

ALMA MATER STUDIORUM · UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

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

**Determinazione del numero di massa dei
frammenti nucleari prodotti
nell'esperimento FOOT**

Relatore:
Prof. Mauro Villa

Presentata da:
Lorenzo Zavoli

Correlatore:
Dott. Roberto Zarrella

Anno Accademico 2023/2024

Ai miei genitori

Sommario

L'adroterapia è un trattamento oncologico che consiste nell'irradiare la zona tumorale con fasci di protoni o nuclei leggeri, con l'obiettivo di provocare la morte riproduttiva delle cellule tumorali. La distribuzione dose-profondità delle particelle cariche è caratterizzata da un basso rilascio di dose nel canale di ingresso, e da un picco (noto come picco di Bragg) poco prima che la particella si arresti. La posizione di questo picco dipende dall'energia cinetica del fascio incidente. Inoltre, le particelle cariche presentano anche un'efficacia biologica superiore rispetto ai raggi X, comunemente utilizzati in radioterapia. È possibile sfruttare queste proprietà degli adroni per agire in maniera più localizzata, anche quando il volume tumorale è situato in profondità, e per avere un effetto maggiore contro i tumori radioresistenti. Tuttavia, il contributo nel deposito della dose da parte dei processi di frammentazione nucleare di proiettile e bersaglio che avvengono durante il trattamento non è ancora completamente noto. L'esperimento FOOT è stato proposto dall'INFN per colmare la mancanza di dati sperimentali su questi processi: l'obiettivo è misurare le sezioni d'urto differenziali per la frammentazione del bersaglio con una precisione entro il 10%, e le sezioni d'urto doppio differenziali per la frammentazione del proiettile con una precisione entro il 5%. In questa tesi, è stato analizzato un campione di dati simulati per studiare le interazioni nucleari di un fascio di ^{12}C con energia di 400 MeV/nucleone con un bersaglio di grafite (^{12}C). L'obiettivo è stato l'identificazione di ogni frammento prodotto nell'interazione, attraverso la misura del numero di massa. La massa dei frammenti è stata ricostruita utilizzando il setup elettronico dell'esperimento FOOT, impiegando tre metodi tra loro correlati. Per ogni misura è stata valutata la sua risoluzione, al fine di comprendere quale metodo fosse il migliore.

Indice

Introduzione	1
1 Radiazioni ionizzanti nelle terapie oncologiche	3
1.1 Incidenza tumorale nel mondo	3
1.2 Terapie tumorali	3
1.3 Cenni storici sul trattamento con radiazioni	4
1.4 Radiazioni ionizzanti e tumori	7
1.5 Dosimetria ed effetti biologici della radiazione	8
1.5.1 Grandezze dosimetriche	8
1.5.2 Sopravvivenza cellulare	9
1.5.3 Linear Energy Transfer (LET)	10
1.5.4 Relative Biological Effectiveness (RBE)	11
1.5.5 Oxygen Enhancement Ratio (OER)	13
1.6 Interazione della radiazione con la materia	14
1.6.1 Sezione d'Urto	14
1.6.2 Interazione tra fotoni e materia	15
1.6.2.1 Effetto fotoelettrico	16
1.6.2.2 Effetto Compton	17
1.6.2.3 Produzione di coppie	18
1.6.3 Interazione elettromagnetica tra particelle cariche e materia	19
1.6.3.1 Interazione con gli elettroni atomici	20
1.6.3.2 Scattering multiplo Coulombiano	22
1.6.3.3 Bremsstrahlung ed effetto Cherenkov	23
1.6.3.4 Picco di Bragg	24
1.6.4 Frammentazione nucleare	26
1.7 Adroterapia e radioterapia a confronto	27
2 Esperimento FOOT	30
2.1 Cinematica inversa	30
2.2 Apparato sperimentale	32
2.2.1 Setup elettronico	34

2.2.1.1	Regione pre-target	36
2.2.1.2	Spettrometro magnetico	38
2.2.1.3	Regione terminale	41
2.2.2	Spettrometro a emulsione	45
3	Ricostruzione del numero di massa	47
3.1	Campione in analisi	47
3.2	Misura del numero di massa	49
3.3	Risoluzione dei metodi di ricostruzione della massa	54
	Conclusioni	56
	Bibliografia	58

Introduzione

La radioterapia oncologica, insieme ad altri trattamenti clinici come chemioterapia, immunoterapia e chirurgia, gioca un ruolo fondamentale nel trattamento dei tumori. Essa consiste nell'irradiare la regione tumorale con radiazioni ionizzanti, con l'obiettivo di provocare la morte riproduttiva delle cellule malate. Oltre alla radioterapia convenzionale basata sui raggi X, gli ultimi decenni sono caratterizzati dallo sviluppo dell'adroterapia, che impiega invece fasci di particelle cariche.

La radioterapia presenta alcuni limiti, come la scarsa efficacia contro i tumori radioresistenti, e la pericolosità nel caso in cui la regione tumorale sia situata vicino ad organi a rischio. I fasci di fotoni, infatti, depositano gran parte dell'energia appena penetrano nella materia, con un'attenuazione graduale e molto lenta. Al contrario, i fasci adroterapici rilasciano inizialmente poca energia, depositandone la maggior parte poco prima di arrestarsi, formando il cosiddetto picco di Bragg. Inoltre, la posizione di questo picco dipende dall'energia iniziale del fascio, che può essere regolata a priori, a seconda della profondità del tumore. Tutto questo si traduce quindi in un'azione più localizzata del trattamento. Infine, il trattamento con particelle cariche presenta anche un'efficacia biologica maggiore, e quindi può essere utilizzato contro i tumori radioresistenti.

Nonostante questi vantaggi, l'adroterapia è ancora in fase di sviluppo e non ampiamente diffusa, sia a causa degli alti costi nella realizzazione dei ciclotroni o sincrotroni utilizzati per l'accelerazione delle particelle, sia perché, non essendo al momento completamente compresa l'interazione nucleare che può avvenire tra il fascio e i nuclei del corpo umano, non esiste un piano di trattamento ottimizzato. Infatti, l'interazione tra il fascio e il bersaglio induce processi di frammentazione nucleare, che possono aumentare il deposito di energia al di fuori della regione tumorale, causando danni ai tessuti sani. Per ottenere piani di trattamento sempre più precisi, è necessario quindi considerare queste interazioni. Tuttavia, ad oggi, la letteratura scientifica presenta grandi lacune nelle misure delle sezioni d'urto dei processi di frammentazione di proiettile e bersaglio nel corpo umano, e nei loro effetti sull'organismo.

L'esperimento FOOT (FragmentatiOn Of Target) nasce nel 2017 proprio per colmare la mancanza di dati sperimentali sulla frammentazione nucleare. L'obiettivo di FOOT è misurare le sezioni d'urto differenziali per la frammentazione del bersaglio con una precisione entro il 10%, e le sezioni d'urto doppio differenziali per la frammentazione

del proiettile con una precisione entro il 5%. FOOT presenta due apparati sperimentali complementari: uno basato su una camera a emulsione nucleare, utilizzato per la caratterizzazione dei frammenti più leggeri ($Z \leq 3$), e uno che utilizza uno spettrometro magnetico e diversi detector elettronici per la rivelazione di frammenti più pesanti ($3 < Z \leq 8$). L'esperimento studia questi processi ad energie comprese nel range tra 200 e 800 MeV/nucleone, di interesse non solo nel campo dell'adroterapia, ma anche della radioprotezione spaziale. Infatti, nella pianificazione di missioni umane di lunga durata, come quella in programma per Marte, è necessario proteggere gli astronauti contro i processi di frammentazione indotti dalla radiazione spaziale nella collisione con i nuclei dell'astronave.

Lo scopo di questa tesi è valutare la risoluzione dei metodi di ricostruzione della massa dei frammenti, utilizzando il setup elettronico. Sfruttando la ridondanza di questo apparato, è possibile ottenere la massa dei frammenti attraverso tre metodi correlati, ciascuno dei quali utilizza due di tre grandezze misurate: quantità di moto, energia cinetica e velocità. Per questo lavoro di tesi, il campione di dati analizzato è stato generato da una simulazione Monte Carlo, con il programma FLUKA, di un fascio di ^{12}C con energia di 400 MeV/nucleone su un bersaglio di grafite (^{12}C).

Il Capitolo 1, dopo una panoramica sui tumori e le loro modalità di trattamento, offre un confronto tra la radioterapia convenzionale e l'adroterapia, analizzando come queste radiazioni interagiscono con la materia e i rispettivi effetti biologici sull'organismo.

Il Capitolo 2 è dedicato alla descrizione dell'apparato sperimentale di FOOT nelle due configurazioni complementari, con particolare attenzione ai detector del setup elettronico.

Il Capitolo 3 si concentra sulla ricostruzione del numero di massa dei frammenti, e in particolare sulla valutazione della risoluzione dei tre metodi di ricostruzione.

Capitolo 1

Radiazioni ionizzanti nelle terapie oncologiche

1.1 Incidenza tumorale nel mondo

Per tumore si intende una patologia dove alcune cellule anomale o danneggiate del corpo si moltiplicano in maniera incontrollata, formando un ammasso di tessuto [1]. Si tratta di una malattia genetica, causata da modifiche nei geni che controllano il modo in cui le cellule funzionano, crescono e si dividono. A seconda di come si comportano, i tumori possono essere benigni oppure maligni. A differenza dei primi, i tumori maligni possono infatti diffondersi in tessuti vicini, oppure possono spostarsi attraverso il flusso sanguigno o il sistema linfatico verso altre zone del corpo formando delle metastasi. Questi ammassi tissutali possono provocare gravi danni al funzionamento dell'organo in cui si sviluppa, o a tutto l'organismo in caso di metastasi diffuse.

Secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, si stima che nel 2022 ci siano stati 20 milioni di nuovi casi di cancro nel mondo, e 9.7 milioni di morti [2]. Circa 1 persona su 5 sviluppa il cancro durante la propria vita, e in particolare il rischio è molto maggiore con l'avanzare dell'età, dal momento che la persona sarà sempre più esposta ai fattori di rischio determinanti per l'insorgenza di un tumore, accompagnati da un indebolimento del sistema immunitario. Insieme al progressivo aumento dell'aspettativa di vita nel mondo, si osserva infatti anche parallelamente l'aumento di casi di tumori: sempre secondo l'OMS, si prevede nel 2050 più di 35 milioni di nuovi casi, ovvero un aumento di circa il 77% dei casi stimati nel 2022.

1.2 Terapie tumorali

Attualmente sono 5 le terapie oncologiche principali: chemioterapia, immunoterapia, chirurgia, radioterapia e adroterapia. Per ognuna di queste l'obiettivo principale è quello

di bloccare la moltiplicazione delle cellule tumorali, ed alleviare il più possibile i sintomi causati dal tumore. Trattandosi di terapie con azione diversa, il loro impiego dipende dal tipo di tumore in esame e dal suo stadio evolutivo, e spesso si utilizzano più trattamenti in contemporanea per aumentarne l'efficacia [3].

Nel caso in cui il tumore non sia circoscritto in un'area, si utilizzano trattamenti non localizzati come chemioterapia e immunoterapia, che consistono nella somministrazione di farmaci al paziente. La chemioterapia ha l'obiettivo di distruggere le cellule tumorali e bloccarne la riproduzione. D'altra parte, l'immunoterapia non colpisce direttamente il tumore, ma agisce sul sistema immunitario. Di base, il sistema immunitario riconosce ed elimina le cellule alterate del corpo, per evitare lo sviluppo di tumori. Tuttavia, le cellule tumorali sono capaci di aggirare l'azione del sistema immunitario attraverso diversi meccanismi, e riuscendo quindi a moltiplicarsi ed espandersi. Ad esempio, queste cellule possono presentare sulla propria superficie delle proteine che frenano l'azione delle cellule immunitarie [4]. Attraverso questi farmaci si cerca di istruire il sistema immunitario a riconoscere ed eliminare le cellule tumorali.

In una regione limitata del corpo è invece possibile agire con un trattamento locale come la chirurgia, rimuovendo direttamente il tessuto contenente le cellule tumorali. Tuttavia, spesso non è possibile la rimozione completa del tumore, ad esempio perché questo potrebbe comportare un danno ad un organo o a tutto il sistema, oppure perché il tumore si è diffuso in altre zone del corpo formando le metastasi. Solitamente quindi, la chirurgia si utilizza per rimozione di parte del tumore per migliorare l'efficacia di altri trattamenti, in particolare chemioterapia o radioterapia.

Radioterapia e adroterapia consistono nell'irraggiamento della regione tumorale per provocare nelle cellule malate la morte riproduttiva. Nel caso di radioterapia si parla di radiazione elettromagnetica con fotoni o elettroni, mentre per l'adroterapia la radiazione è composta da protoni, neutroni o nuclei più pesanti. La radiazione incidente va a danneggiare il DNA delle cellule di quella regione in maniera irreparabile, così che queste non siano più in grado di riprodursi.

1.3 Cenni storici sul trattamento con radiazioni

La fine del XIX secolo fu caratterizzata dalla scoperta e lo studio dei raggi X e delle sostanze radioattive, che portarono alla nascita della radioterapia. Fu Wilhelm Conrad Röntgen per primo, nel 1895, durante alcuni suoi esperimenti sui raggi catodici, a osservare che della radiazione sconosciuta veniva prodotta in un tubo a vuoto quando una scarica ad alta tensione lo attraversava [5]. Egli osservò che questa radiazione, a cui diede il nome di raggi X, era capace di attraversare molti materiali nel proprio cammino,

e che veniva attenuata in maniera diversa a seconda dell'oggetto interposto. Da queste osservazioni, ebbe l'intuizione di utilizzare tale proprietà della radiazione per realizzare la prima radiografia della storia, mostrata in Figura 1.1. Successivamente, Antoine Henri Becquerel nel 1896 scoprì la radioattività naturale, ovvero l'emissione spontanea di radiazione di alcune sostanze. Due anni dopo, nel 1898, Maria Skłodowska Curie e Pierre Curie arrivarono alla scoperta del radio e la sua radioattività. In seguito a tali scoperte, nacque subito l'idea di utilizzare queste radiazioni per trattare malattie e in particolare alcuni tumori maligni.

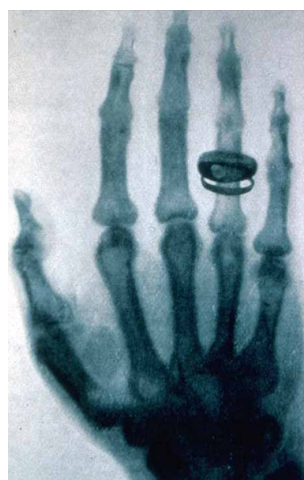


Figura 1.1: Immagine della prima radiografia della storia, realizzata da Röntgen, alla mano di sua moglie.

L'adroterapia fonda le proprie radici nel 1930, quando il fisico Ernest Lawrence inventò il ciclotrone, il primo acceleratore di particelle cariche elettricamente, e insieme al fratello e medico John Lawrence decisero di utilizzarlo per scopi medici, ovvero la produzione di radioisotopi e successivamente lo studio degli effetti di fasci di neutroni sull'organismo [6]. In Figura 1.2 si mostra il ciclotrone utilizzato nel Lawrence Berkeley Laboratory (LBL) nel 1939. Nel 1945 Robert Wilson, che era stato uno studente di Lawrence e uno dei fondatori del Fermilab, propose l'utilizzo di fasci di protoni per la radioterapia. Ne aveva infatti misurato i profili di profondità, osservando un incremento significativo nell'energia rilasciata prima della fine del percorso della particella, il cosiddetto picco di Bragg. Come spiegato nel paragrafo 1.7, l'adroterapia sfrutta proprio questo picco affinché gran parte della dose venga concentrato nell'area tumorale, cedendo così ai tessuti sani minore energia rispetto ai raggi X. Nel 1954 il primo paziente venne trattato nel LBL con protoni.

Circa vent'anni dopo, nel 1975, venne realizzato ad Harvard il primo trattamento agli occhi con protoni [7]. I risultati ottenuti con vari tumori nella regione oculare e del

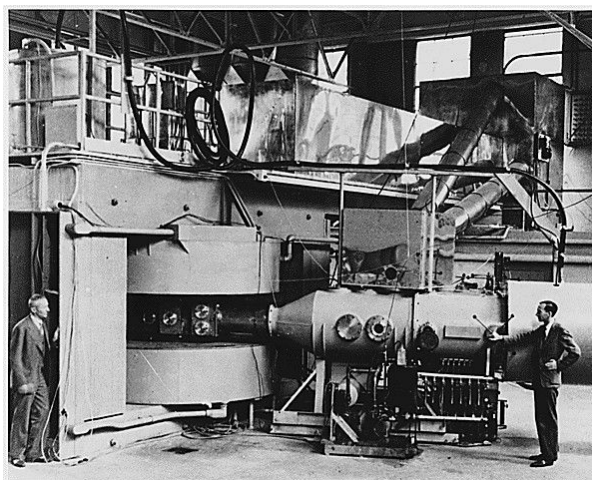


Figura 1.2: Ciclotrone utilizzato nel Lawrence Berkeley Laboratory, 1939. A sinistra, si può osservare la camera a vuoto in cui vengono accelerate le particelle, posta tra i due poli di un elettromagnete.

cervello suggerirono che i fasci di protoni rispetto ai raggi X fossero una migliore terapia per i tumori vicini a organi a rischio. Se prendiamo infatti come esempio i dati odierni sui melanomi uveali, si osserva che il tasso di controllo locale a cinque anni è superiore al 95%, e più dell'80% dei pazienti mantiene perfettamente la vista.

Da allora fino ai giorni d'oggi si sono sviluppati in tutto il mondo diversi centri di adroterapia, tra cui l'Italia, che presenta quattro principali centri operativi. Il primo aperto in Italia è il CATANA (Centro di Adroterapia e Applicazioni Nucleari Avanzate), attivo dal 2002 per la cura del melanoma oculare, ma ad oggi non più in funzione. Qui si trovava un ciclotrone superconduttore, che permetteva l'emissione di un fascio di protoni ad un'energia di 62 MeV [8]. Il CNAO (Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica) di Pavia, attivo dal 2010, è invece uno dei 6 centri nel mondo a erogare la terapia sia con protoni che con nuclei di carbonio. Infatti, come spiegato nel paragrafo 1.7, la terapia con il carbonio è più efficace anche rispetto ai protoni, con una capacità di provocare un numero di rotture al DNA della cellula tumorale 3 volte superiori rispetto a quelle generate dai raggi X. Il Centro di Protonterapia di Trento, attivo dal 2014, è invece specializzato nel trattamento con protoni. Il più recente è il CRO (Centro di Riferimento Oncologico) di Aviano, che presumibilmente entro la fine del 2024 diventerà il primo istituto oncologico pubblico a fornire trattamenti con la protonterapia. Infine, l'IEO (Istituto Europeo di Milano) è un istituto privato, che possiede un proprio centro di protonterapia attivo dal 2024.

Tuttavia, il numero di centri nel mondo è tuttora molto limitato a causa dei grandi costi nelle tecnologie, ma anche per le infrastrutture necessarie: ad esempio, il solo sincrotrone del CNAO (mostrato in Figura 1.3) ha la forma di un anello con diametro

di 25 metri e circonferenza di 80 metri, e isolato con delle schermature per le radiazioni in cemento armato che arrivano fino ai 6 metri di spessore [9]. Inoltre, si tratta di una tecnologia ancora in fase di sviluppo, con una ricerca nell'ottimizzazione dei piani di trattamento per minimizzare gli effetti sui tessuti sani dell'organismo.



Figura 1.3: Sincrotrone presente al CNAO per il trattamento di pazienti oncologici.

1.4 Radiazioni ionizzanti e tumori

Come già accennato nel paragrafo 1.2, attraverso l'utilizzo di radiazioni ionizzanti è possibile danneggiare le cellule tumorali e portarle alla morte riproduttiva. La radiazione può essere elettromagnetica, come nel caso della radioterapia, oppure costituita da particelle (protoni o nuclei più pesanti) come nel caso dell'adroterapia. Per bloccare la proliferazione delle cellule tumorali, è necessario danneggiarne il DNA, in modo che queste perdano la capacità di riprodursi.

La radiazione può provocare danni direttamente o indirettamente. Si parla di azione diretta quando colpisce il filamento di DNA, e rompendone così i legami molecolari. In particolare, si può verificare un SSB (*single strand break*), ovvero la rottura di un singolo filamento, oppure un DSB (*double strand break*), ovvero la rottura di entrambi i filamenti: mentre il primo è un danno riparabile per il DNA, il secondo può risultare in un danno permanente.

Si parla invece di azione indiretta quando la radiazione agisce ionizzando l'acqua presente nelle cellule e producendo dei radicali liberi, atomi o molecole altamente reattivi che presentano uno o più elettroni spaiati. Per prima cosa, la radiazione ionizza le molecole d'acqua liberando un elettrone:



A sua volta, l'elettrone libero può essere catturato da un'altra molecola d'acqua:



I due ioni posso allora dissociarsi, liberando dei radicali liberi (etichettati dal simbolo \cdot):



I radicali liberi ottenuti possono partecipare a delle reazioni innocue, ad esempio un radicale idrogeno e un radicale ossidrilico possono ricombinarsi ottenendo una nuova molecola d'acqua:



Tuttavia, possono avvenire anche reazioni come:



dove il prodotto è il perossido di idrogeno (H_2O_2), che se presente in eccesso può superare la capacità antiossidante della cellula e causare danni cellulari.

1.5 Dosimetria ed effetti biologici della radiazione

A questo punto possiamo introdurre la dosimetria delle radiazioni ionizzanti. In radiobiologia si utilizzano infatti delle grandezze, dette grandezze dosimetriche, la cui misura permette di determinare l'energia assorbita dal mezzo irradiato, e valutare così l'effetto della radiazione sull'organismo.

