazione degli stimoli che hanno indotto il processo. Oltre all'approccio chirurgico, le principali tecniche sviluppate per la cura dei tumori sono la chemioterapia, l'immunoterapia, la radioterapia e l'adroterapia. Queste ultime due sono tecniche basate sull'irraggiamento della massa tumorale rispettivamente attraverso fasci di fotoni e di particelle cariche (protoni e ioni pesanti). L'obiettivo comune a radioterapia e adroterapia è quello di arrestare la formazione e la proliferazione di cellule tumorali massimizzando il deposito di dose in corrispondenza della massa tumorale e, contemporaneamente, minimizzando il deposito di dose nei tessuti sani. Per quanto la radioterapia sia la tecnica ad oggi più affermata e diffusa, essa risulta poco efficace nel trattamento dei tumori localizzati in profondità o radio-resistenti. Diversamente, protoni e ioni pesanti per le proprietà fisiche e le modalità con cui interagiscono con la materia presentano diversi vantaggi rispetto ai fotoni. Primo tra questi la possibilità di irradiare in maniera più mirata le cellule componenti le masse tumorali: infatti, i profili dose-profondità di queste particelle sono caratterizzati da una bassa dose nel canale di entrata e da un massimo molto pronunciato alla fine del loro *range*, chiamato picco di Bragg, la cui profondità dipende dall'energia del fascio.

Se da un lato i principi fisici alla base dei trattamenti adroterapici sono ben noti a livello di interazioni elettromagnetiche, responsabili del picco di Bragg, dall'altro gli effetti nocivi dovuti ai processi di frammentazione nucleare che hanno luogo nell'interazione tra fascio e bersaglio non sono ancora stati studiati con precisione. I processi di frammentazione nucleare nelle terapie a fasci di protoni e ioni pesanti non costituiscono un aspetto trascurabile dei trattamenti, in quanto i frammenti prodotti sono responsabili del rilascio di dose nella regione al di fuori del picco di Bragg e possono quindi alterare

l'efficacia dei trattamenti stessi.

In questo ambito si inserisce il lavoro dell'esperimento FOOT (*FragmentatiOn Of Target*), il cui obiettivo è quello di studiare i fenomeni di frammentazione nucleare che possono avvenire durante i trattamenti adroterapici. Al fine di includere nei sistemi di pianificazione dei trattamenti i contributi dovuti ai processi di frammentazione nucleare, lo scopo dell'esperimento è quello di effettuare misure di sezioni d'urto differenziali in funzione dell'angolo e dell'energia dei frammenti prodotti con una risoluzione del 5%.

Nella pratica sperimentale realizzare queste misure non è un compito semplice: i frammenti del bersaglio generati dalla collisione fascio incidente hanno energia cinetica molto bassa e percorsi tipici inferiore ai 100 μm , motivo per cui rimangono intrappolati nel bersaglio senza poter essere rivelati. L'esperimento FOOT per superare questa difficoltà utilizza un approccio di cinematica inversa che permette l'inversione dei ruoli di fascio e bersaglio. L'apparato sperimentale è stato progettato in due differenti configurazioni: un *setup* elettronico per la rivelazione dei frammenti pesanti ($Z > 2$) e un *setup* a emulsioni nucleari per la rivelazione dei frammenti leggeri ($Z \leq 3$).

Ad oggi, l'esperimento è in fase di realizzazione. Nel mese di Aprile 2019, presso il centro di ricerca GSI, l'esperimento FOOT ha effettuato un'acquisizione dati con una configurazione parziale del *setup* elettronico progettato. I dati sono stati acquisiti utilizzando un fascio di ioni ossigeno ^{16}O a 400 MeV/u.

L'analisi condotta ai fini di questa tesi è basata su un *run* di dati acquisiti per la calibrazione dello scintillatore presente nell'apparato, e tre *run* di frammentazione, dai quali è stato possibile effettuare una prima identificazione dei frammenti prodotti. Nel capitolo 1 vengono illustrati i diversi processi fisici che caratterizzano l'interazione fotoni-materia e particelle cariche-materia. Vengono poi descritte, tramite alcune grandezze utilizzate in radiobiologia, le principali caratteristiche delle radiazioni quando interagiscono con i tessuti organici. Nel capitolo 2 vengono illustrati gli obiettivi dell'esperimento FOOT e i *detector* presenti nell'apparato sperimentale nelle sue due configurazioni per la rivelazione dei frammenti pesanti e leggeri. Nel capitolo 3 viene descritta l'analisi condotta sui dati acquisiti al GSI, finalizzata ad una prima calibrazione dello scintillatore, una prima identificazione in carica dei frammenti prodotti e una prima misura della risoluzione del tempo di volo con ioni ossigeno. Nelle Conclusioni verranno riportati e discussi i risultati ottenuti dall'analisi.

Capitolo 1

Radiazioni ionizzanti e applicazioni nei trattamenti oncologici

A partire dal XX secolo, con lo sviluppo della fisica moderna, è stato possibile applicare le conoscenze riguardanti gli effetti delle radiazioni sulla materia a numerosi campi, tra questi uno dei più importanti è senza dubbio quello delle terapie oncologiche. La propagazione della radiazione in un mezzo e la sua interazione con la materia organica variano a seconda del tipo di radiazione, energia e materiale del bersaglio. Tra le radiazioni di interesse medico possiamo fare una prima distinzione: le radiazioni neutre, che comprendono principalmente i fotoni, e le radiazioni cariche, che comprendono elettroni, protoni e ioni pesanti. La caratteristica che accomuna queste due tipologie di radiazioni è la capacità di produrre il fenomeno fisico della ionizzazione al passaggio nella materia, cioè nel far diventare un atomo elettricamente carico. Nei tessuti biologici gli ioni generati dalle radiazioni ionizzanti possono influenzare i normali processi biologici.

Nella prima parte del capitolo verranno analizzati i principi fisici alla base dell'interazione tra la materia e le diverse radiazioni ionizzanti, mentre nella seconda parte saranno descritti gli aspetti biologici delle radiazioni.

1.1 Nozione preliminare: la sezione d'urto

Definiamo in questa breve sezione un concetto fisico di fondamentale importanza per lo studio delle interazioni tra radiazione e materia: la *sezione d'urto*.

Quando un fascio composto da N_f particelle proiettile e sezione trasversale ΔS interagisce con un bersaglio sottile, impatta in una certa *area efficace*. Sia σ la superficie efficace di ciascun atomo bersaglio e N_b il numero di particelle del bersaglio, definiamo la probabilità di interazione P del fascio con il bersaglio come:

$$P = \frac{A_{eff}}{A_{tot}} = \frac{N_b \sigma}{\Delta S}. \quad (1.1)$$

Allora, sia n_f il numero di particelle proiettile per unità di volume, il flusso di particelle proiettile incidenti sul bersaglio è dato da $\Phi_f = n_f \cdot v$. Avremo quindi che $N_f = \Phi_f \Delta S \Delta t$, mentre $N_b = n_b \Delta S \Delta x$, dove n_b indica il numero di particelle bersaglio per unità di volume mentre Δx lo spessore del bersaglio. Il numero di interazioni ΔN_{int} sarà uguale al numero di particelle bersaglio per la probabilità P :

$$\Delta N_{int} = N_f \frac{N_b \sigma}{\Delta S} \quad (1.2)$$

da cui otteniamo:

$$\sigma = \frac{\Delta N_{int}}{\Delta t} \frac{1}{\Phi_f n_b (\Delta S \Delta x)} \quad (1.3)$$

La grandezza σ viene detta *sezione d'urto totale* del processo in esame, ha le dimensioni di un'area e fornisce informazioni sulla probabilità di interazione, essendo $P \propto \sigma$.

Si possono raccogliere informazioni più dettagliate riguardo le proprietà delle interazioni correlando il numero di interazioni con alcune variabili cinematiche che caratterizzano lo stato finale. Ad esempio, disponendo di un opportuno rivelatore per la misurazione delle particelle emesse entro un certo angolo solido $\Delta\Omega$ si ottiene:

$$\frac{\Delta N_{int}}{\Delta t} = \Phi_f n_b (\Delta S \Delta x) \frac{\Delta\sigma}{\Delta\Omega} \Delta\Omega \quad (1.4)$$

dove $\frac{\Delta\sigma}{\Delta\Omega}$ è detta *sezione d'urto differenziale*. Se il rivelatore permette di misurare anche l'energia delle particelle, si potranno avere informazioni sul numero di particelle emesse in un certo intervallo di energia ΔE ($\frac{\Delta\sigma}{\Delta E}$).

1.2 Interazioni fotoni - materia

L'interazione della radiazione elettromagnetica, raggi γ e raggi X , con la materia, nel *range* di energie utilizzato nelle terapie oncologiche (5-10 MeV), è caratterizzata

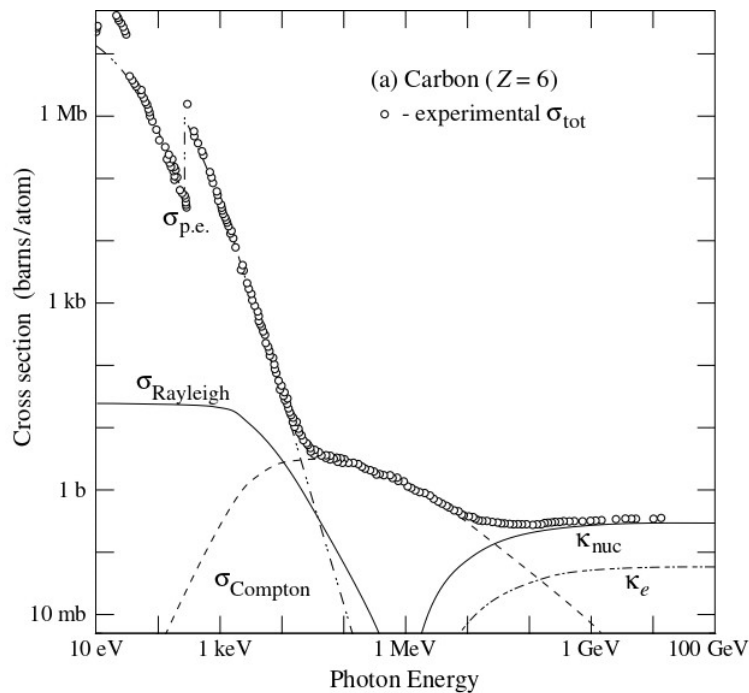


Figura 1.1: Sezioni d'urto per i tre processi di interazione in funzione dell'energia dei fotoni incidenti su un bersaglio in Carbonio [2].

principalmente da tre tipi di fenomeni [1]:

- effetto fotoelettrico;
- effetto Compton;
- produzione di coppie elettrone-positrone;

Ciascuno di questi processi ha un'importanza relativa differente a seconda dell'energia in gioco, come visibile in figura 1.1.

L'*effetto fotoelettrico*, si verifica quando l'energia del fotone incidente viene spesa per rimuovere uno degli elettroni di una *shell* interna di un atomo dell'elemento assorbitore. Questo processo può avvenire solamente se il fotone incidente possiede un'energia maggiore di quella di legame dell'elettrone in causa. In tal caso l'elettrone viene liberato dall'orbita con un'energia cinetica pari alla differenza fra l'energia del fotone incidente e l'energia di legame posseduta. La lacuna che si viene a creare in corrispondenza dell'elettrone liberato viene colmata da un elettrone di un orbitale più esterno, se presente,

con l'emissione di raggi X o elettroni Auger. La sezione d'urto per l'effetto fotoelettrico è dipendente dal numero atomico Z e dall'energia del fotone incidente E_γ secondo la relazione:

$$\sigma_{foto} \propto \frac{Z^{4\div 5}}{E_\gamma^{\frac{7}{2}}} \quad (1.5)$$

Nell'*effetto Compton* l'interazione avviene tra un fotone incidente e un elettrone debolmente legato. Come conseguenza dell'interazione si ha che l'elettrone inizialmente a riposo, guadagna una certa energia cinetica, mentre il fotone cedendo parte della sua energia viene deflesso rispetto alla direzione iniziale di incidenza.

La sezione d'urto differenziale per l'effetto Compton con un elettrone appartenente a un nucleo di carica Z è data dalla formula di Klein-Nishina:

$$\frac{d\sigma_{Compton}}{d\Omega} = \frac{Zr_e^2}{2} \left(\frac{h\nu'}{h\nu} \right)^2 \left(\frac{h\nu'}{h\nu} + \frac{h\nu}{h\nu'} - \sin^2 \theta \right) \quad (1.6)$$

- r_e : raggio classico dell'elettrone;
- $h\nu$: energia del fotone incidente;
- $h\nu'$: energia del fotone deflesso;
- θ : angolo compreso tra la direzione della radiazione incidente e dell'elettrone diffuso.

L'energia del fotone diffuso dipende dalla frequenza con cui viene emesso e di conseguenza dall'angolo di diffusione. La relazione che lega la differenza tra la lunghezza d'onda finale (λ_f) e quella iniziale (λ_i) all'angolo di diffusione è data da:

$$\lambda_f - \lambda_i = \Delta\lambda = \frac{h}{m_e c} (1 - \cos \theta) \quad (1.7)$$

Integrando l'espressione 1.6 su tutto l'angolo solido, si ottiene la sezione d'urto totale per l'effetto Compton:

$$\sigma_{Compton} \propto \frac{Z}{E_\gamma} \quad (1.8)$$

L'ultimo meccanismo di assorbimento, la *produzione di coppie*, consiste nella trasformazione di un fotone in una coppia elettrone-positrone. Questo fenomeno, per il principio di conservazione dell'energia e dell'impulso, non può verificarsi nel vuoto, per

cui è necessaria la presenza di un nucleo atomico. Poiché vengono create due particelle, è necessario che il fotone abbia un'energia maggiore o uguale all'energia a riposo delle due particelle $2m_e c^2 = 1.022 \text{ MeV}$. L'espressione della sezione d'urto per i processi di produzione di coppie, per basse energie ha una dipendenza del tipo:

$$\sigma_{coppie} \propto Z^2 \log(E_\gamma) \quad (1.9)$$

Invece ad alte energie si ha :

$$\sigma_{coppie} \propto Z^2 \quad (1.10)$$

Le radiazioni elettromagnetiche producono ionizzazione come meccanismo secondario di queste interazioni, motivo per cui sono anche dette radiazioni indirettamente ionizzanti. Un fascio di fotoni, inoltre, non viene degradato in energia, ad eccezione dell'effetto Compton, ma viene attenuato in intensità secondo la relazione:

$$I(x) = I_0 \exp(-\mu x) \quad (1.11)$$

dove μ è il *coefficiente di assorbimento* per i fotoni, dipendente dal prodotto tra la densità degli atomi N_a e la sezione d'urto totale σ ($\mu = N_a \sigma$); I_0 è l'intensità della radiazione primaria mentre x è lo spessore attraversato. L'attenuazione di intensità avviene in quanto il fotone interagente viene completamente rimosso dal fascio, mentre i restanti passano attraverso il mezzo indisturbati e quindi mantenendo invariata la propria energia.

1.3 Interazioni particelle cariche - materia

Le particelle cariche interagiscono con la materia in tre modi distinti: rallentano a causa della miriade di collisioni con gli elettroni atomici, vengono deflesse per effetto delle collisioni con i nuclei, e infine, per interazione nucleare possono produrre particelle secondarie. Rispettivamente: perdita di energia, diffusione multipla e frammentazione nucleare saranno descritti nelle sezioni di seguito.

1.3.1 Perdita di energia

Una particella carica, come un protone o uno ione, quando attraversa un mezzo materiale perde man mano energia fino ad arrestarsi. La quantità di energia (dE) persa

per unità di lunghezza (dx) è chiamata *stopping power*, ed è definita come:

$$S = \frac{dE}{dx} \quad (1.12)$$

essa corrisponde alla forza media di frenamento (o di attrito) sentita dallo ione. Protoni e ioni pesanti, nel *range* energetico di interesse per le applicazioni terapeutiche (50-400 MeV/u), interagiscono principalmente tramite collisioni elettromagnetiche inelastiche con gli elettroni atomici del mezzo. La perdita di energia, per questo tipo di interazione, avviene tramite ionizzazione e/o eccitazione degli atomi del materiale. La ionizzazione causa la produzione di elettroni secondari, chiamati *raggi δ* , mentre l'eccitazione degli elettroni atomici del mezzo causa l'emissione di fotoni.

L'espressione della perdita di energia per unità di lunghezza per protoni e ioni pesanti venne inizialmente formalizzata da Bohr, attraverso una trattazione classica, e successivamente da Bethe e Bloch, i quali introdussero le necessarie correzioni quantomeccaniche. La formula di Bethe-Bloch, valida nell'intervallo $0.1 < \beta\gamma < 10^3$ [2], ha la seguente espressione:

$$\left(-\frac{dE}{dx}\right) = 4\pi N_A m_e r_e^2 c^2 \rho \frac{Z}{A} \frac{z^2}{\beta^2} \left[\frac{1}{2} \ln \left(\frac{2m_e \gamma^2 \beta^2 W_{max}}{I^2} \right) - \beta^2 - \frac{1}{2} \delta - \frac{C}{Z} \right] \quad (1.13)$$

dove:

- N_A : numero di Avogadro.
- r_e, m_e : raggio e massa dell'elettrone.
- c : velocità della luce.
- ρ, Z, A : densità, numero atomico e peso atomico del materiale.
- z, v : carica e velocità della particella incidente.
- β : $\frac{v}{c}$.
- γ : $\frac{1}{\sqrt{1-\beta^2}}$.
- I : potenziale medio di eccitazione.
- W_{max} : energia massima trasferita ad un elettrone in una collisione.

