

ALMA MATER STUDIORUM · UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

---

Dipartimento di Fisica e Astronomia “Augusto Righi”  
Corso di Laurea in Fisica

# FOOT: identificazione dei frammenti nucleari per l’adroterapia

Relatore:  
Prof. Roberto Spighi

Presentata da:  
Marta Cazzin

Correlatore:  
Dott. Giacomo Ubaldi

Anno Accademico 2024/2025



*Ai miei nonni.*



# Sommario

L'adroterapia utilizza fasci di protoni e ioni carbonio per il trattamento di alcuni tumori, sfruttando le caratteristiche fisiche e biologiche di queste particelle. Tra gli aspetti ancora oggetto di studio vi è la frammentazione nucleare, che influisce sulla distribuzione di dose e deve essere descritta con accuratezza per una pianificazione clinica sicura.

In questo ambito si inserisce l'esperimento FOOT (FragmentatiOn Of Target), dedicato alla misura delle sezioni d'urto di frammentazione per energie cinetiche tipiche dell'adroterapia.

Il lavoro di tesi ha riguardato la ricostruzione della carica dei frammenti prodotti da un fascio di carbonio a  $200 \text{ MeV}/u$  su un target di carbonio. L'analisi è stata condotta su un campione di circa  $10^6$  eventi Monte Carlo, confrontando diversi algoritmi di ricostruzione basati sull'utilizzo di differenti sottorivelatori dell'apparato FOOT. Le prestazioni dei metodi sviluppati sono state analizzate attraverso indicatori come efficienza e purezza, utili a misurarne l'affidabilità nell'identificazione dei frammenti.

I risultati hanno mostrato una buona capacità di separazione atomica per i frammenti nucleari prodotti, anche nel caso di quelli più pesanti (ad esempio Berillio, Boro e Carbonio) dove la loro differenza di carica è attorno al 10%. Questi studi contribuiscono al programma di ricerca di FOOT e forniscono indicazioni utili per il miglioramento dei modelli di simulazione e delle applicazioni cliniche in adroterapia.



# Indice

<b>Introduzione</b>	<b>2</b>
<b>1 Adroterapia: radiazioni ionizzanti e applicazioni cliniche</b>	<b>3</b>
1.1 Terapie oncologiche e fasci adronici . . . . .	3
1.1.1 Terapie oncologiche: pilastri fondamentali e sfide aperte . . . . .	4
1.1.2 Evoluzione dell'adroterapia dal 1946 ad oggi . . . . .	4
1.1.3 Centri di Adroterapia in Italia . . . . .	6
1.2 Principi fisici della terapia adronica e dosimetria . . . . .	10
1.2.1 Il concetto di dose . . . . .	10
Fattori di ponderazione biologici . . . . .	12
1.2.1.1 Linear Energy Transfer (LET) . . . . .	13
1.2.2 Sopravvivenza cellulare e Modello Lineare-Quadratico (LQ) . . . . .	14
1.2.3 Efficacia Biologica Relativa (RBE) . . . . .	16
RBE e LET . . . . .	17
RBE nel SOBP . . . . .	17
1.2.3.1 Oxygen Enhancement Ratio (OER) . . . . .	18
1.3 Effetti biologici . . . . .	20
1.3.1 Danno al DNA e principi di azione della radioterapia . . . . .	21
1.4 L'interazione tra particelle cariche pesanti e materia . . . . .	23
1.4.1 Ionizzazione del mezzo . . . . .	24
1.4.2 La formula di Bethe-Block . . . . .	25
1.4.3 Il picco di Bragg . . . . .	27
1.4.4 Fluttuazioni nella perdita di energia: distribuzione di Landau . . . . .	28
1.4.5 Range . . . . .	29
1.4.6 Diffusione multipla: collisioni con i nuclei . . . . .	29
1.4.7 Interazione nucleare . . . . .	31
1.4.8 Modellizzazione delle interazioni nucleari e sezione d'urto . . . . .	33
1.5 L'interazione tra neutroni e materia e la BNCT . . . . .	34
Cattura neutronica . . . . .	35
1.5.0.1 Boron Neutron Capture Therapy (BNCT) . . . . .	36
<b>2 FOOT: FragmentatiOn Of Target</b>	<b>39</b>
2.1 Cinematica inversa . . . . .	40

---

2.2	Apparato e setup . . . . .	41
2.2.1	Setup elettronico . . . . .	42
2.2.2	Regione pre-target . . . . .	44
	Start Counter (SC) . . . . .	44
	Beam Monitor (BM) . . . . .	45
2.2.3	Regione post-target: tracciamento . . . . .	46
	Vertex Tracker (VTX) . . . . .	46
	Inner Tracker (IT) . . . . .	47
	Micro Strip Detector (MSD) . . . . .	48
	Spettrometro magnetico . . . . .	49
2.2.4	Downstream region . . . . .	50
	ToF Wall Detector . . . . .	50
	Calorimetro BGO . . . . .	52
<b>3</b>	<b>Identificazione dei frammenti attraverso la ricostruzione della carica</b>	<b>55</b>
3.1	Dati e setup utilizzato . . . . .	55
3.2	Grandezze utilizzate . . . . .	56
3.3	Strumenti di analisi e metriche di qualità . . . . .	57
3.4	Ricostruzione della carica . . . . .	59
	3.4.1 Metodo 1: energia rilasciata nella TW . . . . .	59
	3.4.2 Metodo 2: stimatore da Bethe–Bloch . . . . .	64
3.5	Risultati . . . . .	68
	3.5.1 Distribuzione angolare dei frammenti . . . . .	69
	<b>Conclusioni</b>	<b>72</b>
	<b>Bibliografia</b>	<b>79</b>

# Introduzione

Negli ultimi decenni le patologie oncologiche hanno rappresentato una delle sfide più rilevanti per la medicina moderna, con un impatto crescente sulla salute della popolazione mondiale. Quando gli approcci chirurgici non sono applicabili, il trattamento dei tumori si basa prevalentemente su strategie radioterapiche o farmacologiche. Tra queste, la radioterapia tradizionale con fasci di fotoni ha raggiunto livelli di grande efficacia, ma presenta limiti intrinseci legati alla difficoltà di concentrare la dose in modo esclusivo sul volume tumorale, preservando al contempo i tessuti sani circostanti.

L'adroterapia nasce proprio per superare questi limiti, sfruttando le peculiari proprietà fisiche dei fasci di ioni leggeri (protoni e carbonio in particolare). Grazie al picco di Bragg, la maggior parte dell'energia viene rilasciata in una regione ristretta, riducendo l'esposizione dei tessuti sani e permettendo una maggiore conformazione della dose al bersaglio. L'impiego di ioni pesanti come il carbonio, inoltre, presenta vantaggi biologici aggiuntivi dovuti all'elevata densità di ionizzazione lungo la traccia, che rende tali fasci particolarmente efficaci contro cellule radioresistenti.

L'Italia occupa una posizione di rilievo in questo settore, disponendo di centri clinici specializzati come il CNAO di Pavia e il Centro di Protonterapia, oltre ad aver ospitato esperienze pionieristiche come CATANA, presso i laboratori nazionali del Sud dell'INFN. Nonostante i progressi raggiunti, permangono ancora margini di incertezza nei modelli utilizzati per descrivere le interazioni dei fasci con la materia biologica. La corretta conoscenza delle sezioni d'urto di frammentazione nucleare è infatti fondamentale per una pianificazione dei trattamenti precisa e sicura, così come per applicazioni nel campo della radioprotezione spaziale.

In questo contesto si colloca l'esperimento FOOT (FragmentatiOn Of Target), avviato nel 2017 con il supporto dell'INFN e la collaborazione di numerosi centri di ricerca italiani e internazionali. L'obiettivo principale è la misura sistematica delle sezioni d'urto di produzione dei frammenti nucleari generati dall'interazione di fasci utilizzabili per scopi

terapeutici con bersagli rappresentativi del tessuto biologico. I dati raccolti da FOOT forniranno una base sperimentale solida per affinare i modelli Monte Carlo utilizzati in adroterapia e migliorare l'accuratezza dei sistemi di pianificazione clinica.

La presente tesi si inserisce all'interno del programma di ricerca dell'esperimento FOOT e ha come obiettivo lo studio della ricostruzione della carica dei frammenti nucleari prodotti da un fascio di carbonio di energia cinetica  $200 \text{ MeV/u}$  ( $\text{MeV}$  per nucleone), su un bersaglio anch'esso di carbonio. Dopo una panoramica generale dedicata all'adroterapia (Capitolo 1), in cui vengono richiamati i principi fisici e biologici dell'interazione tra particelle cariche e materia, verranno descritti nel dettaglio l'apparato di FOOT, con particolare attenzione ai rivelatori che compongono il setup elettronico (Capitolo 2).

L'ultimo capitolo (Capitolo 3) sarà invece interamente dedicato all'analisi dati svolta nel corso di questo lavoro di tesi. In particolare, è stato preso in esame un campione di circa  $10^6$  eventi simulati di ioni Carbonio interagenti con un bersaglio di grafite, e sono stati sviluppati e testati diversi algoritmi di ricostruzione della carica dei frammenti. Per ognuno dei metodi, sono state valutate l'efficienza e la purezza, così da stimarne le prestazioni e i limiti. La discussione dei risultati ottenuti permetterà di valutare il contributo di ciascun approccio alla misura delle sezioni d'urto di frammentazione nucleare che rivestono un ruolo chiave per il futuro sviluppo dell'adroterapia.

# Capitolo 1

## Adroterapia: radiazioni ionizzanti e applicazioni cliniche

### 1.1 Terapie oncologiche e fasci adronici

Il trattamento delle neoplasie rappresenta una delle sfide più importanti della medicina moderna. Nonostante i progressi della chirurgia, della chemioterapia e della radioterapia convenzionale, resta ancora complesso garantire terapie efficaci e al tempo stesso selettive, capaci di colpire il tumore risparmiando i tessuti sani circostanti.

In Italia, nel 2024, sono stati registrati circa 390.100 nuovi casi di tumore, con una distribuzione di 214.500 tra gli uomini e 175.600 tra le donne [1]. A livello globale, si stima che i nuovi casi di tumore raggiungeranno i 35 milioni entro il 2050 [2], un aumento significativo rispetto ai circa 20 milioni registrati nel 2022. L'Asia detiene la quota maggiore, seguita da America ed Europa.

Tuttavia, il numero di pazienti in Italia a cui è stata diagnosticata una neoplasia, rispetto al 2023, sembra essere stabile e si stima che circa il 50% dei casi di tumore che verranno diagnosticati potrà guarire, tornando ad uno stile di vita confrontabile con chi non ha mai contratto la malattia. È quanto emerge dal rapporto “I numeri del cancro 2024”, frutto della collaborazione tra AIRTUM (Associazione italiana registri tumori), AIOM (Associazione italiana di oncologia medica) [1], Fondazione AIOM e PASSI (Progressi nelle aziende sanitarie per la salute in Italia, a cura dell'Istituto superiore di sanità). Si tratta di un documento aggiornato annualmente che fornisce dati utili a capire come meglio direzionare la ricerca di nuovi metodi di prevenzione, diagnosi e cura.

Tali dati evidenziano i notevoli progressi ottenuti nella prevenzione, nella diagnosi e nel trattamento, tuttavia la prevalenza e la mortalità oncologica restano elevate, rendendo urgente lo sviluppo di tecnologie terapeutiche sempre più efficaci e selettive.

### 1.1.1 Terapie oncologiche: pilastri fondamentali e sfide aperte

La lotta contro i tumori si fonda da decenni su tre pilastri terapeutici consolidati: chirurgia, chemioterapia e radioterapia. Queste tecniche, spesso utilizzate in combinazione, hanno permesso di migliorare significativamente la sopravvivenza e la qualità della vita dei pazienti oncologici.

La *chirurgia* rappresenta spesso la prima opzione nei tumori localizzati, consentendo la rimozione fisica della massa tumorale con alti tassi di guarigione. La *chemioterapia*, agendo su larga scala, risulta invece efficace nei tumori sistemici e metastatici, ed è una risorsa indispensabile in molti protocolli terapeutici. La *radioterapia*, infine, offre una strategia per colpire le cellule tumorali attraverso radiazioni ionizzanti, risultando cruciale in numerosi trattamenti, anche come alternativa alla chirurgia.

Nonostante l'efficacia consolidata, ciascuna di queste tecniche presenta alcune *criticità intrinseche*. La chirurgia è limitata quando il tumore è inoperabile o in aree ad alto rischio anatomico. La chemioterapia, pur essendo sistemica, può colpire anche cellule sane, generando effetti collaterali talvolta severi. La radioterapia convenzionale con fotoni o elettroni, invece, pur offrendo una discreta selettività spaziale, rilascia energia lungo tutto il percorso del fascio, causando inevitabilmente l'irradiazione di tessuti sani prima e dopo il tumore.

Queste limitazioni hanno spinto la comunità scientifica a sviluppare approcci innovativi, in grado di migliorare ulteriormente la precisione, la personalizzazione e la tollerabilità delle cure. Tra questi, l'*adroterapia*, ovvero la terapia con protoni e ioni pesanti, rappresenta una delle frontiere più promettenti della fisica applicata alla medicina.

### 1.1.2 Evoluzione dell'adroterapia dal 1946 ad oggi

L'impiego delle radiazioni nella terapia dei tumori ha una lunga tradizione che affonda le sue radici alla fine dell'Ottocento, con la scoperta dei raggi X da parte di Wilhelm Röntgen e l'applicazione terapeutica delle prime sorgenti di radiazione.

Tuttavia, la vera svolta concettuale nell'adroterapia si ebbe nel 1946, quando il fisico statunitense *Robert R. Wilson* pubblicò un articolo pionieristico in cui suggeriva per la prima volta l'utilizzo dei protoni accelerati nel trattamento dei tumori. L'osservazione chiave fu che i protoni, a differenza dei fotoni, presentano un rilascio di energia localizzato, altamente concentrato in profondità, suggerendo un potenziale clinico per trattare con precisione tumori situati in sedi profonde, riducendo al contempo i danni ai tessuti sani.

Nei decenni successivi, tra gli anni '50 e '70, iniziarono le prime applicazioni sperimentali in centri di ricerca avanzati come il *Berkeley Radiation Laboratory*, dove vennero trattati pazienti con protoni in ambito cerebrale. Queste terapie innovative venivano condotte all'interno di acceleratori progettati per scopi di ricerca, e solo in seguito si iniziò a realizzare centri dedicati all'uso clinico.

Nel 1989 venne inaugurato a Loma Linda (California) il primo centro ospedaliero al mondo interamente dedicato alla protonterapia, segnando l'inizio di una nuova era terapeutica. A questa seguirono tappe fondamentali: in Giappone, con il centro HIMAC (Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba), dove nel 1994 iniziarono i primi trattamenti clinici con ioni carbonio; in Germania, con il GSI di Darmstadt e, successivamente, il moderno HIT (Heidelberg Ion Beam Therapy Center) operativo dal 2009 e il PSI (Paul Scherrer Institute) di Zurigo.

Oggi, l'adroterapia è una realtà consolidata a livello internazionale, con oltre 100 centri dedicati alla protonterapia e una decina attivi per i trattamenti con ioni pesanti. In questo contesto, l'Italia riveste un ruolo di primo piano grazie al Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO) di Pavia, operativo dal 2011 e unico nel Paese a offrire trattamenti sia con protoni che con ioni carbonio.

A livello nazionale, si affiancano al CNAO anche altri importanti centri adroterapici come il Centro di Protonterapia di Trento e il Centro di Catania, non più attivo oggi, ma che è stato il primo realizzato in Italia e che ha portato risultati eccezionali nella cura dei tumori oculari.