1.5.1 Grandezze dosimetriche

Si definisce *dose* l'energia assorbita (ceduta dalla radiazione) per unità di massa del mezzo materiale:

$$D = \frac{dE}{dm} \quad (1.7)$$

che nel SI si misura in gray (con simbolo Gy, dove 1 Gy è 1 J di energia assorbita per 1 kg di massa). Tuttavia, la dose è una misura assoluta dell'energia assorbita, che non tiene conto degli effetti biologici dovuti al tipo di radiazione in gioco. Si definisce allora la *dose equivalente* come:

$$D_{eq} = \sum_R w_R D \quad (1.8)$$

dove la somma è estesa su tutti i possibili tipi di radiazione. Il coefficiente w_R è chiamato fattore di qualità della radiazione, definito come il rapporto tra danno biologico prodotto dall'assorbimento di 1 Gy di quella radiazione e danno prodotto da 1 Gy di radiazione elettromagnetica. Possiamo definire anche la dose efficace:

$$D_{eff} = \sum_T w_T D_{eq} = \sum_T w_T \sum_R w_R D \quad (1.9)$$

dove la somma è estesa su tutti i tessuti che sono bersagliati dalla radiazione, e w_T è un peso definito per ogni tessuto. La dose efficace tiene quindi conto sia del tipo di radiazione incidente, sia del tipo di tessuto bersagliato. Come unità di misura per dose equivalente e dose efficace si utilizza il sievert (Sv), che corrisponde al gray moltiplicato per un certo fattore di qualità, ed è tale che l'effetto di un sievert di una certa radiazione e su un particolare tessuto è uguale all'effetto di un gray della radiazione gamma su quel tipo di tessuto.

In Tabella 1.1 sono riportati i valori di w_R per diversi tipi di radiazione, mentre in Tabella 1.2 i valori di w_T per diversi tipi di tessuto.

Radiazione	w_R
Fotoni	1
Elettroni	1
Protoni	2
Ioni pesanti	20
Neutroni	Funzione dell'energia

Tabella 1.1: Fattore di qualità (w_R) per diversi tipi di radiazione [10].

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

Tabella 1.2: Pesi (w_T) per diversi tipi di tessuto. Altri tessuti rimanenti*: ghiandole surrenali, regione extratoracica, cistifellea, cuore, reni, linfonodi, muscolo, mucosa orale, pancreas, prostata, intestino tenue, milza, timo, utero e cervice [10].

1.5.2 Sopravvivenza cellulare

In radiobiologia si utilizza il cosiddetto *modello quadratico-lineare* (LQ), che mette in relazione la sopravvivenza cellulare (S), ovvero la frazione di cellule sopravvissute in seguito all'azione di una radiazione ionizzante, e la dose assorbita (D). Dal modello si ottiene la relazione [10]:

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (1.10)$$

dove α e β sono due coefficienti che dipendono dal tipo di tessuto e dalla radiazione, e riflettono rispettivamente i danni letali ed irreparabili e i danni sub-letali e riparabili provocati al DNA della cellula. In particolare, il termine contenente α rappresenta un

danno DSB in seguito all'azione di una singola traccia, la cui probabilità scala linearmente con la dose, mentre il termine contenente β rappresenta il danno complessivo di più SDB causati da diverse tracce, con probabilità che scala con il quadrato della dose. Il rapporto $\frac{\alpha}{\beta}$ corrisponde alla dose per cui i contributi lineari e quadratici sono uguali.

In Figura 1.4 è riportato l'andamento (in scala semilogaritmica) della curva LQ per cellule con alto e basso rapporto $\frac{\alpha}{\beta}$. I tessuti con $\frac{\alpha}{\beta}$ alto sono quelli caratterizzati da un'elevata riproduzione cellulare, e dal grafico possiamo osservare che questi presentano un tasso di morte cellulare circa costante. I tessuti con $\frac{\alpha}{\beta}$ basso sono invece quelli a lenta riproduttività, e si osserva un grafico con una curvatura pronunciata. Quindi, le cellule ad elevata velocità riproduttiva sono molto sensibili ai danni indotti già a basse dosi, al contrario di quelle a lenta riproduzione che subiscono danni letali ad alte dosi.

Dal momento che le cellule tumorali sono ad altissima velocità riproduttiva, per trattare i tumori si utilizza il cosiddetto frazionamento: invece che trattare la zona tumorale con radiazione ad alta dose, che andrebbe ad uccidere anche le cellule dei tessuti sani a lenta riproduzione, la dose totale viene suddivisa in tante piccole dosi applicate in tempi diversi. In questo modo, se il tempo trascorso tra due applicazioni del trattamento sarà adeguato, le cellule con un coefficiente β alto riusciranno a riparare il danno ricevuto, mentre quelle tumorali moriranno.

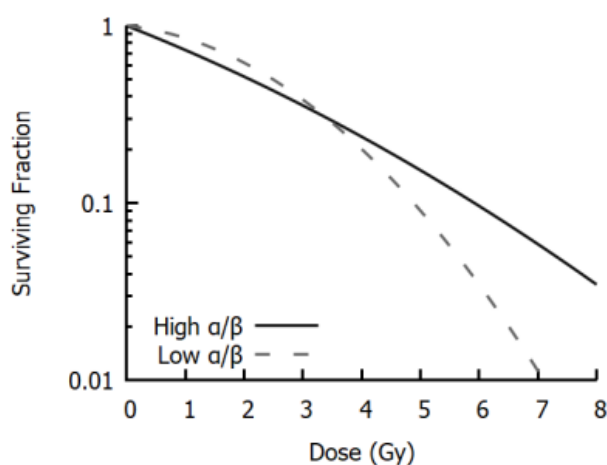


Figura 1.4: Curve LQ per cellule con alto e basso rapporto $\frac{\alpha}{\beta}$. L'asse della sopravvivenza cellulare è in scala logaritmica [11].

1.5.3 Linear Energy Transfer (LET)

Per *Linear Energy Transfer* (LET) si intende l'energia trasferita dE per unità di distanza dx dalla particella ionizzante al materiale. Il LET considera l'energia trasferita nella zona vicina alla traiettoria della particella ionizzante, mentre l'energia cinetica delle particelle

che si allontanano dalla traiettoria (come, ad esempio, elettroni secondari prodotti dalla ionizzazione) non viene considerata. Possiamo quindi scrivere:

$$LET = \frac{dE}{dx} - K_{e,\Delta} \quad (1.11)$$

dove $K_{e,\Delta}$ è l'energia cinetica degli elettroni che possiedono un'energia maggiore di una certa soglia fissata Δ . Il LET dipende sia dalla carica della particella sia dalla sua energia, e le radiazioni vengono considerate a basso LET quando questo è inferiore a circa 10 keV/ μm , mentre al contrario si parla di alto LET. I due tipi di radiazione hanno importanti differenze per quanto riguarda l'effetto biologico sull'organismo. Le radiazioni ad alto LET infatti producono un numero molto più elevato di ionizzazioni per unità di lunghezza, depositando molta più energia con una maggiore probabilità di provocare danni DSB al DNA. D'altra parte, le radiazioni a basso LET, avendo una bassa densità di ionizzazione lungo il loro percorso, saranno rallentate meno velocemente e quindi potranno penetrare a profondità maggiori rispetto a quelle ad alto LET. In Tabella 1.3 sono riportati i valori di LET per diverse radiazioni.

Radiazione	Energia	LET (keV/ μm)
Raggi γ	1 MeV	0.5
Raggi X	100 keV	6
Particelle β	20 keV	10
Neutroni	5 MeV	20
Particelle α	5 MeV	50
Muoni	1 GeV	0.2

Tabella 1.3: LET per diversi tipi di radiazione [12].

1.5.4 Relative Biological Effectiveness (RBE)

Il *Relative Biological Effectiveness* (RBE) è definito come il rapporto tra la dose di una radiazione di riferimento (D_X) e quella della radiazione di adroni per ottenere lo stesso effetto, fissata una certa percentuale di cellule sopravvissute:

$$RBE = \frac{D_X}{D_H} \quad (1.12)$$

Per gli adroni (particelle ad alto LET) solitamente si utilizza come radiazione di riferimento i raggi X a 250 keV (che sono a basso LET). In generale, per gli adroni si ha un RBE maggiore di 1, ovvero hanno un effetto globale maggiore rispetto ai raggi X. Come vedremo però, il vero vantaggio nell'utilizzo di adroni in una terapia oncologica rispetto ai fotoni sta nel come viene depositata la dose lungo il percorso del fascio.

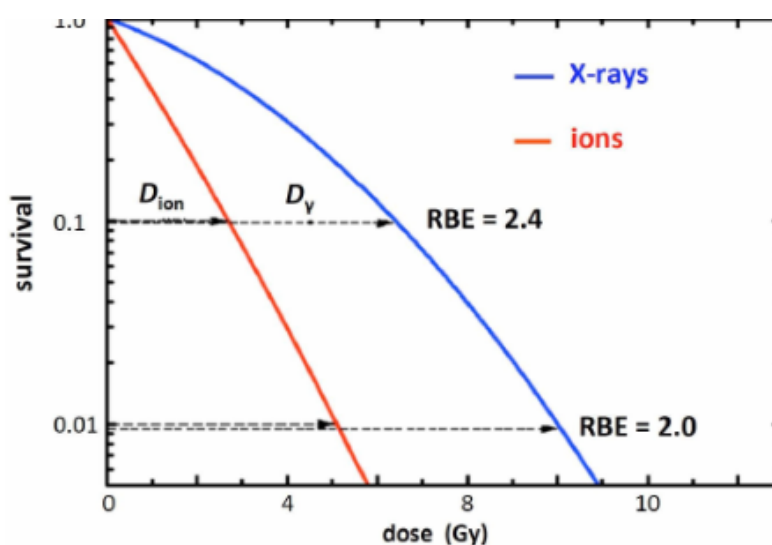


Figura 1.5: Calcolo di RBE dalle curve di sopravvivenza per cellule irradiate con un fascio di raggi X (blu) e di ioni carbonio (rosso), con un LET pari a $200 \text{ keV}/\mu\text{m}$ [13].

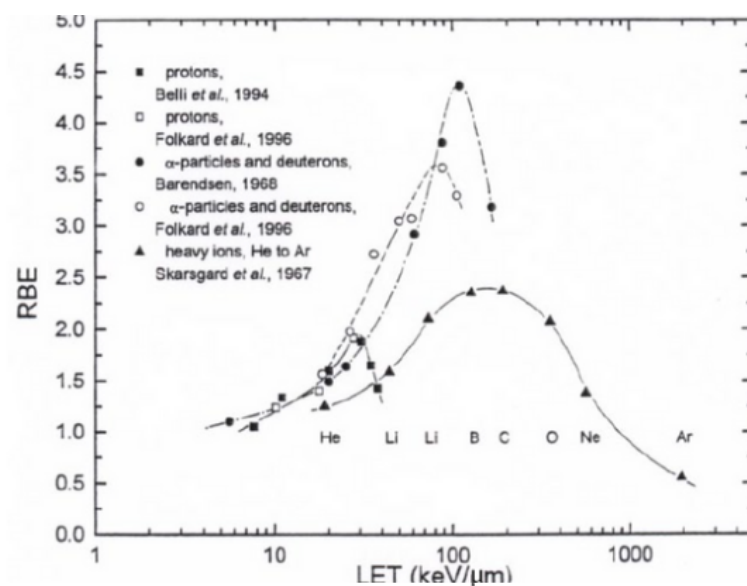


Figura 1.6: RBE in funzione del LET per diversi tipi di particelle, calcolati per una percentuale di cellule sopravvissute pari al 10% [14].

In Figura 1.5 è riportato un esempio di calcolo di RBE per un fascio di ioni carbonio, e possiamo osservare che il suo valore cambia fissando una diversa percentuale di particelle sopravvissute. Inoltre, come mostrato in Figura 1.6, l'RBE dipende anche dal LET della radiazione. Si può osservare che l'RBE cresce all'aumentare del LET fino ad un

massimo, che si trova circa a $100 \text{ keV}/\mu\text{m}$. Il motivo dietro a questo andamento è che aumentando il LET, aumenta anche la densità di ionizzazione prodotta dalla radiazione, con un aumento della probabilità di causare danni letali al DNA e quindi dell'RBE. Tuttavia, dopo il minimo si ha un andamento inverso, con la diminuzione dell'RBE. Infatti, a LET molto alti diventa troppo elevata la densità di ionizzazione provocata sul mezzo irradiato: in questo modo, vengono recati dei danni al DNA troppo ravvicinati e non ben distribuiti, diminuendone così l'effetto biologico.

1.5.5 Oxygen Enhancement Ratio (OER)

La presenza di ossigeno nella regione tumorale influenza l'azione del trattamento. Questo effetto viene quantificato tramite l'*Oxygen Enhancement Ratio (OER)*, definito come il rapporto tra la dose depositata in condizione di ipossia rispetto alla dose depositata in condizione di normale concentrazione d'ossigeno per ottenere lo stesso effetto:

$$OER = \frac{D_{ipossia}}{D_{normale}} \quad (1.13)$$

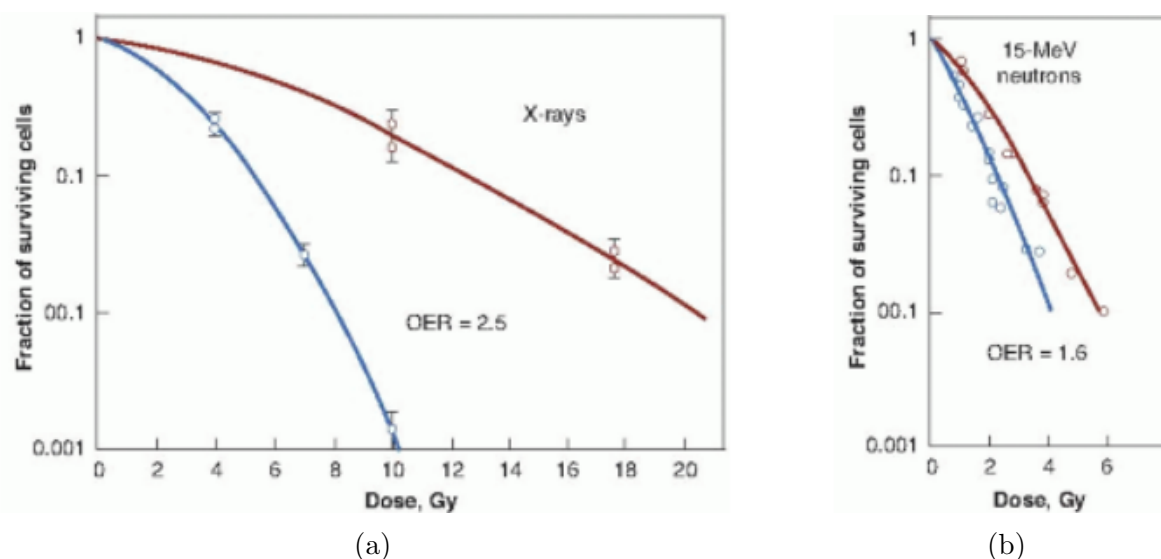


Figura 1.7: Curve di sopravvivenza in condizione di ipossia (blu) e in condizioni normali (rosso), per i raggi X (a) e per neutroni a 15 MeV (b). I raggi X presentano un OER maggiore (2.5) rispetto ai neutroni (1.6). Grafici adattati da [15].

Come si è visto nel paragrafo 1.4, una radiazione ionizzante può recare danni biologici indirettamente, attraverso la produzione di radicali liberi nell'acqua contenuta nelle cellule. In presenza di ossigeno, viene amplificata l'azione di questi radicali, favorendo la produzione della molecola di perossido di idrogeno. In Figura 1.7 è riportato il calcolo

dell'OER per i raggi X e per un fascio di neutroni a 15 MeV. Possiamo osservare che per i fotoni, particelle con LET basso, l'OER è maggiore rispetto ai neutroni, che sono invece adroni e quindi ad alto LET. Infatti, le radiazioni ad alto LET agiscono principalmente provocando danni diretti al DNA, e quindi l'effetto dell'ossigeno sarà inferiore.

1.6 Interazione della radiazione con la materia

La conoscenza profonda dell'interazione tra la radiazione elettromagnetica o le particelle cariche con la materia e i suoi effetti è fondamentale affinché le terapie oncologiche che utilizzano i fasci di radiazione abbiano la massima efficacia nella cura del tumore e il minor danno possibile al paziente.

1.6.1 Sezione d'Urto

Si consideri un fascio di particelle incidenti su un bersaglio fisso. L'interazione tra una particella del fascio e una del bersaglio può provocare due tipi di processi: si parla di processo di diffusione nel caso in cui la particella emergente dal bersaglio coincide con quella del fascio incidente; si parla invece di processo di produzione nel caso in cui avvengono delle reazioni che portano alla produzione di nuove particelle. È possibile modellare questa interazione considerando il fascio con una certa densità volumetrica n_f e velocità v delle particelle, mentre il bersaglio con una densità n_b , sezione trasversale Σ e spessore infinitesimo dx . Dato quindi un flusso di particelle incidenti $\Phi_{in} = n_f v$ e un volume $dV = \Sigma dx$ infinitesimo del bersaglio, si avrà un numero di interazioni fascio-bersaglio nell'intervallo di tempo dt dato dalla relazione:

$$dN_f = \Phi_{in} n_b \sigma dV dt \quad (1.14)$$

dove σ è la *sezione d'urto totale* dell'interazione. Avendo questa le dimensioni fisiche di un'area, si può considerare come un'area efficace del bersaglio, e rappresenta una misura della probabilità del processo d'interazione. Inoltre, se l'apparato sperimentale lo consente, è possibile misurare non solo il numero totale di particelle deflesse in un certo tempo, ma si può considerare anche la distribuzione angolare delle particelle emergenti, oppure la loro distribuzione di energia cinetica. In questo modo, si potrà ottenere maggiori informazioni sulle proprietà dell'interazione in esame [16]. Possiamo quindi definire la sezione d'urto doppiamente differenziale rispetto all'angolo solido e all'energia:

$$\frac{d^2\sigma}{d\Omega dE} = \frac{1}{\Phi_{in} n_b dV} \frac{d^3 N_f}{dt d\Omega dE} \quad (1.15)$$

dove $N_{fd\Omega dE}$ è il numero di particelle emergenti entro un angolo solido infinitesimo $d\Omega$ ed entro un intervallo energetico infinitesimo dE .

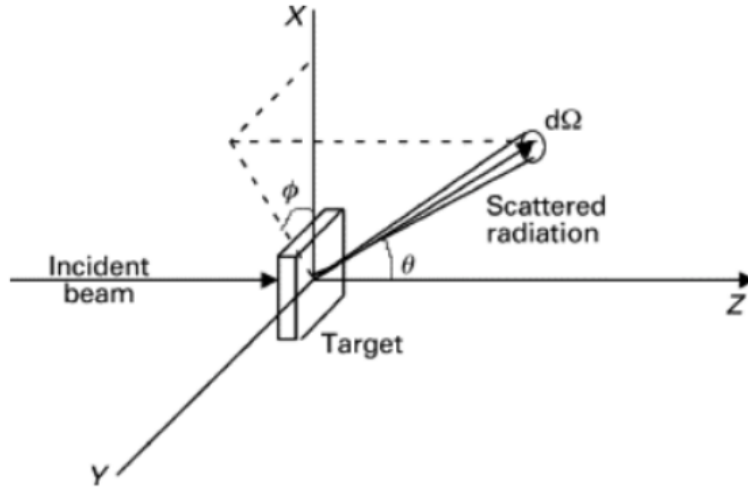


Figura 1.8: Rappresentazione schematica del processo di interazione tra fascio di radiazione incidente e bersaglio fisso [17].

1.6.2 Interazione tra fotoni e materia

Un fascio di fotoni monocromatico che attraversa la materia è caratterizzato da un'attenuazione esponenziale della sua intensità. Questo segue dal fatto che nei processi di diffusione o assorbimento, ogni fotone è rimosso dal fascio a causa dell'interazione. Si consideri infatti un fascio di intensità I_0 incidente in un bersaglio con densità volumetrica n_b , e σ_{tot} la sezione d'urto totale di ogni fotone per i processi di diffusione e assorbimento. Attraversando il bersaglio per uno spessore dx , si ha una rimozione del numero di fotoni per unità di tempo $-dI$ proporzionale all'intensità del fascio I' alla profondità x' come:

$$-dI = I' \mu \quad (1.16)$$

con il coefficiente di attenuazione lineare $\mu = \sigma_{tot} n_b$ che rappresenta la probabilità che un fotone venga rimosso in uno spessore dx . Integrando l'equazione precedente si ottiene l'andamento dell'intensità del fascio attraversando il bersaglio:

$$I(x) = I_0 e^{-\mu x} \quad (1.17)$$

Nella radioterapia, vengono utilizzati tipicamente dei fasci con energia dell'ordine del MeV [18]. A queste energie, i processi principali che contribuiscono alla sezione d'urto totale nell'interazione tra fotoni e materia sono tre:

- *Effetto fotoelettrico*, in cui l'interazione con la nuvola elettronica dell'atomo comporta l'assorbimento del fotone.

- *Effetto Compton*, in cui la diffusione del fotone segue dall'interazione con un elettrone che può considerarsi come quasi libero (cioè soggetto a un debole potenziale perturbativo).
- *Produzione di coppie*, ovvero la produzione di una coppia elettrone-positrone nel campo Coulombiano del nucleo atomico.

1.6.2.1 Effetto fotoelettrico

Quando il fotone possiede un'energia $h\nu$ maggiore dell'energia di legame B_e degli elettroni, può essere assorbito dall'atomo nell'interazione, a cui segue l'emissione di un elettrone con un'energia cinetica K_e pari a:

$$K_e = h\nu - B_e \quad (1.18)$$

Si parla in questo caso di effetto fotoelettrico. Affinché sia preservata la conservazione dell'energia e dell'impulso, l'interazione non coinvolge solo il singolo elettrone, ma si avrà un trasferimento di impulso a tutta la nuvola elettronica. La probabilità che si verifichi l'effetto fotoelettrico è maggiore per gli elettroni più interni, in particolare quelli appartenenti alla K-shell [19]. L'emissione dell'elettrone provoca una lacuna in quell'orbitale, lasciando l'atomo in uno stato eccitato. Questo tenderà a riarrangiarsi in uno stato più stabile, con la lacuna che verrà riempita da un elettrone di un orbitale più esterno, emettendo un fotone in banda X, con energia pari alla differenza delle due shell elettroniche. In alternativa, la differenza di energia tra la due shell consecutive, invece che essere emessa sotto forma di fotone, può essere assorbita da un elettrone di valenza: si avrà così l'emissione del cosiddetto *elettrone di Auger*. I due processi sono raffigurati in Figura 1.9.