- δ : termine correttivo di densità che tiene conto del fatto che il campo elettrico della particella tende a polarizzare gli atomi lungo il suo percorso. L'effetto, tanto più significativo quanto più alta è l'energia della particella, è un effetto di densità in quanto la polarizzazione sarà maggiore nei materiali più densi, piuttosto che, ad esempio, nei gas.
- $\frac{C}{Z}$: termine correttivo di *shell* che tiene conto degli effetti che si manifestano quando la velocità della particella incidente è confrontabile o più piccola della velocità orbitale atomica degli elettroni in un atomo. In questo caso viene meno l'approssimazione dell'elettrone fermo rispetto alla particella incidente.

Lo *stopping power* si misura in MeV/cm; facendone il rapporto con la densità del materiale assorbente ρ otteniamo il *Mass stopping power*, tipicamente espresso in MeV g⁻¹cm²:

$$\left(-\frac{dE}{\rho dx}\right) = 4\pi N_A m_e r_e^2 c^2 \frac{Z}{A} \frac{z^2}{\beta^2} \left[\frac{1}{2} \ln \left(\frac{2m_e \gamma^2 \beta^2 W_{max}}{I^2} \right) - \beta^2 - \frac{1}{2}\delta - \frac{C}{Z} \right] \quad (1.14)$$

La convenienza di esprimere la perdita di energia in termini di *mass stopping power*, consiste nel fatto che la dipendenza dalle proprietà del materiale appare soltanto nel termine Z/A , ma poiché questo rapporto per ogni sostanza è circa 1/2, si può affermare, in prima approssimazione, che la perdita di energia in ρdx è indipendente dalle caratteristiche del mezzo attraversato.

L'andamento della perdita di energia, riportato in figura **1.2**, è determinato dal termine $\frac{1}{\beta^2}$ fino ad un punto, detto *minimo di ionizzazione*, dove $\beta\gamma \simeq 3$. Oltre questo valore, il rapporto $\frac{1}{\beta^2}$ diventa pressoché costante, e l'andamento è determinato dal fattore $\ln(\gamma^2)$ che causa la cosiddetta *risalita relativistica*. Poiché per grandi valori di γ la risalita relativistica è compensata dall'effetto densità, la perdita di energia tende ad un valore costante. Si osserva che il maggior rilascio di energia per unità di lunghezza avviene per velocità molto basse, pertanto alla fine del percorso della particella carica. Questo effetto è dovuto al fatto che man mano che le particelle perdono velocità all'interno del mezzo, restano più a lungo vicino agli elettroni degli atomi che compongono il materiale, così da interagire maggiormente e perdere più energia.

La perdita di energia è un processo di natura stocastica a causa delle fluttuazioni statistiche che governano le interazioni. Due particelle cariche identiche, in generale, non subiranno mai lo stesso numero di collisioni. L'effetto di dispersione sulla perdita di

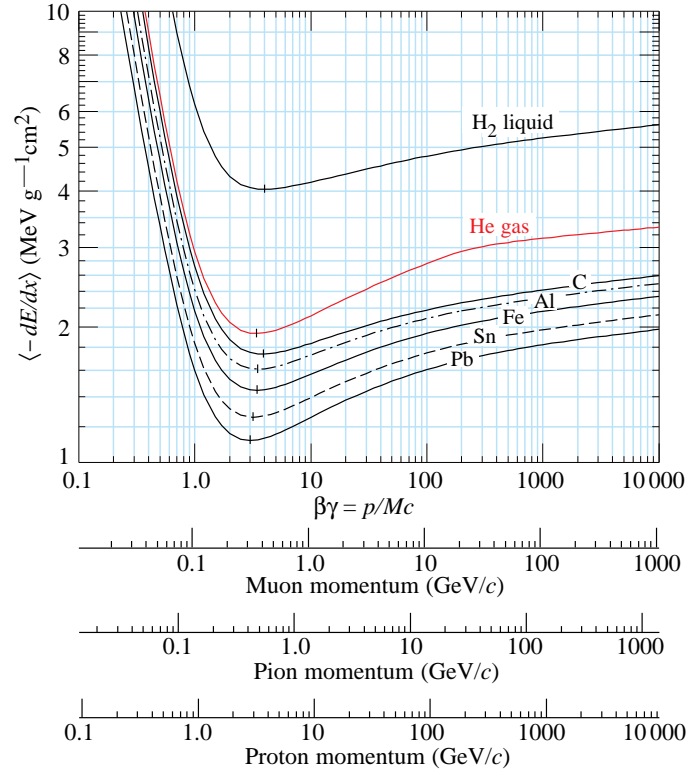


Figura 1.2: Andamento del *mass stopping power* in diversi materiali (idrogeno, elio, carbonio, alluminio, ferro, stagno e piombo). La scala orizzontale è in unità $\beta\gamma$, che è indipendente dal tipo di particella incidente. Le scale sottostanti riportano il corrispondente valore dell'impulso per muoni, pioni e protoni [2].

energia media è chiamato *energy straggling*. Di conseguenza, anche la lunghezza percorsa dalla particella carica nel mezzo prima di perdere completamente la propria energia è soggetta a fluttuazioni statistiche, e l'effetto di dispersione in questo caso è chiamato *range straggling*. È possibile ottenere una buona stima del *range* nell'approssimazione che la perdita di energia delle particelle incidenti sia lenta e continua: *Continuous Slowing Down Approximation* (CDSA). In questa approssimazione si può integrare la Bethe-Bloch su tutta l'energia rilasciata:

$$R(E_{cin}) = \int_0^{E_{cin}} \left(-\frac{dE}{dx} \right)^{-1} dE \quad (1.15)$$

In generale il *range* dipende dalla carica e dalla massa della particella incidente oltre che dall'energia cinetica.

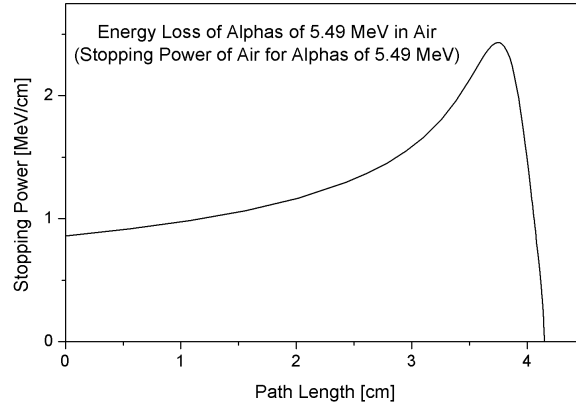


Figura 1.3: Andamento della curva di Bragg che rappresenta la variazione dello *stopping power* in funzione dello spessore del materiale attraversato.

Una particella carica che viaggia nella materia, quindi, ha un cammino ben definito e una perdita di energia maggiore alla fine del percorso. A partire da queste proprietà, rappresentando l'andamento della perdita di energia in funzione della lunghezza percorsa si ha il caratteristico *picco di Bragg* (visibile in **1.3**), in corrispondenza del quale la ionizzazione degli atomi del mezzo è massima. Considerando l'effetto complessivo dell'intero fascio, la caduta a zero risulta smorzata dagli effetti di *straggling*, e nel caso di ioni pesanti sono presenti code dovute alle interazioni nucleari (vedi sezione 1.3.3).

1.3.2 Diffusione multipla

Oltre alle collisioni anelastiche con gli elettroni atomici, una particella carica è soggetta a numerose collisioni elastiche con i nuclei. Ipotizzando che i nuclei del mezzo siano molto più massivi delle particelle incidenti, la perdita di energia dovuta a questo secondo tipo di collisioni è trascurabile. Non è trascurabile invece l'effetto di deflessione delle particelle, che causa un allargamento trasversale del fascio e si identifica nel fenomeno detto *scattering multiplo coulombiano* [2].

Una singola collisione è descritta dalla formula di Rutherford:

$$\frac{d\sigma}{d\Omega} = Z^2 z^2 r_e \frac{(m_e c / \beta p)^2}{4 \sin^4(\theta/2)} \quad (1.16)$$

dove $\frac{d\sigma}{d\Omega}$ è la sezione d'urto differenziale per lo scattering e θ rappresenta l'angolo di diffusione. Poiché ogni singola deflessione è proporzionale a $\sin^{-4}(\theta/2)$, si avrà maggiore probabilità che la particella, in ogni interazione, venga deviata con angoli molto piccoli. La funzione di distribuzione $F(\theta, x)$ per l'angolo di diffusione θ è stata calcolata da Molière e per piccoli angoli è approssimata da una Gaussiana:

$$F(\theta, x) = \frac{1}{2\pi\sigma_\theta} \exp\left(-\frac{\theta^2}{2\sigma_\theta^2}\right) \quad (1.17)$$

La deviazione standard σ_θ è stata calcolata da Highland [2]:

$$\sigma_\theta = \frac{13.6 \text{ MeV}}{\beta c p} z \sqrt{\frac{x}{X_0}} \left[1 + 0.038 \ln\left(\frac{x}{X_0}\right) \right] \quad (1.18)$$

dove p indica l'impulso della particella incidente, z la sua carica, mentre x/X_0 è lo spessore del materiale attraversato espresso in unità di lunghezza di radiazione X_0 , una grandezza caratteristica di ciascuna sostanza e legata alla perdita di energia che le particelle subiscono all'interno del mezzo. Confrontando fasci differenti con lo stesso *range* in acqua (vedi figura 1.4), come nel caso di protoni a 150 MeV e ioni ^{12}C a 285 MeV/u e *range* pari a 15.6 cm, si ha che deflessione angolare (σ_θ) per i protoni è tre volte maggiore di quella degli ioni carbonio [3]. La diffusione angolare per particelle cariche pesanti è piccola (dell'ordine dei mrad per bersagli sottili) ma aumenta significativamente a basse energie a causa del termine βpc al denominatore dell'espressione 1.18.

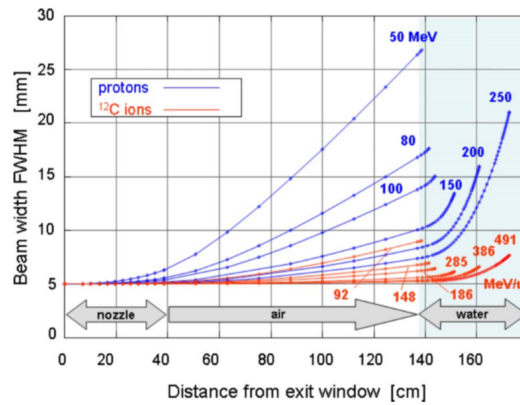


Figura 1.4: Diffusione laterale per fasci di ioni ^{12}C e protoni a diverse energie in funzione della profondità. Gli ioni carbonio mostrano una diffusione più piccola rispetto ai protoni a parità di profondità di penetrazione [3].

1.3.3 Frammentazione nucleare

A energie di qualche centinaio di MeV/u possono avvenire violente reazioni di spallazione caratterizzate dalla frammentazione sia del nucleo-proiettile che del nucleo-bersaglio, nel caso di collisioni centrali, o da frammentazioni parziali, nel caso di collisioni periferiche. Per ragioni geometriche le collisioni periferiche, in cui il fascio perde uno o più nucleoni, sono le interazioni più probabili lungo il percorso del fascio.

Tali collisioni sono state descritte da Serber [4] e schematizzate nel modello abrasione-ablazione, riportato in figura 1.5. L'abrasione avviene nella zona di collisione tra la particella proiettile e il nucleo bersaglio, e i nucleoni abrasati formeranno una *fireball*. L'energia, inizialmente concentrata in pochi nucleoni, si distribuisce, per l'equipartizione dell'energia di eccitazione, tra i nucleoni della *fireball* in un processo chiamato termalizzazione. Nella fase di ablazione, avvengono la diseccitazione del proiettile, del bersaglio e della *fireball*, che causano l'emissione di frammenti secondari.

I frammenti secondari prodotti dalle particelle incidenti hanno approssimativamente stessa velocità e direzione del fascio primario; essi contribuiscono al rilascio di energia fino a quando non vengono completamente rallentati o sono sottoposti ad altre interazioni. I frammenti prodotti dal bersaglio vengono emessi isotropicamente e con velocità molto ridotte. Quindi le reazioni di frammentazione nucleare comportano l'attenuazione del flusso del fascio primario e un accumulo di frammenti con carica inferiore. I frammenti prodotti possono percorrere un tratto più lungo prima di arrestarsi motivo per cui sono responsabili del rilascio di energia oltre il picco di Bragg [5]. L'impatto di questi effetti aumenta in funzione della profondità di penetrazione e dell'energia del fascio.

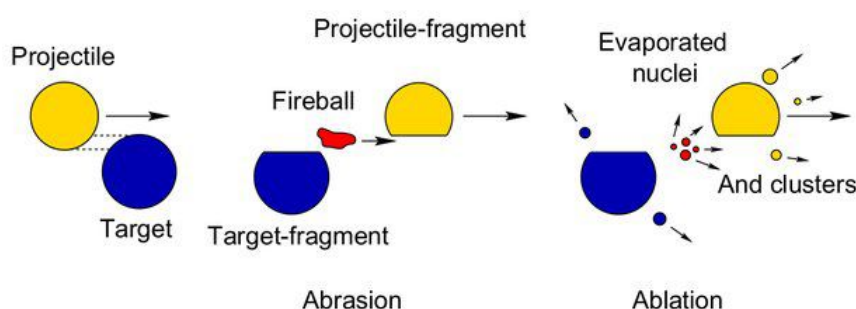


Figura 1.5: Rappresentazione schematica della frammentazione nucleare dovuta a collisioni periferiche secondo il modello abrasione-ablazione.

1.4 Aspetti biologici delle radiazioni

Il *cancro*, oltre ad essere una delle malattie più diffuse, è la seconda causa di morte al mondo. In Italia, secondo i dati dell'Istituto nazionale di statistica (ISTAT), nel 2016 il cancro ha causato il 29% dei decessi [6]. La messa a punto di cure sempre più efficaci rappresenta da sempre uno dei principali obiettivi della ricerca.

Il processo di trasformazione di una cellula normale in cellula *neoplastica* avviene attraverso varie tappe di accumulo di anomalie genetiche, funzionali e morfologiche. Il nostro organismo è in grado, attraverso processi di riparazione e attivazione del sistema immunitario, di contrastare i processi di trasformazione, ma quando questa capacità viene meno, la cellula si trasforma in cellula *tumorale*. A causa delle mutazioni che vengono prodotte al livello del DNA, queste cellule rispondono gradualmente sempre meno al meccanismo di controllo della proliferazione e acquisiscono man mano la capacità di sopravvivere in ambienti “stranieri”.

Le tecniche terapeutiche più frequentemente utilizzate sono diverse: nel caso di tumori estesi si ricorre a trattamenti in grado di avere effetti su tutto il corpo, come la *chemioterapia* o l'*immunoterapia*; se il tumore è localizzato in una sola sede ed è di piccole dimensioni, si procede con trattamenti locali come la *chirurgia*, la *radioterapia* e l'*adroterapia*.

Queste ultime due sono basate sull'irraggiamento del volume tumorale attraverso fasci di fotoni, nel caso della radioterapia “convenzionale”, e protoni e ioni più pesanti nel caso dell'adroterapia. Queste tipologie di trattamento utilizzano radiazioni ionizzanti che presentano differenze fondamentali per quanto riguarda molti aspetti fisici e biologici che saranno affrontati nelle sezioni seguenti.

1.4.1 Danneggiamento del DNA

L'obiettivo comune di radioterapia e adroterapia è quello di irradiare la massa tumorale per portare le cellule maligne alla cosiddetta “morte riproduttiva”, ossia alla soppressione della capacità di riproduzione cellulare. Le radiazioni ionizzanti, infatti, sono in grado di agire sui diversi componenti cellulari ed in particolare possono provocare danni al livello del DNA.

L'*acido desossiribonucleico* (DNA) codifica al suo interno l'informazione genetica della cellula e gestisce la riproduzione cellulare. Il DNA è formato da due catene polinucleotidiche appaiate in modo tale da formare una doppia elica, con un diametro di circa 2 nm.

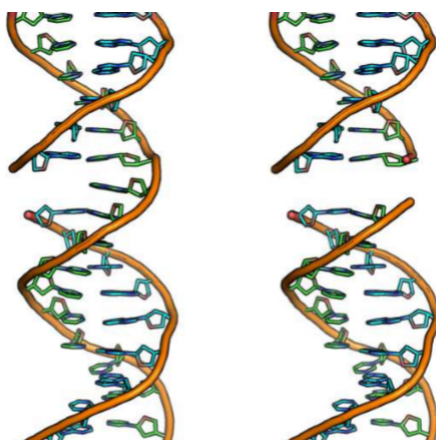


Figura 1.6: Da sinistra: *Single Strand Break* (SSB) e *Double Strand Break* (DSB).

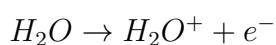
Ogni catena è formata da una sequenza di nucleotidi uniti mediante legami covalenti, mentre le due catene sono tenute insieme da legami a idrogeno tra quattro basi azotate.