Attualmente, solo in America sono operativi o in fase di costruzione oltre 30 centri di protonterapia, mentre nel resto del mondo esistono circa 10 centri capaci di offrire anche trattamenti con ioni carbonio. La relativa scarsità di strutture che utilizzano ioni pesanti è legata agli alti costi di realizzazione e gestione.

Ciononostante, numerosi risultati sperimentali dimostrano che l'impiego di fasci di ioni

carbonio presenta vantaggi specifici rispetto ai protoni in termini di efficacia, soprattutto nel trattamento di tumori radioresistenti. Perché l'adroterapia con ioni pesanti possa estendersi su scala più ampia, è però necessario consolidare questi risultati tramite conferme sperimentali che garantiscano la sicurezza, la riproducibilità e la sostenibilità clinica della tecnica.

Un aspetto particolarmente rilevante in questo contesto riguarda lo studio degli effetti causati dall'interazione tra i fasci terapeutici e i tessuti biologici, con particolare attenzione al fenomeno della frammentazione nucleare. È proprio a partire da questa esigenza che nasce l'esperimento FOOT (Fragmentation Of Target), con l'obiettivo di fornire dati accurati e sistematici utili a migliorare la pianificazione dei trattamenti e la protezione dei tessuti sani.

### 1.1.3 Centri di Adroterapia in Italia

Attualmente, in Italia l'adroterapia viene praticata in tre centri clinici: il CNAO di Pavia, il PTC di Trento e l'IEO Proton Center di Milano. Ognuno di questi centri adotta tecnologie e approcci differenti, coprendo un ampio spettro di esigenze terapeutiche e ambiti di ricerca.



**Figura 1.1:** Sala di trattamento presso il centro CATANA (Catania) [3].

Il CATANA (Centro di AdroTerapia e Applicazioni Nucleari Avanzate), operativo dal 2002, è stato un centro specializzato nel trattamento di tumori oculari mediante fasci di protoni a bassa energia, generati da un ciclotrone situato presso i Laboratori Nazionali del Sud dell'INFN. Il centro era il frutto di una collaborazione tra il Policlinico di Catania, il Dipartimento di Fisica e Astronomia dell'Università di Catania e l'INFN. I protoni, accelerati fino a circa 62 MeV, consentivano il trattamento di tumori localizzati a una profondità massima di circa 4 cm. I pazienti venivano immobilizzati tramite dispositivi specifici, come maschere termoplastiche, per garantire l'accuratezza del trattamento. Ad

oggi, il centro ha curato oltre 300 pazienti affetti da patologie rare come melanomi dell'iride, retinoblastomi e degenerazioni maculari. Il sistema di erogazione del fascio adottava la cosiddetta tecnica "passiva", che prevedeva la modulazione del fascio tramite dispositivi fisici — come modulatori di energia, diffusori, collimatori o bolus personalizzati — in modo da allargare e adattare la sua forma e profondità alla geometria del tumore da trattare. Sebbene il contributo del CATANA sia stato fondamentale nello sviluppo della protonterapia in Italia, il centro non è più attivo. Al suo posto, nel 2022 è stato firmato un accordo di collaborazione tra il Centro di Riferimento Oncologico (CRO) di Aviano e il CNAO, con l'obiettivo di avviare in Friuli Venezia Giulia nuovi programmi di adroterapia. Presso il CRO sono state avviate le pratiche per la realizzazione di una struttura dedicata, che ospiterà trattamenti con protoni e, in prospettiva, con ioni carbonio, integrando così all'attività clinica un ruolo di primo piano nella ricerca [4].

Il CNAO di Pavia (Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica) rappresenta uno dei pochissimi centri al mondo in grado di utilizzare sia protoni sia ioni carbonio a fini terapeutici (Fig. 1.2). Il cuore tecnologico del centro è un sincrotrone (un acceleratore di particelle avanzato) progettato specificamente per uso clinico (Fig.1.3). A differenza degli acceleratori presenti nei laboratori di ricerca, il sincrotrone del CNAO è stato realizzato su misura per trattare pazienti oncologici, pur condividendo con essi le stesse basi fisiche e tecniche, simili a quelle utilizzate al CERN di Ginevra.



**Figura 1.2:** Sala di trattamento del CNAO (Pavia), dotata di gantry per la terapia con protoni e ioni carbonio [5].

La realizzazione del progetto ha visto coinvolti numerosi enti di ricerca, tra cui INFN, Università di Pavia, Politecnico di Milano, GSI (Germania), LPSC (Francia) e il CERN stesso. Il sincrotrone è ospitato in un'area protetta di oltre 1600 m, schermata da spesse pareti in cemento armato per garantire la sicurezza radiologica. La macchina, con un diametro di circa 25 m e circonferenza di 80 m, genera fasci di protoni o ioni carbonio attraverso

due sorgenti distinte. I fasci, composti da miliardi di particelle, vengono preaccelerati e inviati al sincrotrone dove, inizialmente, viaggiano a circa 30.000 chilometri al secondo, per poi essere accelerati fino a raggiungere energie cinetiche rispettivamente di 250 MeV per i protoni e 400 MeV/u per gli ioni carbonio (MeV per nucleone). A queste energie, le particelle vengono indirizzate con precisione millimetrica nelle sale di trattamento.



**Figura 1.3:** Il sincrotrone del CNAO (Pavia), utilizzato per accelerare protoni e ioni carbonio per i trattamenti clinici di adroterapia [5].

L'irradiazione del tumore avviene mediante un fascio sottilissimo, paragonabile a un pennello di 200 micrometri di area traversa, il cui movimento è controllato da un sistema attivo con magneti di scansione. Questo sistema, guidato da telecamere a infrarossi e da un continuo monitoraggio tridimensionale del paziente, consente di colpire selettivamente ogni sezione del tumore, variando l'energia per raggiungere le diverse profondità.

Ogni trattamento è pianificato tramite immagini TAC, RMN o PET, e simulato con software dedicati per ottimizzare la distribuzione della dose. L'accuratezza e la selettività del trattamento consentono di ottenere risultati eccellenti: nei tumori resistenti alla radioterapia convenzionale o non operabili, i tassi di controllo locale superano il 70 – 90%.

Il CNAO ha già trattato circa 5000 pazienti e si configura oggi come un punto di riferimento internazionale. Non solo è considerato un modello tecnico replicabile, ma è anche coinvolto attivamente nella formazione e nella consulenza per nuovi progetti di adroterapia in Europa e nel mondo.



**Figura 1.4:** Il Centro di Protonterapia di Trento (PTC) [6].

Il Centro di Protonterapia di Trento (PTC), attivo dal 2014, è l'unico centro italiano interamente dedicato alla protonterapia e si distingue per il forte legame con il mondo della ricerca (Fig. 1.4). Le due sale di trattamento clinico sono dotate di gantry rotanti, che consentono di direzionare il fascio da qualunque angolazione, permettendo una distribuzione ottimale della dose. La tecnica utilizzata è quella "attiva", in cui il fascio viene modulato dinamicamente da magneti di scansione per adattarsi tridimensionalmente alla forma del tumore.

Particolarmente rilevante è la presenza di una terza linea di protoni, non destinata ai trattamenti clinici ma progettata per attività sperimentali. Questa linea valorizza il centro come infrastruttura strategica per la ricerca nazionale e internazionale, non solo in ambito radiobiologico e oncologico, ma anche in contesti tecnologici interdisciplinari. Il fascio sperimentale viene infatti utilizzato per testare componenti elettronici destinati all'aerospazio (radiation hardness), sviluppare nuovi materiali e dispositivi di rivelazione, e condurre studi di base in fisica applicata.

Il PTC, oltre a contribuire all'avanzamento delle cure oncologiche, svolge dunque un ruolo chiave nello sviluppo di tecnologie ad alta precisione. A oggi, ha trattato oltre 300 pazienti, inclusi molti in età pediatrica, confermandosi una realtà d'eccellenza nel panorama europeo.

Si vuole inoltre citare il più recente IEO Proton Center di Milano, operativo dal 2023 presso l'Istituto Europeo di Oncologia, ha introdotto un nuovo standard di precisione nel trattamento oncologico. La struttura dispone di un impianto dedicato alla protonterapia, progettato per integrare la terapia con percorsi multidisciplinari e supportato da tecnologie all'avanguardia. Il centro è articolato in due linee cliniche per il trattamento e una

sezione dedicata alla ricerca. Quest'ultima ne rafforza il ruolo strategico anche a livello internazionale, partecipando a progetti volti al miglioramento continuo della radioterapia e all'innovazione tecnologica in settori come la radiobiologia e l'oncologia sperimentale. Con una capacità prevista di circa 700 pazienti all'anno, il centro rappresenta un'infrastruttura clinica e scientifica di nuova generazione.

Negli attuali centri italiani, l'adroterapia è oggi una realtà clinica consolidata. Ogni trattamento è preceduto da una fase di pianificazione personalizzata, che tiene conto dell'anatomia del paziente e delle caratteristiche biologiche e fisiche del tumore. L'introduzione dell'adroterapia nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA), avvenuta nel 2017, ha rappresentato un traguardo decisivo: ha permesso l'accesso alle cure adroterapiche a un numero sempre maggiore di pazienti italiani, con un impatto diretto sulla qualità della vita e sull'efficacia terapeutica in numerose forme di tumore.

## 1.2 Principi fisici della terapia adronica e dosimetria

Uno dei vantaggi fondamentali della terapia adronica rispetto alla radioterapia convenzionale con fotoni risiede nel modo in cui le particelle cariche pesanti (come i protoni o gli ioni carbonio) rilasciano energia nel mezzo attraversato. Mentre i fotoni depositano energia in modo gradualmente decrescente con la profondità, le particelle adroniche presentano un rilascio di energia altamente localizzato, culminante nel cosiddetto *picco di Bragg* (verrà trattato con maggiori dettagli nella sezione dedicata 1.4.3).

### 1.2.1 Il concetto di dose

La **dose assorbita**  $D$  è definita come l'energia depositata per unità di massa:

$$D = \frac{dE}{dm} \quad (1.1)$$

ed è misurata in Gray (Gy), equivalente al deposito di un joule di energia su un kg di massa. Si tratta di una quantità fisica che non distingue l'effetto biologico tra radiazioni diverse.

Per tener conto della diversa efficacia biologica relativa, si introduce la **dose equivalente**:

$$D_{\text{eq}} = \sum_R w_R D, \quad (1.2)$$

dove  $w_R$  è il fattore di ponderazione della radiazione, che rappresenta il rapporto tra il danno biologico prodotto da 1 Gy della radiazione considerata e quello prodotto da 1 Gy di raggi gamma di riferimento (Tab.1.1).

Infine, la **dose efficace** considera anche la radiosensibilità del tessuto:

$$D_{\text{eff}} = \sum_T w_T D_{\text{eq}}, \quad (1.3)$$

dove  $w_T$  è il fattore di ponderazione tissutale (Tab.1.2). Questi coefficienti sono normalizzati in modo che la loro somma sia pari a 1, attribuendo un peso maggiore a tessuti con elevata probabilità di sviluppare effetti stocastici.

L'unità di misura della dose equivalente e della dose efficace nel Sistema Internazionale (SI) è il **sievert (Sv)**. Un sievert corrisponde all'assorbimento di un joule di energia per chilogrammo di tessuto biologico, ponderato per tenere conto della diversa efficacia biologica delle radiazioni:

$$1 \text{ Sv} = 1 \frac{\text{J}}{\text{kg}} \quad (1.4)$$

A differenza del **gray (Gy)**, che misura la *dose assorbita* (energia depositata per unità di massa), il sievert considera anche i fattori di ponderazione (riportati in Tabella 1.1 1.2) legati al tipo di radiazione ( $w_R$ ) e alla radiosensibilità dei tessuti ( $w_T$ ). Questo rende il sievert l'unità di riferimento per valutare il rischio biologico associato all'esposizione a radiazioni ionizzanti.

TABELLA 1.1: Fattori di ponderazione della radiazione  $w_R$  secondo ICRP.

<b>Tipo di radiazione</b>	<b><math>w_R</math></b>
Fotoni (tutte le energie)	1
Elettroni e muoni (tutte le energie)	1
Protoni (eccetto protoni di rinculo)	2
Frammenti di fissione	20
Ioni pesanti (inclusi gli ioni C)	20
Neutroni a 1 MeV	20
Neutroni a 10 MeV	~10
Neutroni a 100 MeV	~5

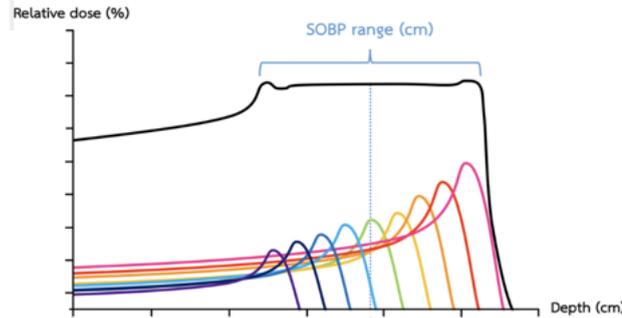
TABELLA 1.2: Fattori di ponderazione tissutale  $w_T$  (ICRP 103).

Tessuto / Organo	$w_T$
Midollo osseo, colon, polmone, stomaco, seno	0.12
Gonadi	0.08
Vescica, esofago, fegato, tiroide	0.04
Pelle, ossa, cervello, ghiandole salivari	0.01
Altri tessuti	0.12 (ripartito)
<b>Somma</b>	<b>1.00</b>

**Fattori di ponderazione biologici** Nel caso clinico, il fascio di particelle può essere modulato in energia e intensità per ottenere una distribuzione di dose estesa, detta *Spread-Out Bragg Peak* (SOBP), in grado di coprire l'intero volume del tumore. Lo SOBP si realizza sovrapponendo più picchi di Bragg a profondità diverse:

$$D_{\text{SOBP}}(x) = \sum_i w_i \cdot D_{\text{Bragg},i}(x), \quad (1.5)$$

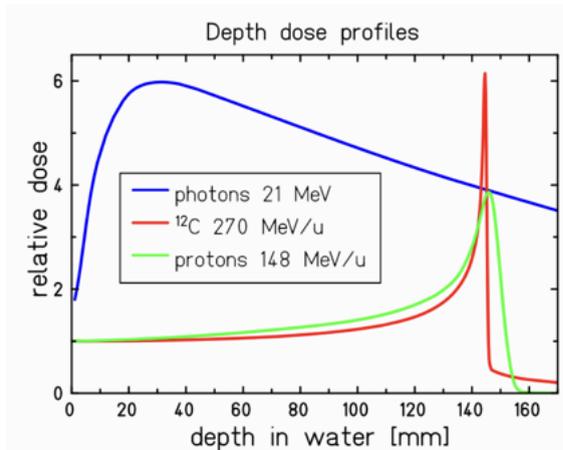
dove  $w_i$  sono i pesi di modulazione e  $D_{\text{Bragg},i}(x)$  rappresenta il contributo di dose del singolo fascio. Come discusso in Tabella 1.1 e Tabella 1.2, la valutazione biologica della dose dipende sia dal tipo di radiazione sia dal tessuto irradiato, attraverso i rispettivi fattori di ponderazione  $w_R$  e  $w_T$ .



**Figura 1.5:** Schema dello *Spread-Out Bragg Peak* (SOBP). La curva nera mostra la distribuzione di dose risultante, ottenuta dalla sovrapposizione di più picchi di Bragg individuali (curve colorate) a differenti profondità. Questo permette di ottenere una distribuzione di dose uniforme sull'intero volume tumorale [7].