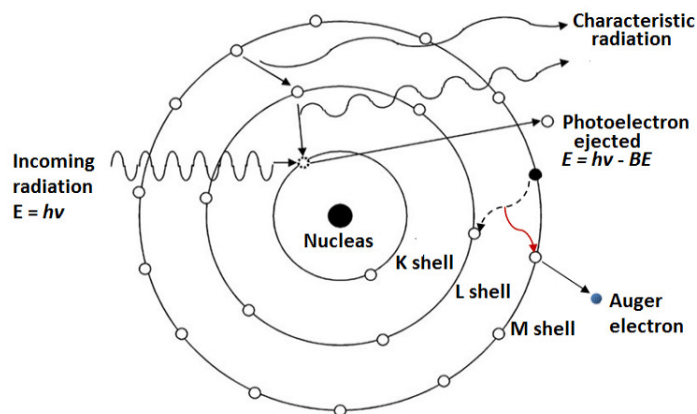


Figura 1.9: Modello semplificato dell'interazione fotone-elettrone atomico nell'effetto fotoelettrico [20].

La sezione d'urto dell'effetto fotoelettrico ha una dipendenza dal numero atomico Z e dell'energia del fotone incidente dato da:

$$\sigma_{foto} \propto \frac{Z^4}{(h\nu)^{3.5}} \quad (1.19)$$

che darà quindi un contributo importante alla sezione d'urto totale nell'interazione con atomi pesanti o nel caso di fotoni a basse energie.

1.6.2.2 Effetto Compton

L'effetto Compton si verifica nel caso particolare in cui l'energia del fotone è molto maggiore rispetto all'energia di legame dell'elettrone, che si può quindi approssimare come quasi libero. L'interazione può essere approssimata come una collisione elastica, con il fotone che viene diffuso ad un angolo θ , come mostrato in Figura 1.10.

La formula della sezione d'urto differenziale dell'effetto Compton è data dalla formula di Klein-Nishina [19]:

$$\frac{d\sigma_{Comp}}{d\Omega} = \frac{r_e^2}{2} \left(\frac{\nu'}{\nu}\right)^2 \left(\frac{\nu'}{\nu} + \frac{\nu}{\nu'} - \sin^2 \theta\right) \quad (1.20)$$

dove $r_e = \frac{\alpha\hbar c}{m_e c^2} = 2.8179 fm$ è il raggio elettronico, $h\nu$ e $h\nu'$ sono rispettivamente l'energia del fotone prima e dopo lo scattering, con $h\nu' = \frac{h\nu}{1 + \frac{h\nu}{m_e c^2}(1 - \cos\theta)}$. La sezione d'urto totale dell'effetto Compton ha un andamento inversamente proporzionale all'energia del fotone:

$$\sigma_{Comp} \propto \frac{Z}{h\nu} \quad (1.21)$$

e ha quindi un'attenuazione lineare all'aumentare dell'energia.

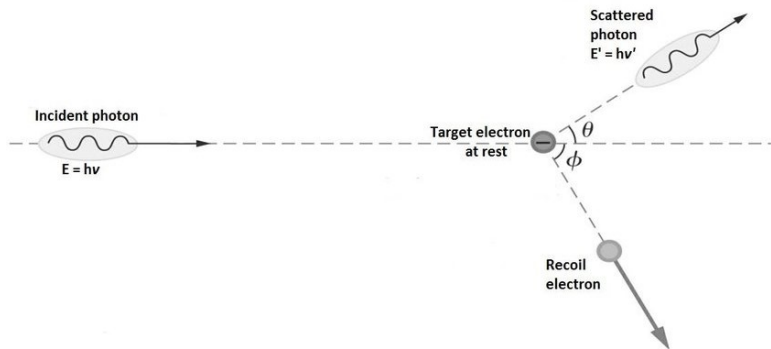


Figura 1.10: Modello dell'interazione fotone-elettrone nell'effetto Compton [20].

1.6.2.3 Produzione di coppie

Quando un fotone incidente possiede un'energia maggiore del doppio dell'energia a riposo di un elettrone ($h\nu > 2m_e c^2$) è possibile che si trasformi in una coppia elettrone-positrone. La conservazione dell'energia e dell'impulso totale non permette la produzione di coppia nel vuoto, ma è necessario che il fotone si trovi nel campo Coulombiano di un nucleo, a cui venga trasferito parte dell'impulso. Considerando infatti un fotone di energia $h\nu$ che nel vuoto si trasforma in una coppia elettrone-positrone, emessi con velocità v e rispettivamente ad angolo θ e ϕ rispetto la direzione incidente del fotone, per conservazione dell'energia si avrebbe:

$$E = h\nu = 2 \frac{m_e}{\sqrt{1 - \frac{v^2}{c^2}}} c^2 = 2mc^2 \quad (1.22)$$

Segue quindi che il modulo della quantità di moto del fotone sarebbe:

$$p = \frac{h\nu}{c} = 2mc > 2mv \geq mv\cos(\theta) + mv\cos(\phi) \quad (1.23)$$

e quindi maggiore della somma delle componenti della quantità di moto di elettrone e positrone lungo la direzione di incidenza del fotone. È necessaria quindi la presenza di un un corpo a cui venga trasferita la quantità di moto residua. In Figura 1.11 è rappresentato il modello dell'interazione.

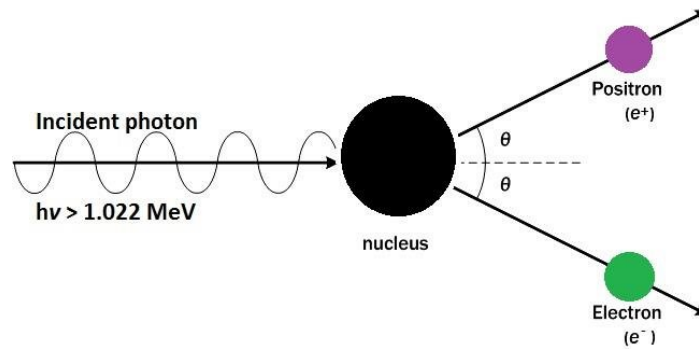


Figura 1.11: Modello della produzione di coppia nel campo Coulombiano di un nucleo [20].

La sezione d'urto della produzione di coppia è dato da:

$$\sigma_{coppia} \propto \frac{Z^2}{\ln(h\nu)} \quad (1.24)$$

con un andamento che sarà quindi circa costante ad alte energie. In Figura 1.12 è mostrato il grafico del coefficiente di attenuazione lineare μ per il silicio. Si può osservare

come per fotoni gamma a basse energie, con $E < 0.1$ MeV, domina l'effetto fotoelettrico. Aumentando l'energia, il suo contributo diventa invece trascurabile, e per $E = 1$ MeV la sezione d'urto è data quasi esclusivamente dall'effetto Compton. Infine, ad alte energie domina la produzione di coppia, e per $E = 10$ MeV si ha che il contributo è circa uguale tra effetto Compton e produzione di coppia.

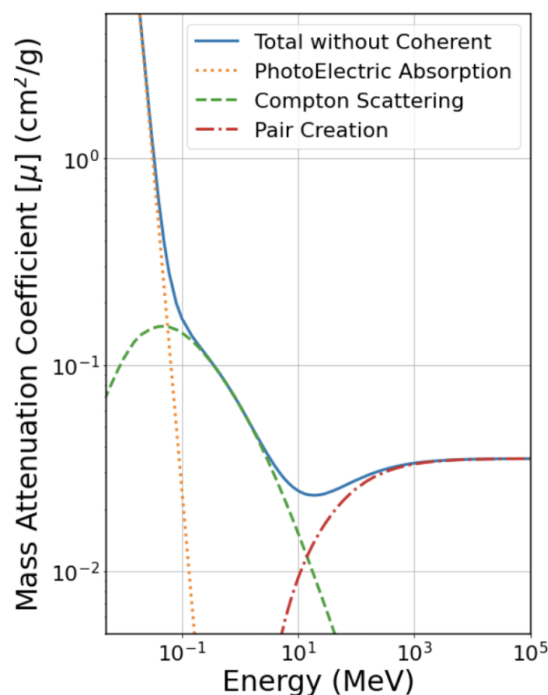


Figura 1.12: Coefficiente di attenuazione lineare per il silicio, in funzione dell'energia del fotone incidente [21].

1.6.3 Interazione elettromagnetica tra particelle cariche e materia

Le particelle cariche, muovendosi attraverso la materia, perdono energia in seguito ad interazioni elettromagnetiche che comportano l'eccitazione o ionizzazione degli atomi lungo la loro traiettoria. Questi processi sono chiamati *processi di collisione*, che avvengono con gli elettroni o i nuclei che le particelle incontrano, e possono portare ad una prima ionizzazione del target. Se gli elettroni emessi sono sufficientemente energetici, possono anch'essi ionizzare altri atomi, provocando una seconda ionizzazione[19].

1.6.3.1 Interazione con gli elettroni atomici

L'interazione con gli elettroni legati ad un atomo consiste in un processo di collisione anelastica: se l'energia del proiettile è sufficientemente alta, una parte della sua energia persa consente di liberare l'elettrone, che viene comunemente chiamato raggio δ , e ionizzare l'atomo. D'altra parte, se nella collisione l'energia in gioco è minore, si ha l'eccitazione dell'atomo, con conseguente diseccitazione ed emissione di fotoni. Questa interazione è la causa principale della perdita di energia del fascio, essendo assolutamente dominante rispetto alla collisione con il singolo nucleo. La probabilità d'interazione è infatti descritta dalla sua sezione d'urto, che possiamo stimare classicamente con un andamento $\sigma \sim \pi R^2$, con R raggio del target. Si ottiene quindi un rapporto $\frac{\sigma_{ATOM}}{\sigma_{NUCL}}$ tra la sezione d'urto elettromagnetica con la nube elettronica dell'atomo e quella elettromagnetica con il nucleo fino ad un fattore di 10^{10} . Il numero di collisioni è così elevato che non ha senso parlare di sezione d'urto, bensì si considera l'energia totale persa per tutti questi processi. In particolare, si considera lo *stopping power* $\frac{dE}{dx}$, ovvero l'energia persa dalla particella per unità di lunghezza del percorso. Per particelle pesanti, ovvero con una massa a riposo maggiore dell'elettrone, vale la seguente formula chiamata *Bethe-Bloch*:

$$-\frac{dE}{dx} = \frac{\rho Z}{A} \frac{4\pi N_A m_e c^2}{M_U} \left(\frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 m_e c^2} \right)^2 \frac{z^2}{\beta^2} \left[\ln \left(\frac{2m_e c^2 \beta^2}{I(1-\beta^2)} \right) - \beta^2 - \frac{\delta}{2} - \frac{C}{Z} \right] \quad (1.25)$$

Nel primo termine moltiplicativo ρ è la densità del materiale, Z il suo numero atomico e A il numero di massa: insieme al potenziale di ionizzazione I nel logaritmo, sono tutti termini che dipendono dalle proprietà del target. Ci sono poi diverse costanti: N_A il numero di Avogadro, m_e la massa dell'elettrone e M_U la massa molare, ϵ_0 la costante dielettrica nel vuoto ed e la carica elettrica. L'energia persa dipende poi anche dalle caratteristiche del fascio incidente: z è il numero atomico del fascio e β la sua velocità. Infine, ci sono i due termini correttivi finali. δ è la correzione di densità, importante ad alte energie, quando la ionizzazione degli atomi scherma il campo degli elettroni lontani, e la collisione con questi elettroni contribuisce meno alla perdita di energia della particella; C è invece la shell correction, dominante alle basse energie, quando la velocità del fascio è bassa e tale che quella degli elettroni non può più essere trascurata.

In Figura 1.13 sono mostrate alcune curve di Bethe-Bloch. È possibile osservare un andamento $\frac{1}{\beta^2}$ prima del minimo di ionizzazione, che si ha per $\beta \sim 0.96$. Inoltre, a parte la molecola d'idrogeno, per particelle alla stessa velocità l'energia persa è molto simile, con una diminuzione per materiali a Z maggiore. Dopo il minimo, si ha un andamento $\ln(\beta^2 \gamma^2)$, smorzato dalla correzione di densità δ , fino a raggiungere un valore circa costante che è chiamato plateau di Fermi. È dunque molto importante osservare che il fascio, entrando nel mezzo materiale con energia cinetica elevata dell'ordine di 10^2 MeV per nucleone (MeV/u), perde inizialmente energia con un rateo circa costante; succes-

sivamente, una volta raggiunte basse velocità, si ha un forte picco dell'energia depositata.

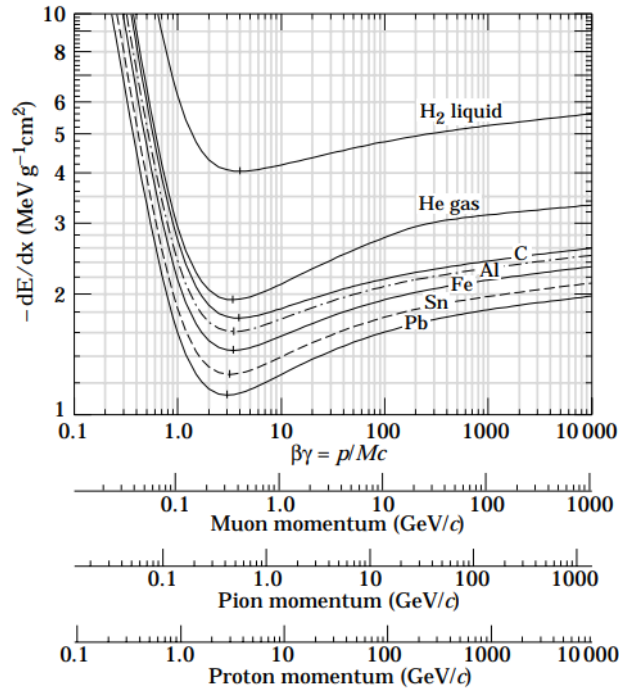


Figura 1.13: Stopping power in funzione di $\beta\gamma$ per muoni, pioni e protoni in diversi materiali. dx è riportato come massa per unità di area [22].

Possiamo a questo definire il *Range* delle particelle del fascio, ovvero la lunghezza media percorsa nel mezzo materiale. Infatti, la Bethe-Bloch permette di calcolare un valore medio, mentre le perdite di energia seguono in realtà una distribuzione statistica, e si avranno per questo motivo delle fluttuazioni nel percorso della singola particella (che sono chiamate *straggling*). In particolare, si trova che per lunghe traiettorie la distribuzione della perdita di energia è gaussiana, mentre per brevi traiettorie segue la distribuzione di Landau. Possiamo quindi ottenere il Range integrando la Bethe-Bloch:

$$R = \int_0^R dx = \int_0^{E_{kin}} \frac{dE}{\frac{dE}{dx}} \quad (1.26)$$

anche se il conto necessita di diverse approssimazioni per stimarne il valore. Ad esempio, per un fascio di protoni in aria in condizioni standard, con energia da qualche MeV fino a circa 200 MeV, la stima del Range totale è dato dalla formula di Wilson e Brobeck [19]:

$$R = 10^2 \left(\frac{E_{kin}}{9.3} \right)^{1.8} \quad (1.27)$$

dove R è in cm e E_{kin} in MeV. In generale, si trova comunque che il Range dipende dall'energia cinetica iniziale del fascio.

1.6.3.2 Scattering multiplo Coulombiano

Una particella carica può interagire elettromagneticamente, oltre che con gli elettroni di un atomo, anche con il suo nucleo. Questa interazione consiste in una collisione elastica, quindi l'energia totale della coppia bersaglio-proiettile si conserva, e si avrà una piccola variazione nell'energia cinetica della particella incidente. La sezione d'urto differenziale del processo di scattering Coulombiano è data dalla *formula di Rutherford*:

$$\frac{d\sigma}{d\Omega} = \left(\frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{Z_1 Z_2 e^2}{4E_0} \right)^2 \frac{1}{\sin^4\left(\frac{\theta}{2}\right)} \quad (1.28)$$

dove E_0 è l'energia della particella prima dell'urto, Z_1 e Z_2 i numeri atomici rispettivamente del proiettile e del bersaglio, e θ è l'angolo di deflessione della particella dopo l'urto. Dalla formula segue che per particelle ad alta energia sarà bassa la probabilità di essere deflesso, in particolare per angoli grandi (a causa dei termini E_0^2 e $\sin^4\left(\frac{\theta}{2}\right)$ al denominatore). Tuttavia, considerando una particella che attraversa la materia, l'elevato numero di interazioni lungo il percorso può produrre una netta deflessione dall'asse del fascio incidente. Questo produce globalmente una certa distribuzione laterale del fascio, che deve essere considerata nel piano di trattamento.

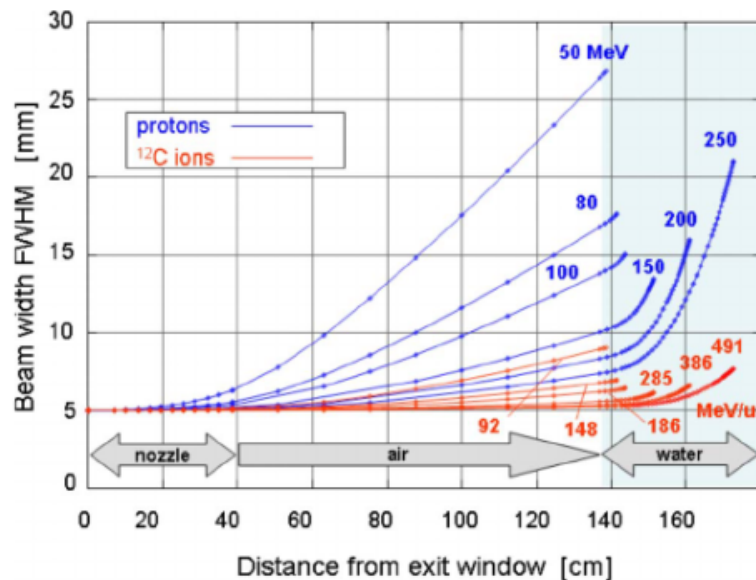


Figura 1.14: Calcolo dello spread laterale per nuclei di ^{12}C a 285 MeV/u e protoni a 150 MeV [23].

In Figura 1.14 è riportato il calcolo dello spread laterale di un fascio di nuclei di ^{12}C e di protoni che possiedono lo stesso Range in acqua, ovvero con un'energia di 285 MeV/u per il carbonio e 150 MeV per i protoni. Possiamo osservare che i nuclei di ^{12}C presentano inizialmente un piccolo angolo di deflessione, che successivamente cresce a basse energie, mentre i protoni presentano uno spread laterale circa tre volte maggiore. Questo rappresenta un vantaggio nell'utilizzo dei nuclei di carbonio, in particolare per trattamenti per tumori localizzati vicino ad organi a rischio. Tuttavia, come spiegato nel paragrafo 1.6.4, a differenza dei protoni gli adroni più pesanti depositano una certa quantità di dose dopo il caratteristico picco, il che complica ulteriormente le terapie.

1.6.3.3 Bremsstrahlung ed effetto Cherenkov

Altri due fenomeni elettromagnetici in gioco nell'interazione delle particelle cariche con la materia sono la Bremsstrahlung e l'effetto Cherenkov. Tuttavia, entrambi gli effetti possono essere trascurati per i fasci adronici utilizzati nell'adroterapia.

Il fenomeno di Bremsstrahlung consiste nello scattering di una particella carica in un materiale a causa del campo elettromagnetico dei suoi nuclei atomici, con conseguente emissione di radiazione. Per particelle pesanti, ovvero con una massa maggiore di quella dell'elettrone, l'energia persa per questa interazione ha un andamento:

$$-\left(\frac{dE}{dx}\right)_{Brems} \sim \frac{4N_a Z^2 \alpha^3 (\hbar c)^2}{m^2 c^4} E \ln\left(\frac{183}{Z^{1/3}}\right) \sim \frac{EZ^2}{m^2} \quad (1.29)$$

dove N_a è il numero di atomi per unità di volume, α la costante di struttura fine, Z è riferito al target, mentre m alle particelle del fascio. Vediamo quindi che per particelle pesanti, l'andamento $\frac{1}{m^2}$ rende il contributo trascurabile. Il termine E al numeratore fa sì che ci sia un contributo ad alte energie (superiori al TeV), ma le energie cinetiche in gioco nell'adroterapia raggiungono un'ordine di 100 MeV/u.

Quando invece una particella carica attraversa un mezzo materiale, ne polarizza gli atomi lungo la sua traiettoria; una volta ritornati all'equilibrio, questi emettono radiazione elettromagnetica. Se la particella si muove con una velocità superiore a quella della luce nel mezzo ($v = \frac{c}{n}$, n indice di rifrazione) i fronti d'onda sferici si sommano in maniera costruttiva [24]. Per l'acqua a temperatura ambiente, con $n = 1.33$, si ha per la luce $\beta = 0.75$. Considerando invece ad esempio un fascio di protoni con energia cinetica iniziale di 400 MeV, questi avranno una velocità circa di $\beta = 0.71$, inferiore alla luce e quindi con effetto trascurabile.