La morte riproduttiva delle cellule tumorali è indotta attraverso danni alle molecole di DNA che possono inibire i meccanismi di riproduzione e sintesi. Si parla di *Single Strand Break* (SSB) nel caso in cui si crea la rottura di uno solo dei due filamenti della doppia elica di DNA (figura 1.6). Le SSB sono considerate lesioni meno gravi, poiché le cellule sono dotate di meccanismi di riparazione che, in questi casi, possono ripristinare la parte distrutta utilizzando come modello il filamento ancora intatto. Se le lesioni coinvolgono entrambi i filamenti e sono localizzate a poche basi di distanza, si può avere una *Double Strand Break* (DSB), con conseguente scissione della molecola in due pezzi (figura 1.6). Si ritiene che le DSB siano le lesioni più importanti prodotte dalle radiazioni, in quanto più difficili da riparare; infatti esse sono la causa principale di morte cellulare e di mutazione genetica.

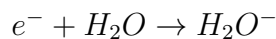
Le radiazioni possono danneggiare il DNA tramite *azione diretta* o *indiretta*.

Nel primo caso la radiazione agisce direttamente sugli atomi delle molecole di DNA ionizzandoli.

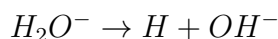
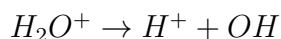
Nel secondo caso il danno al DNA avviene tramite i *radicali liberi*, molecole molto reattive che vengono prodotte quando la radiazione interagisce con le molecole di acqua. Quando l'acqua viene esposta a radiazione si ionizza e dà luogo a uno ione positivo e un elettrone libero [6]:



L'elettrone libero può a sua volta interagire con altre molecole di acqua, producendo uno ione negativo:



Ione positivo e ione negativo possono dissociarsi secondo le seguenti reazioni:



Vengono quindi prodotti due ioni: H^+ e OH^- , e due radicali liberi: H e OH . I radicali liberi possono a loro volta ricombinarsi con altri radicali liberi o molecole. Ad esempio, l'idrogeno H ricombinandosi con una molecola di ossigeno O_2 si trasforma in un radicale libero più potente e letale, chiamato biossido di idrogeno HO_2 ; oppure se due radicali OH si ricombinano formano il cosiddetto perossido di idrogeno H_2O_2 , un composto in grado di ossidare le cellule circostanti e impedirne la nutrizione.

1.4.2 Dose assorbita

Una delle grandezze più importanti per quantificare gli effetti indotti dalle radiazioni è la *dose assorbita*. Essa è definita come l'energia media depositata (dE) dalla radiazione ionizzante nell'unità di massa (dm) del mezzo attraversato:

$$D = \frac{dE}{dm} \quad (1.19)$$

ed è misurata in gray (Gy) [$1Gy = 1J/1kg$]. Questa quantità varia lungo il percorso della radiazione ed è dipendente dal tipo di radiazione. Infatti, osservando in figura **1.7** i caratteristici profili dose-profondità per diversi tipi di radiazioni, si ha che nel caso di fasci di fotoni, dopo un massimo iniziale la dose cala esponenzialmente all'aumentare della profondità. Per protoni e ioni pesanti, in corrispondenza della fine del loro percorso la curva è caratterizzata da un picco, dove è localizzato il massimo deposito di dose.

La dose assorbita può essere calcolata per diversi materiali assorbenti tramite la seguente relazione:

$$D = 1.6 \cdot 10^{-9} \cdot F \cdot \frac{dE}{dx} \cdot \frac{1}{\rho} \quad (1.20)$$

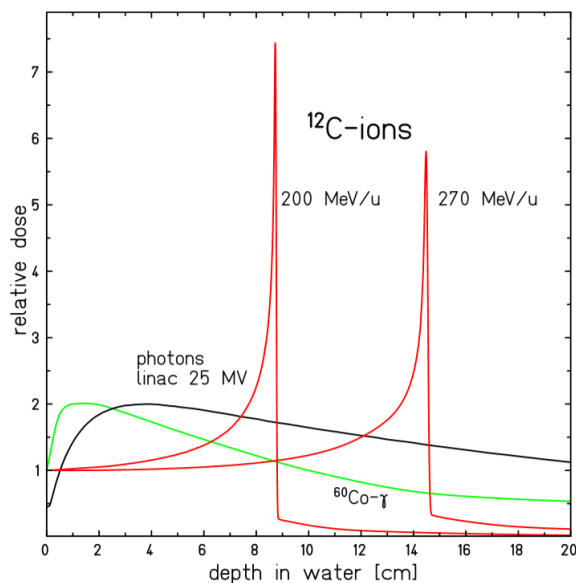


Figura 1.7: Profili di dose in funzione della profondità di penetrazione per diverse radiazioni in acqua [5].

dove F è il flusso del fascio incidente su un mezzo materiale di densità ρ , mentre dE/dx è lo *stopping power*.

La dose assorbita non è correlata al danno biologico. Per tener conto dei diversi effetti biologici indotti dalle radiazioni si definiscono due quantità dette grandezze dosimetriche: *dose equivalente* e *dose efficace*.

$$D_{eq} = \sum_R w_R D_{T,R} \quad (1.21)$$

$$D_{eff} = \sum_T w_T D_{eq} \quad (1.22)$$

La prima corrisponde alla dose assorbita da un determinato tessuto, ponderata per il tipo di radiazione tramite il fattore w_R . La seconda è definita come la somma delle dosi equivalenti ponderata dal fattore w_T definito per tipologia di organo o tessuto. Entrambe vengono misurate in sievert (Sv), un'unità di misura che rappresenta una dose in gray moltiplicata per un fattore di qualità.

1.4.3 *Linear Energy Transfer*

Il *Linear Energy Transfer* (LET) rappresenta l'energia media (dE) depositata per unità di lunghezza (dl) nel percorso della radiazione, e viene generalmente espresso in keV/ μm :

$$LET_{\delta} = \left(\frac{dE}{dl} \right)_{\delta} \quad (1.23)$$

Nel valutare questa quantità viene presa in considerazione solamente l'energia rilasciata dalle particelle del fascio primario. Il simbolo δ sta ad indicare un limite superiore dell'energia con cui vengono emessi gli elettroni secondari, di conseguenza nel LET vengono presi in considerazione soltanto gli elettroni che depositano energia vicino alla traccia primaria.

Il LET è simile allo *stopping power*, ma mentre quest'ultimo rappresenta una proprietà del mezzo, in quanto descrive l'energia assorbita dal materiale, il LET descrive la perdita di energia locale della particella. Se venissero presi in considerazione elettroni emessi a qualsiasi energia ($\delta \rightarrow W_{max}$), il LET sarebbe nominalmente identico allo *stopping power*.

Attraverso il LET è possibile valutare il danno biologico: infatti questa quantità riflette la capacità della radiazione di produrre ionizzazione e di conseguenza l'efficacia dei danni biologici prodotti.

Le particelle cariche, depositando grandi quantità di energia in piccole distanze, sono caratterizzate da un'elevata densità di ionizzazione e sono perciò considerate ad alto LET. I fotoni, invece, sono considerati a basso LET in quanto producono eventi di ionizzazione sparsi e isolati e di conseguenza hanno meno efficacia biologica.

1.4.4 *Relative Biological Effectiveness*

Il LET da solo non è sufficiente per descrivere i diversi effetti biologici causati dalle radiazioni. In radiobiologia viene utilizzata una grandezza che permette di confrontare l'efficacia delle diverse radiazioni a parità di effetto biologico: la *Relative Biological Effectiveness* (RBE). Essa è definita come il rapporto tra la dose di una radiazione di riferimento (D_X), tipicamente raggi γ e raggi X , e la dose di una radiazione in esame (D_R), tipicamente ioni pesanti, necessaria per produrre lo stesso effetto biologico:

$$RBE = \frac{D_X}{D_R} \Big|_{effect} \quad (1.24)$$

È importante notare che per determinare questo parametro è necessario specificare il tipo di radiazione e l'effetto biologico.

L'RBE varia in funzione di diversi parametri fisici e biologici e in generale non ha un valore costante lungo il percorso della radiazione. L'RBE varia sensibilmente con il LET della particella incidente: cresce con il LET fino ad un valore massimo dipendente dal tipo di ione e approssimativamente localizzato in un *range* tra i 100 e i 200 keV/μm. Dopo questo valore l'RBE decresce rapidamente a causa cosiddetto effetto di *overkill* cellulare: l'energia depositata in una cellula da una singola particella è maggiore dell'energia necessaria per produrre la morte cellulare, per cui l'energia in eccesso risulta sprecata. Questo andamento è visibile in figura 1.8 per diverse particelle.

Il valore di LET corrispondente al massimo per l'RBE non è casuale: per tale valore la separazione tra due eventi di ionizzazione coincide con il diametro della doppia elica di DNA, per cui il passaggio di una singola particella ha un'alta probabilità di causare eventi di DSB.

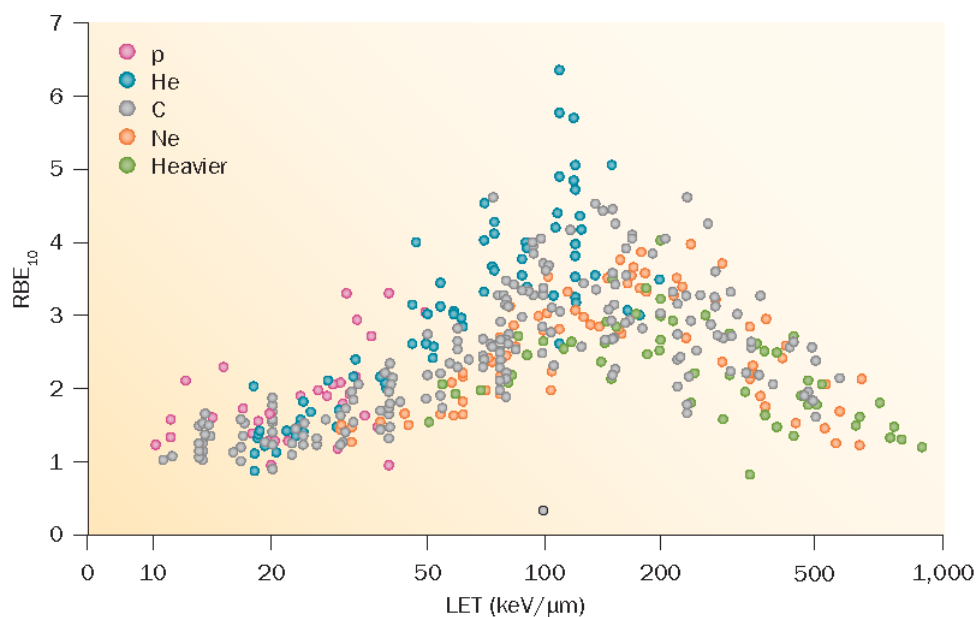


Figura 1.8: Andamento dell'RBE, al 10% di sopravvivenza, in funzione del LET misurato in acqua per diverse radiazioni ionizzanti [7].

1.4.5 *Oxygen Enhancement Ratio*

Per migliorare ulteriormente la valutazione dell'efficacia delle radiazioni sui tessuti è necessario tener conto dell'assetto biologico che li caratterizza. Un fattore che influenza la risposta dei tessuti alle radiazioni è la concentrazione di ossigeno nei tessuti stessi.

Quando i tumori crescono di dimensione, devono essere generati nuovi vasi sanguigni per rifornire di ossigeno il centro del tumore. Spesso questi vasi non vengono generati o sono di minore qualità, per cui complessivamente si avrà un livello di ossigeno più basso rispetto alle cellule sane. Si è visto che in condizioni di ipossia (assenza di ossigeno) le cellule sono più radio-resistenti.

L'*Oxygen Enhancement Ratio* (OER) è un parametro che è stato introdotto per tenere conto della diversa efficacia biologica delle radiazioni in condizioni di varie concentrazioni di ossigeno. L'OER è definito come il rapporto tra la dose richiesta per produrre un certo effetto biologico in assenza di ossigeno ($D_{ipossia}$) e la dose necessaria per produrre lo stesso effetto biologico in condizioni di normale concentrazioni di ossigeno ($D_{ossigeno}$):

$$OER = \frac{D_{ipossia}}{D_{ossigeno}} \quad (1.25)$$

A differenza dell'RBE, l'OER assume per ogni radiazione un valore costante che può variare da 1, se il danno prodotto dalla radiazione non dipende dalla presenza dell'ossigeno, a 3, nel caso in cui la radiazione risenta della concentrazione di ossigeno. In questo secondo caso le radiazioni coinvolte sono quelle indirettamente ionizzanti o a basso LET, poiché l'azione dei radicali liberi è sfavorita a basse concentrazioni di ossigeno. Le radiazioni ad alto LET, dato che agiscono in maniera diretta, hanno un valore di OER prossimo all'unità e sono quindi più efficaci nel trattamento di tumori radio-resistenti.

1.4.6 *Curve di sopravvivenza*

Gli effetti delle radiazioni al variare di LET, RBE, e OER, possono essere monitorati attraverso le cosiddette curve di sopravvivenza, dove viene mostrata la frazione di cellule che sopravvivono alla radiazione in funzione della dose assorbita. Il modello più utilizzato per descrivere l'andamento di tali curve é quello lineare-quadratico (*Linear Quadratic Model*). La frazione (S) di cellule che mantiene la capacità di riprodursi, dopo essere

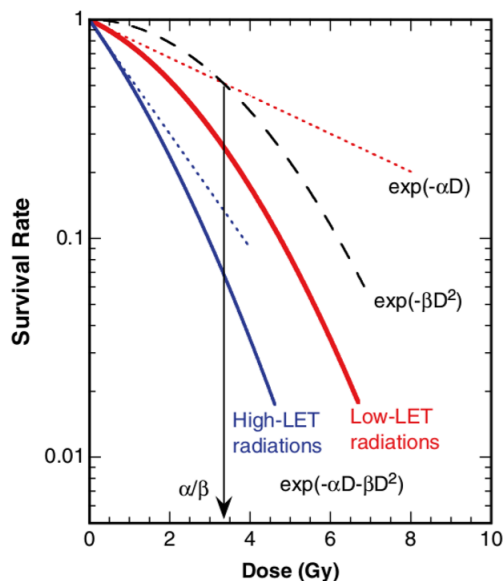


Figura 1.9: Andamenti delle curve di sopravvivenza per radiazioni ad alto LET e basso LET (curve continue). Le curve tratteggiate rappresentano la componente lineare dell'equazione (1.26), mentre la curva spezzata rappresenta la componente quadratica.

stata esposta ad una dose (D) di una qualsiasi radiazione ionizzante, è pari a:

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (1.26)$$

dove α e β sono due parametri sperimentali che misurano rispettivamente l'ammontare dei danni letali e sub-letali alla cellula. Il parametro α esprime la radiosensibilità intrinseca della cellula e lo si può calcolare come il logaritmo della frazione di cellule che non riescono a riparare i danni indotti dall'irradiazione, per unità di dose di radiazione (Gy). Il parametro β , invece, riflette i meccanismi di riparazione cellulare e lo si può calcolare come il logaritmo della frazione di cellule che sono in grado di riparare tali danni, per unità di dose di radiazione (Gy) [8].

In figura 1.9 sono riportate le curve di sopravvivenza per radiazioni ad alto LET e a basso LET e le loro componenti lineare (αD) e quadratica (βD^2) in scala logaritmica. La curva delle radiazioni ad alto LET è caratterizzata da un andamento principalmente lineare, mentre quella delle radiazioni a basso LET presenta una “spalla” iniziale determinata dal contributo quadratico.

Il rapporto α/β corrisponde alla dose per la quale la componente lineare e quadratica della mortalità cellulare sono uguali. Il rapporto α/β è indicativo della radiosensibilità

delle cellule: se tale rapporto è alto le cellule sono molto radiosensibili e la risposta alla radiazione è molto rapida, mentre se è basso le cellule sono più radio-resistenti e rispondono più lentamente [9].

Infine, in figura 1.10, si può osservare che la differenza tra la frazione di cellule che sopravvivono in condizioni di ipossia e normale concentrazione di ossigeno è visibilmente maggiore per le radiazioni a basso LET rispetto a quelle ad alto LET. A conferma del fatto che le radiazioni ad alto LET risentono meno della concentrazione di ossigeno, come detto nel paragrafo 1.4.5.

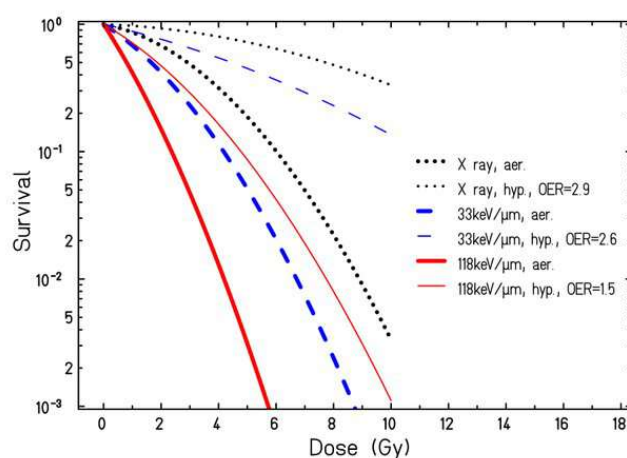


Figura 1.10: Curve di sopravvivenza per cellule renali umane, in condizioni di ipossia e normale concentrazione di ossigeno, irradiate con ioni carbonio a differenti livelli di LET: 33 keV/ μm (linea blu) e 118 keV/ μm (linea rossa) confrontati con i raggi X (in nero) [3].

1.5 Radioterapia e adroterapia a confronto

L'obiettivo comune a radioterapia e adroterapia è quello di arrestare la formazione e la proliferazione di cellule tumorali massimizzando il deposito di dose in corrispondenza della massa tumorale e, contemporaneamente, minimizzando il deposito di dose nei tessuti sani.