In figura 1.6 un confronto tra le curve di dose in acqua mostra che, mentre i fotoni producono un deposito energetico diffuso con andamento esponenziale decrescente, protoni e ioni carbonio offrono un rilascio di dose altamente localizzato con un rapido calo subito dopo il picco. Questa proprietà permette una migliore conformazione della dose al volume

tumorale e la protezione degli organi a rischio (*Organs At Risk*, OAR), come dimostrato, ad esempio, nei trattamenti di tumore polmonare.



**Figura 1.6:** Profili di dose relativa in acqua per fotoni da 21 MeV (blu), protoni da 148 MeV (verde) e ioni carbonio da 270 MeV/u (rosso). Si evidenzia la natura diffusa del deposito di energia dei fotoni rispetto al picco di Bragg dei protoni e all'elevata localizzazione degli ioni carbonio [8].

Nel caso degli ioni carbonio ( $^{12}\text{C}$ ), il picco di Bragg risulta più stretto ed è associato a un LET più elevato, il che comporta danni più complessi al DNA e, di conseguenza, una maggiore efficacia nel trattamento di tumori radioresistenti. Tuttavia, la generazione e la gestione di questi fasci richiedono infrastrutture tecnologiche sofisticate (come i sincrotroni) e investimenti economici significativi.

In sintesi, la terapia adronica unisce i vantaggi fisici del deposito selettivo di energia con l'elevata efficacia biologica delle particelle ad alto LET, rendendola una tecnica particolarmente promettente per il trattamento di tumori profondi e localizzati in sedi critiche.

### 1.2.1.1 Linear Energy Transfer (LET)

Il *Linear Energy Transfer* (LET) descrive la quantità di energia ceduta da una particella ionizzante al mezzo per unità di lunghezza del suo percorso, ed è definito come:

$$\text{LET} = -\frac{dE}{dx}, \quad (1.6)$$

con unità tipiche di  $\text{keV}/\mu\text{m}$ . A differenza dello *stopping power* medio della formula di Bethe-Bloch (par.1.4.2), che include anche i rari eventi di produzione di elettroni secondari ad alta energia ( $\delta$ -ray) in grado di depositare energia lontano dalla traccia, il

LET si riferisce invece all'energia effettivamente rilasciata in prossimità del percorso della particella.

Per rappresentare meglio questa quantità si introduce il *LET ristretto*  $L_\Delta$ , che considera solo i trasferimenti di energia inferiori a una soglia  $\Delta$ :

$$L_\Delta \simeq \left( \frac{1}{\rho} \frac{dE}{dx} \right)_{\text{coll}, T \leq \Delta}, \quad (1.7)$$

escludendo quindi i  $\delta$ -ray di alta energia. In questo modo, il LET descrive più accuratamente la densità di energia realmente concentrata attorno alla traccia, parametro strettamente legato all'efficacia biologica della radiazione.

In generale, il LET dipende dalla velocità e dalla carica della particella: particelle leggere e veloci (fotoni ed elettroni) presentano valori di LET bassi, mentre particelle pesanti e lente (ioni e frammenti) sono caratterizzate da LET elevati. Radiazioni a basso LET hanno un elevato potere di penetrazione ma rilasciano energia in modo diffuso, mentre radiazioni ad alto LET depositano grandi quantità di energia su distanze molto brevi, aumentando la probabilità di provocare lesioni complesse al DNA, come rotture doppie della doppia elica (DSB).

Questo spiega perché i fasci ad alto LET, come gli ioni carbonio, risultino più efficaci nel trattamento di tumori radioresistenti: il danno prodotto è più difficile da riparare e riduce la sopravvivenza cellulare, come discusso nel contesto del modello lineare-quadratico.

### 1.2.2 Sopravvivenza cellulare e Modello Lineare-Quadratico (LQ)

Il modello *lineare-quadratico* (LQ) è uno degli approcci più diffusi per descrivere la relazione tra dose di radiazioni ionizzanti e sopravvivenza cellulare. La morte cellulare dopo irradiazione è principalmente associata alla formazione di rotture a doppio filamento del DNA (*Double Strand Breaks*, DSB), danni particolarmente critici per l'integrità genomica (1.3.1).

In condizioni fisiologiche, il numero di DSB indotto è proporzionale alla dose assorbita, con andamento pressoché lineare fino a dosi elevate ( $\sim 40$ – $50$  Gy). Misure sperimentali indicano che, per ogni Gy depositato, si generano in media (40–50) DSB per cellula.

Sebbene la maggior parte di queste rotture venga correttamente riparata dai sistemi cellulari, una parte subisce riparazioni errate o incomplete, dando origine a lesioni letali; in altri

casi la riparazione non avviene affatto. L'intero processo (induzione del danno, riparazione corretta o difettosa, formazione di lesioni irreversibili) può essere descritto mediante un sistema di equazioni differenziali.

Nei casi più semplici, come la somministrazione istantanea della dose seguita da completa riparazione, le soluzioni analitiche risultano complesse e applicabili solo a scenari specifici. Tuttavia, per dosi e ratei tipici della radioterapia, la probabilità di sopravvivenza cellulare  $S$  è ben approssimata da una funzione lineare-quadratica della dose:

$$S(D) = e^{(-\alpha D - \beta D^2)} \quad (1.8)$$

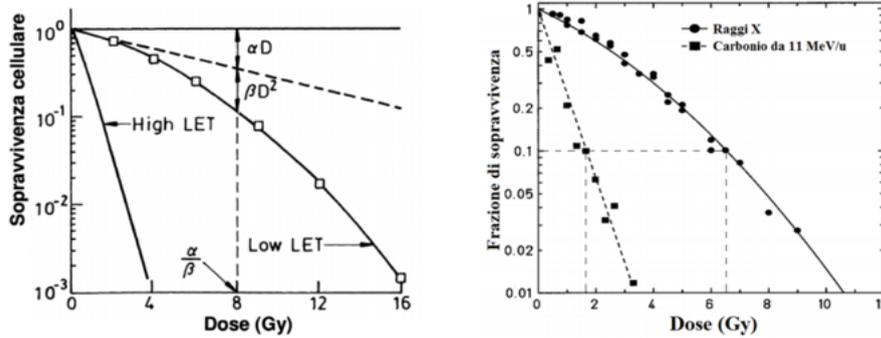
dove:

- $\alpha D$  rappresenta la componente di danno proporzionale alla dose  $D$ , associata a lesioni prodotte da un singolo evento ionizzante;
- $\beta D^2$  descrive il contributo *quadratico*, dovuto alla combinazione di due eventi ionizzanti indipendenti sullo stesso bersaglio biologico (si veda la figura 1.7).

Nel caso dell'adroterapia, i parametri  $\alpha$  e  $\beta$  dipendono fortemente dal *Linear Energy Transfer* (LET) della radiazione:

- per radiazioni a basso LET (fotoni, protoni in ingresso), il rapporto  $\alpha/\beta$  è generalmente minore e la componente quadratica ( $\beta D^2$ ) ha un peso più rilevante;
- per radiazioni ad alto LET (protoni nel picco di Bragg, ioni carbonio), il valore di  $\alpha$  aumenta sensibilmente, indicando una maggiore incidenza di lesioni dirette e complesse, letali anche con un singolo evento.

Gli esperimenti FOOT, studiando la frammentazione nucleare e la distribuzione spaziale dell'energia depositata, permettono di determinare come varia l'*Relative Biological Effectiveness* (RBE) e, di conseguenza, come i parametri del modello LQ cambino in funzione del tipo di particella e della profondità nel tessuto.



**Figura 1.7:** Curve di sopravvivenza cellulare in scala semi-logaritmica per radiazioni a basso LET (raggi X) e ad alto LET ( $^{12}\text{C}$ ). A sinistra è illustrata la rappresentazione schematica del modello lineare-quadratico con contributi  $\alpha D$  e  $\beta D^2$ . A destra sono riportati dati sperimentali che evidenziano la riduzione della dose  $D_{10}$  per radiazioni ad alto LET [9].

### 1.2.3 Efficacia Biologica Relativa (RBE)

L'Efficacia Biologica Relativa (*Relative Biological Effectiveness*, RBE) esprime il rapporto tra la dose di una radiazione di riferimento (tipicamente raggi gamma o raggi X) e la dose di un'altra radiazione, necessarie per ottenere lo stesso effetto biologico, ad esempio la stessa frazione di cellule sopravvissute:

$$RBE = \frac{D_X}{D_H}, \quad (1.9)$$

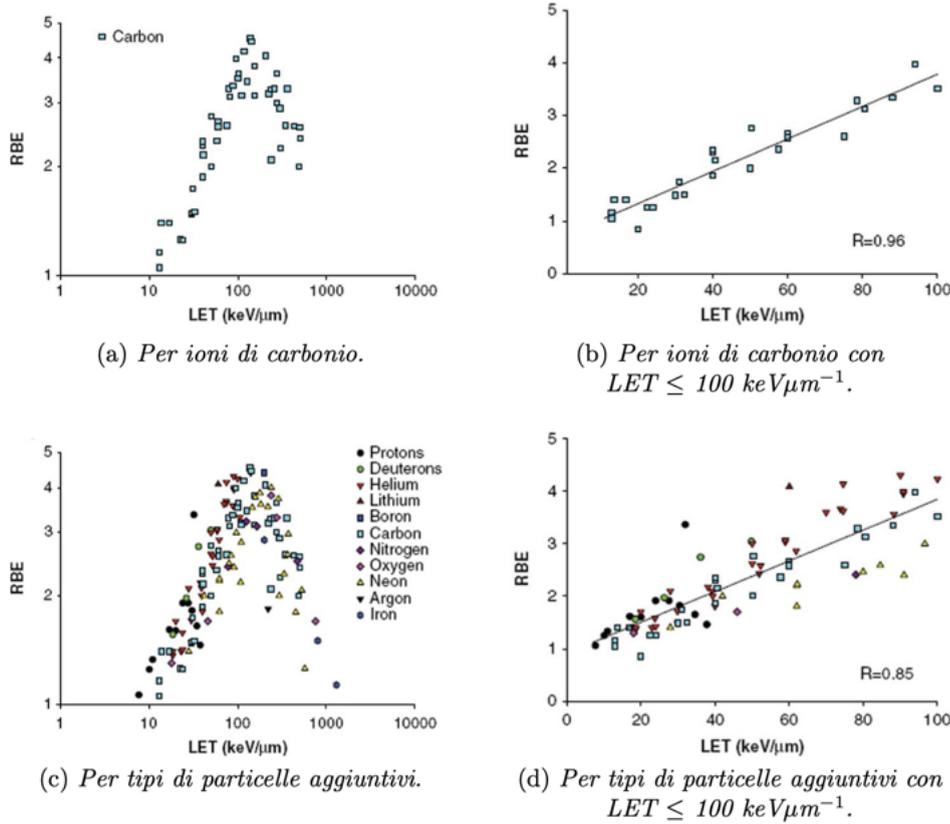
dove  $D_X$  è la dose con radiazione di riferimento e  $D_H$  la dose con la radiazione considerata (es. protoni o ioni carbonio).

Un valore di  $RBE > 1$  indica che la radiazione in esame è più efficace della radiazione di riferimento a parità di effetto biologico. In termini numerici, per i protoni in clinica si adotta comunemente  $RBE \approx 1.1$ ; per ioni pesanti come  $^{12}\text{C}$  e  $^{20}\text{Ne}$  sono stati riportati valori più elevati (in condizioni radiobiologiche severe anche dell'ordine di 3–4), mentre nella pratica clinica dell'ionoterapia con carbonio l'intervallo utilizzato nei piani di trattamento è tipicamente più moderato. In ogni caso l'RBE dipende da molte variabili quali il tipo di radiazione, il suo LET, l'energia del fascio, il tipo cellulare e lo stato del ciclo cellulare, nonché il criterio biologico scelto per la comparazione (ad esempio sopravvivenza al 10% oppure al 50%).

**RBE e LET** In generale, l'RBE aumenta con il *Linear Energy Transfer* (LET), ovvero con la densità di energia depositata lungo la traccia della particella. Tuttavia, oltre un certo valore di LET si osserva una saturazione dell'effetto, poiché un eccesso di energia depositata non incrementa ulteriormente il danno biologico utile. Gli ioni pesanti, caratterizzati da LET elevato, risultano più efficaci nell'indurre rotture doppio filamento del DNA rispetto ai protoni o ai fotoni (Fig. 1.8).

**RBE nel SOBP** Nella pratica clinica, l'RBE non è costante lungo lo *Spread-Out Bragg Peak* (SOBP), ma tende ad aumentare nella parte finale del percorso, in corrispondenza del picco di Bragg, dove il LET è maggiore. Tipicamente, per i protoni si assume un valore medio di RBE pari a 1.1, mentre per gli ioni carbonio l'RBE varia tra 1.8 e 2.5 nel centro del SOBP, con valori più elevati verso il margine distale.

Questa variabilità deve essere considerata nella pianificazione del trattamento, in quanto influenza sia la distribuzione della dose biologica che la selettività del trattamento nei confronti del tumore e dei tessuti sani circostanti.



**Figura 1.8:** Relazione tra RBE e LET. (a) Dati per ioni di carbonio sull'intero intervallo di LET: l'RBE cresce fino a  $\sim 100 \text{ keV}\mu\text{m}^{-1}$  e mostra saturazione (overkill) a LET più elevati. (b) Nella regione  $\leq 100 \text{ keV}\mu\text{m}^{-1}$  l'andamento per il carbonio è approssimativamente lineare ( $R = 0.96$ ). (c) Dati rappresentativi per diverse specie ioniche (p, d, He, Li, B, C, N, O, Ne, Ar, Fe) con comportamento qualitativo analogo. (d) Limitando a  $\leq 100 \text{ keV}\mu\text{m}^{-1}$ , la dipendenza resta quasi lineare anche aggregando specie diverse ( $R = 0.85$ ); i simboli indicano le particelle come da legenda [10].

### 1.2.3.1 Oxygen Enhancement Ratio (OER)

L'*oxygen enhancement ratio* è una quantità definita come il rapporto tra la dose necessaria in assenza di ossigeno  $D_{\text{anossia}}$  e la dose richiesta alle normali condizioni di ossigenazione  $D_{\text{normale}}$  per ottenere lo stesso effetto biologico tramite la medesima radiazione.:

$$\text{OER} = \frac{D_{\text{anossia}}}{D_{\text{normale}}}, \quad (1.10)$$

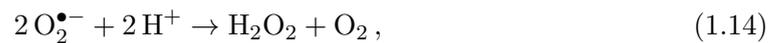
Valori di  $\text{OER} > 1$  indicano una maggiore efficacia della radiazione in presenza di ossigeno. Pertanto, utilizzando la stessa radiazione, sarà necessaria una dose maggiore nel caso di mancanza di ossigeno nei tessuti rispetto a condizioni fisiologiche in cui nelle cellule è presente ossigeno.

Questo risultato è dovuto al fatto che in presenza di ossigeno possono avvenire dei processi che causano danni permanenti alla cellula (1.3.1).

La radiolisi dell'acqua genera specie reattive come radicali idrossile  $\text{OH}^\bullet$ , radicali idrogeno  $\text{H}^\bullet$  ed elettroni liberi  $e^-$ . In presenza di ossigeno molecolare queste specie evolvono verso composti perossidici più stabili, che aumentano il danno e riducono la riparabilità. Un esempio è la formazione di idroperossido  $\text{HO}_2^\bullet$  che a sua volta, ricombinandosi con un radicale libero di idrogeno, genera perossido di idrogeno  $\text{H}_2\text{O}_2$



Un secondo esempio di reazione che prevede la cattura elettronica è:

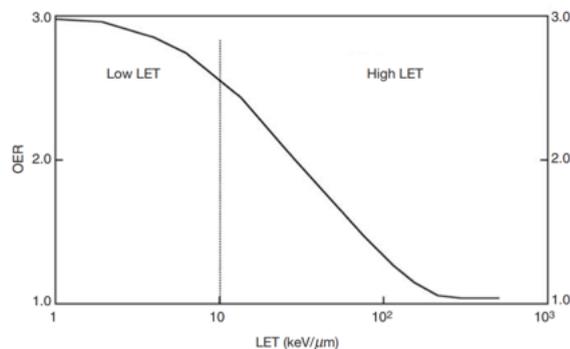


che porta alla formazione di perossido di idrogeno  $\text{H}_2\text{O}_2$  e di radicali perossilici, noti per aumentare l'entità del danno indiretto al DNA.