1.6.3.4 Picco di Bragg

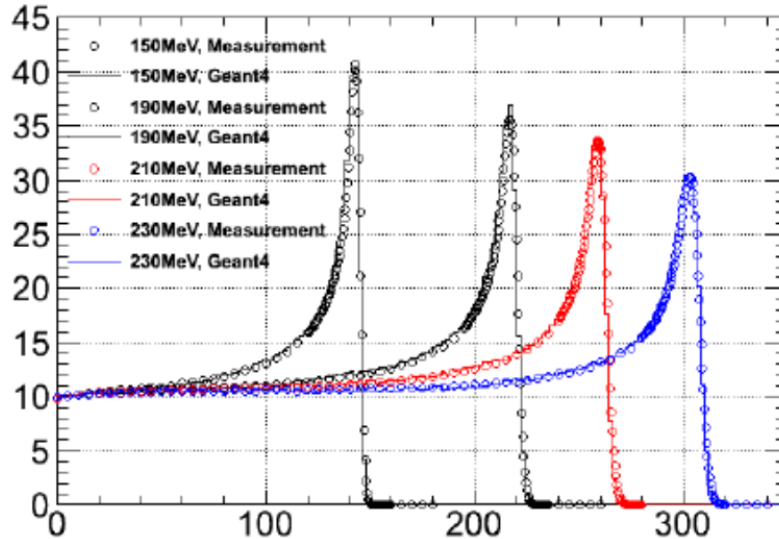


Figura 1.15: Energia depositata da un fascio di protoni in funzione del cammino (in millimetri) in acqua. In particolare, viene riportato il confronto tra misure sperimentali e simulazione Monte Carlo per un fascio con quattro energie iniziali differenti [25].

Da quanto si è detto per la Bethe-Bloch, il fascio di particelle presenta un forte picco di emissione di energia con una dipendenza $\frac{1}{\beta^2}$, mentre il Range ha un andamento $(E_{kin})^\alpha$ per un certo esponente α . Si trova quindi che l'energia rilasciata è inizialmente costante nel canale d'ingresso, per poi avere una rapida crescita formando un picco di emissione, noto come *picco di Bragg*, localizzato in prossimità del Range. Questo significa che la particella perde progressivamente sempre più energia mentre rallenta, fino a un massimo prima di fermarsi.

La posizione del picco dipende dall'energia cinetica iniziale del fascio, mentre l'intensità del picco da tipo di particella del fascio: l'andamento $\frac{z^2}{\beta^2}$ nella Bethe-Bloch indica infatti che per particelle con z più grande sarà maggiore l'energia depositata. In Figura 1.15 è mostrato l'andamento sperimentale dell'energia depositata per un fascio di protoni con quattro diverse energie iniziali. Come atteso, aumentando l'energia, e quindi la velocità del fascio, diminuisce l'intensità del picco di emissione, e questo si sposta progressivamente a distanze maggiori.

In Figura 1.16 è riportato il confronto delle curve dose-profondità per fotoni, protoni e ioni carbonio in acqua, normalizzate a 1 nel canale d'ingresso. Rispetto a quanto detto per gli adroni, la curva per i fotoni è totalmente diversa, con un grande deposito della dose nel canale d'ingresso, e poi una diminuzione graduale e molto lenta. La rapida

ascesa all'inizio è dovuta alle interazioni dei fotoni con la materia descritte nel paragrafo 1.6.2, e successivamente la diminuzione è dovuta dall'attenuazione esponenziale del fascio primario. Dunque, mentre il picco degli adroni rilascia gran parte dell'energia in un punto la cui posizione dipende dall'energia iniziale del fascio, i raggi X agiscono in maniera molto meno localizzata.

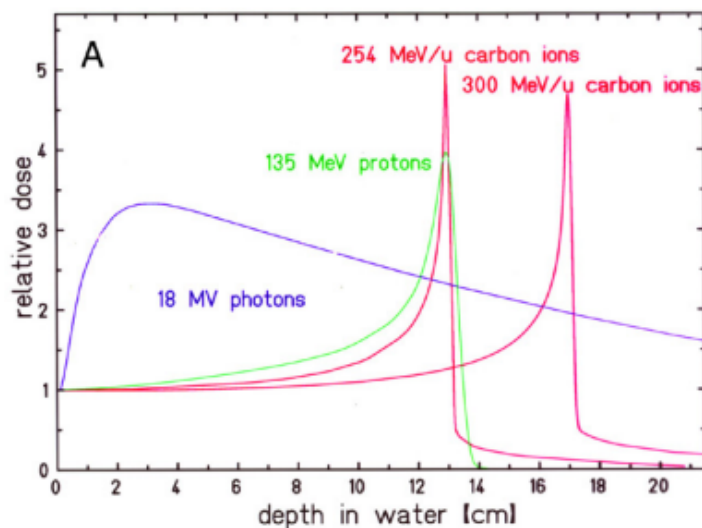


Figura 1.16: Dose depositata in funzione del cammino per fotoni, protoni e ioni carbonio in acqua [26].

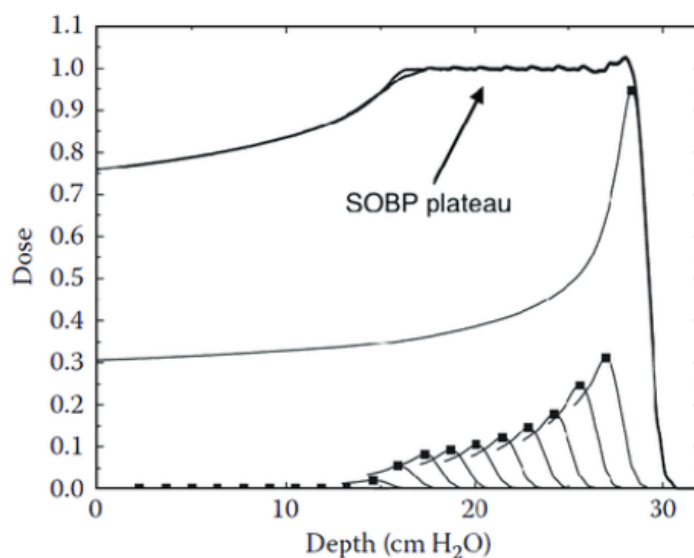


Figura 1.17: SOBP normalizzato a 1 per protoni in acqua. Sono mostrate anche le singole curve di Bragg utilizzate per realizzare lo SOBP [27].

Tipicamente i tumori solidi hanno un diametro di qualche centimetro, ed è necessario distribuire la dose su tutto il loro volume utilizzando più di un singolo fascio. Nel caso della radioterapia, si utilizzano più fasci a diverse energie ed erogati a diversi angoli di emissione, in modo da coprire tutto il volume tumorale. In adroterapia si realizza invece il cosiddetto *Spread Out Bragg Peak (SOBP)*: invece che utilizzare un unico fascio che deposita la dose in una regione limitata, si utilizzano più fasci di particelle con energia diversa, in modo che i picchi di Bragg di ognuno si sovrappongano longitudinalmente creando una distribuzione uniforme e più larga della dose. In Figura 1.17 è riportato lo SOBP per un fascio di protoni in acqua.

1.6.4 Frammentazione nucleare

Oltre alle precedenti interazioni elettromagnetiche, per gli adroni sono possibili anche le interazioni nucleari grazie ai residui della forza forte, generata dai loro nuclei. La forza forte ha un range di azione molto ridotto, dell'ordine delle dimensioni dei nucleoni (ordine del fm). Le interazioni nucleari saranno allora non trascurabili solamente nel caso in cui l'energia del fascio incidente superi la barriera Coulombiana generata dai nuclei del target.

In particolare nel caso dell'adroterapia, dove si utilizzano fasci di energia superiore ai 100 MeV/u, questa è maggiore della barriera e la *frammentazione nucleare* è la reazione nucleare più frequente. Questa reazione può essere data da una collisione centrale tra due particelle, oppure periferica. Nel primo caso, l'energia in gioco è tale da distruggere i due nuclei iniziali, e si produce una grande quantità di frammenti. Nel secondo caso (il più frequente) partecipano solo alcuni nucleoni alla reazione, che può essere modellizzata in due fasi dette di *abrasione* e *ablazione*, schematizzate in Figura 1.18. Nella fase di abrasione si formano due frammenti principali, rispettivamente uno dal proiettile con un'energia prossima a quella del fascio incidente, e uno dal bersaglio che approssimiamo come a riposo; inoltre, si forma una regione di sovrapposizione, estremamente calda e densa. In seguito, nella fase di ablazione, si ha la termalizzazione e diseccitazione della regione, con l'emissione di radiazione elettromagnetica e frammenti secondari più leggeri.

Queste reazioni hanno un impatto sul rilascio di energia del fascio lungo il percorso, e si dovranno tenere in considerazione nel piano di trattamento del tumore. La frammentazione del proiettile produce infatti dei nuclei più leggeri con una velocità prossima a quella dei primari, e avranno quindi un Range maggiore rispetto al fascio principale. Come è possibile osservare in Figura 1.16, nella curva dose-profondità per il carbonio, si osserva una certa quantità di dose depositata dopo il picco di Bragg, dovuta proprio ai frammenti del proiettile. Questo deposito di dose oltre il picco non si verifica nel caso di un fascio di protoni: per le energie in gioco in protonterapia non è infatti possibile la frammentazione del protone in adroni più leggeri (i pioni), ma sono necessarie energie dell'ordine del GeV.

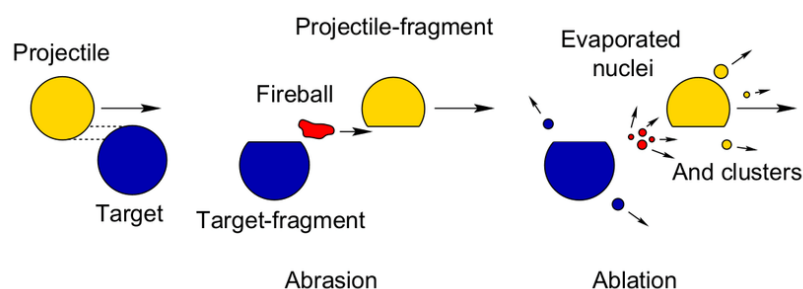


Figura 1.18: Reazione di frammentazione nucleare secondo il modello di abrasione e ablazione [28].

La frammentazione del bersaglio, essendo questo a riposo, produce invece delle particelle con una bassa velocità e un Range breve, che rilasciano quindi tutta la loro energia vicino al punto d'interazione e provocano un aumento nella dose depositata prima del picco.

1.7 Adroterapia e radioterapia a confronto

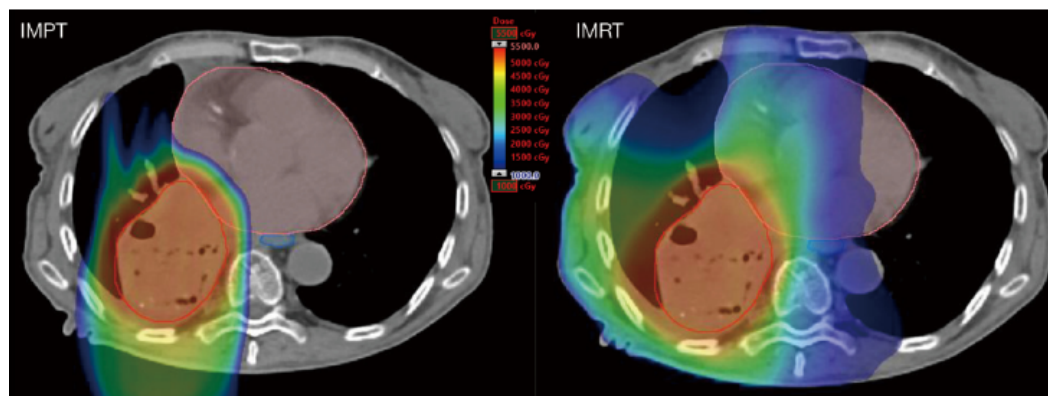


Figura 1.19: Piano di trattamento per la protonterapia (sinistra) e per la radioterapia (destra) su un tumore nella regione polmonare. In rosso è evidenziato il volume tumorale, in blu l'esofago e in rosa il cuore [29].

Per quanto detto fino ad ora, la curva dose-profondità per gli adroni, caratterizzata dal picco di Bragg, mostra come questi siano migliori rispetto ai fotoni nel riuscire a depositare la maggior parte della dose nella regione tumorale e danneggiare in maniera limitata i tessuti vicini. In Figura 1.19 è riportato il confronto tra il piano di trattamento di protonterapia e radioterapia per un tumore nella zona polmonare. Possiamo osservare come

nel primo caso l'azione delle particelle sia molto più localizzato nella zona d'interesse, e colpisca in maniera minore i due organi sani (cuore ed esofago). Un altro importante fattore da considerare è che il trattamento radioterapico necessita di diversi angoli di emissione dei fasci, mentre per i protoni è sufficiente un angolo fisso.

Dalla Figura 1.16 si può osservare che adroni più pesanti come i nuclei di carbonio presentino un picco più pronunciato rispetto ai protoni, cioè un deposito della dose ancora più efficace. Tuttavia, per accelerare i nuclei più pesanti fino alle energie desiderate sono necessari i sincrotroni, macchine più costose e quindi meno diffuse rispetto ai ciclotroni, sufficienti per i fasci di protoni. Inoltre, la presenza della coda dopo il picco (assente nei protoni) può essere dannoso nel caso di organi sensibili oltre alla zona tumorale. Per questi motivi, la protonterapia è ancora la più diffusa in questo campo, mentre i centri più avanzati utilizzando anche i nuclei di carbonio.

Utilizzando dei nuclei ancora più pesanti, il beneficio di un maggior RBE viene contrastato dal fatto che la frammentazione nucleare ha un contributo ancora più significativo, e il fascio deposita una dose molto elevata nel canale d'ingresso. In Figura 1.20 è riportata la misura dell'energia depositata da nuclei del ferro nel polietilene ad alta densità (HDPE), e possiamo osservare come la dose depositata nel canale d'ingresso è pari a quella nella regione del picco.

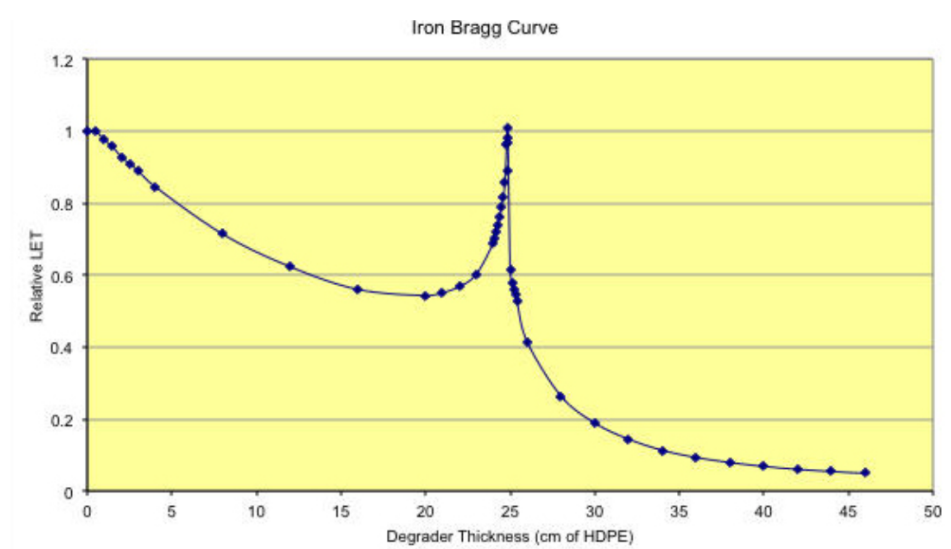


Figura 1.20: Curva di Bragg per nuclei del ferro a 962.8 MeV/u nel polietilene ad alta densità (HDPE). Il LET è normalizzato al canale d'ingresso [30].

La necessità dal punto di vista radiobiologico è quindi quello di avere un piano di trattamento sempre più preciso, e questo è possibile avendo una conoscenza sempre più profonda dei processi e delle reazioni in gioco durante il passaggio del fascio nel

mezzo irradiato. Questo comporta quindi alla necessità di misurare le sezioni d'urto di ogni frammento prodotto nei processi di frammentazione nucleare e le rispettive energie, così da poter calcolare come si comporta un fascio durante il percorso e ottimizzare il trattamento. Tuttavia, il corto Range dei frammenti del bersaglio rende molto difficile realizzare queste misure, ed è questo il motivo per cui ad oggi si registra una mancanza di dati a riguardo. In questo contesto si muove l'esperimento FOOT (FragmentatiOn of Target), che ha l'obiettivo di effettuare queste misure sulla frammentazione del bersaglio.

Capitolo 2

Esperimento FOOT

L'esperimento FOOT (*FragmentatiOn Of Target*) nasce con l'obiettivo di colmare la mancanza di dati sperimentali riguardo alla frammentazione nucleare del bersaglio, studiando questi processi e misurandone le sezioni d'urto per nuclei leggeri ($Z \leq 8$) con energia compresa tra 200 e 800 MeV/u . L'esperimento ne studia gli effetti non solo per l'adroterapia (come ampiamente descritto nel Capitolo 1), ma anche per la radioprotezione spaziale. Una conoscenza profonda dei processi di frammentazione nucleare è infatti necessaria per ottimizzare la schermatura delle astronavi contro la radiazione spaziale per missioni umane di lunga durata, come ad esempio quella in programma per Marte.

In particolare, l'esperimento si pone l'obiettivo di misurare le sezioni d'urto differenziali dei processi di frammentazione nucleare del target con una precisione entro il 10%, e le sezioni d'urto doppio differenziali per la frammentazione del proiettile con una precisione entro il 5%.

2.1 Cinematica inversa

Il motivo dietro alla lacuna nelle misure della sezione d'urto per i frammenti del bersaglio risiede nel fatto che questi vengono prodotti con energia cinetica molto bassa, e di conseguenza con un Range molto breve, dell'ordine di 10 – 100 μm . Utilizzando quindi un bersaglio spesso anche solo qualche mm, ci sarebbe una probabilità molto piccola di misurare dei frammenti poiché si arresterebbero prima di uscire dal target. D'altra parte, utilizzando invece un bersaglio ancora più sottile, la probabilità di osservare questi processi sarebbe molto bassa e questo implicherebbe delle sessioni di acquisizione dati molto lunghe. Inoltre, il frammento perderebbe parte dell'energia cinetica nel target, e non sarebbe possibile misurarne l'energia cinetica di produzione.

Per questo motivo, nell'esperimento FOOT le misure di frammentazione del bersaglio vengono realizzate utilizzando la *cinematica inversa*, che consiste nell'invertire il ruolo

del proiettile e del bersaglio. Per simulare quello che avviene durante un trattamento adroterapico sul corpo umano, si studia ad esempio un fascio di protoni che collide su un bersaglio fisso, principalmente ^{12}C e ^{16}O , che sono i nuclei maggiormente presenti nel corpo umano. Al contrario, possiamo utilizzare un fascio di questi nuclei leggeri che incidono su un bersaglio che contiene idrogeno. Successivamente, applicando una trasformazione di Lorentz si può invertire il sistema di riferimento, riconducendoci al caso iniziale. In questo modo, si sfrutta il fatto che la frammentazione del proiettile produce delle particelle molto più energetiche, che escono dal bersaglio e possiamo quindi rivelare. Affinché la trasformazione sia corretta, è necessario che la velocità β del nucleo sia la stessa di quella che aveva il fascio di protoni.

Consideriamo quindi un nucleo che si muove a velocità β lungo l'asse z verso un protone. Possiamo allora definire due sistemi di riferimento: il sistema S del laboratorio, in cui il nucleo è in moto e il protone è a riposo, e il sistema S' dove al contrario il nucleo è a riposo e il protone si muove lungo la direzione negativa di z . Il quadrimpulso del nucleo nel sistema S e quello del protone nel sistema S' si possono scrivere rispettivamente come [31]:

$$\mathbf{P} = \left(\frac{E}{c}, \vec{p} \right) \quad (2.1)$$

$$\mathbf{P}' = \left(\frac{E'}{c}, \vec{p}' \right) \quad (2.2)$$

dove E, E' sono le energie relativistiche delle due particelle e \vec{p}, \vec{p}' le loro quantità di moto. Dall'invarianza relativistica del quadrimpulso segue che le loro componenti sono in relazione:

$$\frac{E'}{c} = \gamma \left(\frac{E}{c} - \beta p_z \right) \quad (2.3)$$

$$p'_x = p_x \quad (2.4)$$

$$p'_y = p_y \quad (2.5)$$

$$p'_z = \gamma \left(-\beta \frac{E}{c} + p_z \right) \quad (2.6)$$

che può essere scritta in forma matriciale come:

$$\mathbf{P}' = \mathbf{A}(\beta)\mathbf{P} \quad (2.7)$$

dove $\mathbf{A}(\beta)$ è la matrice che descrive la trasformazione di Lorentz da S a S' :

$$\Lambda(\beta) = \begin{pmatrix} \gamma & 0 & 0 & -\beta\gamma \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ -\beta\gamma & 0 & 0 & \gamma \end{pmatrix} \quad (2.8)$$

Invertendo la trasformazione, possiamo ottenere il quadrimpulso dello ione in S :

$$\mathbf{P} = \mathbf{A}^{-1}(\beta)\mathbf{P}' \quad (2.9)$$

dove $\mathbf{A}^{-1}(\beta)$ è la matrice inversa di $\mathbf{A}(\beta)$:

$$\Lambda^{-1}(\beta) = \begin{pmatrix} \gamma & 0 & 0 & \beta\gamma \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ \beta\gamma & 0 & 0 & \gamma \end{pmatrix} \quad (2.10)$$

Segue quindi che le due trasformazioni sono legate da un cambio di segno della velocità β [31]:

$$\mathbf{A}^{-1}(\beta) = \mathbf{A}(-\beta) \quad (2.11)$$

Per migliorare l'attuale descrizione dei processi di frammentazione nucleare del proiettile e del bersaglio dal punto di vista radiobiologico, l'utilizzo della cinematica inversa richiede la conoscenza dell'angolo di emissione dei frammenti con un'incertezza dell'ordine del *mrad* [32]. Questo pone un limite nella densità del bersaglio, che deve essere non oltre $2 - 4 \text{ g/cm}^2$, e la frazione dei processi di frammentazione rispetto agli eventi totali sarà dell'ordine di 10^{-2} [32]. Inoltre, è fondamentale misurare con precisione la direzione del fascio prima di entrare nel bersaglio, in modo da scomporre β nelle sue coordinate. Per questo motivo, FOOT utilizza una camera a deriva, come descritto nel paragrafo 2.2.1.1.