La radioterapia convenzionale a raggi X è caratterizzata da un deposito di dose di tipo esponenziale, per cui la massima energia è depositata all'ingresso del fascio, ma quantità significative vengono rilasciate anche a distanze maggiori di quelle in cui è localizzato il bersaglio. Per cercare di ottimizzare il deposito di dose, sono state sviluppate diverse

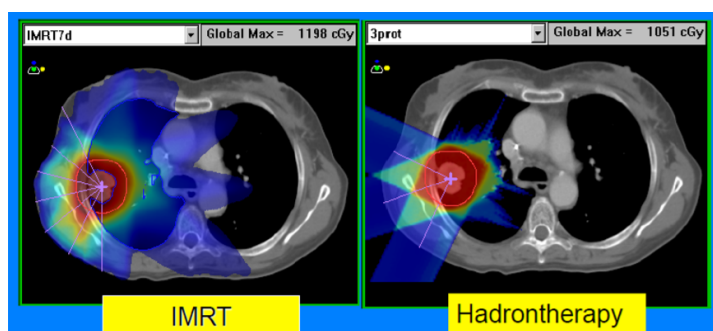


Figura 1.11: Confronto di piani di trattamento per un tumore situato in un polmone. A sinistra: piano di trattamento con sette diversi fasci con IMRT; a destra: piano di trattamento con tre fasci di protoni. L'irraggiamento con gli ioni manifesta una sostanziale riduzione di dose depositata nei tessuti sani e una migliore conformità nella zona critica.

tecniche: la più diffusa è la radioterapia con fasci ad intensità modulata (IMRT), che sfrutta più fasci di radiazione a diverse intensità e angolazioni collimate sulla regione tumorale, permettendo un maggior controllo della regione irradiata.

Tuttavia, la radioterapia convenzionale non è efficace per la cura dei tumori localizzati in profondità e per il trattamento di quelli radio-resistenti.

L'adroterapia, in questa ottica, offre diversi vantaggi: non solo le particelle depositano il massimo della loro energia alla fine del percorso, ma la profondità del massimo può essere regolata con precisione millimetrica variando l'energia del fascio incidente. Questa caratteristica viene utilizzata per generare il cosiddetto *Spread Out Bragg Peak* (SOBP), letteralmente un picco di Bragg allargato, che consente di depositare energia lungo tutto il volume della massa tumorale. Ciò fa sì che le radiazioni agiscano sulle cellule tumorali in modo più preciso e con un danno minimo al tessuto circostante come mostrato in figura 1.11. Grazie a queste caratteristiche l'adroterapia risulta adeguata per i trattamenti di tumori vicini agli organi sensibili e, inoltre, dato che le radiazioni utilizzate sono caratterizzate da un alto LET e basso OER, risultano particolarmente efficaci per il trattamento tumori radio-resistenti.

Se da un lato è vero che le proprietà fisiche e radiobiologiche delle particelle cariche sono particolarmente vantaggiose, dall'altro i processi di frammentazione, che hanno luogo nell'interazione con i tessuti, non sono chiari. La frammentazione nucleare, non è un aspetto trascurabile in quanto può causare l'alterazione del profilo di dose portando a un aumento del LET della radiazione di partenza.

Un punto debole dell'adroterapia riguarda il costo dei macchinari necessari per pro-



Figura 1.12: Esempio di sala di trattamento con acceleratore LINAC.

durre fasci di ioni e lo spazio da essi occupato. La radioterapia utilizza gli acceleratori lineari LINAC (LINear ACcelerator) (vedi figura **1.12**), che sono basati su un sistema di modulazione longitudinale attivo, ovvero l'energia del fascio può essere variata in breve tempo durante la terapia e quindi la profondità del trattamento può essere modificata. Diversamente, l'adroterapia utilizza ciclotroni e sincrotroni, acceleratori più grandi e più costosi degli acceleratori LINAC: si stima che un ciclo di terapie a fasci di protoni sia circa 2 volte più costoso di un ciclo di IMRT [10].

Il ciclotrone utilizza un campo magnetico e una frequenza costante, per produrre fasci ad energie fissate. Le particelle cariche vengono accelerate dal centro verso l'esterno seguendo un percorso a spirale, di velocità angolare costante: uguagliando la forza centripeta con il modulo della forza di Lorentz otteniamo la frequenza di ciclotrone ω e la velocità massima v_{max} :

$$qvB = \frac{mv^2}{r} \Rightarrow \omega = \frac{v}{r} = \frac{qB}{m} \quad v_{max} = \frac{qBr}{m} \quad (1.27)$$

Il fascio di particelle generato da un ciclotrone è continuo, ossia offre un irraggiamento continuo del bersaglio. Dalla 1.27 si evince che l'energia cinetica ($T = \frac{1}{2}mv_{max}^2 = \frac{q^2B^2r^2}{2m}$), con la quale viene emesso il fascio è fissa una volta determinate le dimensioni (r) e il campo magnetico (B) dell'acceleratore. Per variare opportunamente l'energia del fascio si rende necessario muovere meccanicamente attenuatori passivi tra la finestra di uscita del fascio dall'acceleratore e il bersaglio. I ciclotroni solitamente vengono utilizzati per accelerare i protoni, dato che gli ioni pesanti richiedono sia un campo magnetico maggiore



Figura 1.13: Ciclotrone utilizzato nei Laboratori Nazionali del Sud (sinistra), sincrotrone utilizzato al CNAO (destra).

per mantenere la traiettoria del fascio, sia un acceleratore più grande per raggiungere le energie richieste. Un esempio di ciclotrone è quello utilizzato nei Laboratori Nazionali del Sud, a Catania, che fornisce fasci di protoni al centro di adroterapia CATANA (vedi figura 1.13).

Il sincrotrone è un acceleratore di particelle circolare, nel quale il campo magnetico, necessario per curvare la traiettoria delle particelle, e il campo elettrico variabile, che accelera le particelle, sono sincronizzati con la posizione del fascio delle particelle. Questo tipo di acceleratore produce pacchetti di ioni, quindi il fascio di particelle è discontinuo. Grazie a questa caratteristica di emissione del fascio, variando il campo magnetico applicato dall'acceleratore è possibile modificare l'energia del fascio durante il trattamento. Un esempio di sincrotrone è quello utilizzato al CNAO a Pavia (vedi figura 1.13), è un acceleratore con un diametro di 25 m collocato in un bunker di 1600 metri quadrati.

Per quanto riguarda l'utilizzo di acceleratori per l'adroterapia i risultati fin ora ottenuti sono incoraggianti: ad esempio l'impiego di fasci di protoni in campo oncologico ha permesso il trattamento di tumori rari come quello del melanoma oculare con il raggiungimento di ottimi risultati. Nel centro CATANA dal 2002 al 2018 sono stati trattati 350 pazienti affetti da questa patologia [11], è stato ottenuto il controllo locale della neoplasia in una percentuale di circa il 95-97% dei pazienti, a fronte di pochi effetti collaterali. Per il 90% dei pazienti trattati è stata ottenuta la conservazione dell'organo, e per più del 50% dei casi è stata mantenuta la funzione visiva dell'occhio [12].

Grazie ai risultati positivi ottenuti, di cui quello riportato sopra ne è soltanto un

esempio, si stima che nel 2021 saranno attivi 130 centri in oltre 30 paesi a dispetto dei 63 centri operativi nel 2016 [13].

In Italia, attualmente sono presenti tre centri di adroterapia all'avanguardia:

- Il CNAO (*Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica*) ha sede a Pavia e dispone di un sincrotrone. E' uno dei cinque centri al mondo che utilizza sia fasci di protoni che di ioni carbonio. Secondo i dati riportati in dal 2011 a dicembre 2018 sono stati trattati 837 pazienti con fasci di protoni e, dal 2012, 1037 pazienti con ioni carbonio [11].
- Il CATANA (*Centro di AdroTerapia ed Applicazioni Nucleari Avanzate*) ha sede nei Laboratori Nazionali del Sud a Catania ed è specializzato nella cura del melanoma oculare. Il ciclotrone in uso presso il centro CATANA è capace di sviluppare un fascio di protoni da 62 MeV, così da poter trattare neoplasie localizzate ad una profondità di circa 3 cm.
- Il PTC (*Proton Therapy Center*) di Trento è il centro oncologico di adroterapia italiano più recente, è attivo dal 2014 e fino al 2018 sono stati trattati 550 pazienti [11]. Il centro dispone di un ciclotrone per l'accelerazione dei protoni, due sale di trattamento e una dedicata alla ricerca. Il fascio di protoni, all'interno delle sale di trattamento è orientabile a 360° grazie ad apposite strutture chiamate *gantry* all'interno delle quali viene posizionato il paziente.

Capitolo 2

Esperimento FOOT

L'esperimento FOOT (FragmentatiOn Of Target) si propone di effettuare misure utili in adroterapia e radioprotezione. Il programma sperimentale è infatti rivolto alla misura di sezioni d'urto differenziali di frammentazione di particelle cariche. L'esperimento FOOT è stato approvato nel 2017 dall'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN); ad oggi conta la collaborazione di circa 100 ricercatori e coinvolge, tra gli altri, 5 laboratori, 10 sezioni dell'INFN e 12 università italiane.

2.1 Motivazioni

Nel capitolo precedente si è descritto il fenomeno della frammentazione nucleare che ha luogo quando fasci di particelle cariche collidono contro un bersaglio. A seconda delle particelle coinvolte si possono avere la disgregazione del proiettile e/o del bersaglio, causando la produzione di altre particelle. I frammenti prodotti, a seconda delle loro caratteristiche (energia, *range*, LET), contribuiscono al rilascio di dose e, di conseguenza, influiscono sull'effetto biologico.

Il contributo alla dose dovuto ai processi di frammentazione ha un'importanza relativa differente lungo il profilo di Bragg. Per esempio, si è visto [14] che per un fascio di protoni a 200 MeV il contributo della frammentazione in termini di danni biologici, rispetto a quello dovuto alla ionizzazione, risulta trascurabile nella zona del picco di Bragg in quanto inferiore al 2%. Differentemente, nel canale di ingresso si stima che il contributo dovuto alla frammentazione sia intorno al 10% rispetto a quello della ionizzazione (vedi figura 2.1). Per poter pianificare trattamenti che preservino il più possibile i tessuti

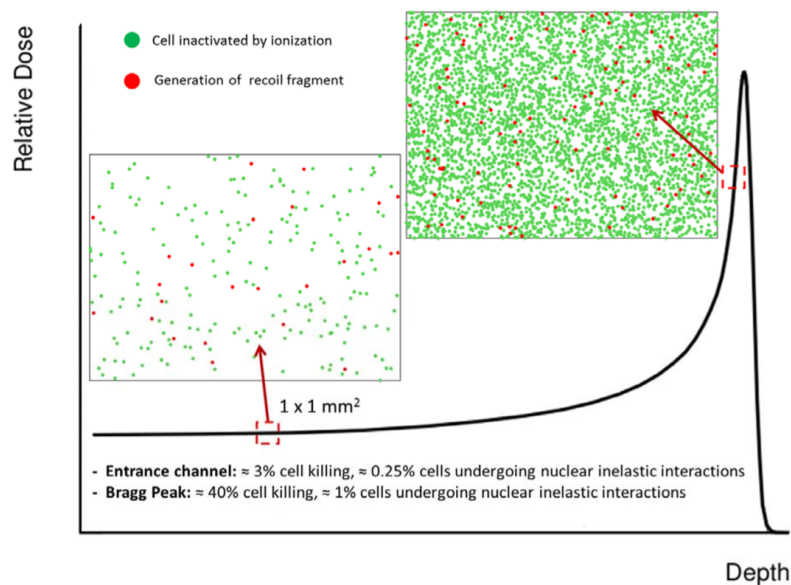


Figura 2.1: Simulazione dell'incidenza degli effetti di ionizzazione (in verde) e frammentazione (in rosso) per un fascio di protoni [14].

sani, è necessario prendere in considerazione gli effetti della frammentazione nucleare. Attualmente per la pianificazione di trattamenti con fasci di protoni viene utilizzato un RBE costante pari ad 1.1; ma i dati sperimentali [15] concordano sul fatto che l'RBE cresca con il LET da un valore di 1.1 a 1.7 lungo il profilo di Bragg sia a causa dell'aumento della densità di ionizzazione che per effetto della produzione di frammenti. Ad oggi, non esiste nessun modello che permette di includere nella stima del RBE gli effetti della frammentazione, per cui l'incertezza sugli effettivi danni provocati dal passaggio di un fascio risulta ancora piuttosto elevata.

Gli obiettivi che si propone di raggiungere l'esperimento FOOT, illustrati nel paragrafo successivo, serviranno per migliorare i sistemi di pianificazione dei trattamenti adroterapici.

2.2 Obiettivi dell'esperimento

Nei range energetici di interesse nelle applicazioni terapeutiche (50-250 MeV per i fasci di protoni e 50-400 MeV/u per ioni carbonio) i dati sperimentali relativi ai processi di frammentazione nucleare sono scarsi per fasci con ioni carbonio [16] [17] e assenti per fasci di protoni.

L'esperimento FOOT nasce con lo scopo di colmare la mancanza di dati sperimentali relativi ai processi di frammentazione nucleare. L'obiettivo è quello di effettuare misure di sezione d'urto differenziale relative ai processi di frammentazione nucleare che avvengono quando fasci di particelle cariche attraversano il corpo umano, con il fine di migliorare i sistemi di pianificazione dei trattamenti adroterapici. In adroterapia vengono utilizzati principalmente fasci di protoni, che causano unicamente la frammentazione del bersaglio, e fasci di ioni carbonio (^{12}C) in cui si ha la frammentazione anche del proiettile. Più di recente è nato l'interesse per l'utilizzo di fasci di ioni elio (4He) e ossigeno (^{16}O). Gli ioni elio, dal punto di vista sia fisico che radiobiologico, hanno proprietà intermedie rispetto ai protoni e agli ioni carbonio: soffrono meno i processi di diffusione laterale poiché sono più massivi dei protoni, così come producono meno frammentazione nucleare alla fine del loro *range* rispetto al carbonio poiché sono nuclei fortemente legati. Gli ioni ossigeno, invece, hanno un'efficacia biologica per la cura dei tumori ipossici maggiore rispetto agli ioni carbonio [18].

Per includere nei sistemi di pianificazione dei trattamenti adroterapici il contributo dovuto alla frammentazione nucleare, è richiesta una risoluzione del 5% per le misure di sezione d'urto differenziale di frammentazione nucleare e una risoluzione dell'ordine di 1-2 MeV/u per lo spettro energetico dei frammenti. Per raggiungere questi obiettivi è necessario ricostruire la carica e le caratteristiche isotopiche dei frammenti rispettivamente con una accuratezza del 2-3 % e del 5%.

2.3 Apparato sperimentale

L'apparato sperimentale di FOOT è stato ideato secondo requisiti specifici sia dimensionali, sia di accuratezza delle misure che di capacità di risoluzione dei frammenti.

Innanzitutto, è stato progettato per essere facilmente trasportabile nei centri dotati di strutture in grado di accelerare fasci di ioni alle energie richieste, come il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica di Pavia (CNAO) e i centri tedeschi di Heidelberg (Heidelberg Ion-beam Therapy center, HIT) e di Darmstadt (Gesellschaft für Schwerionenforschung, GSI). Allo stesso tempo, l'apparato deve avere dimensioni limitate e adeguate per essere posizionato all'interno delle sale di trattamento.

L'apparato è costituito da opportuni rivelatori in grado di misurare contemporaneamente diverse grandezze caratteristiche dei frammenti: l'impulso (p), l'energia cinetica (E_{kin}), il tempo di volo (*Time Of Flight*, TOF) e la perdita di energia (dE/dx). Al fine

di ottenere una precisione sulla sezione d'urto differenziale di frammentazione dell'ordine del 5%, ogni rivelatore dell'apparato è stato progettato in modo tale da ottenere specifiche risoluzioni sulle misure:

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

Tramite simulazioni basate sul programma FLUKA, un codice di simulazione Monte Carlo che contiene modelli di interazione tra particelle cariche e materia, è stato evidenziato che i frammenti leggeri ($Z \leq 3$) hanno angoli di emissione molto ampi (fino a 90°), mentre per i frammenti pesanti l'angolo di emissione risulta entro una semiapertura angolare di 10° attorno alla direzione di incidenza del fascio primario (vedi figura **2.2**). A partire da questi risultati e dalla necessità di dover realizzare un apparato sperimentale con adeguate caratteristiche geometriche, si è scelto di progettare un apparato con due differenti configurazioni indipendenti l'una dall'altra. Un *setup* elettronico per la rivelazione dei frammenti pesanti, e un *setup* costituito da emulsioni nucleari per la rivelazione dei frammenti leggeri emessi entro angoli fino a 70° .

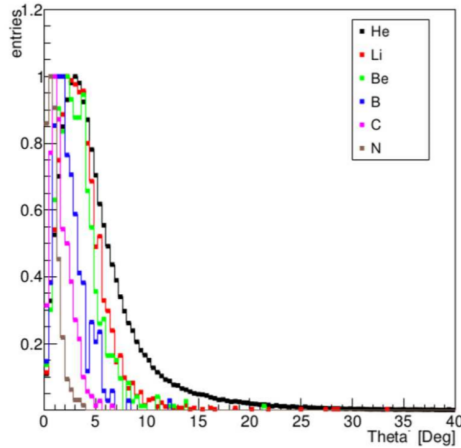


Figura 2.2: Simulazioni Monte Carlo per la distribuzione angolare dei frammenti prodotti da un fascio di ^{16}O a 200 MeV/u su un bersaglio di C_2H_4 .