Dalla figura 1.9 è possibile notare come l'Oxygen Enhancement Ratio dipenda dal Linear Transfer Energy. Infatti, per radiazioni a *basso LET*, una quantità abbondante di ossigeno nei tessuti favorisce la resa di prodotti perossidici e la stessa lesione biologica si ottiene con una dose inferiore (tipicamente  $\text{OER} \sim 2-3$  a seconda dell'endpoint). Per radiazioni ad *alto LET* (come protoni al picco di Bragg, ioni pesanti) invece, la dipendenza dall'ossigeno si attenua: l'elevata densità di ionizzazione produce danni complessi e già di per sé poco riparabili, per cui l'incremento di efficacia dovuto all'ossigeno è ridotto (OER che tende a valori prossimi all'unità). In altri termini, mentre a basso LET l'ossigeno favorisce soprattutto reazioni isolate come in (1.11)–(1.14), ad alto LET la concentrazione locale di specie reattive e la numerosità di eventi sul DNA che innescano, per l'elevato rilascio di energia, un gran numero di reazioni di lisi, rendono l'effetto dell'ossigeno meno determinante.

Le neoplasie caratterizzate da anossia tissutale presentano una maggiore radioresistenza quando vengono trattate con radiazioni a basso LET (Linear Energy Transfer), poiché l'effetto ossigeno (Oxygen Enhancement Ratio, OER) gioca un ruolo determinante nel danno al DNA indotto da queste radiazioni. In condizioni di ridotta disponibilità di ossigeno, l'efficacia delle radiazioni a basso LET diminuisce sensibilmente. Al contrario, i fasci adronici, che possiedono un alto LET, mostrano una minore dipendenza dall'OER:

ciò significa che la loro capacità di danneggiare il DNA delle cellule tumorali è meno influenzata dall'anossia. Questo comportamento consente di mitigare, almeno in parte, gli effetti negativi dell'ipossia, migliorando l'efficacia del trattamento radioterapico all'interno del volume bersaglio.



**Figura 1.9:** Andamento tipico dell'*Oxygen Enhancement Ratio* (OER) in funzione del Linear Energy Transfer (LET). Per radiazioni a basso LET, l'OER si mantiene intorno a 3, mentre all'aumentare del LET il valore diminuisce progressivamente fino a circa 1 per LET molto elevati. Questo indica una ridotta dipendenza dalla presenza di ossigeno per le radiazioni ad alto LET. Adattato da [11].

### 1.3 Effetti biologici

L'interazione tra particelle cariche e materia non si limita agli effetti fisici, ma ha importanti implicazioni biologiche. In questa sezione vengono analizzati gli effetti indotti nei tessuti, e la necessità di descrivere accuratamente la distribuzione di dose per ottimizzare i trattamenti.

Gli effetti biologici della radiazione adronica, come quella impiegata nella protonterapia o nella terapia con ioni carbonio, derivano principalmente dalla capacità di queste particelle di causare danni al DNA delle cellule tumorali. Grazie al profilo di rilascio energetico caratterizzato dal picco di Bragg, l'energia viene depositata in modo altamente localizzato all'interno del volume tumorale, con una precisione che consente di limitare significativamente l'esposizione e i danni ai tessuti sani circostanti. Questo approccio favorisce l'attivazione di processi irreversibili nella cellula, come l'apoptosi o la perdita della capacità replicativa.

La risposta di un organismo all'esposizione a radiazioni ionizzanti è influenzata da diversi parametri. Tra i più rilevanti vi sono:

- Tipo di radiazione: particelle diverse (fotoni, elettroni, protoni, ioni pesanti, neutroni) presentano differente densità di ionizzazione e quindi diversa efficacia biologica.
- Tessuto irradiato: organi con elevata attività mitotica sono generalmente più radiosensibili rispetto a tessuti a bassa proliferazione cellulare.
- Modalità di somministrazione della dose: l'impatto biologico varia se la dose è erogata in un'unica esposizione o suddivisa in più frazioni.
- Frazione di organo coinvolta: l'estensione della parte di tessuto colpita influenza l'entità del danno.

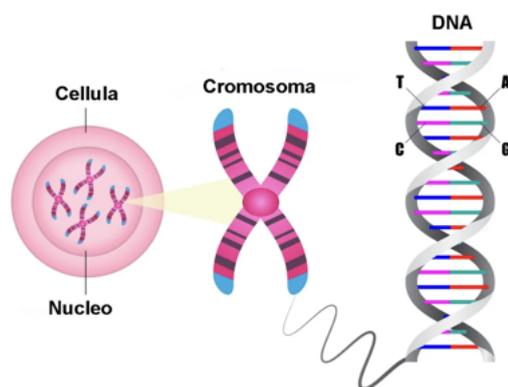
Dal punto di vista radiobiologico, è utile distinguere tra:

- *Tessuti sensibili*, come midollo osseo, polmoni e tratto gastrointestinale, caratterizzati da un'elevata velocità di divisione cellulare e quindi più vulnerabili.
- *Tessuti resistenti*, come muscolo e tessuto nervoso, nei quali la proliferazione cellulare è ridotta e il danno risulta generalmente minore.

Queste differenze costituiscono la base per l'impiego clinico di tecniche mirate, come l'adroterapia, dove la distribuzione spaziale della dose viene modulata in funzione della radiosensibilità dei tessuti.

### 1.3.1 Danno al DNA e principi di azione della radioterapia

Il principio alla base dell'adroterapia è quello di compromettere in modo irreversibile la capacità di sopravvivenza o di riproduzione delle cellule tumorali. Il bersaglio più importante dell'azione delle radiazioni è il DNA (*Deoxyribonucleic Acid*), molecola che custodisce l'informazione genetica necessaria al funzionamento della cellula. Nelle cellule eucariotiche, il DNA è organizzato in una doppia elica costituita da due filamenti complementari di nucleotidi, avvolti attorno a proteine istoniche e compattati nei cromosomi. Ogni nucleotide è formato da uno zucchero (desossiribosio), un gruppo fosfato e una base azotata, che può essere adenina (A), timina (T), citosina (C) o guanina (G). L'appaiamento delle basi segue regole precise: A si lega solo con T e C solo con G, formando legami a idrogeno che stabilizzano la struttura.



**Figura 1.10:** Rappresentazione schematica della relazione tra cellula, nucleo, cromosoma e DNA. Il cromosoma, visibile all'interno del nucleo cellulare, è costituito da una lunga molecola di DNA organizzata in strutture compatte. Il DNA è formato da due filamenti antiparalleli avvolti in doppia elica, composti da basi azotate appaiate: adenina (A) con timina (T) e citosina (C) con guanina (G) [12].

Quando il DNA subisce un danno significativo, la cellula può attivare meccanismi di autodistruzione programmata, noti come *apoptosi*. L'obiettivo del trattamento radioterapico è proprio quello di provocare danni tali da innescare questo processo nelle cellule neoplastiche, preservando per quanto possibile i tessuti sani circostanti.

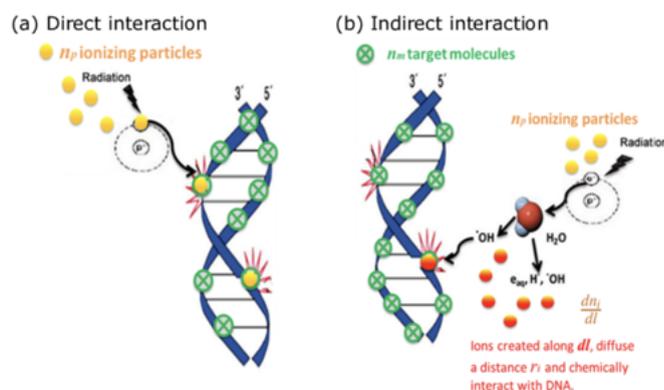
### Meccanismi di danno al DNA

Il danno indotto dalle radiazioni può avvenire attraverso due vie principali, come mostrato in Figura 1.11.

Il *danno indiretto* è la modalità più comune nei tessuti biologici ed è mediato dalla produzione di specie chimiche altamente reattive generate dalla *radiolisi dell'acqua*, che costituisce la componente più abbondante del citoplasma cellulare. Come discusso nella sezione 1.2.3.1, la radiazione interagisce con le molecole d'acqua portando alla formazione di radicali liberi e specie reattive dell'ossigeno (ROS), come radicali ossidrilici e perossido di idrogeno. Questi composti possono diffondere fino al DNA e danneggiarlo, rappresentando il principale meccanismo di lesione nei tessuti biologici.

Il *danno diretto*, invece, si verifica quando l'energia della radiazione viene depositata direttamente sulla molecola di DNA, rompendo legami covalenti e alterando la struttura della doppia elica. A livello genetico, i danni più rilevanti si distinguono in rotture a singolo filamento (*Single Strand Break*, SSB), generalmente riparabili grazie al filamento complementare intatto, e rotture a doppio filamento (*Double Strand Break*, DSB). Queste

ultime sono molto più difficili da riparare e possono portare a mutazioni permanenti o morte cellulare. I DSB rappresentano il danno più critico indotto dalle radiazioni, con una tossicità centinaia di volte superiore rispetto agli SSB, e costituiscono una delle principali cause di morte cellulare nei trattamenti radioterapici.



**Figura 1.11:** Meccanismi di danno al DNA da radiazioni ionizzanti. (a) Interazione diretta: le particelle ionizzanti depositano energia direttamente sul DNA, inducendo ionizzazione ed eccitazione molecolare con rottura di legami chimici. (b) Interazione indiretta: l'energia viene depositata sulle molecole d'acqua circostanti, generando specie reattive dell'ossigeno (ROS) che diffondono e danneggiano il DNA. Nell'adroterapia, l'elevato LET aumenta la probabilità di danno diretto e di lesioni multiple e complesse.

Tutto ciò ha delle implicazioni cliniche: poiché i meccanismi di danno agiscono anche sui tessuti sani vicini alla regione irradiata, la pianificazione del trattamento deve mirare a massimizzare l'effetto sulle cellule tumorali e ridurre al minimo i danni collaterali. Questo equilibrio si ottiene modulando l'energia e la distribuzione spaziale della dose, sfruttando tecniche avanzate che permettono di concentrare la radiazione sul bersaglio e proteggere gli organi a rischio.

## 1.4 L'interazione tra particelle cariche pesanti e materia

Quando un fascio di particelle cariche viene utilizzato in ambito terapeutico, esso attraversa diversi strati di tessuto, interagendo con gli atomi del mezzo. Queste interazioni determinano la distribuzione spaziale dell'energia depositata, quindi è fondamentale comprenderle per prevedere correttamente la dose assorbita. Le particelle cariche pesanti, come i protoni o gli ioni carbonio, attraversando la materia subiscono una serie di interazioni con gli atomi del mezzo che ne determinano una perdita di energia e una deviazione della loro traiettoria. I principali meccanismi coinvolti sono:

1. collisioni inelastiche con elettroni atomici (ionizzazione ed eccitazione);
2. diffusione elastica con i nuclei atomici;
3. reazioni nucleari;
4. emissione di radiazione Čerenkov (se la velocità della particella supera quella della luce nel mezzo);
5. emissione di bremsstrahlung (trascurabile per particelle pesanti).

In questo contesto, ove gli ioni si muovono in un basso range energetico, i principali meccanismi che coinvolgono le particelle sono i primi due, dominati da interazioni di tipo elettromagnetico, e il terzo mediato dalla forza forte.

#### 1.4.1 Ionizzazione del mezzo

Gli adroni interagiscono con la materia principalmente attraverso interazioni coulombiane con gli elettroni atomici del mezzo. Questo è dovuto al fatto che il raggio di un atomo è circa  $10^8 - 10^{10}$  volte maggiore di quello del suo nucleo, di conseguenza è molto più frequente che le particelle cariche nella loro traiettoria incontrino la nube elettronica piuttosto che i nuclei atomici. Durante tali interazioni, quando l'energia trasferita è sufficientemente elevata, gli elettroni possono essere eccitati a livelli energetici superiori o addirittura strappati dall'atomo, provocandone l'ionizzazione.

Per valutare quantitativamente tale perdita è possibile stimare la massima energia trasferita in una singola collisione tra una particella di massa  $M$  che si muove con velocità  $v_i$  e un elettrone di massa  $m$  in quiete, imponendo la conservazione dell'energia e della quantità di moto. Si trova:

$$T_{\max} = \frac{4mM}{(m+M)^2} T_i \quad (1.15)$$

dove  $T_i$  è l'energia cinetica iniziale della particella. Poiché  $M \gg m$ , possiamo approssimare:

$$T_{\max} \approx \frac{4m}{M} T_i \ll T_i \quad (1.16)$$

Questo risultato evidenzia come ogni singola collisione comporti un trasferimento energetico modesto rispetto all'energia iniziale della particella incidente. Ne consegue che la perdita di energia avviene in modo continuo e distribuito lungo il percorso nel mezzo, ed è descritta dalla quantità  $\frac{dE}{dx}$ , detta *Stopping Power*.

### 1.4.2 La formula di Bethe-Block

In particolare, la formulazione completa, sviluppata da Bethe e Bloch negli anni '30, descrive il potere frenante per particelle cariche pesanti ( $M \gg m_e$ ) in moto con velocità relativistiche moderate, tipicamente  $\beta > 0.1$ . Questa condizione garantisce la validità delle approssimazioni classiche e semirelativistiche adottate nella derivazione:

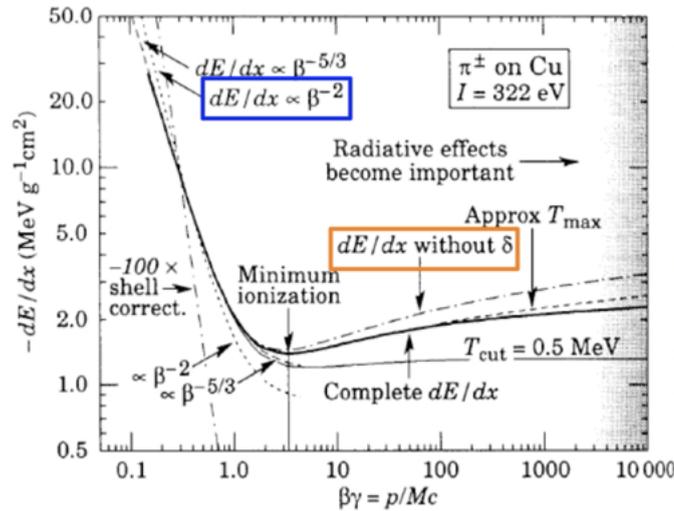
$$\frac{dE}{dx} = 4\pi\rho m_e c^2 r_e^2 N_A z^2 \frac{Z}{A} \frac{1}{\beta^2} \left( \ln \left( \frac{2m_e c^2 \gamma^2 \beta^2 W_{\max}}{I^2} \right) - \beta^2 - \delta - 2\frac{C}{Z} \right) \quad (1.17)$$

dove:

- $I$  = potenziale medio di eccitazione
- $Z, A, \rho$  = caratteristiche del mezzo dove  $Z$  è il numero atomico,  $A$  numero di massa e  $\rho$  è la densità
- $z, \beta, \gamma$  = caratteristiche della particella incidente con  $\beta$  velocità relativistica e  $\gamma$  il fattore di Lorentz
- $W_{\max}$  = massima energia trasferita in una collisione
- $r_e$  = raggio classico dell'elettrone
- $M_e$  = massa dell'elettrone
- $N_A$  = numero di Avogadro
- $C$  = correzione di shell (importante a basse energie): quando la velocità della particella incidente è confrontabile con la velocità dell'elettrone nell'atomo non vale l'assunzione di elettrone stazionario
- $\delta$  = effetto densità (importante ad alte energie): la polarizzazione degli atomi scherma il campo elettrico sentito dagli elettroni più lontani, quindi le collisioni con questi elettroni contribuiscono meno alla perdita di energia totale.