Nell'esperimento FOOT non si utilizza un bersaglio composto interamente da atomi di idrogeno, perché questo si presenterebbe allo stato gassoso, e la probabilità di interazione con le particelle del fascio sarebbe troppo bassa. Per questo motivo si utilizzano due bersagli, uno composto interamente da carbonio (grafite) e uno di polietilene (C_2H_4), per poi estrarre le singole sezioni d'urto per differenza. La sezione d'urto differenziale dell'idrogeno $\frac{d\sigma(\text{H})}{dE_k}$ si può infatti ricavare da quelle di polietilene e carbonio come:

$$\frac{d\sigma(\text{H})}{dE_k} = \frac{1}{4} \left[\frac{d\sigma}{dE_k}(\text{C}_2\text{H}_4) - 2 \frac{d\sigma}{dE_k}(\text{C}) \right] \quad (2.12)$$

2.2 Apparato sperimentale

Oltre ai limiti sulla densità del bersaglio imposti dall'utilizzo della cinematica inversa, un altro criterio considerato nella progettazione e costruzione dell'apparato sperimentale è la sua trasportabilità. Infatti, l'esperimento ha luogo in diversi centri di ricerca, in particolare il già citato CNAO di Pavia, l'HIT di Heidelberg e il GSi di Darmstadt (entrambi in Germania), il che richiede di poter trasferire tutto l'apparato nel modo più

facile possibile. Inoltre, le dimensioni limitate delle sale sperimentali disponibili richiede anche compattezza dell'apparato.

In Figura 2.1 è riportata la simulazione Monte Carlo di un fascio di ^{16}O con energia cinetica di 200 MeV/u incidente su un bersaglio di C_2H_4 , che è stata presa in considerazione per realizzare il design del detector. In particolare, in Figura 2.1a si può osservare la distribuzione angolare dei frammenti a seconda della loro massa, mentre in Figura 2.1b la loro energia cinetica. Dalla simulazione ci aspettiamo che la maggior parte dei frammenti più pesanti vengano emessi in avanti entro un angolo di $\sim 10^\circ$ e con un'energia cinetica piccata attorno all'energia iniziale del fascio incidente. I frammenti leggeri presentano invece una distribuzione angolare ed energetica più ampia.

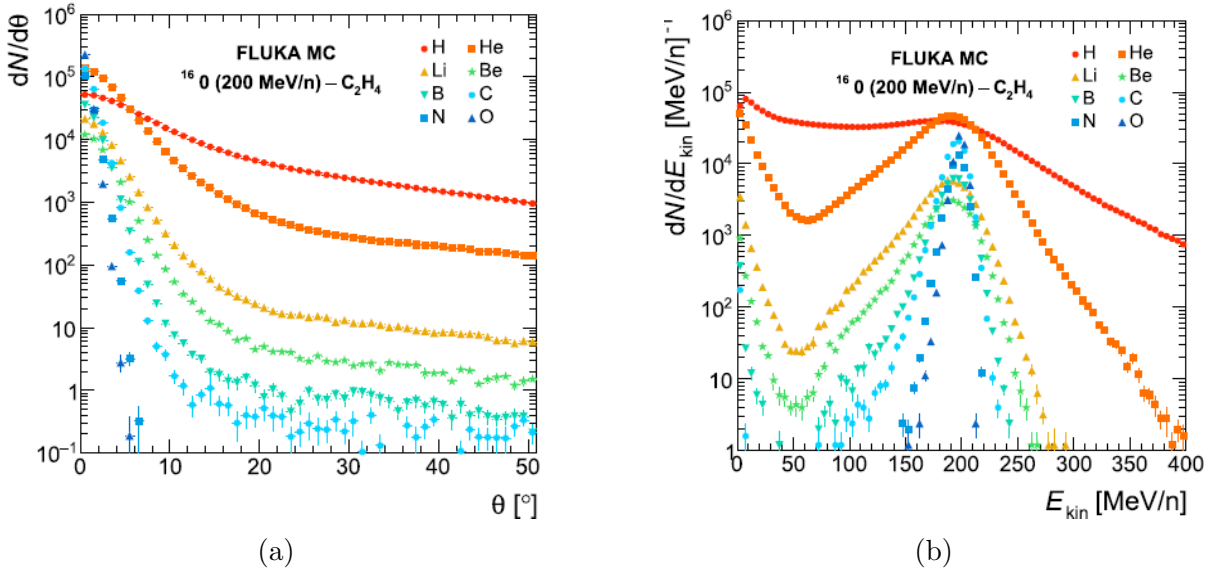


Figura 2.1: Simulazione MC della distribuzione angolare (a) e dell'energia cinetica (b) dei frammenti prodotti da un fascio di ^{16}O con energia cinetica di 200 MeV/u incidente su un bersaglio di C_2H_4 [33].

Per i motivi presentati fino ad ora, nell'esperimento FOOT si utilizzano due configurazioni alternative:

- *Setup elettronico*, costituito da uno spettrometro magnetico e da detector per il tracciamento e l'identificazione dei frammenti più pesanti ($3 < Z \leq 8$). Questa configurazione presenta un'accettanza angolare di $\sim 10^\circ$ rispetto all'asse del fascio primario.
- *Spettrometro a emulsione*, per l'identificazione di frammenti più leggeri ($Z \leq 3$). Questo apparato consente la rivelazione dei frammenti fino ad un angolo di $\sim 70^\circ$.

Physics	Application field	Beam	Target	Upper Energy (MeV/nucleon)	Kinematic approach	Interaction process
Target fragmentation	PT	^{12}C	C, C ₂ H ₄	200	inverse	p+C
Target fragmentation	PT	^{16}O	C, C ₂ H ₄	200	inverse	p+C
Beam fragmentation	PT	^4He	C, C ₂ H ₄ , PMMA	250	direct	α +C, α +H, α +O
Beam fragmentation	PT	^{12}C	C, C ₂ H ₄ , PMMA	400	direct	C+C, C+H, C+O
Beam fragmentation	PT	^{16}O	C, C ₂ H ₄ , PMMA	500	direct	O+C, O+H, O+O
Beam fragmentation	Space	^4He	C, C ₂ H ₄ , PMMA	800	direct	α +C, α +H, α +O
Beam fragmentation	Space	^{12}C	C, C ₂ H ₄ , PMMA	800	direct	C+C, C+H, C+O
Beam fragmentation	Space	^{16}O	C, C ₂ H ₄ , PMMA	800	direct	O+C, O+H, O+O

Figura 2.2: Programma dell'esperimento FOOT. Le colonne mostrano rispettivamente: il processo fisico studiato, il campo d'applicazione, la composizione del fascio incidente, il bersaglio, l'energia cinetica del fascio, l'approccio cinematico, il processo di frammentazione nucleare in gioco. "PT" è riferito alle misure per l'adroterapia (Particle Therapy), mentre "Space" è riferito alle misure per la radioprotezione spaziale. Ad oggi, non tutte le misure sono state effettuate, ma mancano ancora quelle a 500 e 800 MeV/u [33].

In Figura 2.2 è riportato invece il programma dell'esperimento FOOT. Gli ioni utilizzati come fascio sono ^{12}C , ^{16}O e ^4He con un'energia nel range 200 – 800 MeV/u. Come già detto, come target si utilizzano C e C₂H₄ per la cinematica inversa, ma si utilizzano anche per lo studio della frammentazione del proiettile insieme al polimetilmetacrilato (PMMA, C₅O₂H₈).

In particolare, il focus di questa tesi è l'analisi di dati acquisiti con il setup elettronico, per il quale ci sarà quindi una descrizione più accurata rispetto all'apparato per frammenti leggeri.

2.2.1 Setup elettronico

In Figura 2.3 è mostrato il setup elettronico dedicato al tracciamento e identificazione dei frammenti pesanti. L'apparato è diviso in 3 regioni:

- *Regione pre-target*, che presenta i detector prima del bersaglio per monitorare il fascio incidente e inizializzare il tempo di riferimento per tutti gli altri rivelatori.
- *Spettrometro magnetico* dopo il target, che presenta i rivelatori per il tracciamento dei frammenti generati, e la determinazione del suo impulso.
- *Regione terminale*, per la misura dell'energia cinetica e il rilascio di energia.

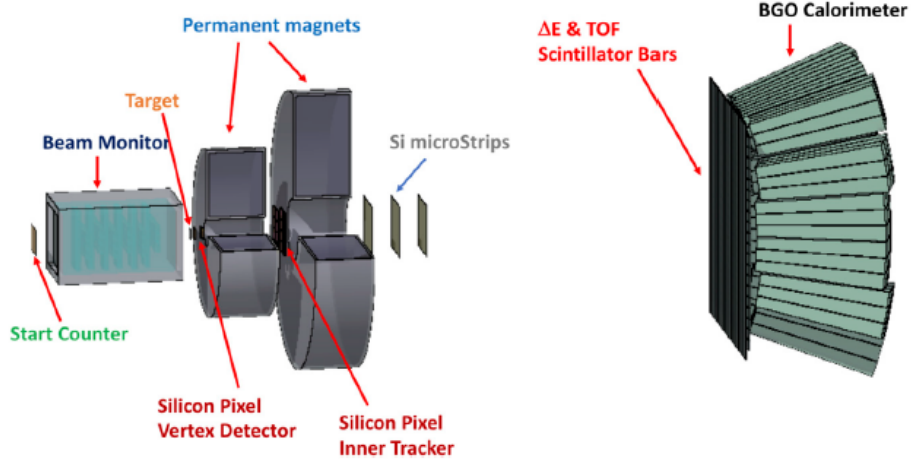


Figura 2.3: Setup elettronico dell'esperimento [31]

I rivelatori lungo tutto l'apparato sono necessari per misurare le grandezze dinamiche e cinematiche relative a ogni frammento, in particolare l'energia cinetica (E_k), l'impulso (p), il tempo di volo (*TimeOfFlight*, TOF) e l'energia rilasciata (ΔE) nell'attraversamento di un materiale sottile. Per ottenere le misure sulla sezione d'urto con la precisione richiesta dall'esperimento, è necessario che i rivelatori rispettino le seguenti condizioni [33]:

- Risoluzione relativa sull'energia cinetica $\frac{\sigma(E_k)}{E_k}$ entro il 2%.
- Risoluzione relativa sull'impulso $\frac{\sigma(p)}{p}$ entro il 5%.
- Risoluzione sul TOF $\sigma(TOF)$ entro 100 ps.
- Risoluzione relativa sul rilascio di energia $\frac{\sigma(\Delta E)}{\Delta E}$ entro il 5%.

Attraverso queste grandezze è possibile identificare il frammento ricostruendo la sua carica e la sua massa.

La misura del TOF e dell'energia rilasciata ΔE permette di ricostruire la carica del frammento, attraverso l'utilizzo della Bethe-Bloch (eq. 1.25). Si attende una risoluzione per l'identificazione della massa e degli isotopi rispettivamente attorno al 2 – 3% e al 5% [33].

La massa del frammento si può ottenere in maniera ridondante da 3 relazioni non indipendenti. Una volta note energia cinetica, quantità di moto e velocità, che si può ottenere dalla misura del TOF, e utilizzando le seguenti relazioni:

$$E_k = mc^2(\gamma - 1) \quad (2.13)$$

$$p = m\beta\gamma c \quad (2.14)$$

$$E_k = \sqrt{p^2c^2 + m^2c^4} - mc^2 \quad (2.15)$$

dove $\beta = v/c$ e γ è il fattore di Lorentz, possiamo ottenere il numero di massa A del frammento in tre modi:

$$A_1 = \frac{p}{Uc\beta\gamma} \quad (2.16)$$

$$A_2 = \frac{E_k}{Uc^2(\gamma - 1)} \quad (2.17)$$

$$A_3 = \frac{p^2c^2 - E_k^2}{2Uc^2E_k} \quad (2.18)$$

dove $U = 931.5$ MeV è l'unità di massa atomica. Queste tre relazioni sono appunto non indipendenti ma correlate, in quanto ognuna utilizza due delle tre grandezze disponibili (E_k , p , β). Il valore finale del numero di massa A si otterrà attraverso una procedura di fit, con la minimizzazione del χ^2 oppure con il moltiplicatore di Lagrange. Per la risoluzione finale sulla massa, è atteso un valore attorno al 3% per il ^{12}C e al 6% per i protoni [33].

2.2.1.1 Regione pre-target

La regione pre-target è composta da due rivelatori, chiamati *Start Counter* e *Beam Monitor*, e dal bersaglio.

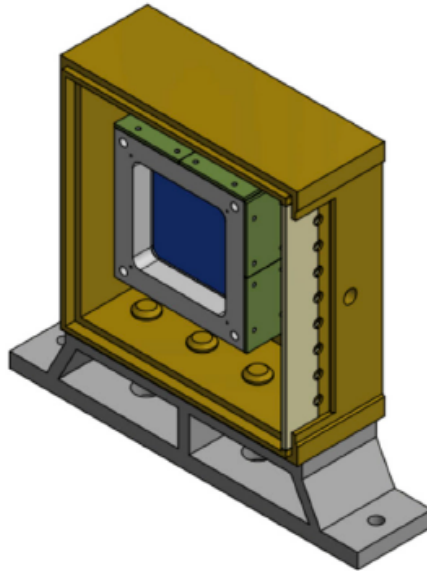


Figura 2.4: Immagine dello Start Counter all'interno del contenitore plastico [33].

Lo Start Counter (SC) consiste in una lamina di scintillatore plastico EJ-228 spessa $250\ \mu\text{m}$, a forma quadrata con un lato di $5\ \text{cm}$. Questa lamina è contenuta all'interno di un contenitore plastico per schermare la luce, come mostrato in Figura 2.4, ed è posta $20 - 30\ \text{cm}$ prima del bersaglio. Il segnale prodotto dal passaggio del fascio attraverso la lamina viene trasferito a 48 fotomoltiplicatori (PMTs) al silicio (12 per per ogni lato), di dimensioni $3 \times 3\ \text{mm}^2$ [33]. I PMTs sono raggruppati in 8 canali elettronici, dove ognuno di questi legge 6 sensori. Il detector presenta una grande velocità di risposta, insieme ad un alto tasso di campionamento del sistema di acquisizione (fino a $5\ \text{GSamples/s}$), il che rende possibile una risoluzione temporale dell'ordine di $40 - 50\ \text{ps}$ [34]. Lo spessore della lamina è stata scelta in modo da minimizzare la probabilità di interazione dei primari ($\ll 1\%$) ma mantenendo una risoluzione temporale sufficientemente alta [31].

Lo SC fornisce il segnale di trigger a tutto l'apparato e il tempo iniziale alla misura del TOF.

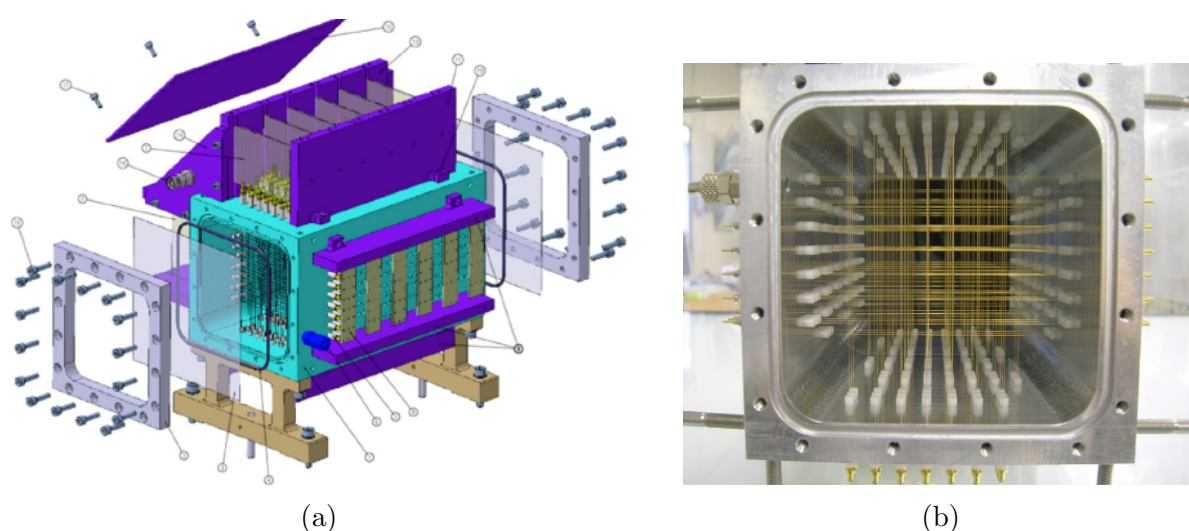


Figura 2.5: (a) Disegno tecnico del Beam Monitor [33]. (b) Immagine della rete di fili all'interno del BM [36].

Il Beam Monitor (BM) è una camera di ionizzazione a deriva composta da una miscela $80/20\%$ di gas Ar/CO_2 . La camera consiste in dodici piani di fili anodici a una tensione di $1.8\ \text{kV}$, che si alternano in direzione verticale e orizzontale, formando per ogni piano delle celle di dimensione $16 \times 10\ \text{mm}^2$.

Il compito di questo rivelatore è quello di tracciare il passaggio dei primari e valutare il punto in cui questi incidono sul bersaglio. Per evitare di avere ambiguità nella misura della posizione di ogni particella, ogni piano è sfasato di mezza cella rispetto a quello successivo. Inoltre, queste misure permettono anche di scartare gli eventi in cui avviene la frammentazione nello SC. L'obiettivo di FOOT è di avere una risoluzione spaziale per

il BM di 140 μm e un'efficienza vicina all'unità per i nuclei di carbonio [32]. Il BM è stato caratterizzato durante una presa dati dedicata al Centro di Protonterapia di Trento, e attraverso un'analisi (descritta in [35]) si sono ricavate le performance del detector. In quella occasione si sono utilizzati fasci di protoni con energia compresa in un range da 80 a 220 MeV, ottenendo una risoluzione spaziale della camera a deriva nella parte centrale della cella tra 150 e 300 μm . In Figura 2.5 si può osservare un disegno tecnico del BM.

2.2.1.2 Spettrometro magnetico

Lo spettrometro magnetico è la regione dell'apparato adibita al tracciamento dei frammenti e alla misura della loro quantità di moto. Si compone di tre rivelatori al silicio, la *Vertex Tracker*, l'*Inner Tracker* e il *Micro Strip Detector*, che sono posizionati dopo il target e alternati con due magneti permanenti. In Figura 2.6a è mostrata la struttura dello spettrometro magnetico insieme alla regione pre-target.

Dall'elettromagnetismo classico, attraverso un campo magnetico è possibile deflettere la traiettoria delle particelle cariche, e posizionando dei rivelatori prima e dopo il magnete è possibile misurarne l'impulso. Su queste particelle agisce infatti la forza di Lorentz:

$$\vec{F}_B = q\vec{v} \times \vec{B} \quad (2.19)$$

dove \vec{v} è la velocità della particella, q la sua carica e \vec{B} il campo magnetico. Questa forza induce nella particella un moto elicoidale con un raggio di curvatura che dipende dal suo impulso, e l'angolo di deflessione θ si può approssimare come:

$$\theta \approx \frac{qLB}{p} \quad (2.20)$$

dove L è la lunghezza del cammino della particella nella regione immersa nel campo magnetico.

Nell'esperimento FOOT si utilizza la configurazione cilindrica di Halbach per i due magneti, in quanto questa permette di avere un campo magnetico al di fuori della regione dello spettrometro molto ridotto e un campo quasi uniforme al suo interno. L'intensità del campo magnetico aumenta all'aumentare del raggio esterno del cilindro, e diminuisce all'aumentare del raggio interno. Affinché si avesse la risoluzione sulla quantità di moto necessaria e al contempo un'accettanza di 10° per i frammenti generati, per l'esperimento FOOT si utilizzano due magneti di dimensioni differenti, il primo con un diametro del gap interno di 5 cm e il secondo di 10.6 cm, che producono al loro interno un campo magnetico rispettivamente di 1.4 T e 0.9 T lungo la direzione verticale [33]. In Figura 2.6b è mostrato l'andamento dell'intensità della componente verticale del campo magnetico nella regione dello spettrometro.

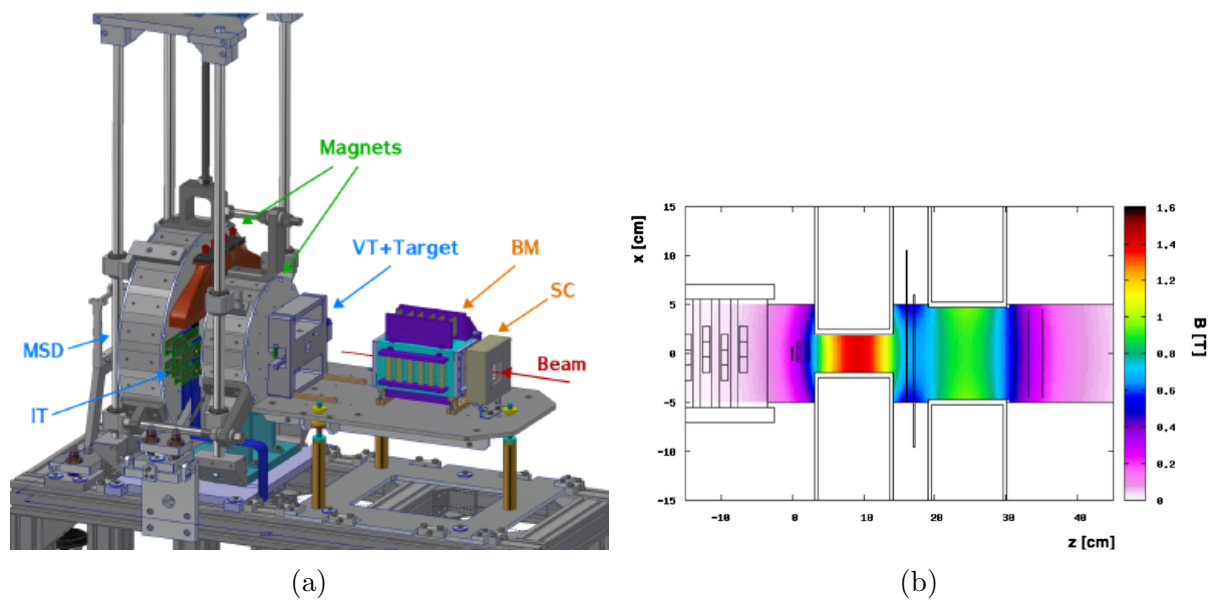


Figura 2.6: (a) Immagine della regione pre-target e dello spettrometro magnetico [31]. (b) Calcolo della mappa del campo magnetico nella regione dello spettrometro. L'origine dell'asse z (asse del fascio) è posto sul target, mentre l'intensità del campo magnetico B è riferita alla componente lungo l'asse y (asse verticale) [33].