2.3.1 *Setup* elettronico

La struttura complessiva dell'apparato per la rivelazione di frammenti pesanti ($Z > 2$), schematizzato in figura 2.3, può essere suddivisa in tre parti: la regione precedente e contenente il bersaglio, la parte deputata al tracciamento dei frammenti prodotti e la parte finale dove si trovano lo scintillatore e il calorimetro.

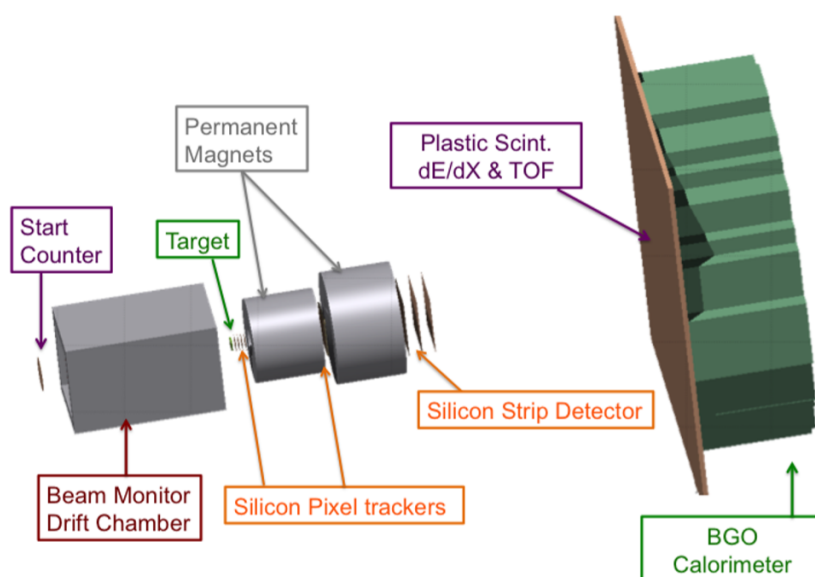


Figura 2.3: Schematizzazione del *setup* elettronico per la rivelazione di frammenti pesanti.

I rivelatori contenuti nella parte che precede il bersaglio sono uno *Start Counter*, che fornisce l'informazione dell'istante iniziale in cui avviene il passaggio del fascio, e un *Beam Monitor* che traccia il percorso del fascio prima che questo raggiunga il bersaglio.

- Lo *Start Counter* (SC) è un rivelatore costituito da un foglio di scintillatore plastico di spessore $250 \mu\text{m}$ e raggio 26 mm , collocato circa 30 cm prima del bersaglio. Al passaggio delle particelle cariche lo SC emette impulsi di luce che vengono raccolti da 160 fibre ottiche, divise in fasci da 4 , e che a loro volta trasmettono il segnale ad un fotomoltiplicatore (figura 2.4). Lo SC oltre a fornire il segnale di *trigger* dell'intero apparato, che è fondamentale per il calcolo del tempo di volo, permette allo stesso tempo di misurare il flusso di particelle incidenti.
- Il *Beam Monitor* (BM) è una camera a deriva composta da 12 strati di fili anodici, ognuno dei quali è posizionato tra due piani catodici (figura 2.5). Il passaggio delle

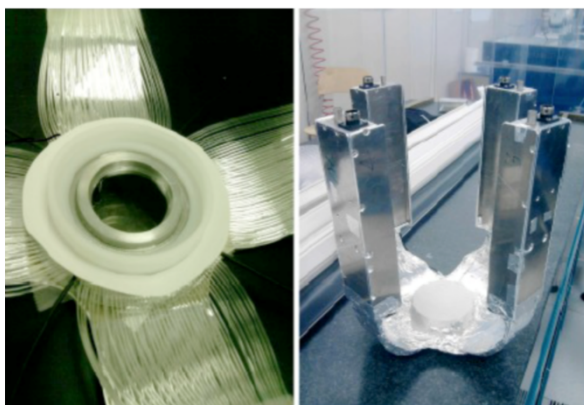


Figura 2.4: Disco scintillatore dello SC collegato ai quattro rami di fibre ottiche e struttura dello SC vista dall'esterno.

particelle ionizzanti nel gas contenuto all'interno della camera a deriva (80% Ar, 20% CO₂) determina la produzione di ioni positivi ed elettroni, i quali generano un impulso nel filo anodico più vicino. I fili giacciono sul piano perpendicolare alla direzione di propagazione del fascio, che identificheremo con l'asse z ; alternando strati di fili paralleli all'asse x con strati di fili diretti lungo y si possono ricostruire le posizioni successive occupate dalle particelle che attraversano la camera. Ciascuno strato è leggermente sfalsato rispetto a quello adiacente, per ridurre le ambiguità nella ricostruzione della traiettoria del fascio. Misurando il tempo impiegato dagli elettroni a raggiungere il filo anodico si può ricostruire la traccia del fascio incidente con una risoluzione spaziale di circa $140 \mu\text{m}$ per i nuclei di carbonio. Il BM è necessario per ricostruire le informazioni sul fascio incidente e, in particolare, determinare il punto in cui questo incide sul bersaglio.

- Il *bersaglio* è costituito da uno strato di grafite e uno di polietilene (C₂H₄), ciascuno con spessore pari a 2 mm. Le ragioni di questa scelta sono spiegate nella sezione 2.4.

La regione deputata al tracciamento è individuata da uno *spettrometro magnetico* costituito da due magneti permanenti e tre stazioni di tracciamento: *Vertex tracker*, *Inner tracker* e un *Microstrip Silicon Detector*.

Il funzionamento dello spettrometro si basa sul fatto che la forza di Lorentz \vec{F}_B ($\vec{F}_B = q\vec{v} \times \vec{B}$) generata dai magneti è in grado di deflettere le particelle cariche rispetto alla loro direzione di incidenza: noto il raggio di curvatura r è possibile ricavare il loro

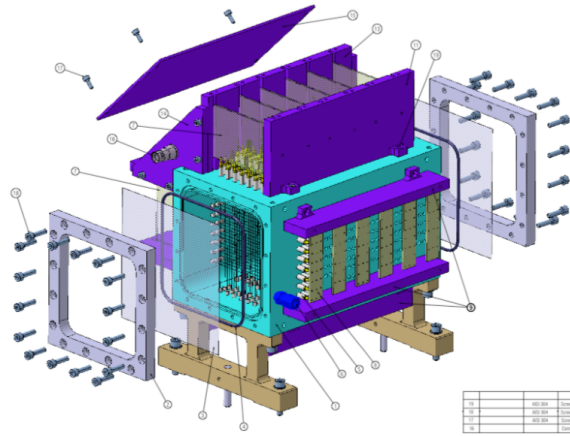


Figura 2.5: Rappresentazione 3D del Beam Monitor.

impulso. Infatti, se la velocità \vec{v} delle particelle è perpendicolare al campo magnetico, il modulo dell'impulso è definito come: $p = rqB$.

Il campo magnetico dei due magneti permanenti a geometria cilindrica è in configurazione di Halbach: risulta uniforme all'interno della cavità e nullo al di fuori. Ciascun magnete è costituito da 12 pezzi che in base al materiale, in genere SmCo (Samarium-Cobalto) o NeFeB (Neodimio-Ferro-Boro), e alle dimensioni determinano il campo magnetico finale. In figura 2.6 è mappata l'intensità del campo magnetico prevista per l'apparato FOOT; all'interno dei due magneti il campo raggiunge il valore massimo pari rispettivamente a 1.3 T e 0.9 T.

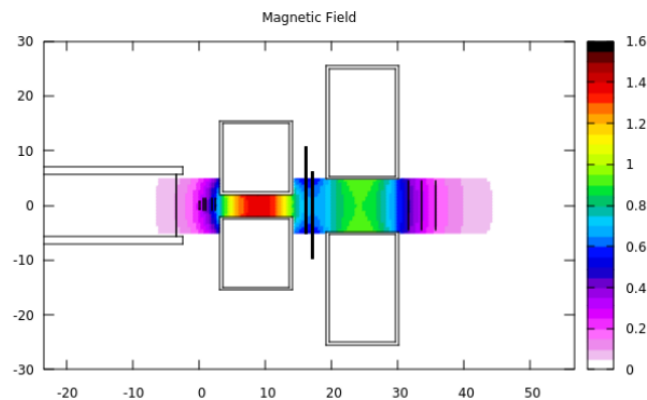


Figura 2.6: Mappa dell'intensità del campo magnetico, espresso in Tesla nella scala a colori, prevista per l'apparato FOOT e simulata tramite FLUKA. Sugli assi sono riportate le dimensioni in cm.

I tre rivelatori che costituiscono il sistema di tracciamento sono disposti rispettivamente subito prima, in mezzo e subito dopo i due magneti. Sono rivelatori al silicio, per cui il meccanismo di funzionamento alla base è lo stesso: quando le particelle cariche attraversano questo materiale semiconduttore generano coppie elettrone - lacuna. Questi due portatori di carica vengono attratti dagli elettrodi del rivelatori originando un segnale elettrico. I tre tipi di rivelatori si differenziano per la loro struttura:

- Il *Vertex Tracker* (VTX), collocato nella zona precedente il primo magnete, è composto da quattro strati di rivelatori Mimososa28 (M28) [19]. al silicio (figura 2.7). Ciascun chip M28 è suddiviso in una matrice di 928×960 pixel di lato $20.7 \mu\text{m}$ e area complessiva di sezione $20.22 \times 22.71 \text{ mm}^2$. I chip di silicio hanno uno spessore ridotto a $50 \mu\text{m}$ per minimizzare l'effetto di scattering multiplo. I quattro piani di silicio sono raggruppati a coppie distanti 10 mm l'una dall'altra, i due sensori di una stessa coppia sono posti a una distanza di 2 mm .

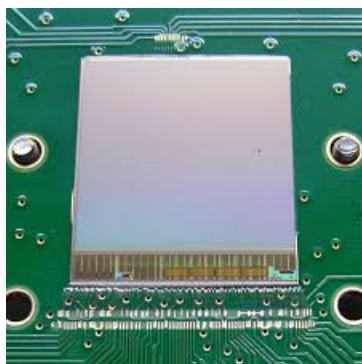


Figura 2.7: Chip Mimososa28.

- L'*Inner Tracker* (ITR), collocato nello spazio fra i due magneti, è un rivelatore formato da due piani, suddivisi in due strutture ciascuno secondo lo schema in figura 2.8, posti uno di fronte all'altro. Ogni struttura è formata a sua volta da 2 moduli con 4 sensori M28, con area $2 \times 2 \text{ mm}^2$ e spessi $50 \mu\text{m}$. La distanza tra due moduli consecutivi è ridotta a $30 \mu\text{m}$ per minimizzare la *dead area*, ovvero la zona in cui il segnale non viene rivelato. Il compito di questo rivelatore è quello di tracciare le particelle sia nella direzione del fascio che in quella trasversa.
- Il *Microstrip Silicon Detector* (MSD), collocato subito dopo il secondo magnete, è un rivelatore formato da tre piani distanti fra loro 2 cm , ogni piano è formato da

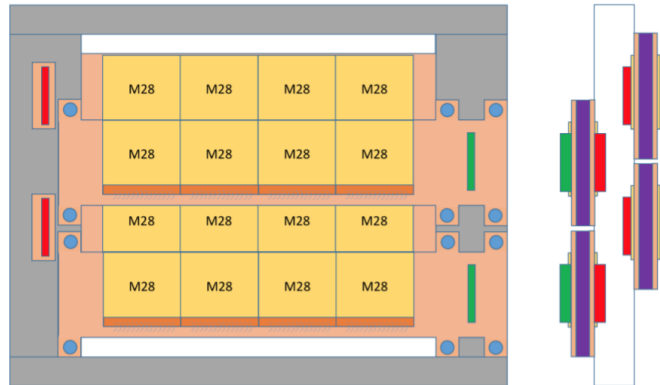


Figura 2.8: Schematizzazione della struttura dell'Inner Tracker.

due strati di silicio spessi $70\ \mu\text{m}$ incollati tra loro da un foglio di Kapton biadesivo di spessore $30\ \mu\text{m}$. In accordo con la richiesta di una apertura angolare di rivelazione dei frammenti entro i 10° , il rivelatore ricopre una superficie di $9 \times 9\ \text{cm}^2$. Il *detector* oltre a rilevare la traccia dei frammenti, ne misura anche lo *stopping power*.

La parte finale dell'apparato FOOT è costituita da uno *scintillatore plastico*, che fornisce il segnale di *stop* per il TOF e misura lo *stopping power*, e da un *calorimetro*, che ha la funzione di misurare l'energia cinetica dei frammenti che si arrestano al suo interno.

- Lo *scintillatore plastico* è formato da due strati ortogonali di 20 barre di materiale scintillatore, spesse 3 mm, larghe 2 cm e lunghe 40 cm (figura 2.9). Lo spessore è stato determinato considerando le risoluzioni richieste per il TOF e la perdita di energia, e allo stesso tempo minimizzando la probabilità di ri-frammentazione all'interno del rivelatore. Le dimensioni della sezione trasversale delle barre sono state scelte in modo tale da mantenere al di sotto dell'1% la probabilità che due frammenti interagiscano con la stessa barra. Agli estremi di ciascuna barra sono collegati dei fotomoltiplicatori al silicio, che permettono di amplificare il segnale generato dalle particelle al passaggio nello scintillatore.
- Il *calorimetro* copre un'area circolare di raggio 20 cm, ed è costituito da 350 cristalli di germanio di bismuto (BGO) di sezione trasversale $2 \times 2\ \text{cm}^2$. Il BGO è un materiale scintillatore inorganico, caratterizzato da un elevato numero atomico e un elevato *stopping power*. Quando le particelle cariche entrano nel calorimetro interagiscono

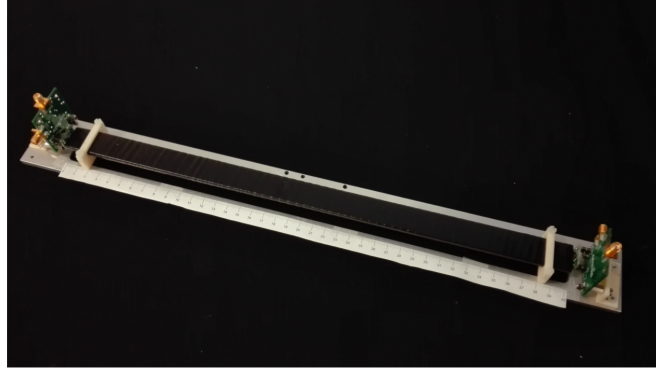


Figura 2.9: Prototipo di una singola barra di materiale scintillatore del *detector*.

con i cristalli attraverso interazioni elettromagnetiche e nucleari forti, perdendo completamente la loro energia. Infatti, il calorimetro è posto alla fine dell'apparato poiché grazie alle sue caratteristiche è in grado di far arrestare i frammenti e di assorbirli. Nell'interazione, tuttavia, possono essere prodotti neutroni, che grazie alla loro natura possono uscire dal calorimetro senza essere rivelati portando ad una sottostima dell'energia cinetica. Aumentando lo spessore dei cristalli è possibile aumentare la probabilità di ri-frammentazione dei neutroni e quindi, recuperare parte del contributo energetico ad essi associato.

2.3.2 *Setup* a emulsione

Il *setup* ideato per le misure di sezioni d'urto di frammenti leggeri ($Z \leq 2$), schematizzato in figura 2.10, è composto da uno *start counter* e un *beam monitor*, analoghi a quelli descritti per il *setup* elettronico, e una camera ad emulsione (ECC). Quest'ultima incorpora al suo interno il bersaglio e i detector secondo una struttura molto compatta in cui si alternano strati di materiale passivo a strati di materiale attivo, ovvero le pellicole ad emulsione nucleare. Il passaggio di particelle cariche all'interno di queste pellicole, composte da cristalli di bromuro di argento (AgBr), produce un'immagine latente, che a seguito di un processo di "sviluppo" chimico viene resa visibile sottoforma di granuli di argento. La densità dei granuli rilasciati lungo la traccia della particella è proporzionale alla perdita di energia della stessa. L'emulsione nucleare è una tecnica di rivelazione con una risoluzione spaziale tipicamente minore di $1 \mu\text{m}$.

La camera a emulsione è divisa in tre sezioni (figura 2.11):

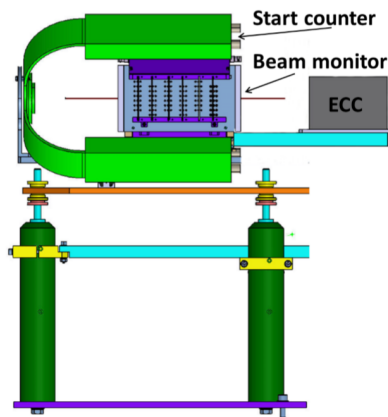


Figura 2.10: Schematizzazione del *setup* a emulsione per la rivelazione di frammenti leggeri.

1. *Bersaglio e vertex*: in questa sezione sono presenti strati di Carbonio o C_2H_4 , spessi 1 mm e responsabili della produzione di frammenti secondari, alternati con delle pellicole ad emulsione, spesse circa $300 \mu m$.
2. *Identificazione della carica*: questa sezione è composta solo da pellicole a emulsione, per uno spessore complessivo di 1 cm, che permettono di ricostruire la carica dei frammenti.
3. *Misura del momento*: quest'ultima sezione è composta da strati di emulsione alternati a lastre di piombo (Pb) spesse 1 mm. La lunghezza di questa sezione è determinata dall'energia del fascio incidente. Il momento viene determinato a partire dal *range* percorso dai frammenti.