Raccogliendo le costanti in  $D$  e dividendo tutto per la densità del materiale  $\rho$ , si ottiene una formulazione semplificata e comunemente utilizzata:

$$-\frac{1}{\rho} \frac{dE}{dx} = D \cdot \frac{z^2 Z}{\beta^2 A} \left( \ln \left( \frac{2m_e c^2 \beta^2 \gamma^2}{I} \right) - \beta^2 - \frac{\delta(\gamma)}{2} \right) \quad \text{MeV g}^{-1} \text{cm}^2 \quad (1.18)$$



**Figura 1.12:** Grafico dettagliato della perdita di energia specifica  $dE/dx$  in funzione di  $\beta\gamma$  per pioni carichi incidenti su rame, con  $I = 322$  eV [13].

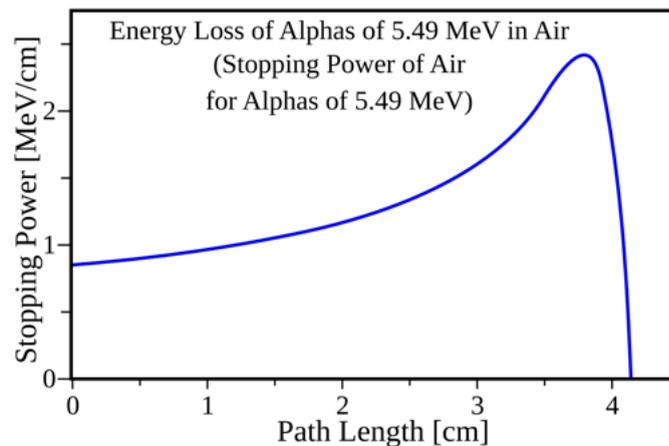
Questa relazione mostra come la perdita di energia sia proporzionale al quadrato della carica della particella incidente  $z^2$  e inversamente proporzionale a  $\beta^2$ , con una dipendenza debole da  $Z/A$ , che per quasi tutti i materiali (tranne l'idrogeno) è circa  $1/2$ . Pertanto, la perdita di energia risulta quasi indipendente dalla natura chimica del materiale.

Per  $\beta \ll 1$ , il termine  $1/\beta^2$  domina, causando un rapido aumento della perdita di energia. Con l'aumentare della velocità, si raggiunge un minimo per  $\beta\gamma \approx 3-3,5$ : è il regime delle *Minimum Ionizing Particles (MIP)*, in cui il potere frenante è minimo, tipicamente tra 1 e 2  $\text{MeV g}^{-1} \text{cm}^2$ . Superato questo punto, si osserva una lenta risalita (detta risalita relativistica) mitigata dall'effetto densità  $\delta(\gamma)$ . Infatti, a velocità molto elevate, la particella polarizza il mezzo, schermando il proprio campo elettrico, e riducendo così l'efficacia delle interazioni a lunga distanza.

Ad esempio, una particella  $\alpha$  (con  $z = 2$ ) perde circa quattro volte l'energia di un protone ( $z = 1$ ) a parità di  $\beta$ . Inoltre, l'energia massima  $W_{\text{max}}$  trasferibile a un singolo elettrone è sempre una frazione modesta dell'energia della particella incidente, motivo per cui la maggior parte delle collisioni comporta trasferimenti energetici deboli ma frequenti.

Ad alte energie, si aggiunge un ulteriore contributo alla perdita di energia dovuto alla radiazione (*Bremsstrahlung*), ma questo diventa significativo solo per particelle leggere come elettroni, muoni e pioni. Le particelle pesanti (come protoni e ioni) non sono soggette a rilevante perdita radiativa se non ad energie estremamente elevate.

### 1.4.3 Il picco di Bragg



**Figura 1.13:** Curva dello stopping power per particelle da 5.49 MeV che attraversano aria. Il grafico mostra chiaramente l'aumento della perdita di energia per unità di lunghezza man mano che la particella rallenta, fino a raggiungere un picco caratteristico (picco di Bragg) prima di arrestarsi completamente. [14]

Nella Figura 1.13 è riportata la curva di Bragg, che descrive l'andamento della perdita di energia di una particella carica pesante in funzione della profondità nel materiale attraversato. La curva presenta una forma caratteristica, articolata in tre fasi:

- un tratto iniziale in cui la perdita di energia specifica ( $\frac{dE}{dx}$ ) è pressoché costante o cresce lentamente;
- un picco molto pronunciato nella fase terminale del percorso, noto come picco di Bragg;
- un brusco calo immediatamente dopo il picco, corrispondente all'arresto della particella.

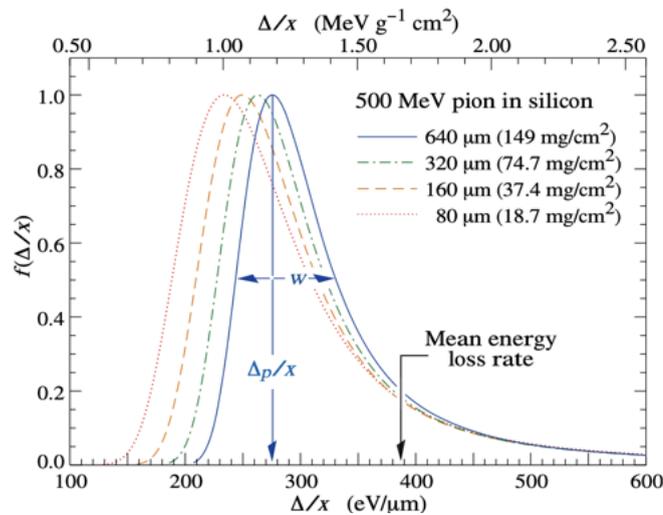
Questa distribuzione caratteristica si spiega attraverso la formulazione di Bethe-Bloch, secondo cui la perdita di energia per unità di lunghezza è inversamente proporzionale al quadrato della velocità della particella ( $\frac{1}{\beta^2}$ ). Quando la particella rallenta avvicinandosi alla fine della sua traiettoria, la sua capacità di trasferire energia al mezzo aumenta drasticamente, determinando un deposito energetico molto localizzato in prossimità dell'arresto. Questo fenomeno è alla base dell'elevata efficacia dell'adroterapia, che sfrutta proprio il picco di Bragg per massimizzare il danno alle cellule bersaglio minimizzando quello ai tessuti sani circostanti.

#### 1.4.4 Fluttuazioni nella perdita di energia: distribuzione di Landau

La perdita di energia da parte di una particella carica all'interno di un materiale non è un processo deterministico, ma presenta una componente statistica. Sebbene il valore medio della perdita per unità di lunghezza sia ben descritto dalla formula di Bethe-Bloch, l'energia effettivamente persa in ogni singola interazione può variare in modo significativo.

Nel caso in cui la particella attraversi uno spessore consistente di materiale, essa subisce un elevato numero di urti con gli elettroni del mezzo. In questo regime, le fluttuazioni associate a ciascun urto tendono a compensarsi statisticamente, e la distribuzione complessiva delle perdite energetiche converge a una forma gaussiana simmetrica centrata attorno al valore medio.

Al contrario, quando la particella attraversa uno strato sottile, il numero di collisioni è ridotto e quindi le fluttuazioni casuali non si bilanciano. In queste condizioni, la distribuzione delle perdite energetiche assume una forma asimmetrica (Fig. 1.14), con una coda verso alti valori di energia, dovuta alla possibile produzione di elettroni secondari molto energetici, detti  $\delta$ -rays. Questo comportamento è descritto dalla cosiddetta distribuzione di Landau.



**Figura 1.14:** Distribuzioni di perdita di energia specifica per un pione da 500 MeV in silicio. Per spessori sottili, la distribuzione mostra una coda asimmetrica verso alte energie (effetto dei  $\delta$ -rays), con valore più probabile inferiore alla media.

### 1.4.5 Range

Quando le particelle cariche pesanti attraversano un mezzo, a causa della perdita della loro energia iniziale, a un certo punto esse si arrestano. Lo spessore massimo di penetrazione di ogni particella all'interno del materiale viene definito *range* e può essere calcolato tramite l'approssimazione di *Continuous Slowing-Down Approximation (CSDA)*, ovvero di rallentamento continuo, integrando la perdita di energia specifica lungo il cammino:

$$R_{\text{CSDA}} = \int_0^L dx = \int_0^{E_0} \left( \frac{dE}{dx} \right)^{-1} dE \quad (1.19)$$

Il valore di tale quantità viene definito, come la gittata di una particella la cui perdita di energia è uguale al potere frenante dato dalla formula di Bethe-Bloch, dove  $E_0$  rappresenta l'energia cinetica iniziale e  $\frac{dE}{dx}$  la perdita di energia per unità di lunghezza. In prima approssimazione, il range dipende dall'energia iniziale secondo una legge di potenza:

$$R(E) = \alpha E_0^p \quad (1.20)$$

con  $\alpha$  e  $p$  coefficienti determinati dal tipo di particella e dal materiale attraversato.

Questa relazione risulta particolarmente importante in adroterapia: scegliendo opportunamente l'energia del fascio, è possibile depositare la massima dose in un punto preciso all'interno del tessuto, minimizzando il danno alle regioni circostanti. Ad esempio, un fascio di protoni con energia di 200 MeV in acqua raggiunge un range di circa 25.8 cm, con una fluttuazione radice quadratica media (RMS) di circa 2.5 mm, dovuta alla natura statistica delle interazioni lungo il percorso. Tali fluttuazioni definiscono la larghezza della zona di arresto e devono essere considerate nella pianificazione del trattamento.

### 1.4.6 Diffusione multipla: collisioni con i nuclei

Nel passaggio attraverso un mezzo, la particella subisce alcune deflessioni dovute alle interazioni elettromagnetiche elastiche con i nuclei del bersaglio: anche tale processo risente delle fluttuazioni statistiche e l'effetto complessivo viene descritto statisticamente con uno scarto quadratico medio dell'angolo (si veda eq. 1.22). È una fonte di allargamento laterale del fascio e viene tenuto in conto nei sistemi di pianificazione. Quando una particella carica attraversa un materiale, oltre alla perdita di energia per interazioni con gli elettroni atomici, può anche subire urti elastici con i nuclei degli atomi del mezzo. In questo caso,

se la massa della particella incidente  $m$  è molto minore rispetto a quella del nucleo  $M$ , l'energia trasferita nell'urto è modesta:  $T^{\max} \approx 4 \frac{m}{M} T_i$ .

Tuttavia, nonostante il trasferimento energetico sia piccolo, la deviazione angolare della traiettoria può essere significativa. L'effetto combinato di molteplici piccoli urti elastici con i nuclei dà origine al fenomeno noto come *scattering* (o *diffusione*) *multiplo coulombiano*.

La sezione d'urto differenziale rispetto all'angolo di scattering è data dalla formula di Rutherford:

$$\frac{d\sigma}{d\Omega} = \left( \frac{Z_1 Z_2 e^2}{16\pi\epsilon_0 E} \right)^2 \cdot \frac{1}{\sin^4\left(\frac{\theta}{2}\right)} \quad (1.21)$$

dove  $\theta$  è l'angolo di scattering.

Sotto l'ipotesi di urti indipendenti, la distribuzione angolare risultante è approssimativamente *gaussiana*, centrata sulla direzione iniziale. L'effetto complessivo viene descritto statisticamente con uno scarto quadratico medio dell'angolo:

$$\theta_{\text{rms}} \approx \frac{13.6 \text{ MeV}}{\beta p} z \sqrt{\frac{x}{X_0}} \left[ 1 + 0.038 \ln\left(\frac{x}{X_0}\right) \right] \quad (1.22)$$

:

$$\sqrt{\langle \theta^2 \rangle} \approx \frac{21 \text{ MeV}}{p\beta} \cdot \sqrt{\frac{x}{X_0}} \quad (\text{in radianti}) \quad (1.23)$$

dove:

- $p$  è il momento della particella;
- $\beta = v/c$  è la velocità relativa alla luce;
- $x$  è lo spessore del materiale attraversato;
- $X_0$  è la *lunghezza di radiazione*, che rappresenta lo spessore caratteristico per l'emissione di fotoni per bremsstrahlung, ma qui compare come scala fisica anche per lo scattering multiplo.

L'effetto complessivo di questo processo si traduce in un allargamento angolare del fascio all'uscita dal materiale, con una conseguente riduzione della precisione nella distribuzione della dose in ambito terapeutico. Ad esempio, un protone con energia cinetica di 200 MeV presenta nel piano trasversale un allargamento di circa 5 mm, valore circa doppio rispetto allo spostamento longitudinale precedentemente discusso.

### 1.4.7 Interazione nucleare

Quando le particelle cariche pesanti attraversano un mezzo materiale, possono interagire non solo attraverso processi elettromagnetici, ma anche tramite interazioni nucleari con i nuclei del bersaglio. Sebbene queste collisioni siano meno frequenti rispetto alle interazioni elettromagnetiche, rivestono un ruolo fondamentale, in particolare per quanto riguarda la produzione di frammenti secondari. La frammentazione nucleare è un processo che si verifica quando una particella incidente ad alta energia, come un protone o uno ione carbonio, collide con un nucleo del bersaglio (ad esempio appartenente a un atomo del tessuto biologico). Se l'energia della particella è sufficientemente elevata da superare la barriera coulombiana, ovvero la repulsione elettrostatica tra i due nuclei positivi, può entrare in gioco l'interazione nucleare forte, responsabile della rottura del nucleo del proiettile, del bersaglio o di entrambi.

I frammenti generati possono comprendere nucleoni liberi (protoni e neutroni), nuclei leggeri come deuterio e trizio, nonché frammenti più pesanti, ad esempio litio, berillio o isotopi del carbonio stesso, nel caso in cui il fascio incidente sia costituito da ioni di carbonio. Di particolare rilevanza applicativa sono i frammenti carichi, poiché essi seguono traiettorie secondarie e possono depositare dose al di fuori del volume bersaglio. Per questo motivo, lo studio dettagliato della produzione e propagazione di tali frammenti è essenziale in ambiti come l'adroterapia, dove la precisione nella distribuzione della dose è cruciale per massimizzare l'efficacia terapeutica e minimizzare il danno ai tessuti sani circostanti.

Le energie impiegate in adroterapia sono tipicamente dell'ordine di centinaia di MeV/u, ben oltre il valore necessario a superare la barriera coulombiana. In questo regime energetico, le collisioni tra nuclei possono essere di tipo elastico, in cui si conserva l'energia cinetica e il fascio può deviare o perdere collimazione, anelastico (o inelastico), in cui avviene trasferimento di energia interna e può verificarsi frammentazione nucleare (ad eccezione del caso dei protoni o dei neutroni che, a causa delle basse energie utilizzate, non possono essere frammentati in pioni, kaoni, o altre particelle).