Figura 2.7: Fotografia del Vertex Tracker [31].

Il rivelatore posizionato tra il bersaglio e il primo magnete è chiamato Vertex Tracker (VT). Questo è formato da 4 piani di dimensioni $2 \times 2 \text{ cm}^2$, e ognuno contiene sensori al silicio MIMOSA28 (M28), della famiglia CMOS MAPS (Monolithic Active Pixel Sensor). Il sensore consiste in una matrice di pixel di 920 righe e 960 colonne, ognuno di forma quadrata con lato $20.7 \text{ }\mu\text{m}$, con dimensioni totali di $20.22 \times 22.71 \text{ mm}^2$ e spessore $50 \text{ }\mu\text{m}$.

Il VT è posto a una distanza di ~ 5 mm dal bersaglio, ed i piani sono organizzati in due gruppi a distanza di ~ 10 mm. In Figura 2.7 si può osservare la struttura del VT con i suoi quattro piani.

Il compito di questo rivelatore è il tracciamento dei frammenti emessi dall'interazione nel bersaglio, e identificare i punti d'interazione tra fascio e target. Le particelle che attraverso i piani del VT producono un segnale all'interno di alcuni pixel, e i rispettivi punti possono essere ricostruiti con una risoluzione dell'ordine di $5 \mu\text{m}$ [37][38].

Il secondo rivelatore dello spettrometro è l'Inner Tracker (IT), posizionato tra i due magneti a una distanza di $\sim 15 - 20$ cm dal bersaglio. Questo è formato da 2 piani, ognuno disposto in due moduli di quattro sensori M28 separati da una lastra di carburo di silicio (SiC) spessa 2 mm, per un totale di 32 chip. La struttura dell'IT è mostrata in Figura 2.8. I chip di ogni modulo sono incollati su un FPC (Flexible Printed Cable) di Kapton, con uno spessore di $\sim 100 \mu\text{m}$. I chip M28 possiedono un'area di $2 \times 2 \text{ cm}^2$, dunque ogni piano copre un'area attiva di $8 \times 8 \text{ cm}^2$ [33].

Lo scopo dell'IT è quello di aumentare la precisione del tracciamento, acquisendo ulteriori informazioni sulla traiettoria dei frammenti.

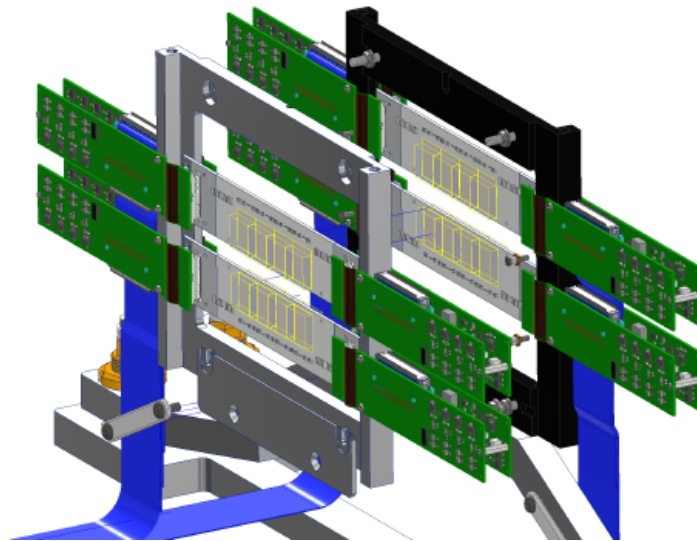


Figura 2.8: Disegno tecnico dell'Inner Tracker [31].

L'ultimo rivelatore che compone lo spettrometro magnetico è il Microstrip Silicon Detector (MSD). Questo è formato da tre piani x-y di strip di silicio, separati da una distanza di 2 cm. Ogni piano è formato da due strati ortogonali, ognuno spesso $\sim 70 \mu\text{m}$, e incollato a una lamina biadesiva di Kapton spessa $\sim 70 \mu\text{m}$, per uno spessore totale di ogni piano di $\sim 155 \mu\text{m}$. In Figura 2.9 si può osservare la disposizione dei tre piani del rivelatore. L'MSD presenta un'area attiva di $9.6 \times 9.3 \text{ cm}^2$, così da avere l'accettanza angolare necessaria per i frammenti con $Z > 2$.

Il tracciamento dei frammenti dopo i due magneti è fondamentale per la misura della quantità di moto dei frammenti. Inoltre, l'MSD è necessario per abbinare le tracce ricostruite ai rispettivi punti di passaggio (*hit*) nei rivelatori terminali (Tof-Wall e calorimetro). Infine, questo rivelatore fornisce l'energia persa nei sensori al silicio, che è una misura ridondante rispetto a quella che avviene nella regione terminale dell'apparato, aumentando così l'affidabilità dell'esperimento. L'MSD è già stato impiegato in diverse prese dati, e i primi risultati ottenuti nei test utilizzando protoni, ^{12}C e ^{16}O mostrano che il detector presenta una risoluzione spaziale nel range tra 10 e 35 μm [39].

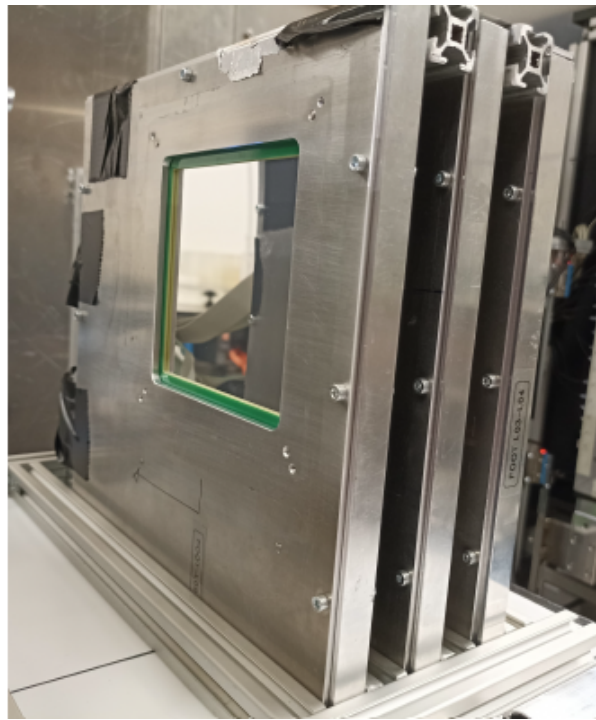


Figura 2.9: Fotografia del Microstrip Silicon Detector durante la presa dati all'HIT (Heidelberg, Germania) nel 2022 [31].

2.2.1.3 Regione terminale

La regione terminale dell'apparato è adibita alla misura del TOF, del ΔE e di E_k , necessarie per l'identificazione della massa e della carica dei frammenti. Questa regione è posizionata a 1 – 2 m dal bersaglio (a seconda dell'energia iniziale del fascio), e comprende due rivelatori: il *TOF-Wall* e un *calorimetro*.

Il TOF-Wall (TW) è formato da 2 strati ortogonali di 20 barre di scintillatore plastico EJ-200. Nel primo strato le barre sono disposte verticalmente, mentre nel secondo orizzontalmente. Ogni barra, raffigurata in Figura 2.10, è spessa 3 mm con una sezione

di $2 \times 44 \text{ cm}^2$, ed è ricoperta da alluminio riflettente e nastro nero per schermare la luce esterna. In totale, i due piani costituiscono un'area attiva di $40 \times 40 \text{ cm}^2$, tale da intercettare l'apertura angolare dei frammenti pesanti [33]. Lo spessore della barra (insieme al sistema di lettura) è stato scelto tale da soddisfare la richiesta di FOOT riguardo alla risoluzione del TOF dell'energia rilasciata ΔE , e al contempo diminuire il più possibile la probabilità che avvenga frammentazione nel TW. Ognuno dei due capi della barra è collegata a 4 fotomoltiplicatori al silicio (SiPM) che trasformano il segnale luminoso prodotto dalle barre in un segnale elettronico.

Il TW, accoppiato con lo SC, fornisce la misura del TOF dei frammenti. Inoltre, il TW misura il rilascio di energia ΔE in due barre dello scintillatore. Come già visto, queste due grandezze sono utilizzate per l'identificazione della carica del frammento. Infine, questo rivelatore è importante anche per la ricostruzione delle tracce. Infatti, la sua grande precisione nelle misure temporali (l'errore sulla misura del TOF è inferiore ai 100 ps) permette di ricostruire i punti in cui la particella attraversa la singola barra, con una precisione inferiore a 8 mm [33].

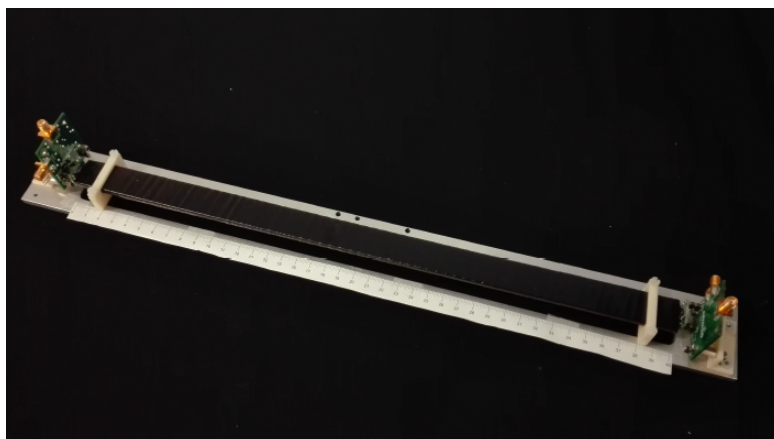


Figura 2.10: Immagine del prototipo di una barra del TOF-Wall [40].

L'ultimo detector dell'apparato è il calorimetro. Questo è formato da 320 cristalli scintillatori di $\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$ (BGO), disposti in blocchi 3×3 . I cristalli possiedono una geometria a piramide tronca, con la faccia frontale (quella disposta verso il bersaglio) di dimensione $2 \times 2 \text{ cm}^2$ e quella posteriore di $3 \times 3 \text{ cm}^2$, e una lunghezza di 24 cm. La struttura totale possiede una forma discoidale di raggio $\sim 20 \text{ cm}$. In Figura 2.11a si può osservare una fotografia del calorimetro utilizzato nell'esperimento FOOT in fase di assemblaggio, mentre in Figura 2.11b un disegno della geometria finale del detector. In Figura 2.12 è mostrato invece uno schema della regione finale, con TW e calorimetro. Grazie all'alta densità dei cristalli ($\rho = 7.13 \text{ g/cm}^3$) il calorimetro presenta uno stopping power tale da fermare i frammenti prodotti dall'interazione del fascio con il bersaglio, potendone così misurare l'energia cinetica, utilizzata per la ricostruzione della massa. Per

soddisfare le richieste di FOOT, il calorimetro deve avere una risoluzione sulle misure di energia dell'ordine di $1 - 2\%$ [31].

Nel range energetico dell'adroterapia, il meccanismo principale che induce perdita di energia nei frammenti è l'interazione elettromagnetica con elettroni e nuclei nei cristalli; tuttavia, una frazione di eventi è caratterizzato da interazioni nucleari che producono neutroni secondari, che possono al contrario oltrepassare il calorimetro senza essere totalmente fermati, e una parte dell'energia del frammento non viene così rivelata. Questo effetto può essere minimizzato sfruttando la ridondanza dell'apparato, utilizzando la misura dell'impulso dello spettrometro, ma è possibile che si verifichi una sottostima dell'energia cinetica [33].

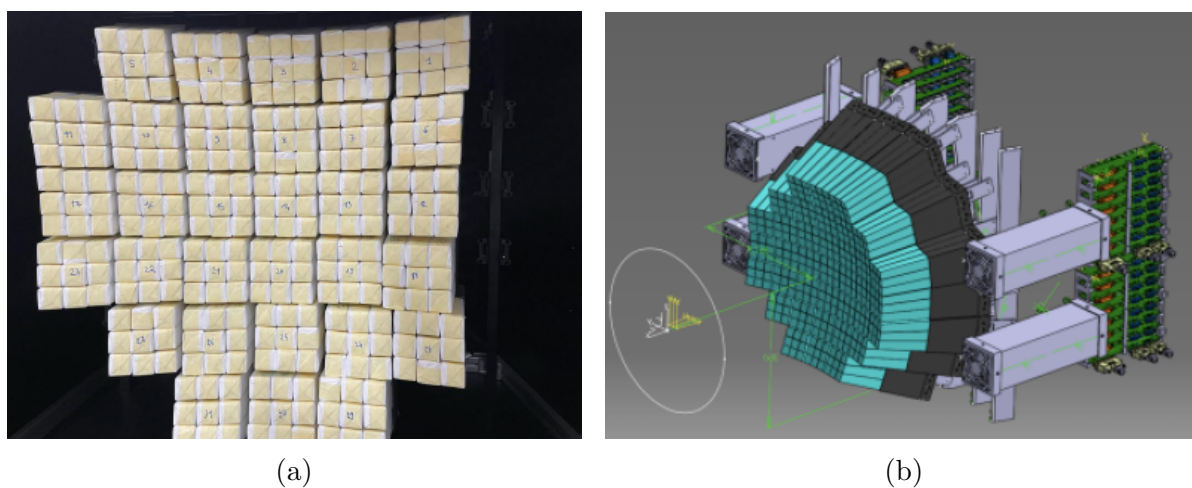


Figura 2.11: (a) Fotografia del calorimetro in fase di assemblaggio durante la presa dati al CNAO, 2023. (b) Disegno della geometria finale del calorimetro [31].

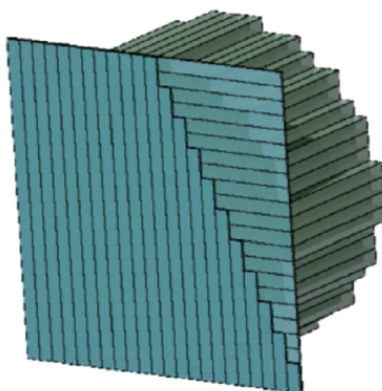


Figura 2.12: Schema della regione finale dell'apparato, con TOF-Wall e calorimetro. [33]

In Tabella 2.1 è riportato un riassunto delle caratteristiche e le performance dei rivelatori che compongono il setup elettronico.

Rivelatore	Funzione	Risoluzione	Tecnologia
Start Counter	Monitora il rate di particelle incidenti, fornisce il segnale di trigger per l'acquisizione e definisce il tempo di inizio dell'evento, contribuendo alla determinazione del tempo di volo	Risoluzione temporale: $\sim 40 - 50$ ps	Scintillatore plastico EJ-200, fotomoltiplicatori al silicio
Beam Monitor	Definisce la direzione del fascio e il suo punto d'impatto sul bersaglio	Risoluzione spaziale: $\sim 150 - 300$ μm	Camera di deriva
Vertex Tracker	Identifica il punto di impatto del fascio sul bersaglio, contribuisce al tracciamento dei frammenti e alla determinazione del momento	Risoluzione spaziale: ~ 5 μm	Sensori al silicio a pixel MIMOSA-28
Inner Tracker	Traccia i frammenti soggetti all'azione del campo magnetico contribuendo alla determinazione del momento	Risoluzione spaziale: ~ 5 μm	Sensori al silicio a pixel MIMOSA-28
Microstrip Silicon Detector	Traccia i frammenti all'uscita della regione magnetica contribuendo alla determinazione del momento	Risoluzione spaziale: $\sim 10 - 35$ μm	Sensori al silicio a strisce
TOF-Wall Detector	Misura l'energia media rilasciata in un dato spessore del mezzo attraversato e il tempo di volo, contribuendo alla determinazione del numero atomico	Risoluzione energetica: $\sim 5\%$ Risoluzione temporale: $\sim 50 - 100$ ps	Scintillatore plastico EJ-200, fotomoltiplicatori al silicio
Calorimetro	Misura l'energia cinetica dei frammenti contribuendo alla determinazione del numero di massa	Risoluzione energetica: $\sim 1 - 2\%$	Cristalli di Germanato di Bismuto, fotomoltiplicatori al silicio

Tabella 2.1: Caratteristiche e performance dei rivelatori che compongono il setup elettronico.

2.2.2 Spettrometro a emulsione

In Figura 2.13a è mostrato il setup dell'esperimento FOOT con lo *spettrometro a emulsione* (ES), utilizzato per individuare i frammenti leggeri. Tra tutti i dispositivi per il tracciamento delle particelle, l'ES presenta la maggior risoluzione spaziale (sub-micrometrica). Questa grande risoluzione, insieme alla possibilità di misurare particelle con un'apertura angolare di circa 70° e la capacità di identificarne anche la carica, sono tra i motivi della scelta dell'ES nell'esperimento FOOT.

L'ES è posizionato dopo lo SC e il BM, che sono gli stessi utilizzati nel setup elettronico, ed è totalmente autonomo rispetto ai due precedenti rivelatori. Dunque, i due setup non possono acquisire simultaneamente, ma solo alternativamente. L'ES è costituito da materiali passivi alternati da una sequenza di pellicole ad emulsione nucleare, che agiscono come detector. Queste pellicole consistono in due strati di gel spessi $70\ \mu\text{m}$, contenenti cristalli di AgBr di diametro $0.2\ \mu\text{m}$, e posti sulle facce di una base plastica spessa $210\ \mu\text{m}$, per uno spessore totale di $350\ \mu\text{m}$ [33].

Il passaggio di una particella carica viene registrato grazie ai cristalli lungo il suo cammino. Quando il bromuro di argento assorbe un fotone sufficientemente energetico, lo ione Br^- libera un elettrone nel cristallo, che muovendosi al suo interno può incontrare un'imperfezione, detta sito di immagine latente, ed essere intrappolato. La trappola, carica negativamente, attira uno ione Ar^+ che neutralizza la carica formando un atomo di argento. Attraverso questo processo, che può avvenire più volte per una singola trappola, si forma un agglomerato di atomi di argento che costituisce un'immagine latente [41]. Successivamente, queste immagini latenti vengono sviluppate e scannerizzate da microscopi ottici, da cui si ricava la traccia del frammento.

Come mostrato in Figura 2.13b, lo spettrometro ad emulsione nell'esperimento FOOT è diviso in 3 sezioni:

- La regione dell'interazione (*Section 1*).
- La regione dell'identificazione della carica (*Section 2*).
- La regione della misura della quantità di moto (*Section 3*).

La prima sezione è composta da strati di C o C_2H_4 , che costituiscono il bersaglio dell'esperimento, alternati con le pellicole ad emulsione. Quando una particella carica interagisce con il bersaglio, la struttura a emulsione del detector rivela i frammenti secondari, ricostruendone la traccia e la posizione dei punti d'interazione. La lunghezza della sezione è scelta in base al tipo di fascio primario, la sua energia e il tipo di bersaglio, in modo da avere statisticamente un numero significativo di frammentazioni.

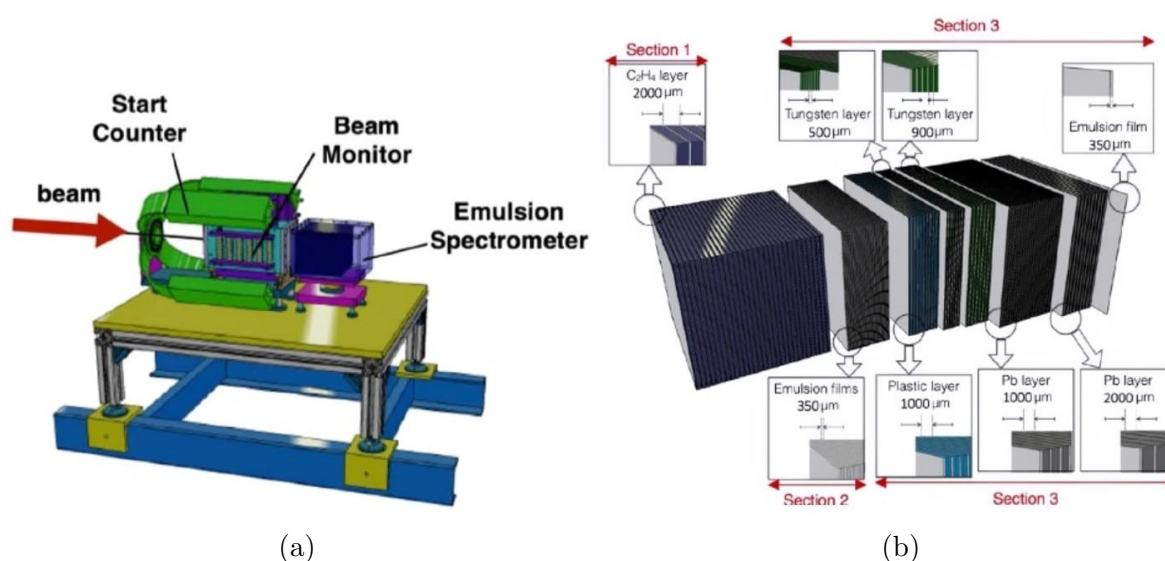


Figura 2.13: (a) Setup dell'esperimento FOOT con lo spettrometro a emulsione. (b) Composizione dello spettrometro a emulsione, con C_2H_4 come bersaglio. [33]

La seconda sezione contiene solamente strati ad emulsione nucleare. In particolare, questi sono disposti in celle elementari di quattro pellicole, dove ognuna è trattata termicamente a diverse temperature. Considerando infatti particelle altamente ionizzanti, è possibile che queste inducano una saturazione nella produzione degli agglomerati di argento nell'emulsione, rendendo impossibile l'identificazione della carica. Il trattamento termico agisce andando a cancellare in parte queste tracce, rendendo possibile l'identificazione.