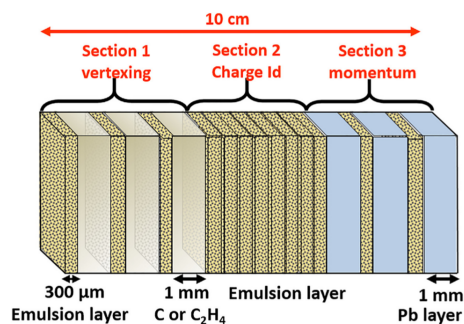


Figura 2.11: Struttura della camera a emulsione.

2.4 Cinematica inversa

La prima difficoltà sperimentale che si incontra nella pianificazione di un esperimento che ha come obiettivo quello di misurare la sezione d'urto differenziale dei frammenti bersaglio prodotti da un fascio proiettile riguarda il cortissimo *range* con cui vengono emessi tali frammenti. In tabella 2.1 sono riportati i valori di energia cinetica, LET e *range* per i diversi tipi di frammenti prodotti da un fascio di protoni a 180 MeV. Poiché i frammenti si arrestano in brevissimo spazio (dell'ordine di $\sim 10 \mu\text{m}$), essi hanno bassa probabilità di uscire dal *target* in cui sono stati prodotti e quindi non riescono ad arrivare ai rivelatori per essere registrati.

Frammento	Energia (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
^6Li	6.8	215	26.7
^4He	6.0	77	48.5
^3He	4.7	89	38.8
^2H	2.5	14	68.9

Tabella 2.1: Valori medi attesi dell'energia cinetica, del LET e del *range* per frammenti del bersaglio prodotti da un fascio di protoni a 180 MeV in acqua [14].

Per superare questa difficoltà l'esperimento FOOT utilizza la tecnica chiamata *cinematica inversa* in cui si sfrutta l'invarianza relativistica delle sezioni d'urto. Invece di studiare i frammenti prodotti dall'interazione di un fascio di protoni accelerato su un bersaglio formato dai principali elementi che compongono il sistema biologico umano (come ^{12}C o ^{16}O), si studiano fasci di ioni (^{12}C o ^{16}O), alla stessa energia per nucleone di quella dei protoni, che collidono su un bersaglio di idrogeno. I frammenti, in questo caso, saranno prodotti con un *range* più lungo ed energia più alta, rendendo quindi più semplice la rivelazione. È possibile, poi, applicare il *boost* di Lorentz alle misure ottenute e ricavare i dati nel sistema di riferimento inverso in cui gli ioni ^{12}C o ^{16}O sono fermi.

Per superare i problemi relativi l'utilizzo di un bersaglio di idrogeno puro, vengono utilizzati due bersagli distinti: uno composto di carbonio, e l'altro di polietilene C_2H_4 .

La sezione d'urto differenziale dell'idrogeno sarà ottenuta come differenza dei contributi dei due bersagli:

$$\frac{d\sigma}{dE_{kin}}(H) = \frac{1}{4} \left(\frac{d\sigma}{dE_{kin}}(C_2H_4) - 2 \frac{d\sigma}{dE_{kin}}(C) \right) \quad (2.1)$$

dove $d\sigma/dE_{kin}$ indica la sezione d'urto differenziale rispetto all'energia cinetica del frammento in esame relativa a ciascun bersaglio. La validità di questo approccio è dimostrata da simulazioni effettuate con il codice FLUKA, i cui risultati sono visibili in figura **2.12**: si osserva che la sezione d'urto ricavata per differenza di un bersaglio di carbonio e uno di polietilene è consistente con quella ottenuta per un bersaglio di idrogeno.

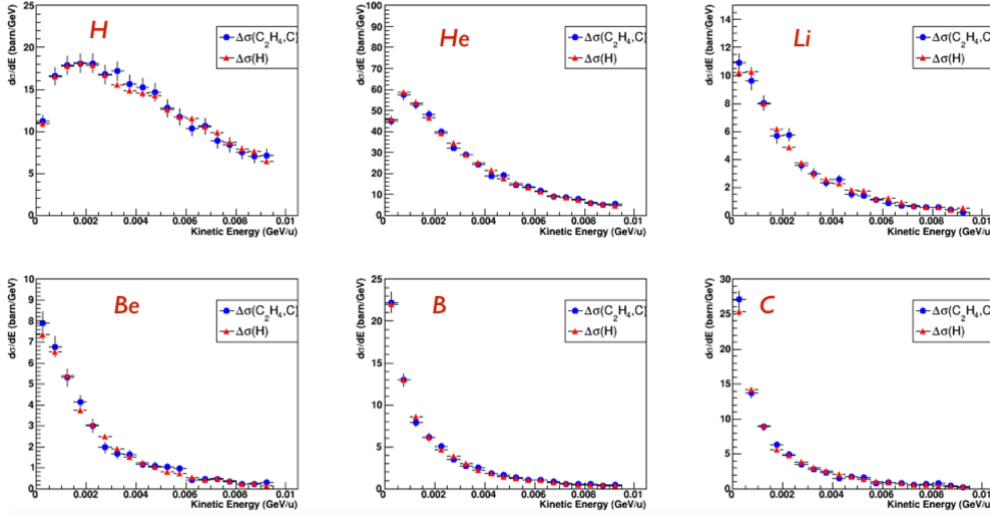


Figura 2.12: Sezioni d'urto ricavate tramite simulazioni con il codice FLUKA in cinematica inversa, per bersagli di idrogeno (rosso) e tramite differenza secondo la formula (2.1)(blu).

L'approccio tramite cinematica inversa richiede che l'angolo di emissione dei frammenti rispetto al fascio incidente venga misurato con una precisione dell'ordine di qualche milliradiante. Per ottenere questa risoluzione angolare sia la direzione delle particelle prima del bersaglio e sia l'angolo di emissione del frammento dopo il bersaglio devono essere tracciati con una accuratezza dell'ordine del mrad. Inoltre l'angolo di scattering all'interno del bersaglio deve essere mantenuto al di sotto di questo livello di risoluzione. Ciò comporta un limite sullo spessore del bersaglio (dell'ordine di 2-4 mm) e di conseguenza limita anche la probabilità di frammentazione nel bersaglio a $\sim 10^{-2}$.

Capitolo 3

Presenza dati al GSI e analisi preliminare

L'esperimento FOOT, nel mese di Aprile 2019, ha effettuato alcuni *run* di presa dati presso il centro di ricerca GSI. Ai fini di questa tesi i dati acquisiti sono stati utilizzati per una prima calibrazione dello scintillatore e una prima identificazione dei segnali di frammentazione.

3.1 Presa dati e *setup* sperimentale

Nel periodo dal 4 al 9 aprile 2019, l'esperimento FOOT ha raccolto dati preliminari presso il GSI. Il centro di ricerca GSI è dotato di un complesso di acceleratori in grado di accelerare ioni di qualsiasi elemento chimico, a partire dall'idrogeno leggero fino all'uranio pesante. Data una sorgente di ioni, il punto di partenza della catena di accelerazione è un acceleratore lineare UNILAC (*Universal Linear Accelerator*). Al suo interno, in una lunghezza di 120 m, ogni tipo di ione può essere accelerato fino al 20% della velocità della luce. Gli ioni provenienti dall'acceleratore lineare vengono immessi nel sincrotrone SS18 (*Schwerionensynchrotron 18*), un acceleratore di 216 m di circonferenza all'interno del quale gli ioni possono raggiungere velocità fino al 90% di quella della luce. Una volta raggiunta l'energia desiderata, il fascio di ioni viene trasferito alle diverse aree sperimentali. La struttura del centro di ricerca e le diverse aree al suo interno sono mostrate in figura **3.1**.

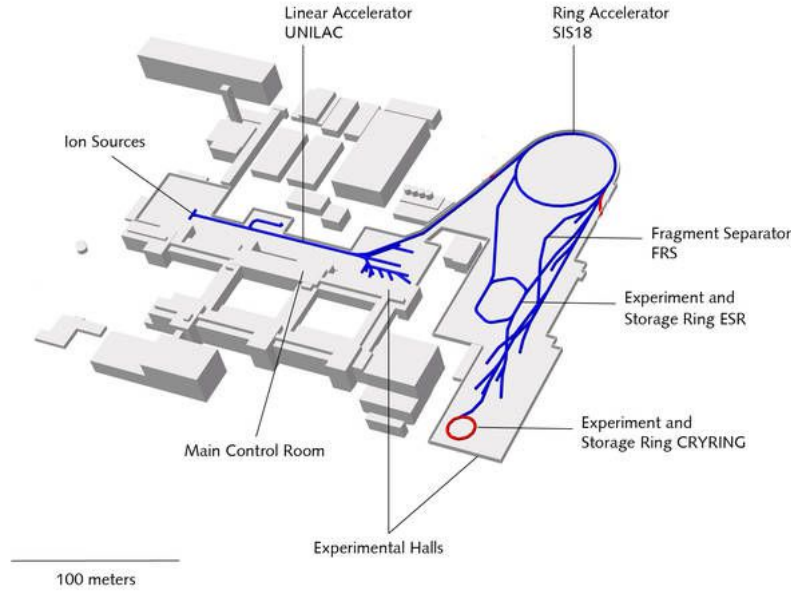


Figura 3.1: Schematizzazione della struttura e delle diverse aree presenti nel centro di ricerca GSI.

Per la raccolta dei dati dell'esperimento FOOT è stato utilizzato un fascio di ioni ossigeno ^{16}O a 400 MeV/u. La presa dati è avvenuta con un apparato sperimentale ridotto rispetto al *setup* elettronico descritto nella sezione 2.3.1. Nella fattispecie, i rivelatori presenti erano: lo *start counter*, il *beam monitor*, un bersaglio in grafite, il *vertex* e lo scintillatore visibili nella foto riportata **3.2**.

L'analisi condotta ai fini di questa tesi si è basata su quattro *run* di presa dati la cui statistica è riportata in tabella 3.1. Il *run* 2242, acquisito senza bersaglio, è stato dedicato alla calibrazione dello scintillatore; mentre dagli altri *run*, 2239-2240-2241, acquisiti con un bersaglio in grafite spesso 5 mm, è stato possibile fare un'analisi preliminare dell'energia depositata dal fascio e dai frammenti che sono stati prodotti.

Run	Eventi	Bersaglio
2239	20821	si
2240	20004	si
2241	20041	si
2242	202729	no

Tabella 3.1: Statistica dei quattro *run* di dati utilizzati per l'analisi.

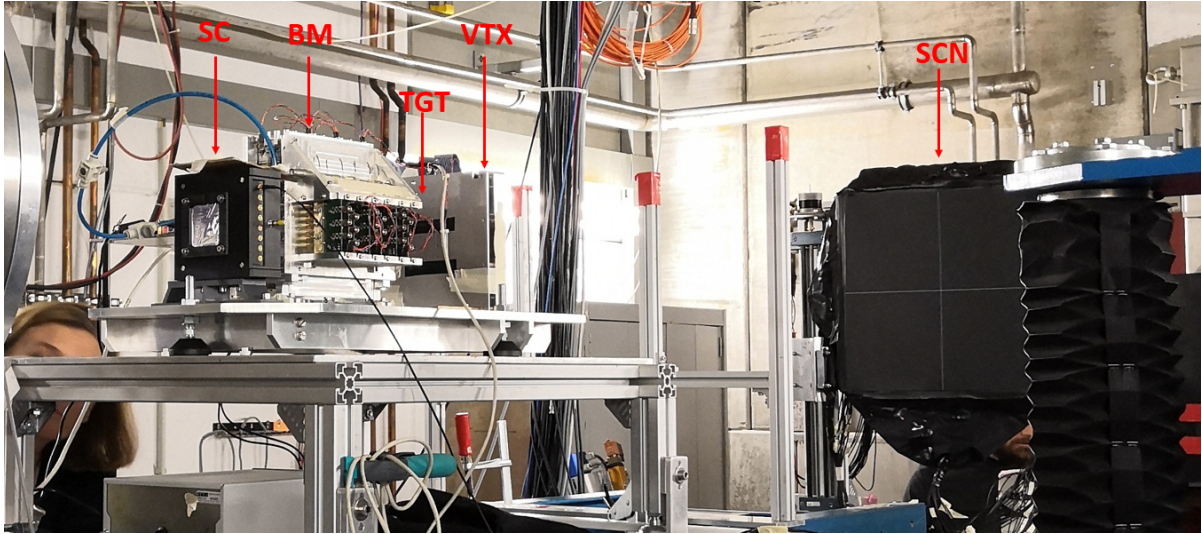


Figura 3.2: Da sinistra: *start counter*, *beam monitor*, bersaglio, *vertex* e scintillatore.

3.2 Calibrazione dello scintillatore

Prima di procedere all'analisi dei dati acquisiti con il bersaglio, è necessario effettuare la calibrazione della risposta dello scintillatore. I dati utili per la calibrazione sono stati acquisiti indirizzando il fascio di ioni ossigeno direttamente sulla superficie dello scintillatore. Esso era montato su un supporto mobile programmato per effettuare un movimento a 'croce', in modo tale che il fascio, la cui direzione era fissata, potesse colpire tutte le barre.

Con i dati disponibili è stato possibile calibrare soltanto una frazione del numero totale delle barre dei due strati di scintillatore: nello specifico sono state calibrate la barre dalla 9 alla 19 di ciascuno strato. La numerazione delle barre per lo strato anteriore, a barre orizzontali, e lo strato posteriore, a barre verticali, è riportata in figura **3.3**. La porzione di superficie del rivelatore che complessivamente risulta calibrata è data dalla sovrapposizione delle superfici calibrate di ciascun piano, ed è pari ad un quarto dell'area totale dello scintillatore.

La procedura di calibrazione consiste nel determinare la relazione tra il segnale dello scintillatore e l'energia depositata. Da simulazioni Monte Carlo si ricava che in una barra di scintillatore di spessore 3 mm uno ione ossigeno a 400 MeV/u rilascia un'energia pari a 59 MeV (E_{attesa}).

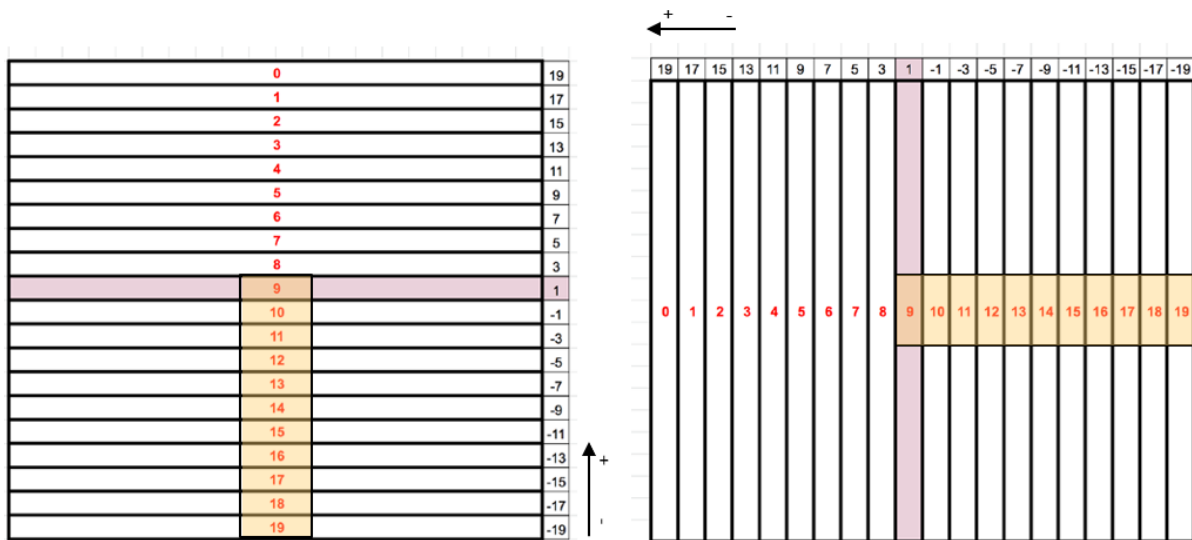


Figura 3.3: Sinistra: strato anteriore dello scintillatore a barre orizzontali, destra: strato posteriore dello scintillatore a barre verticali; nel riquadro a colori sono contenute le barre per cui è stato possibile fare la calibrazione.