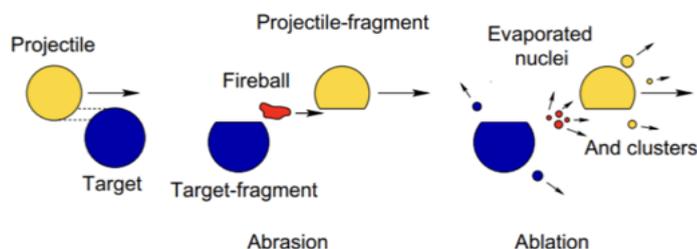
Un ruolo rilevante è svolto dal parametro di impatto, definito come la distanza minima tra la traiettoria del proiettile e il centro del nucleo bersaglio. A seconda del suo valore, si possono distinguere collisioni centrali, che rappresentano circa il 10% del totale e portano solitamente alla disintegrazione completa del nucleo bersaglio e/o del proiettile, e collisioni periferiche, nelle quali l'interazione coinvolge solo le zone più esterne dei nuclei, dando luogo a processi di frammentazione parziale. Quest'ultimo meccanismo è descritto nel modello di Serber proposto nel 1947 [15].

Il modello di Serber, proposto per descrivere la frammentazione nucleare in collisioni periferiche, si articola in due fasi successive (si veda in figura 1.15): una prima fase di abrasione, estremamente rapida (con tempi caratteristici dell'ordine di  $\sim 10^{-23}$  s), e una seconda fase di ablazione, più lenta (con tempi  $\simeq 10^{-16}$  s).

Durante la fase di abrasione, ha luogo un processo di eccitazione nucleare in cui tutti i nucleoni situati nella regione di sovrapposizione tra proiettile e bersaglio vengono coinvolti nella collisione. Questi nucleoni formano una sorta di "fireball" (nube di materia nucleare eccitata), e successivamente attraversano un processo di termalizzazione, in cui l'energia di eccitazione viene distribuita tra i nucleoni della fireball stessa.

Nella fase successiva, detta ablazione, ha luogo la diseccitazione del nucleo del proiettile, del bersaglio e della fireball, attraverso l'emissione di frammenti secondari, che costituiscono il prodotto osservabile della frammentazione nucleare. I frammenti secondari prodotti a seguito di interazioni nucleari possono essere nucleoni liberi oppure ioni di diversa massa e carica. I frammenti del proiettile vengono emessi con velocità e quindi energie cinetiche inferiori rispetto a quella della particella del fascio incidente, e si allontanano dalla zona di collisione seguendo una distribuzione angolare non nulla, cioè con una certa apertura attorno alla direzione del fascio. Poiché una particella con minore carica elettrica dissipa la propria energia in modo più lento rispetto a una particella più carica (come indicato dalla relazione sul potere frenante, ad esempio l'equazione 1.30), i frammenti secondari richiedono un tratto maggiore per perdere completamente la loro energia cinetica.

Questo effetto si traduce in un deposito di energia a profondità maggiori rispetto al picco di Bragg associato al fascio primario. Inoltre, poiché l'emissione dei frammenti avviene con un certo angolo solido attorno alla direzione del fascio, si osserva anche una distribuzione laterale della dose, ovvero un deposito trasversale di energia rispetto all'asse del fascio. Questi contributi secondari, sia in profondità che in direzione trasversale, rappresentano un fattore critico nella valutazione della distribuzione della dose e devono essere adeguatamente considerati nella pianificazione dei trattamenti adroterapici. Al contrario, i frammenti del bersaglio sono prodotti con energia cinetica molto bassa (essendo il bersaglio a riposo) e di conseguenza hanno un range molto basso e producono effetti nel luogo dove sono stati prodotti.



**Figura 1.15:** Schema del processo di frammentazione nucleare secondo il modello *abrasion-ablation*. Nella fase di **abrasion**, il proiettile (giallo) e il bersaglio (blu) si scontrano rimuovendo porzioni di materiale nucleare e formando frammenti eccitati (projectile-fragment e target-fragment) e una zona ad alta energia (fireball). Segue la fase di **ablation**, in cui i frammenti eccitati emettono nuclei leggeri, cluster e particelle, portandosi in uno stato più stabile. [16].

#### 1.4.8 Modellizzazione delle interazioni nucleari e sezione d'urto

Le interazioni nucleari tra particelle cariche pesanti e nuclei del bersaglio possono dare origine a fenomeni complessi, tra cui, come visto nel paragrafo precedente, la frammentazione nucleare. La quantificazione di tali processi avviene tramite il concetto di sezione d'urto, una grandezza fondamentale in fisica nucleare e delle particelle.

La sezione d'urto totale, solitamente indicata con  $\sigma$ , rappresenta la probabilità complessiva che una certa interazione avvenga tra una particella incidente e un bersaglio. Si misura in barn ( $1 \text{ barn} = 10^{-24} \text{ cm}^2$ ) ed è proporzionale alla "superficie efficace" del bersaglio rispetto all'interazione considerata.

Quando si vogliono descrivere in modo più dettagliato le proprietà delle particelle emesse, si introduce il concetto di sezione d'urto differenziale, che fornisce informazioni sulla distribuzione angolare e/o energetica dei prodotti della reazione. Ad esempio, la sezione d'urto differenziale doppia:

$$\frac{d^2\sigma}{dE d\Omega} \quad (1.24)$$

indica la probabilità che un frammento sia prodotto e venga emesso con energia  $E$  e in una data direzione (angolo solido  $\Omega$ ) [17]. Questi dati sono fondamentali per le simulazioni Monte Carlo, che rappresentano lo strumento più utilizzato per modellare le interazioni delle particelle nei tessuti e calcolare con precisione la distribuzione di dose in adroterapia. In assenza di dati sperimentali, le sezioni d'urto devono essere stimate da modelli teorici, il che introduce incertezza nella ricostruzione della dose prodotta dai frammenti secondari.

Nel contesto dell'adroterapia, e in particolare per i fasci di ioni come il carbonio, una caratterizzazione accurata delle sezioni d'urto differenziali è indispensabile per prevedere il comportamento dei frammenti secondari prodotti nel corpo del paziente. Questa esigenza ha motivato la nascita di progetti sperimentali come FOOT (FragmentatiON Of Target), il cui obiettivo principale è proprio quello di misurare le sezioni d'urto differenziali in condizioni rilevanti per la terapia oncologica.

## 1.5 L'interazione tra neutroni e materia e la BNCT

I neutroni, insieme ai protoni, costituiscono le particelle che formano il nucleo atomico. Hanno una massa pari a circa  $\approx 939.57 \frac{MeV}{c^2}$  e, a differenza dei protoni, sono elettricamente neutri. Questa caratteristica li rende privi di interazioni di tipo coulombiano con la materia, riducendo così la probabilità di interazioni elettromagnetiche dirette. I neutroni interagiscono principalmente tramite le forze gravitazionale, forte e debole, risultando meno soggetti a fenomeni di scattering elettrico e più in grado di penetrare in profondità nella materia.

L'interazione gravitazionale può essere considerata trascurabile nella maggior parte dei processi fisici, ad eccezione di condizioni estreme come quelle presenti nei buchi neri o nelle stelle di neutroni.

Per quanto riguarda l'interazione debole, i neutroni liberi (ovvero non legati all'interno di nuclei atomici) sono instabili e decadono tramite decadimento  $\beta^-$  secondo la reazione:



La vita media di un neutrone libero è pari a  $886.8 \pm 3.4$  s, ovvero circa 15 minuti [18].

L'interazione nucleare forte agisce a distanze estremamente ridotte, dell'ordine di  $\sim 1$  fm. Affinché avvenga, le particelle devono trovarsi molto vicine. I neutroni, essendo privi di carica elettrica, non subiscono la repulsione coulombiana e possono quindi avvicinarsi ai nuclei anche con basse energie cinetiche, a differenza delle particelle cariche che devono superare la barriera di Coulomb.

Tuttavia, proprio l'assenza di carica elettrica rende i neutroni difficili da rivelare: nel loro passaggio attraverso la materia non producono ionizzazione diretta, trascurando le deboli interazioni con le nubi elettroniche degli atomi. La loro rivelazione si basa quindi

su processi indiretti, nei quali il neutrone interagisce con un nucleo bersaglio producendo particelle cariche secondarie, responsabili dell'ionizzazione rilevata dal rivelatore.

**Cattura neutronica** La *cattura neutronica* è un processo in cui un neutrone incidente viene assorbito da un nucleo bersaglio, formando un nucleo composto in stato eccitato:



Lo stato eccitato decade immediatamente rilasciando energia sotto forma di fotoni  $\gamma$  (*Cattura radiativa*) oppure emettendo particelle cariche (*Cattura con emissione di particelle cariche*), a seconda dell'isotopo e dell'energia del neutrone. In particolare tra queste ultime, alcune reazioni di cattura neutronica, indicate come  $(n, \alpha)$  o  $(n, p)$ , il nucleo bersaglio assorbe il neutrone formando un nucleo composto instabile che, per raggiungere uno stato più stabile, emette una particella carica. Nel caso di reazioni  $(n, \alpha)$  viene emessa una particella  $\alpha$  (nucleo di elio-4), mentre nelle reazioni  $(n, p)$  l'emissione riguarda un protone.

Tra le reazioni più significative si annoverano:



Le particelle prodotte in queste reazioni hanno un Linear Energy Transfer LET (si veda 1.2.1.1) molto elevato e un range estremamente ridotto nella materia, tipicamente dell'ordine di pochi micrometri. Queste caratteristiche consentono di depositare grandi quantità di energia in volumi estremamente piccoli, aspetto sfruttato sia nella rivelazione di neutroni sia in applicazioni terapeutiche, come la Boron Neutron Capture Therapy (BNCT).

La probabilità che avvenga la cattura è descritta dalla *sezione d'urto*  $\sigma(E)$ . Per molti assorbitori a basse energie (regime termico) vale approssimativamente la *legge 1/v*:

$$\sigma(E) \propto \frac{1}{v} \propto \frac{1}{\sqrt{E}} \quad (1.28)$$

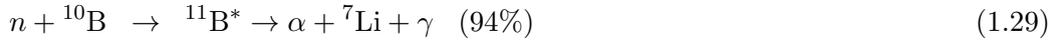
che comporta sezioni d'urto più elevate per neutroni lenti.

L'efficienza di rivelazione dipende fortemente dalla sezione d'urto  $\sigma$ , la quale varia quindi in funzione dell'energia neutronica. Per neutroni termici, ad esempio, la sezione d'urto di cattura del  ${}^3\text{He}$  è di circa  $5.3 \times 10^3$  barn, mentre quella del  ${}^{10}\text{B}$  è di circa  $3.8 \times 10^3$  barn.

### 1.5.0.1 Boron Neutron Capture Therapy (BNCT)

Un'applicazione clinica di particolare rilievo della reazione di cattura del boro-10 è la **Boron Neutron Capture Therapy** (BNCT). In questa tecnica, al paziente viene somministrato un composto contenente  $^{10}\text{B}$  che si accumula selettivamente nelle cellule tumorali. Successivamente, il distretto tumorale viene irradiato con un fascio di neutroni a bassa energia.

Quando un neutrone viene catturato da un nucleo di  $^{10}\text{B}$ , possono avvenire due canali di reazione principali:



$$E(\alpha) = 1.47 \text{ MeV}, \quad E({}^7\text{Li}) = 0.84 \text{ MeV}, \quad E(\gamma) = 0.48 \text{ MeV} \quad (1.30)$$

$$(1.31)$$



$$E(\alpha) = 1.78 \text{ MeV}, \quad E({}^7\text{Li}) = 1.01 \text{ MeV} \quad (1.33)$$

Nel primo canale di reazione (94%), il nucleo di  ${}^7\text{Li}$  viene prodotto in stato eccitato ed emette un fotone  $\gamma$  da 0.48 MeV; nel secondo (6%) il  ${}^7\text{Li}$  si forma invece direttamente nello stato fondamentale.

Il processo porta dunque alla formazione di uno stato eccitato di  ${}^{11}\text{B}^*$ , che decade quasi istantaneamente generando una particella  $\alpha$  e un nucleo di  ${}^7\text{Li}$ , con un rilascio energetico complessivo di circa 2.3 MeV. Le particelle emesse sono caratterizzate da un alto Linear Energy Transfer (LET) e da un range molto ridotto (pochi micrometri), confrontabile con le dimensioni cellulari. Questa proprietà consente di colpire in modo altamente selettivo le cellule tumorali che hanno accumulato boro, riducendo al minimo il danno ai tessuti sani circostanti.

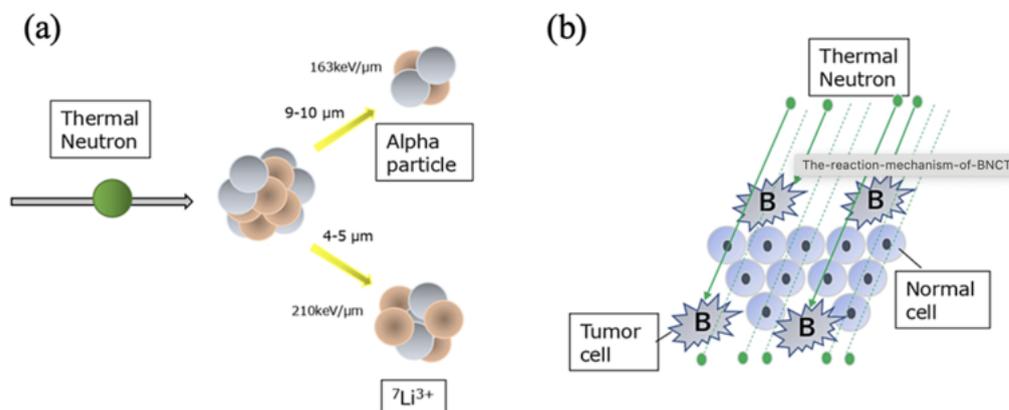
Le particelle  $\alpha$  e i nuclei di  ${}^7\text{Li}$  prodotti sono ad alto LET e depositano la loro energia in un raggio di pochi micrometri (5–10  $\mu\text{m}$ ), compatibile con il diametro cellulare, provocando danni irreparabili al DNA della sola cellula bersaglio, senza interessare i tessuti circostanti [19]

Grazie a vettori farmacologici capaci di concentrare  $^{10}\text{B}$  nelle cellule tumorali con un rapporto tumore/tessuti sani di 3:1 fino a 5:1, la BNCT risulta essere l'unica radioterapia a

elevata selettività cellulare. Questo rende la BNCT particolarmente adatta al trattamento di metastasi diffuse, tumori adiacenti a tessuti radiosensibili, recidive resistenti o neoplasie non operabili.

Un aspetto tuttavia da non sottovalutare è la produzione del fotone  $\gamma$  (0.48 MeV), emesso nel 94% delle reazioni, che possiede un range significativamente superiore rispetto alle particelle cariche  $\alpha$  e  ${}^7\text{Li}$ . Di conseguenza, mentre le particelle ad alto LET depositano la loro energia in pochi micrometri, in corrispondenza delle sole cellule contenenti boro, il fotone  $\gamma$  può attraversare distanze maggiori e trasferire dose anche a tessuti sani circostanti. Nella pianificazione clinica della BNCT, questo contributo viene tenuto in considerazione per bilanciare l'elevata selettività del trattamento con i potenziali effetti collaterali associati alla radiazione a lungo raggio [20].

Nel passato, la BNCT veniva eseguita esclusivamente in centri dotati di reattori nucleari di ricerca appositamente adattati per l'irradiazione di pazienti. Tuttavia, lo sviluppo di acceleratori lineari di protoni che generano neutroni tramite reazione  $(p, n)$  su target di berillio o litio ha ampliato significativamente l'accessibilità clinica di questa terapia.



**Figura 1.16:** Meccanismo della reazione BNCT. (a) Interazione dei neutroni termici con il  ${}^{10}\text{B}$ , che porta alla produzione di particelle  $\alpha$  e nuclei di litio ( ${}^7\text{Li}^{3+}$ ), entrambi caratterizzati da un range di radiazione inferiore a  $10\ \mu\text{m}$ . (b) Il boro  ${}^{10}$  mostra un accumulo selettivo nelle cellule tumorali, senza penetrare in quelle sane; la successiva interazione con i neutroni termici determina il rilascio localizzato della radiazione, preservando i tessuti circostanti [21].