L'ultima sezione è composta da una sequenza di pellicole ad emulsione e strati di materiale passivo, quali Lexan, W e Pb. La quantità di moto dei frammenti è ottenuta considerando tutta la lunghezza della traccia: usando i dati del NIST [42], la quantità di moto sarà valutata dalla correlazione tra Range ed energia cinetica. Come mostrato in Figura 2.13, gli strati con Z minore sono posti all'inizio della sezione, mentre quelli a Z maggiore alla fine, in modo da aumentare il range dinamico della misura. La quantità di moto della particella può essere stimata anche attraverso lo scattering multiplo Coulombiano. Da queste due misure indipendenti della quantità di moto, insieme alle misure della carica della seconda sezione, si può effettuare una stima della massa dei frammenti.

Capitolo 3

Ricostruzione del numero di massa

L'obiettivo dell'esperimento FOOT è quello di misurare le sezioni d'urto dei processi di frammentazione nucleare. È necessario quindi riuscire a identificare i frammenti rivelati lungo tutto l'apparato con una precisione sufficientemente elevata, tale da soddisfare le richieste di FOOT. In particolare, il focus di questa tesi è la valutazione della risoluzione dei tre metodi di ricostruzione della massa.

3.1 Campione in analisi

L'analisi è stata eseguita su un campione di $5 \cdot 10^6$ nuclei di ^{12}C con energia cinetica di 400 MeV/u, incidente su un bersaglio di carbonio, e con l'apparato sperimentale consistente nel setup elettronico di FOOT (Figura 2.3). I dati in esame sono stati ottenuti da una simulazione Monte Carlo con il programma FLUKA, ai quali viene applicato uno *smearing* gaussiano. Nella simulazione, ogni detector che compone il setup elettronico di FOOT misura le relative grandezze fisiche. Tuttavia, i valori ottenuti non sono rappresentativi di come in realtà i rivelatori misurano quelle stesse grandezze, poiché non affetti da incertezza strumentale. A questi dati viene quindi applicato un rumore in base alle risoluzioni sperimentali dei vari detector, che sono riportate in Tabella 2.1. Inoltre, alla simulazione vengono applicati degli algoritmi che, combinando le informazioni ottenute da tutti i rivelatori, permettono di ricostruire la traiettoria dei frammenti e identificarne il loro numero atomico Z .

In particolare, l'identificazione della carica dei frammenti si può realizzare a partire dalle misure del tempo di volo TOF e dell'energia rilasciata ΔE , eseguite da SC e TW. L'algoritmo utilizzato da FOOT per l'identificazione della carica viene prima calibrato utilizzando i dati MC, e viene applicata la curva di Bethe-Bloch (vedi eq. 1.25), in modo da descrivere il comportamento tipico dei nuclei con lo stesso Z . Un esempio è riportato

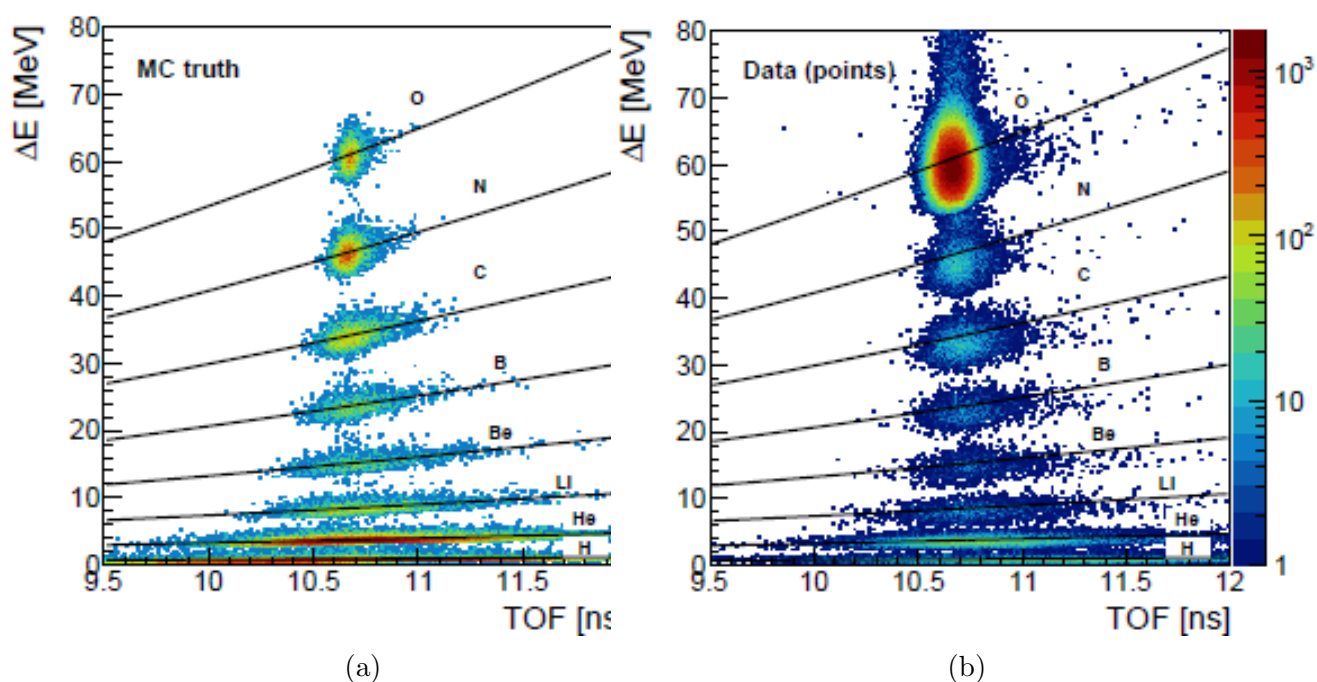


Figura 3.1: Esempio di applicazione dell’algoritmo di identificazione della carica, dato un fascio primario di O. In (a) è riportato il piano ΔE -TOF dalla simulazione MC utilizzato per calibrare le curve di Bethe-Bloch, in (b) l’applicazione dell’algoritmo ai dati sperimentali, mostrando i ΔE e TOF calibrati per i punti del TW [31].

in Figura 3.1a, in cui si possono distinguere le otto regioni che corrispondono ai possibili elementi ottenibili da un fascio di nuclei di ossigeno. Una volta calibrato l’algoritmo, per ogni barra del TW che ha rivelato un frammento, TOF e ΔE vengono inseriti in un grafico e confrontati con le curve di Bethe-Bloch, e la carica Z associata alla barra è quella della curva teorica più vicina al punto.

Ogni frammento attraversa i due piani del TW, e ci aspettiamo quindi che ognuno accenda una barra dello scintillatore per ogni piano. L’associazione di due barre del TW a un singolo frammento è data da un algoritmo che utilizza l’approccio chiamato *Z-match*: vengono considerate solamente le barre a cui è associato lo stesso Z , e nel caso in cui ci siano più combinazioni di barre possibili, si sceglie quella che soddisfa al meglio un criterio sulla posizione della hit del frammento. In Figura 3.1b è riportata l’identificazione della carica dopo l’applicazione dello *Z-match*.

In [31] è contenuta una descrizione dettagliata di tutti gli algoritmi utilizzati per l’analisi dati di FOOT.

3.2 Misura del numero di massa

Come già introdotto nel capitolo 2, attraverso l'energia cinetica E_k , il TOF e la velocità β , si può ottenere il numero di massa del frammento in tre modi:

$$A_1 = \frac{p}{Uc\beta\gamma} \quad (3.1)$$

$$A_2 = \frac{E_k}{Uc^2(\gamma - 1)} \quad (3.2)$$

$$A_3 = \frac{p^2c^2 - E_k^2}{2Uc^2E_k} \quad (3.3)$$

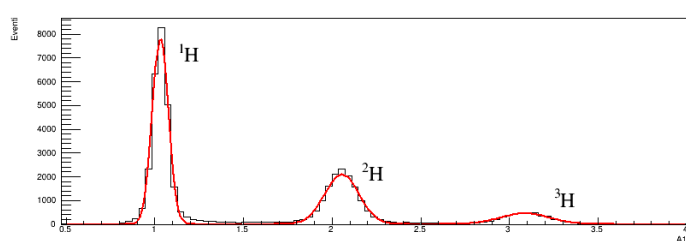
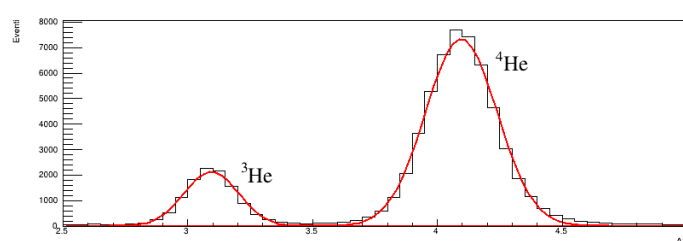
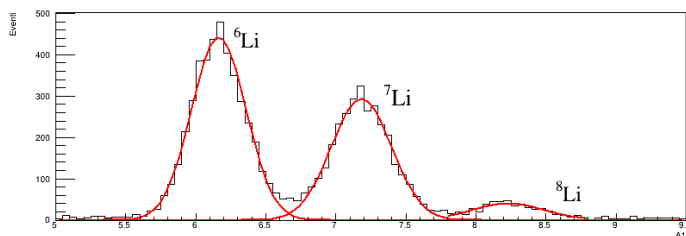
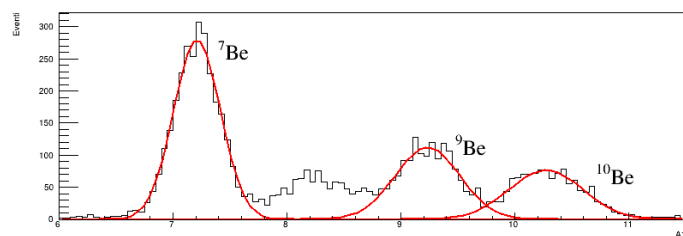
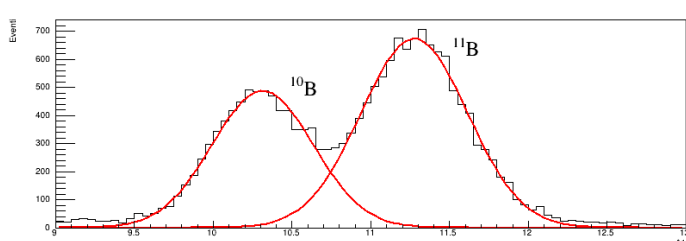
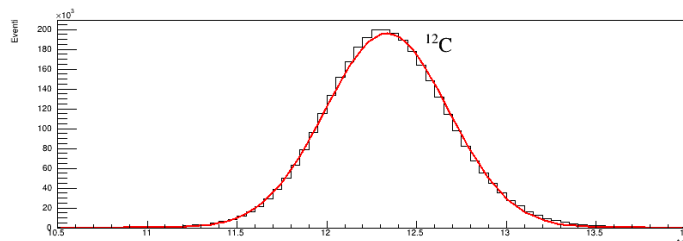
(a) $Z = 1$ (b) $Z = 2$ (c) $Z = 3$ (d) $Z = 4$ (e) $Z = 5$ (f) $Z = 6$

Figura 3.2: Ricostruzione del numero di massa con il metodo A_1 . Ogni istogramma è relativo a un certo numero atomico Z , e per ogni picco corrispondente a un dato isotopo è stato effettuato un fit gaussiano.

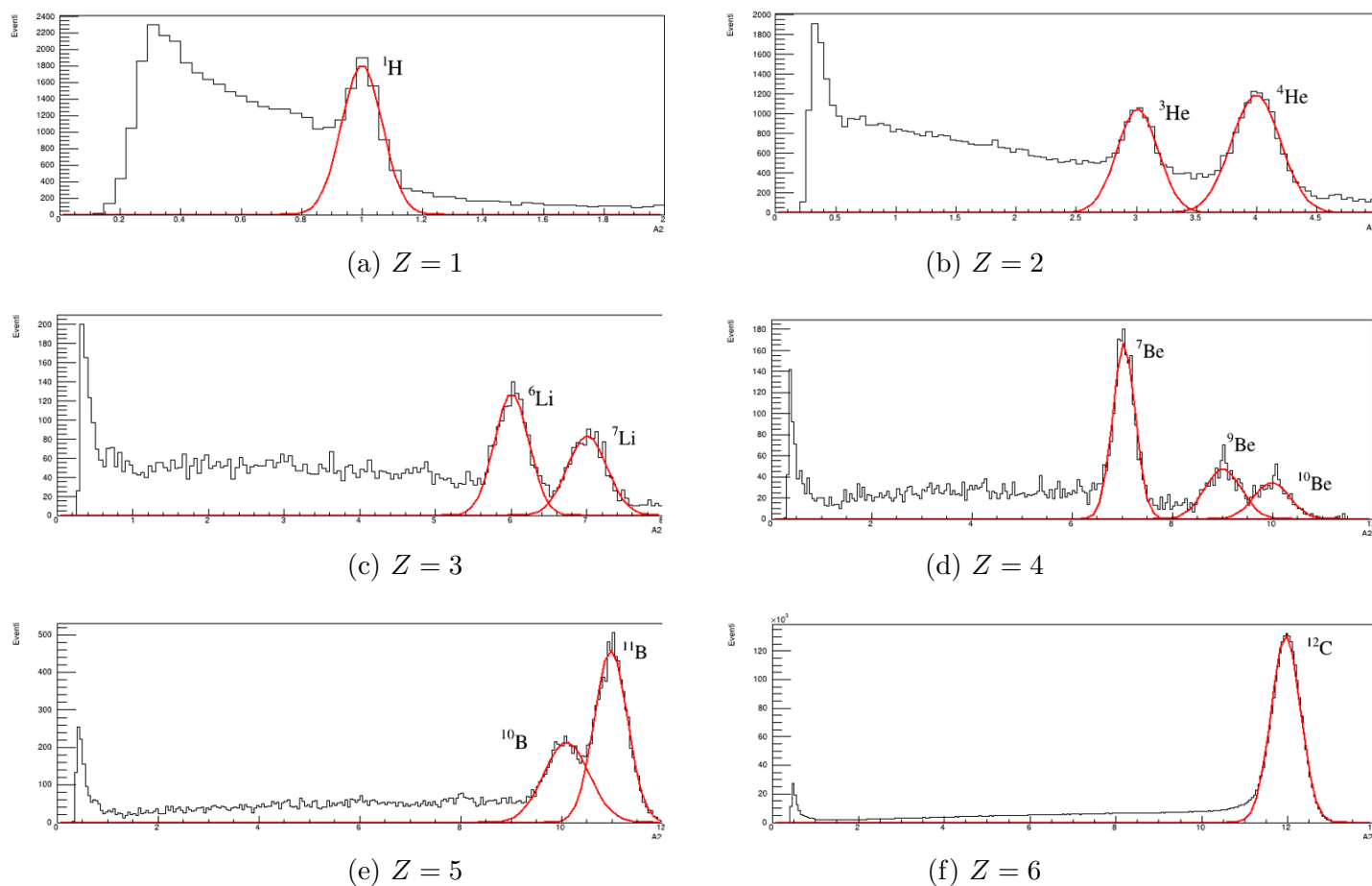


Figura 3.3: Ricostruzione del numero di massa con il metodo A_2 . Ogni istogramma è relativo a un certo numero atomico Z , e per ogni picco corrispondente a un dato isotopo è stato effettuato un fit gaussiano.

Le tre relazioni sono correlate, in quanto ognuna utilizza due delle tre grandezze disponibili. A_1 è una funzione di p e β , che si ottengono da tracker e SC-TW; A_2 è una funzione di E_k e γ , che si ottengono da calorimetro, SC-TW e tracker; infine, A_3 è una funzione di p ed E_k , che si ottengono da tracker e calorimetro.

In Figura 3.2, 3.3 e 3.4 sono riportate le ricostruzioni del numero di massa A , rispettivamente con il metodo A_1 , A_2 , A_3 . In ognuno degli istogrammi vediamo distinguibili le popolazioni di alcuni isotopi, etichettati dal rispettivo simbolo, e per ognuno di questi picchi è stato effettuato un fit gaussiano. Per la grandezza A_1 sono visibili il maggior numero di isotopi (14), segue poi A_2 (11) e infine A_3 (9). Inoltre, gli istogrammi per A_1 presentano dei picchi ben definiti e con poco rumore di fondo, al contrario invece degli

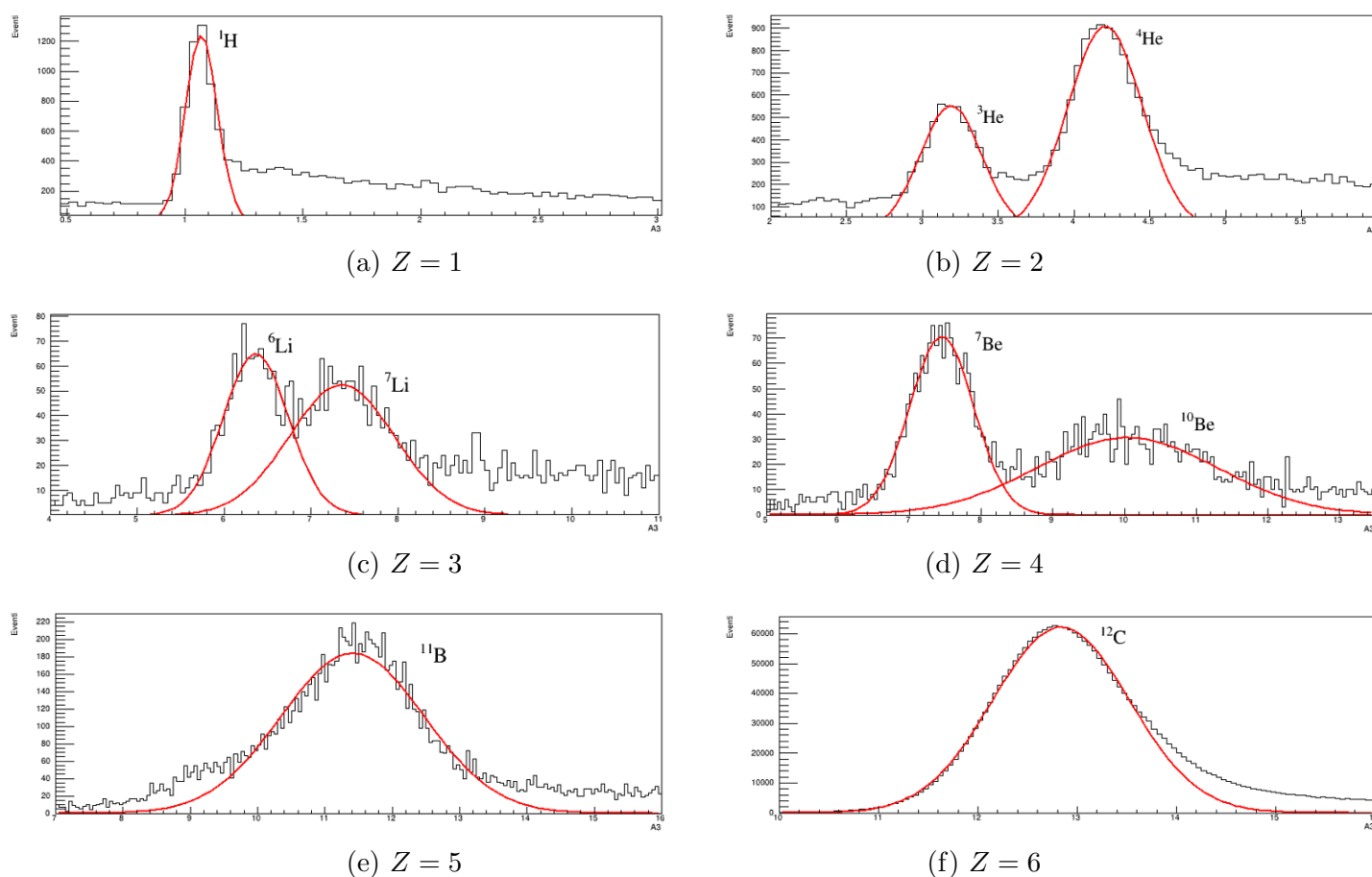


Figura 3.4: Ricostruzione del numero di massa con il metodo A_3 . Ogni istogramma è relativo a un certo numero atomico Z , e per ogni picco corrispondente a un dato isotopo è stato effettuato un fit gaussiano.

altri due metodi. In particolare, A_2 , per ognuna delle sei specie, presenta anche un picco in prossimità dello zero, che per nuclei più leggeri è addirittura più alto dei picchi relativi ai frammenti.