Il passaggio di una particella carica in una barra dello scintillatore produce un segnale per ciascuna delle due estremità della barra colpita. Il valore dei due segnali, indicati con S_A e S_B , dipende dalla posizione in cui lo ione ha colpito la barra. Quanto più la *hit* è avvenuta in prossimità dell'estremità A, tanto più il segnale S_A sarà maggiore rispetto a S_B e viceversa. Il segnale all'interno della barra segue un andamento esponenziale secondo l'espressione: $S = S_0 e^{-\lambda x}$, dove S_0 individua il segnale rilasciato dalla particella incidente, λ il coefficiente di assorbimento del mezzo e x la posizione sulla barra in cui è stato registrato il segnale. In riferimento alla figura 3.4, per una barra i segnali S_A e S_B sono individuati come:

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

Risulta utile valutare il segnale complessivo (S_f) di una *hit* come:

$$S_f = \sqrt{S_A \cdot S_B}$$

in modo da rendere, in prima approssimazione, il segnale complessivo S_f indipendente

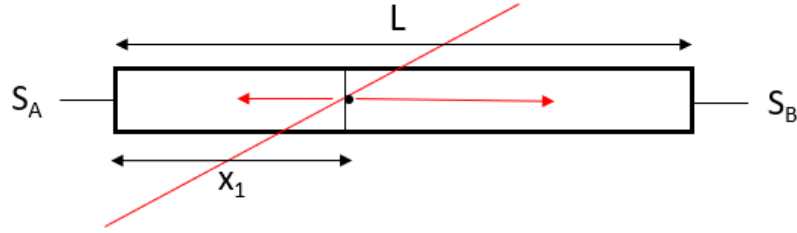


Figura 3.4: Schematizzazione dell'andamento del segnale in una barra di scintillatore ($L = 40$ cm): la linea rossa indica la traccia della particella incidente, mentre le frecce rosse indicano i segnali; x_1 individua la distanza del punto in cui la particella ha colpito la barra rispetto all'estremo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

dalla posizione della *hit* sulla barra in quanto:

$$S_f = \sqrt{S_0^2 e^{-\lambda(x_1+L-x_1)}} = S_0 \sqrt{e^{-\lambda L}} \Rightarrow S_f = S_0 k$$

Per ogni barra è stato determinato un valore di riferimento per il segnale di *output* (S_{out}), individuato dal valore medio del *fit* gaussiano eseguito sui segnali (S_f) restituiti da ogni barra. In figura 3.5 sono riportati alcuni esempi dei *fit* realizzati per le diverse barre dello scintillatore.

Per ogni barra è stato determinato un coefficiente di calibrazione c , avente le dimensioni di una energia, individuato dal rapporto tra il valore atteso da simulazione e il valore del segnale di riferimento:

$$c = \frac{E_{attesa}}{S_{out}}$$

La fase di calibrazione è necessaria in quanto, nonostante le barre siano lette dalla stessa elettronica e sottoposte allo stesso segnale, ciascuna di esse restituisce una risposta differente.

Lo scintillatore, inoltre, fornisce il segnale di *stop* (t_{stop}) dell'apparato sperimentale necessario per la misura del tempo di volo (TOF). Analogamente a quanto avveniva per il segnale di carica, ciascuna *hit* produce due segnali temporali alle estremità della barra, T_A e T_B .

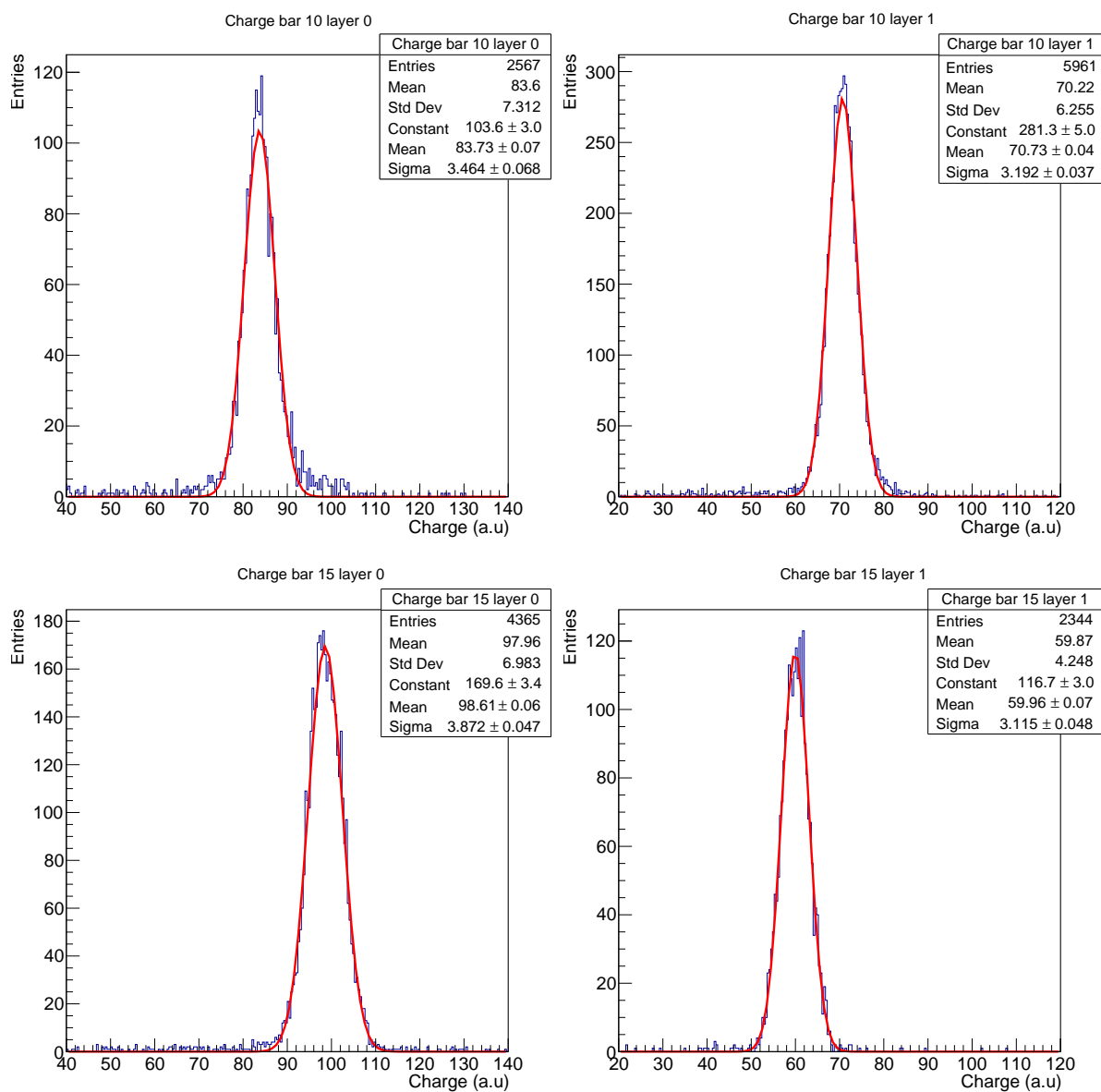


Figura 3.5: Esempi dei *fit* realizzati per i segnali S_f delle diverse barre, il valore medio di ciascun *fit* è stato utilizzato come valore di riferimento S_{out} per il calcolo del coefficiente di calibrazione per la barra in esame.

Per ogni *hit* è stato innanzitutto stimato il tempo medio (T_{mean}) calcolato come la media dei tempi registrati dalla barra colpita; successivamente, è stato calcolato il tempo di volo per differenza tra T_{mean} e il segnale di *start* (t_{start}) fornito dallo *start counter* ($TOF = T_{mean} - t_{start}$). In figura 3.6 sono riportate le distribuzioni dei tempi acquisiti rispettivamente dallo scintillatore e dallo *start counter*. Per ogni barra è stato determinato un valore di riferimento per il tempo di volo (TOF_{exp}), individuato dal valore medio del *fit* gaussiano dei tempi di volo calcolati.

Il valore del tempo di volo così calcolato, va corretto in modo da tenere conto del ritardo temporale dovuto all'elettronica del *setup*. Dato che non è stato possibile effettuare una misura del ritardo dei cavi affiancando fisicamente lo *start counter* e lo scintillatore, il fattore di correzione è stato stimato indirettamente. Assumendo che il tempo di volo ideale (TOF_{id}) impiegato per percorrere la distanza tra i due rivelatori da uno ione ossigeno a 400 MeV/u è pari a 10.43 ns ($\beta = 0.713$), l'*offset* (ΔT_{offset}) per ciascuna barra è stato calcolato come:

$$\Delta T_{offset} = TOF_{exp} - TOF_{id}$$

In figura 3.7 sono mostrati alcuni dei *fit* realizzati per i tempi di volo registrati da diverse barre, tenendo conto dell'*offset* stimato per ciascuna di esse.

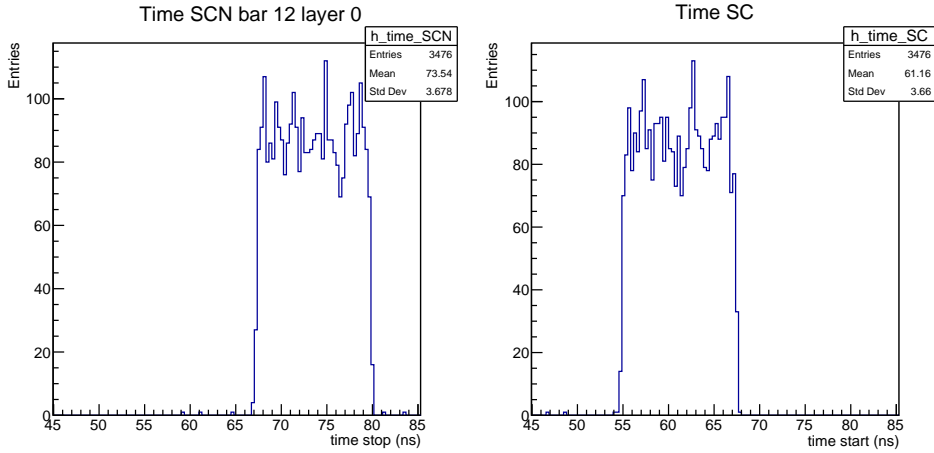


Figura 3.6: Sinistra: distribuzione dei segnali dello scintillatore per la barra 12 del piano posteriore, destra: distribuzione dei segnali dello *start counter* utili per la stima del tempo di volo degli eventi registrati dalla barra 12. La differenza tra segnale dello scintillatore (t_{stop}) e quello dello *start counter* (t_{start}) il valore finale risulta sfasato rispetto al TOF_{id} atteso.

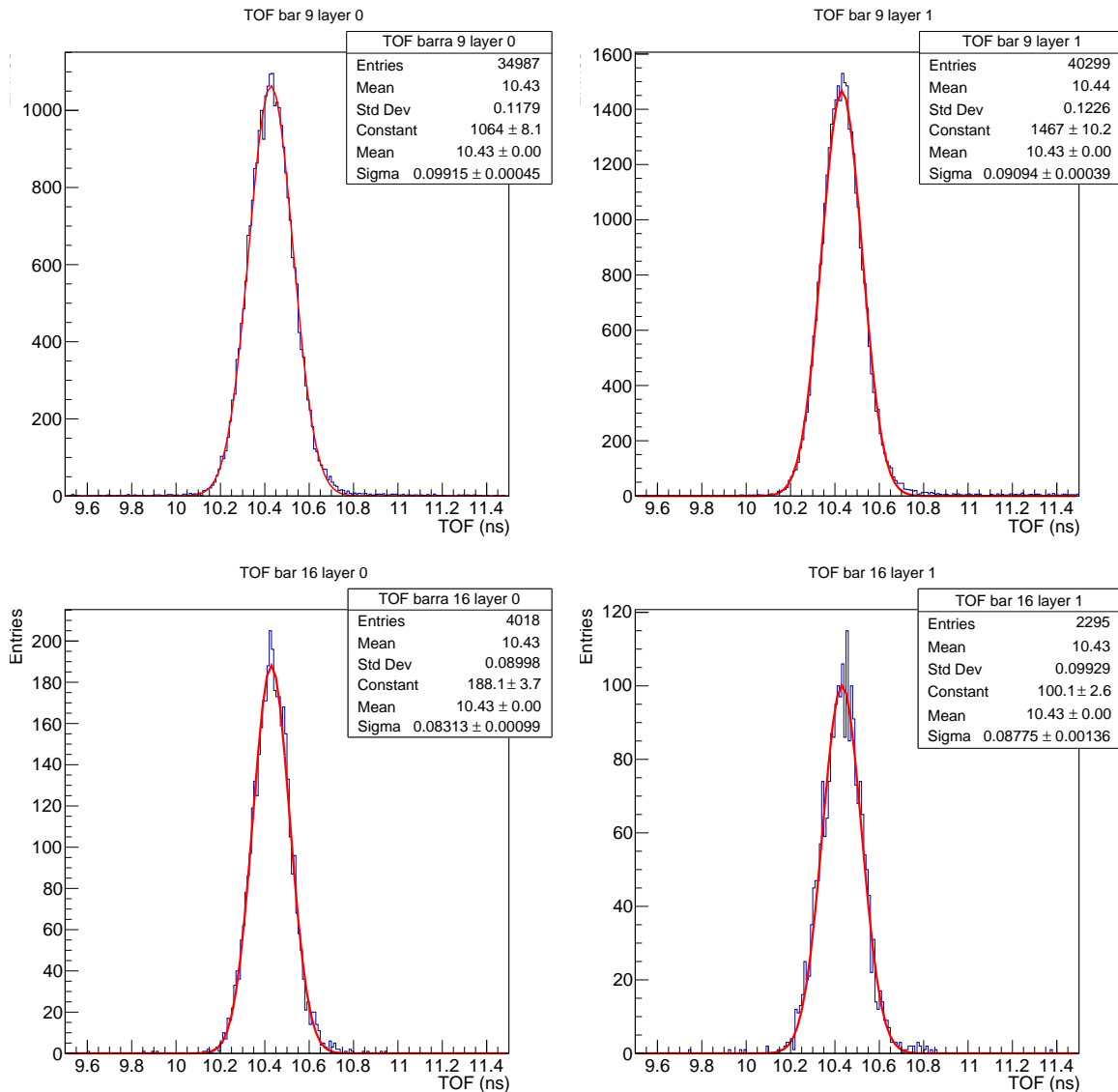


Figura 3.7: Esempi dei *fit* realizzati per il TOF calcolato per le diverse barre tenendo conto del ΔT_{offset} stimato per ricondurre il tempo di volo, calcolato come differenza del tempo fornito dallo scintillatore e quello dello *start counter*, al valore TOF_{id} ($= 10.43$ ns).

In figura 3.8 è riportata la distribuzione delle risoluzioni del tempo di volo ottenute per ciascuna barra dello scintillatore. Il valore medio del *fit* gaussiano della distribuzione, che risulta essere pari a 89 ps, individua la risoluzione media delle barre sulla misura del tempo di volo. Il TOF risulta quindi stimato entro la risoluzione prefissata (vedi paragrafo 2.3).

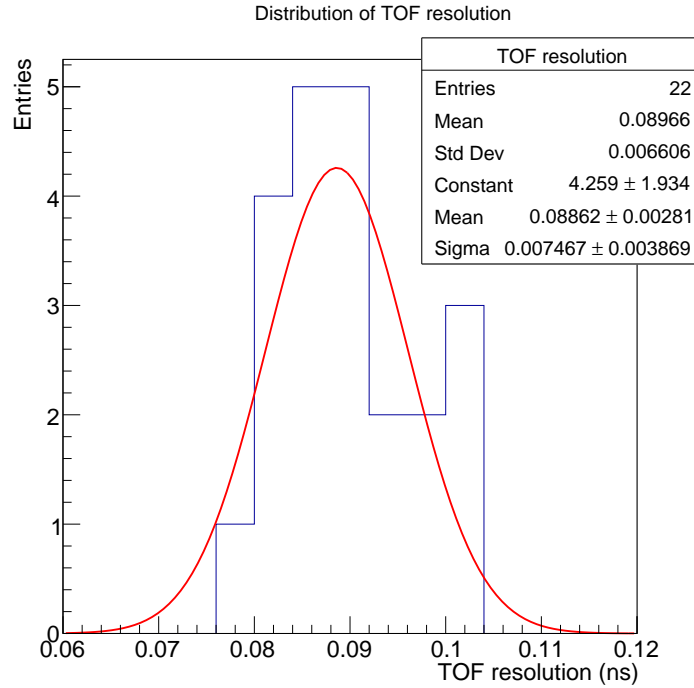


Figura 3.8: Distribuzione delle deviazioni *standard* dei *fit* del tempo di volo ricavati per le barre calibrate, il valore medio ~ 89 ps individua il valore di riferimento per la risoluzione del tempo di volo.

Infine, per verificare la corretta calibrazione dello scintillatore è stata ricostruita la carica z del proiettile. Per la misura di z , come si evince nella formula di Bethe-Bloch (eq. 1.13) di cui si riporta la dipendenza funzionale

$$\frac{dE}{dx} \propto \frac{z^2}{\beta^2}$$

sono necessarie due quantità: l'energia depositata nell'attraversamento dello spessore Δx (6 mm) dello scintillatore, e il fattore β .

L'energia depositata ΔE_{SCN} nello spessore Δx è individuata come la somma del segnale S prodotto nello strato anteriore dello scintillatore e del segnale S prodotto nello strato posteriore, ciascuno moltiplicato per il coefficiente di calibrazione della barra che ha restituito il segnale; mentre il fattore β è stato calcolato secondo l'espressione:

$$\beta = \frac{1}{TOF} \frac{L}{c_{light}}$$

dove il TOF individua il tempo di volo, L corrisponde alla distanza tra lo *start counter* e lo scintillatore ($L = 223.10$ cm) e c_{light} individua la velocità della luce. Noti $\Delta E_{SCN}/\Delta x$ e il fattore β è stato possibile invertire la formula di Bethe-Bloch per il calcolo di z .

Il valore di carica ricostruito, poiché il fascio è costituito prevalentemente da ioni ossigeno, è distribuito attorno ad 8, il che conferma la buona calibrazione dello scintillatore (vedi figura 3.9).