## Capitolo 2

# FOOT: FragmentatiOn Of Target

Nel primo capitolo sono stati discussi i principi generali dell'adroterapia, con particolare attenzione alle caratteristiche fisiche delle particelle cariche e agli aspetti biologici connessi alla distribuzione della dose. Tuttavia, molte delle incertezze che ancora limitano l'accuratezza dei modelli clinici derivano dalla scarsa conoscenza dei processi di frammentazione nucleare. È proprio per colmare queste lacune che è stato progettato l'esperimento *FOOT* (*FragmentatiOn Of Target*), nato con l'obiettivo di studiare in maniera sistematica la produzione e le proprietà dei frammenti generati dall'interazione di protoni e ioni leggeri con materiali che riproducono i tessuti biologici. La misura di tali processi rappresenta una sfida sperimentale particolarmente complessa, poiché richiede l'impiego di acceleratori e strumentazioni capaci di coprire un ampio intervallo di energie e di angoli di emissione. Per questo motivo, FOOT è stato progettato per fornire dati accurati sulla sezione d'urto di frammentazione in un intervallo energetico tipico della protonterapia e della carbonterapia (70–400 MeV/nucleone). Oltre a questo, FOOT si propone di caratterizzare con precisione la distribuzione angolare ed energetica dei frammenti prodotti e di sviluppare un apparato sperimentale compatto e trasportabile, adatto a essere utilizzato direttamente nei centri clinici. Per raggiungere questi obiettivi sono stati progettati due setup sperimentali complementari:

- un sistema elettronico basato su rivelatori e spettrometro magnetico, destinato all'identificazione e alla misura dei frammenti leggeri fino al fluoro con  $Z \geq 3$ ;
- una camera a emulsione nucleare, in grado di fornire un'elevata risoluzione angolare per lo studio dettagliato dei frammenti di massa e carica molto basse ( $Z \leq 3$ ).

Il progetto, approvato dall'INFN nel 2017, prevede la raccolta dati presso diversi centri di riferimento, tra cui il CNAO di Pavia, il centro di Protonterapia di Trento, il GSI di Darmstadt e l'HIT di Heidelberg. I risultati attesi avranno un impatto rilevante non solo nell'ambito della terapia oncologica, ma anche in settori di ricerca applicata come la radioprotezione spaziale, fornendo dati fondamentali per la valutazione dell'esposizione a radiazioni cosmiche durante missioni interplanetarie, ad esempio in vista di viaggi verso Marte.

## 2.1 Cinematica inversa

Uno dei principali ostacoli nello studio delle sezioni d'urto di frammentazione tramite fasci di protoni riguarda l'energia molto ridotta dei frammenti prodotti. Questi, avendo tipicamente un *range* dell'ordine di  $10 - 100\mu\text{m}$ , tendono ad arrestarsi all'interno del bersaglio stesso e difficilmente raggiungono i rivelatori. Ne consegue che la misura diretta dei processi risulta complessa, con basse probabilità di osservazione e notevoli incertezze sistematiche.

Per superare questa limitazione, l'esperimento FOOT adotta la tecnica della *cinematica inversa*. In questo approccio, invece di inviare un fascio di protoni su un bersaglio di nuclei leggeri (ad esempio carbonio o ossigeno), si realizza la configurazione opposta: un fascio di ioni pesanti come  $^{12}\text{C}$  o  $^{16}\text{O}$  viene fatto collidere con un bersaglio ricco di idrogeno. In questo modo i frammenti risultano emessi con energie molto più elevate, ereditando gran parte della velocità del fascio primario, e diventano così facilmente rivelabili. Infine, attraverso una trasformazione di Lorentz è possibile recuperare l'informazione equivalente del caso diretto.

Per descrivere la dinamica si utilizzano i quadrivettori energia-impulso. Indichiamo con  $P'$  il quadrivettore di una particella nel sistema  $S'$  (solidale al fascio) e con  $P$  quello trasformato nel sistema  $S$  (sistema del laboratorio). La relazione generale è:

$$P = \Lambda(\beta) P' \tag{2.1}$$

dove  $\Lambda(\beta)$  è la matrice di Lorentz associata a un boost lungo l'asse  $z$ :

$$\Lambda(\beta) = \begin{pmatrix} \gamma & 0 & 0 & -\beta\gamma \\ 0 & 1 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 1 & 0 \\ -\beta\gamma & 0 & 0 & \gamma \end{pmatrix}, \quad (2.2)$$

con  $\beta = v/c$  e  $\gamma = (1 - \beta^2)^{-1/2}$ . La trasformazione inversa, che permette di tornare al sistema iniziale, si ottiene semplicemente invertendo il segno di  $\beta$ :

$$\Lambda^{-1}(\beta) = \Lambda(-\beta). \quad (2.3)$$

Grazie a questo schema, l'esperimento può sfruttare bersagli composti, come il polietilene  $C_2H_4$ , e ricavare per differenza la sezione d'urto relativa ai protoni. Non è invece consigliabile l'impiego di idrogeno puro come bersaglio, poiché essendo gassoso presenta una densità molto bassa che richiederebbe tempi di acquisizione troppo lunghi, oltre a porre problemi di sicurezza in quanto infiammabile.

Ad esempio, l'estrazione della sezione d'urto dell'idrogeno avviene tramite la relazione:

$$\sigma(H) = \frac{1}{4} [\sigma(C_2H_4) - 2\sigma(C)]. \quad (2.4)$$

In conclusione, la cinematica inversa consente di aggirare i limiti imposti dall'uso di fasci di protoni diretti, permettendo una misura affidabile delle sezioni d'urto e una corretta identificazione dei frammenti prodotti, con un ruolo centrale nelle applicazioni cliniche e astrofisiche che motivano il progetto FOOT.

## 2.2 Apparato e setup

Come accennato precedentemente (vedi 2), l'apparato sperimentale di FOOT può essere configurato in due modalità differenti, a seconda della tipologia di frammenti che si intende analizzare: il *setup elettronico* e lo *spettrometro a emulsione*. La necessità di disporre di due configurazioni nasce dal comportamento stesso dei frammenti prodotti dall'interazione tra il fascio e il bersaglio. Infatti, a seconda della massa e della carica, essi vengono emessi con angoli e distribuzioni energetiche differenti.

I frammenti pesanti ( $3 \leq Z \leq 8$ ) sono prodotti in numero ridotto, ma tendono a essere emessi in avanti, in prossimità della direzione del fascio primario. Per questo motivo risulta più efficace utilizzare il setup elettronico, che offre un'elevata precisione e tempi rapidi di acquisizione, pur a fronte di un'accettanza angolare limitata. Al contrario, i frammenti leggeri ( $Z \leq 3$ ) sono generati in quantità maggiore e con distribuzioni angolari molto più ampie: per poterli rivelare in maniera completa è necessario un apparato capace di coprire grandi angoli solidi. In questo caso si ricorre allo spettrometro a emulsione, che, sebbene più complesso da analizzare, consente di tracciare anche le particelle emesse fino a circa  $70^\circ$  rispetto all'asse del fascio.

Grazie alla complementarietà delle due configurazioni, l'esperimento FOOT riesce a coprire in modo efficiente l'intero spettro dei frammenti prodotti, dall'idrogeno fino all'ossigeno, garantendo al tempo stesso accuratezza nelle misure e completezza nella raccolta dei dati.

### 2.2.1 Setup elettronico

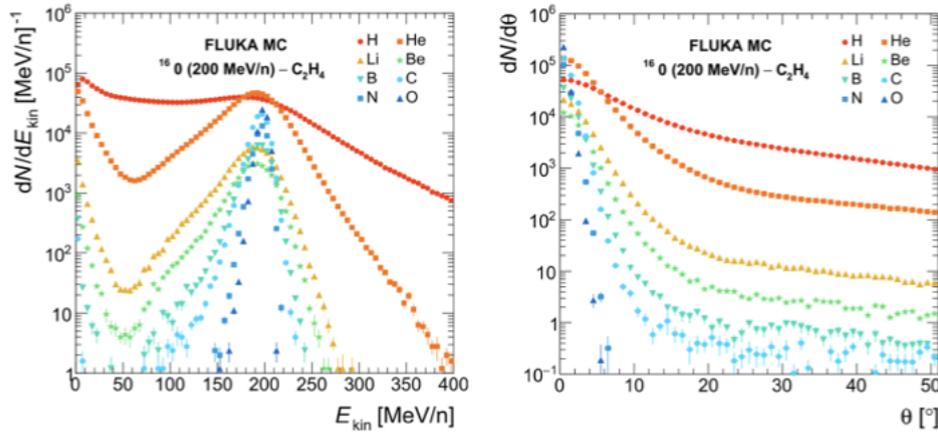
Il setup elettronico dell'esperimento FOOT è dedicato allo studio dei frammenti pesanti ( $3 \leq Z \leq 8$ ) prodotti nelle collisioni. L'apparato possiede un'accettanza angolare di circa  $10^\circ$  attorno all'asse del fascio, configurazione ideale per la rivelazione dei frammenti emessi in avanti con elevata energia cinetica. Per la ricostruzione completa dei parametri cinematici (carica  $Z$ , numero di massa  $A$ , impulso  $p$  ed energia  $E_k$ ), l'apparato sperimentale deve garantire elevate prestazioni in termini di risoluzione. In particolare, si richiede una precisione relativa sull'impulso di  $\Delta p/p \leq 5\%$ , una risoluzione temporale sul TOF dell'ordine di  $\sim 100$  ps, una misura dell'energia cinetica con incertezza  $\Delta E_k/E_k \leq 2\%$  e una determinazione dell'angolo di emissione con risoluzione inferiore al mezzo grado. Tali valori assicurano la capacità di distinguere frammenti con caratteristiche molto simili, permettendo di ricostruire correttamente la massa, la carica e la distribuzione angolare dei prodotti di frammentazione, che rappresentano grandezze essenziali per l'analisi fisica. Un esempio delle distribuzioni energetiche e angolari attese per i frammenti prodotti nell'interazione di un fascio di  $^{16}\text{O}$  a 200 MeV/n con un bersaglio di  $\text{C}_2\text{H}_4$  è mostrato in Fig. 2.1, dove si osserva come particelle con diversa massa e carica presentino caratteristiche cinematiche differenti [22].

L'apparato è organizzato in tre regioni funzionali principali (Fig.2.2):

- **Regione pre-target:** è la sezione iniziale del setup e include rivelatori che monitorano il fascio prima dell'interazione con il bersaglio. Lo *Start Counter (SC)*,

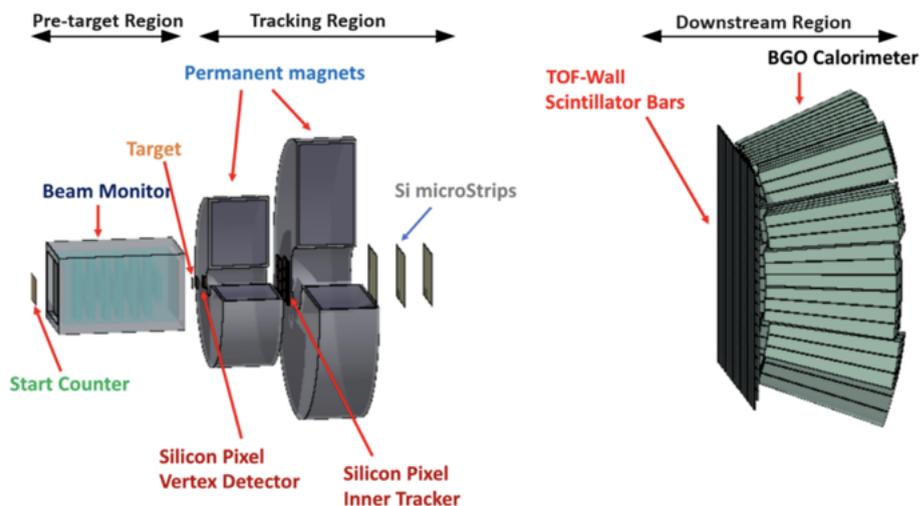
costituito da una sottile lamina scintillante, fornisce un segnale quando viene attraversato dalla particella del fascio e costituisce il tempo di riferimento necessario per la misura del TOF. In parallelo, il *Beam Monitor (BM)*, basato su una camera a fili, permette di tracciare posizione e direzione del fascio incidente, garantendo la corretta applicazione delle trasformazioni cinematiche.

- **Regione di tracciamento:** situata immediatamente a valle del bersaglio, ospita uno spettrometro formato da 2 magneti permanenti e tre stazioni traccianti. Qui i frammenti vengono deflessi in base al loro impulso e misurati tramite rivelatori di posizione, consentendo la ricostruzione delle traiettorie.
- **Regione terminale:** È composta da due strati di scintillatori, utilizzati per la misura del tempo di volo (TOF, in combinazione con lo SC) e della perdita di energia ( $\Delta E$ ), e da un calorimetro a cristalli di BGO (germanato di bismuto) per la misura dell'energia cinetica  $E_{\text{kin}}$ . La combinazione delle informazioni fornite da TOF,  $p$ ,  $\Delta E$  ed  $E_{\text{kin}}$  consente l'identificazione univoca dei frammenti nucleari prodotti.



**Figura 2.1:** Distribuzioni di energia cinetica (sinistra) e angolo di emissione (destra) dei frammenti prodotti dall'interazione di un fascio di  $^{16}\text{O}$  a 200 MeV/n con un bersaglio di  $\text{C}_2\text{H}_4$ .

I risultati sono ottenuti da simulazioni Monte Carlo con FLUKA. [22]



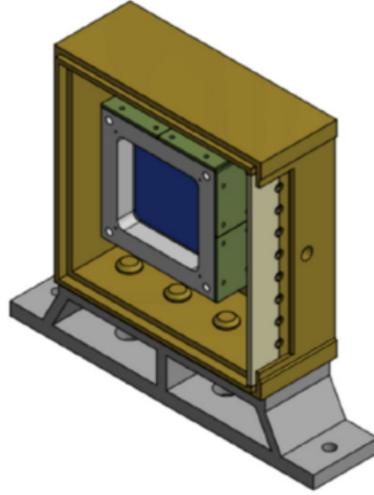
**Figura 2.2:** Schema del setup elettronico di FOOT, suddiviso in tre regioni: pre-target (Start Counter e Beam Monitor), tracking (magneti permanenti e rivelatori al silicio) e downstream (TOF-Wall e calorimetro BGO) [23].

## 2.2.2 Regione pre-target

**Start Counter (SC)** Il primo elemento della catena rivelativa è lo Start Counter (Fig.2.3), un sottile scintillatore plastico quadrato (materiale EJ-200) con dimensioni attive di circa  $5 \times 5 \text{ cm}^2$ . Lo spessore, variabile tra  $250 \mu\text{m}$  e  $1 \text{ mm}$ , è stato scelto in modo da garantire una buona efficienza di rivelazione, riducendo al minimo la perdita di energia e le interazioni indesiderate prima che il fascio raggiunga il target.

Quando le particelle attraversano il materiale, le particelle eccitano le molecole del materiale e lo scintillatore emette fotoni che vengono raccolti da 48 fotomoltiplicatori al silicio *SiPM* (Silicon Photomultipliers) disposti lungo i lati del rivelatore. Il segnale luminoso viene quindi trasformato in segnale elettrico, permettendo di determinare con grande precisione il momento di passaggio delle particelle. Per limitare il contributo della luce ambientale, lo SC è racchiuso in una struttura schermata in alluminio.