Il motivo dietro a queste differenze è un'errata ricostruzione, per alcuni eventi, delle grandezze utilizzate per il calcolo della massa, in particolare di E_k . In Figura 3.5a è riportato per gli isotopi di H il rapporto P/P_{gen} tra impulso misurato del frammento e il valore dell'impulso effettivamente generato nella simulazione MC, mentre in Figura 3.5b il rapporto $E_{kin}/E_{k_{gen}}$ tra energia cinetica misurata e generata nella simulazione. Possiamo osservare che nel primo caso l'istogramma è ben piccato a 1, con pochi eventi in cui l'impulso è sovrastimato; al contrario, per l'energia cinetica oltre al picco osserva-

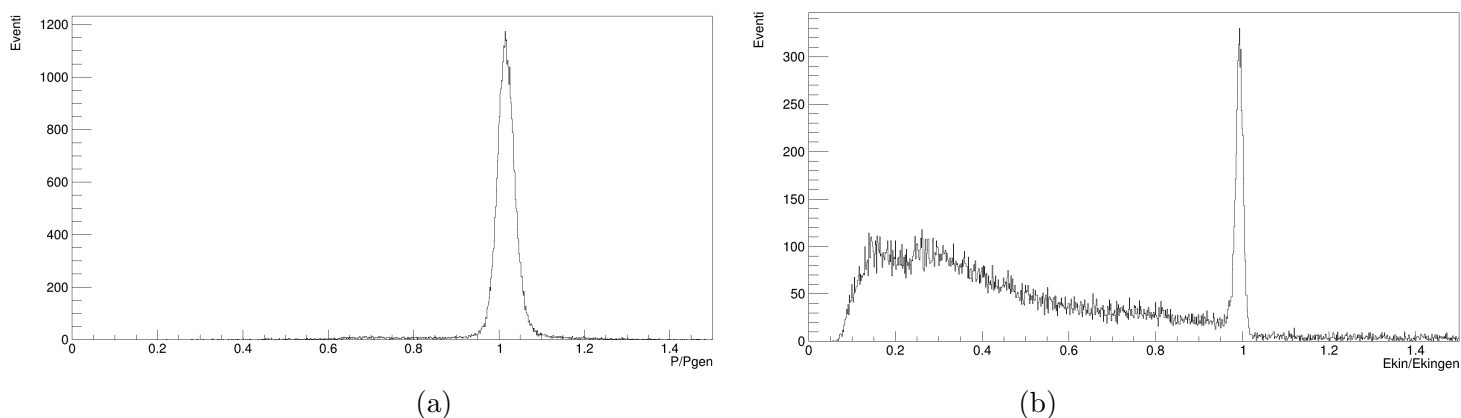


Figura 3.5: (a) Rapporto tra impulso misurato del frammento e il valore effettivamente generato nella simulazione MC. (b) Rapporto tra energia cinetica misurata e generata nella simulazione MC. Entrambi i grafici sono ottenuti dai dati sugli isotopi di H.

mo una quantità non trascurabile di eventi in cui questa è sottostimata, il che si traduce in un errore nell'identificazione della massa del frammento. In particolare, A_2 risulterà sottostimata perché presenta E_k al numeratore, mentre A_3 sarà sovrastimata poiché E_k compare sia al denominatore sia al quadrato come sottraendo nel numeratore. Questo spiega quindi la presenza dei picchi prossimi allo zero in A_2 , anche molto pronunciati per nuclei leggeri: infatti, una sottostima dell'energia avrà un effetto maggiore nell'identificazione di nuclei meno energetici come l'idrogeno, rispetto ad esempio ai primari.

Le cause di questa sottostima nella misura dell'energia cinetica dei frammenti posso essere molteplici. La perdita di energia più significativa è sicuramente data dalla produzione di neutroni secondari: come già detto nel paragrafo 2.2.1.3, all'interno del calorimetro può avvenire un'ulteriore frammentazione, tipicamente con produzione di neutroni secondari, che in caso di mancata ri-interazione fuoriescono dal calorimetro senza essere rivelati. Questo è quindi un limite fisico dell'apparato, e l'effetto aumenterà con l'energia: il range dei frammenti nel calorimetro sarà infatti maggiore all'aumentare dell'energia, e quindi ci sarà maggiore probabilità di frammentare; inoltre, i neutroni saranno prodotti con energia più elevata, e quindi più penetranti, provocando una sottostima maggiore.

Un secondo effetto, dovuto invece a un problema di ricostruzione da parte degli algoritmi di FOOT, è il "clustering" nel calorimetro. Quando un frammento arriva nel calorimetro, la sua energia rilasciata viene distribuita su un certo numero di cristalli. Questi cristalli vengono poi raggruppati in un unico agglomerato (*cluster*) e associati alla traccia del frammento. Tuttavia, è possibile che la ricostruzione non riesca ad associare tutti i cristalli allo stesso cluster, e che quindi alcuni cristalli non vengano considerati (perché non più associati ad una traccia), perdendo una parte dell'energia rilasciata. Anche i neutroni secondari contribuiscono a questo effetto: è possibile che il neutrone

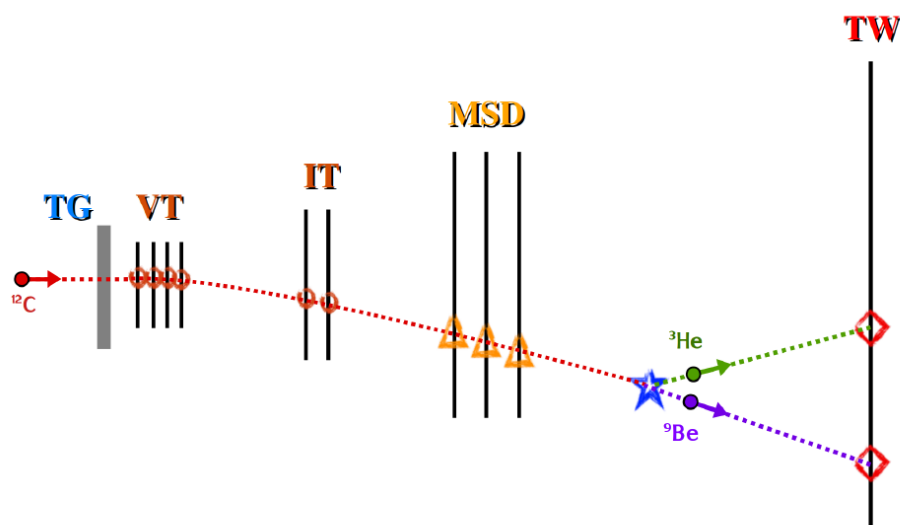


Figura 3.6: Esempio di frammentazione che avviene fuori dal bersaglio. Per ogni rivelatore della regione di tracciamento sono evidenziati i punti lasciati dalle particelle [31].

penetri nel calorimetro prima di interagire, spostandosi dal punto in cui è stato prodotto e attraversando diversi cristalli, che quindi non saranno associati al cluster iniziale.

Infine, un contributo sicuramente meno significativo è dato dalla perdita di energia del frammento nella regione di tracciamento e nell'aria, che non vengono rivelate dall'apparato ma possono essere stimate a posteriori, ad esempio attraverso la Bethe-Bloch.

La sottostima dell'energia produce quindi rumore rispetto ai picchi. Un altro effetto che possiamo osservare negli istogrammi della massa è un picco più pronunciato per $A/Z \sim 2$. Questo tipo di rumore è dato dalle reazioni di frammentazione che avvengono fuori dal bersaglio, come quella mostrata in Figura 3.6, dove il ^{12}C frammenta in aria tra MSD e TW, generando ^9Be e ^3He . In particolare, in questo caso vediamo che il ^9Be viene emesso con un piccolo angolo di deflessione rispetto alla traiettoria del carbonio. Dunque, l'algoritmo ricostruirà una traccia selezionando tutti i punti lasciati dai primari nella regione di tracciamento, più quello sul TW del nucleo di berillio. La carica del frammento è stimata dal punto sul TW mentre l'impulso dai detector di tracciamento, e siccome $p/Z \propto m/Z \propto A/Z$, la traccia sarà ricostruita erroneamente come quella di una particella con $A/Z \sim 2$ (come per i primari) e $Z = 8$, ovvero un nucleo di ^8Be [31].

Questo spiega la presenza in alcuni casi di un picco più pronunciato per questi tipi di nuclei, e in particolare la presenza di un picco ben visibile per l'isotopo ^8Be . Questa particella presenta infatti un tempo di dimezzamento di $\sim 10^{-18}\text{s}$, che non può quindi essere rivelato dall'apparato di FOOT, dove tipicamente il TOF è in un range di 5-20

ns, risultando quindi in un errore di ricostruzione.

Questi effetti sono ben visibili nella ricostruzione della massa con A_1 , compresa la presenza di un picco corrispondente al ${}^8\text{Be}$, cosa che invece non si osserva per i metodi A_2 e A_3 .

3.3 Risoluzione dei metodi di ricostruzione della massa

Una volta stimata la massa dei frammenti, è stata calcolata la risoluzione percentuale dei tre metodi.

I fit gaussiani sono stati realizzati, attraverso il software ROOT-Cern, con la minimizzazione del χ^2 . Da questi si sono estratti i parametri della gaussiana, ovvero la media μ e la deviazione standard σ , e i relativi errori. Infine, per ognuno dei tre metodi si sono ricavate le risoluzioni σ/μ per valutare la precisione delle misure della massa. L'incertezza associata alla risoluzione si è ottenuta propagando le incertezze di media e deviazione standard in quadratura:

$$\Delta\left(\frac{\sigma}{\mu}\right) = \frac{\sigma}{\mu} \sqrt{\left(\frac{\Delta\sigma}{\sigma}\right)^2 + \left(\frac{\Delta\mu}{\mu}\right)^2} \quad (3.4)$$

In Figura 3.7 è riportata la risoluzione percentuale di A per il metodo A_1 (in nero), A_2 (in blu) e A_3 (in rosso), in funzione del parametro μ .

A_1 , come già evidente dai grafici della massa, risulta essere la misura più precisa, con una risoluzione tra il 4.7% e il 2.8%. Inoltre, la risoluzione presenta un andamento decrescente all'aumentare di μ , che corrisponde a quanto atteso, data la presenza della media al denominatore. Tuttavia, anche la σ presenta un aumento evidente all'aumentare della massa, in quanto la separazione tra due isotopi nei grafici diventa sempre meno netta. Questa dipendenza è dovuta al fatto che la differenza di massa relativa diminuisce per i nuclei pesanti: se per ${}^1\text{H}$ e ${}^2\text{H}$ la differenza è del 100%, per ${}^{10}\text{B}$ e ${}^{11}\text{B}$ è solamente di $\sim 9\%$.

A_2 presenta una risoluzione peggiore, in particolare per i frammenti più leggeri, con un massimo del 6.8%, mentre per il ${}^{12}\text{C}$ è del 2.8%, come per il primo metodo. L'aumento significativo della risoluzione (e quindi di σ) rispetto ad A_1 per i frammenti leggeri è dovuto alla grande quantità di eventi in cui si ha un'errata ricostruzione di E_k e quindi della massa: in particolare per l'idrogeno, che presenta la risoluzione maggiore, il picco degli eventi mal ricostruiti è molto vicino al picco relativo a ${}^1\text{H}$, il che si traduce in una distribuzione dei dati centrata a 1 più larga.

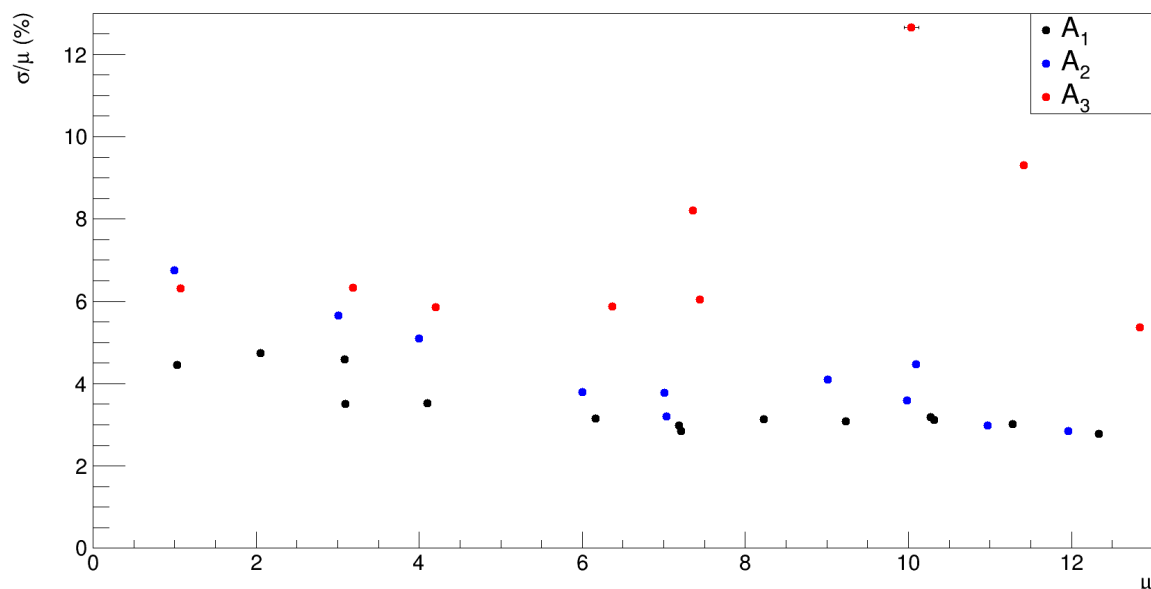


Figura 3.7: Risoluzione percentuale σ/μ di A in funzione di μ , per il metodo A_1 (in nero), A_2 (in blu) e A_3 (in rosso).

Lo stesso effetto è ancora più impattante per A_3 . Data presenza di E_k sia al denominatore sia nella differenza al numeratore, la sua sottostima si traduce appunto in una risoluzione ancora peggiore rispetto ad A_2 , e perlopiù compresa in un range tra il 6.3% e il 5.4%. Inoltre, si osserva peggioramento considerevole per i nuclei di ${}^7\text{Li}$ (8.2%), ${}^{10}\text{Be}$ (12.6%) e ${}^{11}\text{B}$ (9.3%). Dalle Figure 3.4c, 3.4d e 3.4e si capisce infatti che la risoluzione non è sufficientemente buona per vedere i picchi successivi separati: il più evidente il grafico per $Z = 4$, dove gli isotopi ${}^9\text{Be}$ e ${}^{10}\text{Be}$ sono sovrapposti.

Conclusioni

L'obiettivo di FOOT (FragmentatiOn Of Target) è misurare le sezioni d'urto differenziali per i processi di frammentazione nucleare del proiettile e del bersaglio nell'ambito dell'adroterapia e della radioprotezione spaziale. I risultati dell'esperimento verranno utilizzati per migliorare i piani di trattamento in adroterapia e per lo studio dei materiali da impiegare per la schermatura dalla radiazione spaziale.

Questa tesi si concentra sulla ricostruzione della massa dei nuclei prodotti dalla frammentazione, utilizzando il setup elettronico di FOOT. Il campione in analisi consiste in $5 \cdot 10^6$ nuclei di ^{12}C con energia cinetica di 400 MeV/nucleone, incidenti su un bersaglio di carbonio.

Sfruttando la ridondanza del setup elettronico, è possibile stimare la massa dei frammenti attraverso tre metodi correlati tra loro, utilizzando le grandezze fisiche misurate dall'apparato: dal tracciatore, gli scintillatori e il calorimetro si ottengono quantità di moto, velocità ed energia cinetica delle particelle, e combinandole si può stimare la loro massa. Per prima cosa, è stata quindi ricostruita la massa per ognuna delle sei specie atomiche. Successivamente, per ogni isotopo distinguibile, è stata determinata la risoluzione dei metodi di ricostruzione, tramite fit ottenuti con la minimizzazione del χ^2 .

Il metodo che utilizza impulso e velocità risulta essere il migliore, con una risoluzione compresa tra il 4.7% e il 2.8% a seconda del frammento ricostruito. I due metodi che utilizzano l'energia cinetica sono invece meno precisi. In particolare, il secondo metodo, che combina energia cinetica e velocità, rispetto al primo presenta una risoluzione peggiore per i nuclei leggeri, arrivando a un massimo del 6.8%, mentre per quelli pesanti migliora fino al 2.8%. Il terzo metodo, che utilizza impulso ed energia cinetica, risulta essere il meno preciso, con una risoluzione perlopiù compresa tra il 6.3% e il 5.4%; tuttavia, per alcune specie, la precisione non è sufficiente elevata da distinguere gli isotopi vicini, e la risoluzione arriva fino a un massimo del 12.6%.

Il peggioramento della risoluzione per gli ultimi due metodi rispetto al primo è dovuto alla sottostima, in alcuni eventi, dell'energia cinetica del frammento. Questa sottostima introduce infatti un rumore di fondo nei dati, riducendo la precisione nell'identificazione del frammento. L'errata misura dell'energia cinetica è causata sia da un limite fisico dell'apparato, ovvero la mancata rivelazione di neutroni secondari prodotti nelle interazioni nucleari tra i frammenti ed il calorimetro, sia da problemi di ricostruzione da parte degli

algoritmi di FOOT, attualmente in fase di investigazione.

Per misurare le sezioni d'urto differenziali, è fondamentale l'identificazione univoca dei frammenti prodotti. Dai risultati ottenuti si evince quindi che in alcuni casi l'identificazione del numero di massa è già possibile, mentre in altri, ad esempio ad alte energie dove è alta la produzione di neutroni, è necessario un miglioramento nell'efficienza degli algoritmi di FOOT per quanto riguarda l'individuazione e la ricostruzione delle tracce, e di conseguenza nella stima dell'energia cinetica.

Bibliografia

- [1] *What Is Cancer?*. National Cancer Institute. URL: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>.
- [2] *Global cancer burden growing, amidst mounting need for services*. World Health Organization. URL: <https://www.who.int/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services>.
- [3] *Types of Cancer Treatment*. National Cancer Institute. URL: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types>.
- [4] *Immunotherapy to Treat Cancer*. National Cancer Institute. URL: <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy>.
- [5] R. Passariello, G. Simonetti. *Elementi di Teconologia Radiologica (Quinta Edizione)*. Idelson-Gnocchi, 2012.
- [6] U. Amaldi. *History of hadrontherapy*. World Scientific Publishing, Vol. 30 No. 17, 2015.
- [7] U. Amaldi. *Particle accelerators: from Big Bang Physics to Hadron Therapy*. Springer, 2015.
- [8] G. Cuttone. *Guarire con i protoni*. URL: <https://www.asimmetrie.it/guarire-con-i-protoni>.
- [9] CNAO. URL: <https://fondazionecnao.it/adroterapia/sincrotrone>.
- [10] *The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection*, Annals of the ICRP Volume 37/2-4, 2008.
- [11] S. J. McMahon. *The linear quadratic model: usage, interpretation and challenges*. Physics in Medicine & Biology, Vol. 64 No. 1, 2018.
- [12] P. Dendy, B. Heaton. *Physics for Diagnostic Radiology (2nd Edition)*. CRC Press, 1999.

-
- [13] U. Amaldi et al. *A Facility for Tumour Therapy and Biomedical Research in South-Eastern Europe*. Cern, 2019.
- [14] L. D. Skarsgard. *Physica Medica* 14, Suppl 1, 1998.
- [15] G. W. Barendsen, C. J. Koot, G. R. Van Kersen, D. K. Bewley, S. B. Field, C. J. Parnell. *The effect of oxygen on impairment of the proliferative capacity of human cells in culture by ionizing radiations of different LET*. *International journal of radiation biology and related studies in physics, chemistry, and medicine*, 1966.
- [16] N. Semprini Cesari. *Dispense di Fisica Nucleare e Subnucleare*, 2022.
- [17] ScienceDirect. URL: <https://www.sciencedirect.com/topics/engineering/scattering-cross-section>.
- [18] I. J. Das, K. R. Kase. *Higher energy: is it necessary, is it worth the cost for radiation oncology?*. *Medical Physics* 19(4): 917-925, 1992.
- [19] C. Leroy, P. Rancoita. *Principles of Radiation Interaction in Matter and Detection (2nd Edition)*. World Scientific, 2009.
- [20] C. Mahuvava, D. P. Freek. *Monte Carlo evaluation of the dose perturbation effect of hip prostheses for megavoltage photon radiotherapy*. *Physica Medica* 31(1): S7, 2015.
- [21] C. Kierans, T. Takahashi, G. Kanbach. *Compton Telescopes for Gamma-ray Astrophysics*.
- [22] Particle Data Group. *Passage of particles through matter*. URL: <https://pdg.lbl.gov/2000/passagerpp.pdf>.
- [23] D. Schardt, T. Elsässer, D. Schulz-Ertner. *Heavy-ion tumor therapy: Physical and radiobiological benefits*. *Review of Modern Physics* 82(1), 2010.
- [24] A. Alici. *Dinamica Relativistica*, 2021.
- [25] V. N. Ivanchenko et al. *Geant4 electromagnetic physics: improving simulation performance and accuracy*.
- [26] M. Durante, H. Paganetti. *Nuclear Physics in Particle Therapy: a review*. *Reports on Progress in Physics* 79, 2016.
- [27] L. Kelleter et al. *A Scintillator-Based Range Telescope for Particle Beam Radiotherapy*. *Physics in Medicine & Biology*, Vol. 65 No. 16, 2020.

- [28] R. Ridolfi. *Study of the track reconstruction in the FOOT experiment for Hadrontherapy*.
- [29] J. S. Chiang et al. *Proton beam radiotherapy for patients with early-stage and advanced lung cancer: a narrative review with contemporary clinical recommendations*. Journal of Thoracic Disease 13.2, 2021.
- [30] Brookhaven National Laboratory. *Bragg Curves and Peaks*. URL: <https://www.bnl.gov/nsrl/userguide/bragg-curves-and-peaks.php>.
- [31] R. Zarrella. *Nuclear Fragmentation Reaction Cross Sections for Hadrontherapy and Radioprotection: the FOOT Experiment*.
- [32] *FOOT Conceptual Design Report*. 2017.
- [33] G. Battistoni, M. Toppi, V. Patera et al. *Measuring the Impact of Nuclear Interaction in Particle Therapy and in Radio Protection in Space: the FOOT Experiment*. Frontiers in Physics 8, 2021.
- [34] A. C. Kraan, R. Zarrella, et al. *Charge identification of nuclear fragments with the FOOT Time-Of-Flight system*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A 1001, 2021.
- [35] Y. Dong et al. *The Drift Chamber detector of the FOOT experiment: Performance analysis and external calibration*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A 986, 2021.
- [36] INFN. URL: <https://web.infn.it/foot/293-2/>.
- [37] C. A. Reidel et al. *Alignment procedure of silicon pixel detectors for ion-beam therapy applications*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A 931, 2019.
- [38] I. Valin et al. *A reticle size CMOS pixel sensor dedicated to the STAR HFT*. Journal of Instrumentation 7.01, 2012.
- [39] G. Silvestre. *Characterization of the Microstrip Silicon Detector for the Fragmentation Of Target experiment*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A 1047, 2023.
- [40] F. Neri. *ESPERIMENTO FOOT: STUDI DI IDENTIFICAZIONE DI FRAMMENTI NUCLEARI*.
- [41] M. Tenti. *Ricostruzione di eventi di ν nelle emulsioni nucleari di OPERA esposte al fascio NuMI al Fermilab*

- [42] National Institute of Standards and Technology, Gaithersburg, MD. URL: <https://www.nist.gov>.