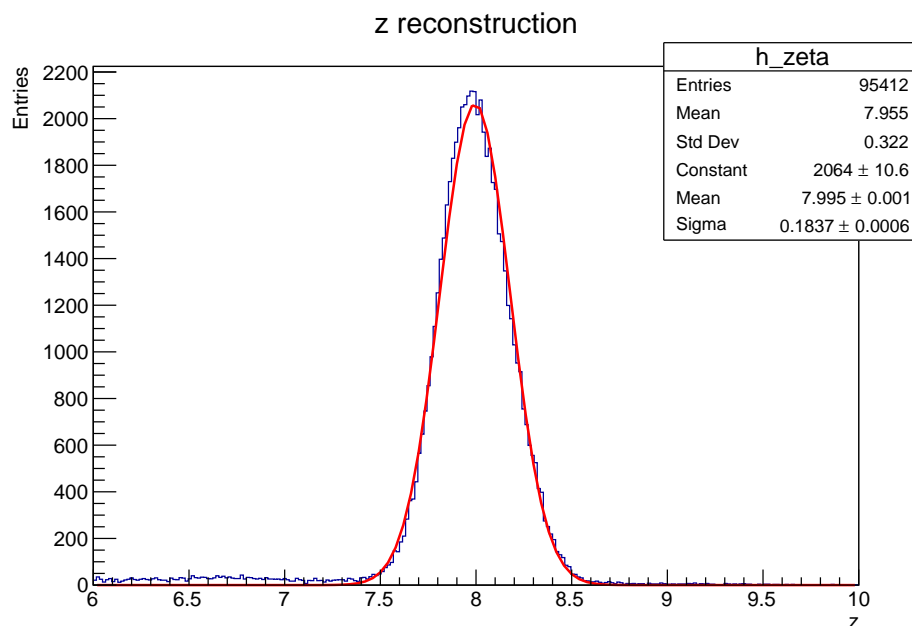


Figura 3.9: Distribuzione dei valori di z ricostruiti dall'inversione della formula di Bethe-Bloch; il valore medio del *fit*, come atteso, è distribuito attorno ad 8 (carica ione ossigeno).

3.3 Analisi *run* con bersaglio

Dopo aver calibrato lo scintillatore, è stato possibile analizzare i dati dei *run* acquisiti con il bersaglio. Ciascun *run* è caratterizzato da una statistica dell'ordine di $\sim 2 \cdot 10^4$ eventi (particelle del fascio) con una probabilità di frammentazione dell'ordine del 2-3%. L'obiettivo dell'analisi dei *run* è stato quello di ricostruire i segnali associati ai frammenti prodotti dalla collisione del fascio con il bersaglio.

Poiché ogni barra dello strato anteriore è sovrapposta a tutte le barre dello strato posteriore, in eventi con più di una *hit*, si pone il problema di eliminare l'ambiguità nell'associazione dei segnali registrati nello strato anteriore e in quello posteriore.

Le combinazioni sono state selezionate in modo tale che soddisfassero una richiesta relativa ai segnali in carica e una relativa ai tempi di volo. Dati i segnali orizzontali e verticali in carica e in tempo ($S_{oriz}, S_{vert}, T_{oriz}, T_{vert}$), e definendo le quantità:

$$\frac{\Delta S}{S_{mean}} = \frac{S_{oriz} - S_{vert}}{\left(\frac{S_{oriz} + S_{vert}}{2}\right)} \quad \frac{\Delta T}{T_{mean}} = \frac{T_{oriz} - T_{vert}}{\left(\frac{T_{oriz} + T_{vert}}{2}\right)}$$

si è deciso di applicare alla selezione degli eventi i seguenti tagli:

$$\frac{|\Delta S|}{S_{mean}} < 0.1 \quad \frac{|\Delta T|}{T_{mean}} < 0.02$$

La scelta dei valori dei tagli è stata ottimizzata tramite le distribuzioni riportate in figura 3.10. Dalla figura 3.10a si nota che il taglio sul segnale in carica al 10 % equivale ad includere i valori entro due *deviazioni standard*, mentre per il taglio sul segnale temporale, figura 3.10b, la scelta del 2% permette di includere interamente gli eventi distribuiti all'interno del picco gaussiano.

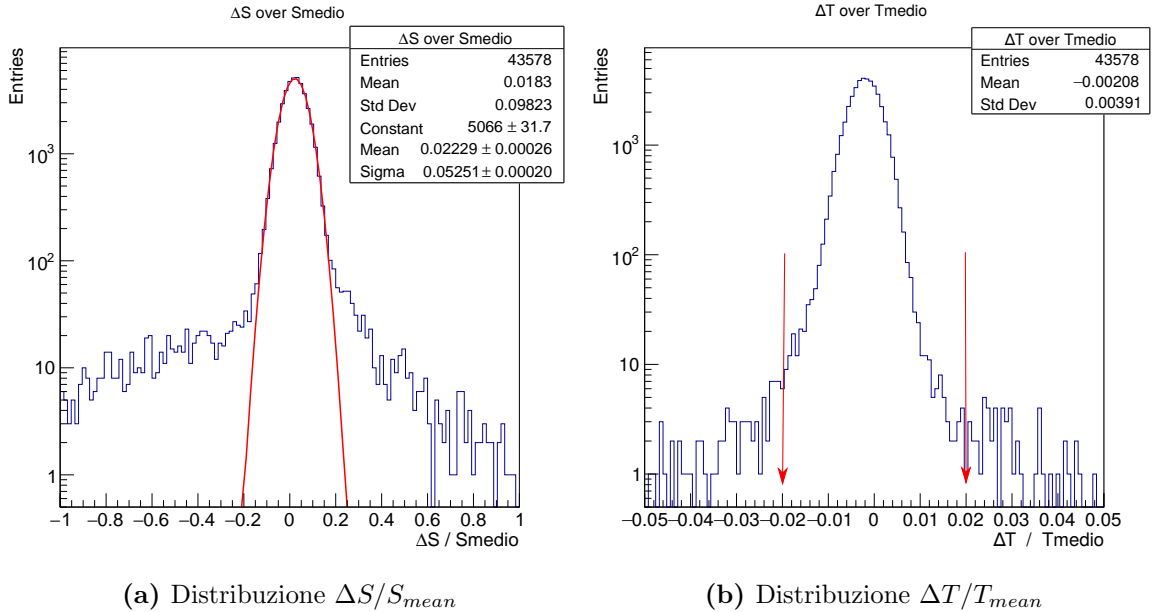


Figura 3.10: Distribuzioni per la scelta dei valori di taglio.

La distribuzione spaziale delle combinazioni corrette individuate, nel quadrante di scintillatore calibrato, è riportata in figura **3.11**.

A partire dalle combinazioni corrette individuate, noti β e la perdita di energia dei frammenti nello scintillatore si può determinare la carica z . Tuttavia, mentre nel paragrafo 3.3 è stato possibile, a partire dalla calibrazione effettuata, identificare correttamente l'energia depositata dagli ioni ossigeno e di conseguenza ricostruirne la carica; per gli ioni prodotti dalla frammentazione non è stato possibile determinare l'esatta energia depositata a causa della mancanza di una curva di calibrazione. Infatti, una calibrazione completa prevede che venga analizzata la risposta dello scintillatore a fasci di diverse energie in modo da costruire una curva di calibrazione, che per uno scintillatore plastico segue la legge di *Birk* [1].

È stato comunque possibile realizzare la distribuzione dei segnali in carica utilizzando la relazione lineare tra luce ed energia ottenuta nella calibrazione effettuata per gli ioni ossigeno. Sebbene l'utilizzo della calibrazione precedente comporta che i picchi, visibili in figura **3.12** su una scala orizzontale arbitraria, siano localizzati in posizioni errate; la possibilità di visualizzare picchi distinti in corrispondenza di diversi depositi di energia dovuti alle diverse cariche dei frammenti prodotti, ha dimostrato le potenzialità dello scintillatore nell'identificazione dei frammenti.

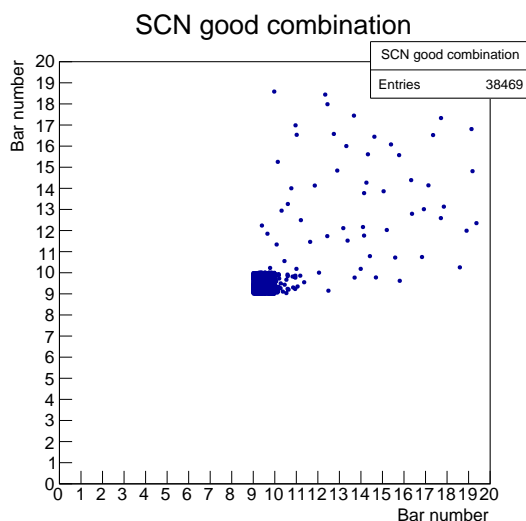


Figura 3.11: Distribuzione spaziale sulla superficie dello scintillatore delle combinazioni corrette individuate per i tre *run* analizzati; le combinazioni sono state ottenute associando i segnali dello strato anteriore dello scintillatore e dello strato posteriore per l'identificazione del passaggio di uno stesso frammento.

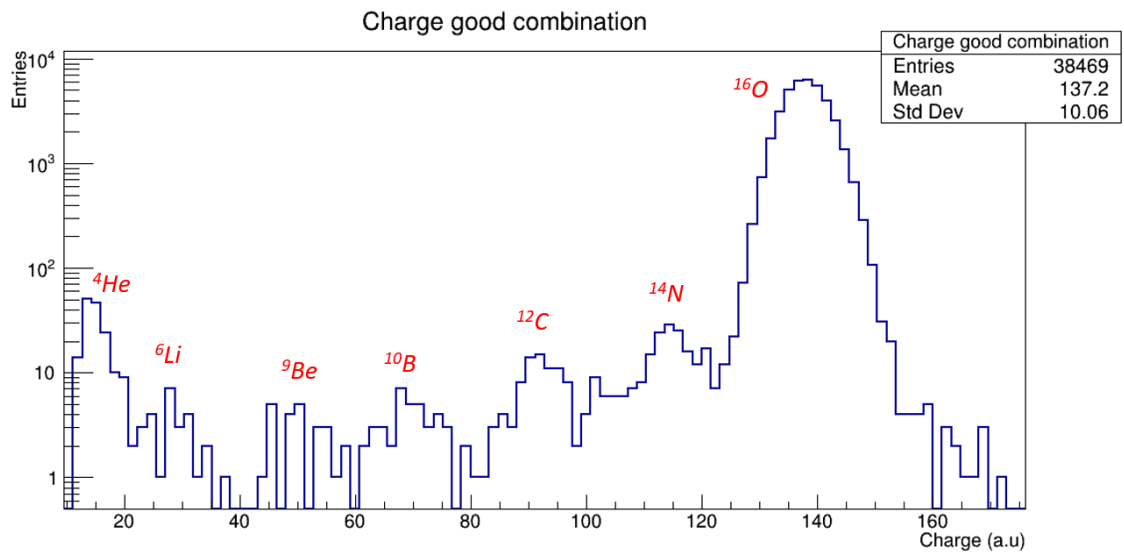


Figura 3.12: Distribuzione dei segnali in carica delle combinazioni corrette individuate per i tre *run* analizzati. Il picco intorno a 140 è causato dal passaggio di ioni ossigeno, i picchi antecedenti sono dovuti ai segnali rilasciati dai frammenti con z inferiore.

Conclusioni

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

Il lavoro di tesi si è basato sui dati acquisiti dall'esperimento FOOT presso il centro di ricerca GSI nel mese di Aprile 2019. I dati sono stati raccolti utilizzando un fascio di ioni ossigeno ^{16}O a 400 MeV/u su un bersaglio in grafite. Nell'apparato sperimentale utilizzato per la presa dati erano presenti alcuni dei *detector* previsti per il *setup* elettronico: lo *start counter*, il *beam monitor*, il bersaglio, il *vertex* e lo scintillatore.

L'analisi presentata in questa tesi ha come obiettivo la calibrazione dello scintillatore e una prima identificazione di frammenti prodotti. Per la fase di calibrazione l'analisi è stata condotta su un *run* dedicato di circa $\sim 2 \cdot 10^5$ eventi acquisito senza bersaglio, mentre l'analisi dei prodotti di frammentazione si è basata su tre *run* con una statistica totale di $\sim 2 \cdot 10^4$ eventi.

Lo scintillatore presente nell'apparato FOOT è costituito da due piani da 20 barre scintillanti ciascuno, agli estremi delle quali sono collegati dei fotomoltiplicatori che permettono di amplificare il segnale generato dalle particelle. Tale rivelatore restituisce un segnale in carica ed un segnale temporale necessario per misurare il tempo di volo. Avendo a disposizione dati relativi a ioni ossigeno ad una energia fissata (400 MeV/u) è stato possibile determinare un punto della curva di calibrazione, che per uno scintillatore plastico segue la legge di *Birk*. Per la realizzazione di una calibrazione completa sarà necessario analizzare la risposta dello scintillatore a fasci di diverse energie. Attualmente, a tale scopo, sono in fase di analisi ulteriori dati acquisiti presso il centro di ricerca CNAO con protoni e ioni carbonio.

Una volta calibrato lo scintillatore si è passati all'analisi dei *run* di frammentazione.

Su tali *run* è stata effettuata la selezione degli eventi in modo da eliminare le ambiguità nell'associazione dei segnali registrati nel caso di frammentazione, con il fine di poter ricostruire correttamente l'energia depositata dai singoli frammenti. La distribuzione dei segnali in carica mostra picchi ben distinti a diversi depositi di energia corrispondenti alle diverse cariche dei frammenti prodotti.

Per quanto riguarda la risposta temporale dello scintillatore è stato analizzato il tempo di volo dei frammenti ed è stata valutata la risoluzione temporale del sistema TOF. Dall'analisi si è visto che il tempo di volo dei frammenti è determinato con una risoluzione pari a 89 ps.

In conclusione, in questa tesi sono stati mostrati i primi risultati sperimentali dello scintillatore previsto per l'esperimento FOOT e ne è stata valutata la *performance* su un fascio di ossigeno. Sia la risoluzione sul tempo di volo sia la capacità di identificare i frammenti soddisfano i requisiti richiesti per ottenere misure di sezioni d'urto differenziali con una precisione del 5%, necessaria per migliorare significativamente la preparazione dei piani di trattamento dei pazienti sottoposti ad adroterapia.

Bibliografia

- [1] William R Leo. *Techniques for nuclear and particle physics experiments: a how-to approach; 2nd ed.* Berlin: Springer, 1994. DOI: 10.1007/978-3-642-57920-2.
- [2] M. Tanabashi et al. “Review of Particle Physics”. In: *Phys. Rev. D* 98 (3 ago. 2018), p. 030001. DOI: 10.1103/PhysRevD.98.030001.
- [3] Dieter Schardt, Thilo Elsässer e Daniela Schulz-Ertner. “Heavy-ion tumor therapy: Physical and radiobiological benefits”. In: *Rev. Mod. Phys.* 82 (1 feb. 2010), pp. 383–425. DOI: 10.1103/RevModPhys.82.383.
- [4] R. Serber. “Nuclear Reactions at High Energies”. In: *Phys. Rev.* 72 (11 dic. 1947), pp. 1114–1115. DOI: 10.1103/PhysRev.72.1114.
- [5] Konstanze Gunzert 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 J. Phys.* 10 (gen. 2008), p. 075003.
- [6] ISTAT. URL: <http://www.test.org/doe/>.
- [7] Jay S. Loeffler e Marco Durante. “Charged particle therapy-optimization, challenges and future directions”. In: *Nature Reviews Clinical Oncology* 10 (2013), pp. 411–424.
- [8] Murat Beyzadeoglu et al. “Basic Radiation Oncology”. In: *Medical Physics - MED PHYS* 38 (mag. 2011). DOI: 10.1118/1.3575420.
- [9] E.J Hall e Giaccia A.J. *Radiobiology for the Radiologist*. Vol. 7. Giu. 2011. ISBN: 978-1608311934.
- [10] Ugo Amaldi et al. “Accelerators for hadrontherapy: From Lawrence cyclotrons to linacs”. In: *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* (ago. 2010), pp. 563–577. DOI: 10.1016/j.nima.2010.03.130.
- [11] PTCOG. 2018. URL: <http://www.test.org/doe/>.
- [12] M. Cristofolini e M. Amichetti. *La protonterapia: una nuova opportunità di cura e ricerca*. Trento: LILT - Lega Italiana per la Lotta contro i Tumori, 2015.

- [13] “CERN Courier Volume 58, Number 1, January/February 2018”. In: (2018). URL: <https://cds.cern.ch/record/2300591>.
- [14] Francesco Tommasino e Marco Durante. “Proton Radiobiology”. In: *Cancers*. 2015.
- [15] Harald Paganetti. “Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. Variations as a function of biological endpoint, dose, and linear energy transfer”. In: *Physics in Medicine and Biology* 59.22 (ott. 2014), R419–R472. DOI: 10.1088/0031-9155/59/22/r419.
- [16] J. Dudouet et al. “Double differential fragmentation cross-section measurements of 95 MeV/u ^{12}C on thin targets for hadrontherapy”. In: *Physical Review C* 88 (ago. 2013). DOI: 10.1103/PhysRevC.88.024606.
- [17] M. Toppi et al. “Measurement of fragmentation cross sections of ^{12}C ions on a thin gold target with the FIRST apparatus”. In: *Physical Review C* 93 (giu. 2016). DOI: 10.1103/PhysRevC.93.064601.
- [18] Niels Bassler et al. “LET-painting increases tumour control probability in hypoxic tumours”. In: *Acta Oncologica* 53.1 (2014), pp. 25–32. DOI: 10.3109/0284186X.2013.832835.
- [19] IPHC. 2011. URL: <http://www.iphc.cnrs.fr/List-of-MIMOSA-chips.html>.