Dal punto di vista operativo, lo Start Counter svolge un duplice ruolo: fornisce il segnale di trigger necessario all’acquisizione dei dati e stabilisce il tempo iniziale dell’evento, necessario per misurare correttamente il *Time of Flight* (TOF) dei frammenti. Grazie a una risoluzione temporale tipica di  $30 - 40 \text{ ps}$  e a un’efficienza superiore al 99%, lo SC assicura una misura affidabile delle condizioni iniziali del fascio, requisito fondamentale per le analisi successive.



**Figura 2.3:** Vista CAD (*Computer-Aided Design*) dello *Start Counter* installato nella regione pre-target per fornire il tempo di inizio evento [24]

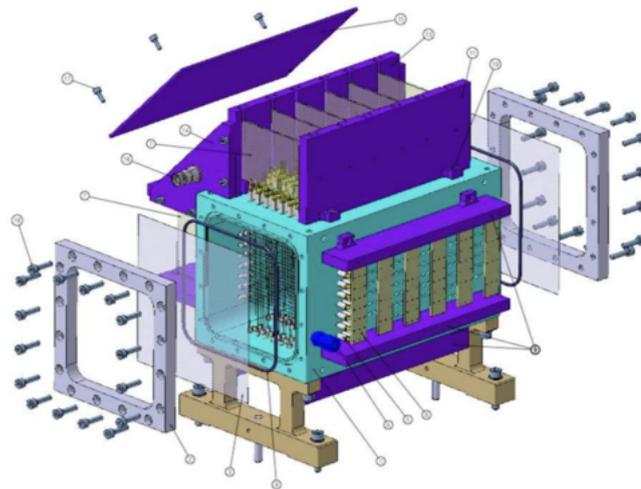
**Beam Monitor (BM)** Il secondo rivelatore della regione pre-target è il Beam Monitor (BM), una *drift chamber* (camera a deriva) progettata per il monitoraggio del fascio e l'analisi della sua traiettoria (Fig.2.4). La camera presenta una regione attiva di  $5.6 \times 5.6 \text{ cm}^2$ , suddivisa in 12 piani di fili anodici disposti in modo alternato lungo le direzioni orizzontale e verticale, per garantire la ricostruzione bidimensionale delle tracce. La lunghezza complessiva attiva del rivelatore è di circa 13 cm.

Il BM è riempito con una miscela gassosa di Argon (80%) e anidride carbonica  $\text{CO}_2$  (20%), scelta per le sue proprietà di ionizzazione e di deriva elettronica stabili. Quando le particelle del fascio attraversano il gas, esse ionizzano il mezzo e gli elettroni prodotti vengono attratti dai fili anodici, producendo impulsi elettrici registrati dall'elettronica di lettura. Questo processo consente di determinare con precisione la posizione dei punti di attraversamento del fascio.

La risoluzione spaziale del BM è dell'ordine di alcune centinaia di micron, sufficiente a identificare con accuratezza la direzione del fascio e a correggere eventuali disallineamenti rispetto al target. Inoltre, la presenza di più piani riduce le ambiguità nella ricostruzione delle tracce, migliorando l'affidabilità dei dati anche in presenza di più particelle simultanee.

Il contributo del BM è quindi duplice: da un lato consente di verificare la stabilità e la direzione del fascio primario, dall'altro permette di selezionare il punto di interazione e

di misurare l'angolo di emissione dei frammenti, requisito fondamentale per una corretta analisi cinematica degli eventi.



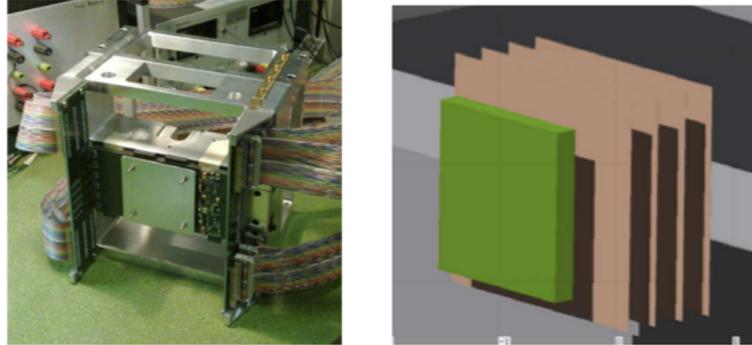
**Figura 2.4:** Rappresentazione CAD del *Beam Monitor* (BM), utilizzato per il monitoraggio del fascio e l'analisi della traiettoria delle particelle [13]

### 2.2.3 Regione post-target: tracciamento

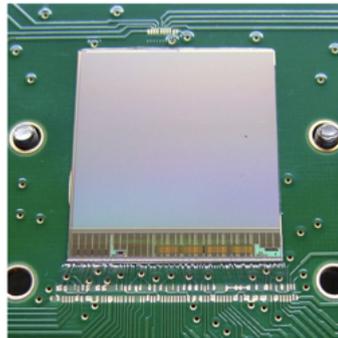
Dopo l'interazione nel bersaglio, i frammenti prodotti devono essere seguiti lungo il loro percorso per determinarne quantità di moto e angolo di emissione. A questo scopo, l'apparato sperimentale utilizza una regione di tracciamento costituita da uno spettrometro magnetico che, sfruttando il campo magnetico, curva i frammenti prodotti e da tre rivelatori al silicio: il *Vertex Tracker* (VTX), l'*Inner Tracker* (IT) e il *Micro Strip Detector* (MSD). Questi dispositivi consentono di registrare i punti di passaggio delle particelle in posizioni note e di ricostruire con precisione le loro traiettorie, fornendo le informazioni necessarie per associare correttamente ogni frammento ai successivi rivelatori di tempo di volo ed energia.

**Vertex Tracker (VTX)** Il *Vertex Tracker* (VTX) è il rivelatore al silicio più vicino al bersaglio, con il compito di determinare la posizione iniziale delle tracce dei frammenti subito dopo l'interazione. È basato su sensori CMOS MAPS della serie MIMOSA-28 (Fig.2.6), suddivisi in pixel quadrati di lato circa  $20 \mu m$ , con un'area attiva complessiva di circa  $2.2 \times 2.2 \text{ cm}^2$ . Ogni strato ha uno spessore di soli  $50 \mu m$ , così da ridurre al minimo la diffusione multipla (multiple scattering) e mantenere una buona precisione nella misura (Fig. 2.5). La risoluzione spaziale ottenibile è dell'ordine di pochi micron, sufficiente per

ricostruire con accuratezza il punto di produzione dei frammenti e distinguere tracce tra loro molto vicine.



**Figura 2.5:** *Il Vertex Tracker (VTX), primo rivelatore al silicio posto a valle del bersaglio: a sinistra la fotografia del dispositivo reale con l'elettronica di lettura, a destra una rappresentazione schematica dei piani sensibili utilizzati per la ricostruzione delle tracce.*

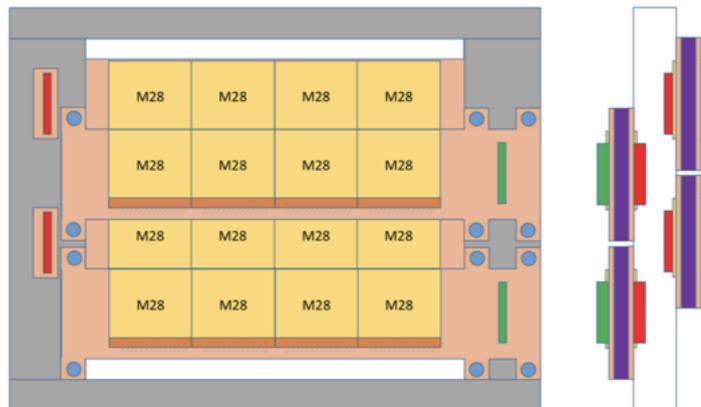


**Figura 2.6:** *Sensore CMOS MIMOSA-28 montato su scheda elettronica: dispositivo utilizzato nei rivelatori al silicio del tracciatore (Vertex Tracker e Inner Tracker) [25]*

**Inner Tracker (IT)** L'*Inner Tracker* (IT) è collocato nello spazio compreso tra i due magneti dello spettrometro, in una regione caratterizzata da un campo magnetico non nullo di circa 0.6 T, che non compromette tuttavia il corretto funzionamento dei sensori (Fig. 2.7). È costituito da due moduli indipendenti, ciascuno basato su sensori CMOS MIMOSA-28. Ogni modulo include due piani di pixel attivi, realizzati con sensori quadrati da  $2 \times 2 \text{ cm}^2$  e spessi circa  $50 \mu\text{m}$ , incollati su entrambe le facce di un supporto in carburo di silicio (SiC) dello spessore di 2 mm. L'area sensibile complessiva raggiunge circa  $8 \times 8 \text{ cm}^2$ , assicurando buoni parametri di accettazione e granularità.

Grazie a questa configurazione, l'IT fornisce punti di misura aggiuntivi delle traiettorie proprio all'interno della regione magnetica, contribuendo a migliorare la ricostruzione della curvatura delle tracce e riducendo le ambiguità di associazione tra particelle. La risoluzione

spaziale ottenibile è dell'ordine di  $5 \mu\text{m}$ , valore adeguato per garantire un tracciamento stabile ed affidabile anche in condizioni di elevata molteplicità di frammenti.

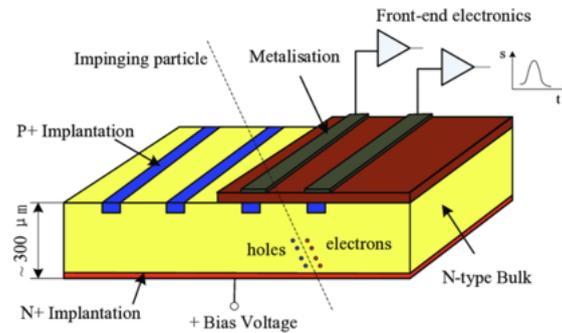


**Figura 2.7:** Schema costruttivo dell'*Inner Tracker* (INN): a sinistra vista frontale dei moduli basati su sensori MIMOSA-28, a destra sezione laterale che mostra la disposizione sfalsata dei piani per ridurre le zone morte.[13]

**Micro Strip Detector (MSD)** Il *Micro Strip Detector* (MSD) è posizionato a valle dello spettrometro magnetico e completa il sistema di tracciamento, fornendo una misura complementare a quella dei rivelatori a pixel. La sua funzione principale è quella di determinare la posizione delle particelle dopo la deflessione magnetica, così da ricostruirne con maggiore affidabilità la curvatura della traccia e quindi la quantità di moto.

Il rivelatore è composto da tre piani indipendenti, ciascuno con un'area attiva di circa  $9.6 \times 9.6 \text{ cm}^2$  e separati tra loro da una distanza di circa 2 cm (Fig.2.8). Ogni piano è formato da due strati di *Single Sided Silicon Detector* (SSSD), disposti in configurazione ortogonale ( $x$ - $y$ ), in modo da garantire la misura delle coordinate spaziali in entrambe le direzioni. Le strip hanno passo sub-millimetrico e consentono una risoluzione spaziale dell'ordine di poche decine di micron.

Dal punto di vista operativo, il funzionamento del MSD si basa sulla raccolta delle coppie elettrone-lacuna generate dal passaggio di particelle cariche attraverso il silicio: il segnale indotto viene poi amplificato e letto tramite circuiti dedicati. La struttura complessiva assicura così robustezza meccanica, buona efficienza di rivelazione e la capacità di operare in condizioni di elevata molteplicità di tracce.



**Figura 2.8:** Nella figura di sinistra è riportato lo schema di principio del rivelatore a microstrip in silicio (MSD), mentre a destra è mostrata la fotografia di un modulo reale del Micro Strip Detector

**Spettrometro magnetico** Lo spettrometro magnetico dell'apparato è costituito da due magneti permanenti in lega di Samario-Cobalto (SmCo), un materiale scelto per la sua elevata stabilità anche in presenza di radiazioni. I magneti hanno forma semicilindrica e sono disposti secondo la configurazione di Halbach, che consente di generare un campo magnetico quasi uniforme e perpendicolare al fascio all'interno della regione sensibile.

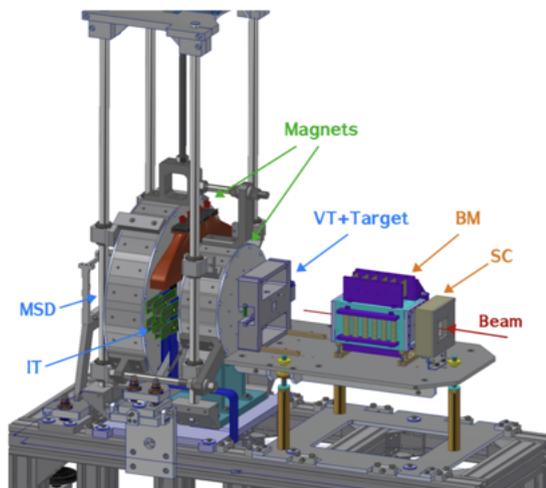
Il primo magnete, con diametro interno di circa 5 cm, può produrre un campo massimo di 1.4 T, mentre il secondo, di diametro interno pari a 10.6 cm, raggiunge valori fino a 0.9 T. Nel complesso, il campo magnetico prodotto si estende per una lunghezza di circa 40 cm, con intensità tipica dell'ordine di 0.6–1.7 T a seconda della posizione.

Il principio di funzionamento si basa sulla forza di Lorentz: quando particelle cariche attraversano la regione magnetica con velocità ortogonale al campo, esse subiscono una deviazione della traiettoria, che si traduce in una curvatura proporzionale al rapporto  $p/Z$ . Misurando il raggio di curvatura, è quindi possibile risalire alla quantità di moto dei frammenti. In prima approssimazione, l'angolo di deflessione  $\theta$  è legato al momento dalla relazione:

$$\theta \approx \frac{L}{r} = L \frac{qB}{p}$$

dove  $L$  è la lunghezza della regione magnetica,  $r$  il raggio di curvatura,  $q$  la carica della particella,  $B$  l'intensità del campo e  $p$  la quantità di moto.

L'associazione con i rivelatori al silicio (VTX, IT, MSD) consente di determinare con precisione le grandezze cinematiche necessarie alla caratterizzazione dei processi di frammentazione.



**Figura 2.9:** Vista CAD dell'apparato sperimentale FOOT: sono visibili il Beam Monitor (BM) e lo Start Counter (SC) nella regione pre-target, il bersaglio con il Vertex Tracker (VT), i due magneti permanenti dello spettrometro e i rivelatori al silicio della regione post-target (Inner Tracker, IT, e Micro Strip Detector, MSD) [26].

## 2.2.4 Downstream region

La parte finale del setup elettronico è collocata a circa 2 m a valle del bersaglio e chiude la catena di misura iniziata nella regione pre-target e nel tracciamento. In questa sezione viene registrato lo stop del tempo di volo (TOF) e viene misurata sia la perdita parziale di energia ( $\Delta E$ ) dei frammenti, rilasciata in una parete di scintillatori plastici (*ToF Wall*), sia l'energia cinetica residua, determinata dal calorimetro a cristalli di BGO posto subito dopo. La combinazione delle misure di TOF,  $\Delta E$  ed energia totale consente l'identificazione univoca dei frammenti.

**ToF Wall Detector** Il *ToF-Wall* (Fig. 2.10) è un rivelatore a tempo di volo posizionato subito prima del calorimetro, per la misura del tempo di volo dei frammenti e contribuire alla loro identificazione in carica. È costituita da due piani ortogonali di barre di scintillatore plastico EJ-200, per un totale di 40 elementi attivi.

Ogni piano comprende 20 barre (si veda Fig. 2.11) con sezione trasversale di circa  $2 \times 0.3 \text{ cm}^2$  (spessore  $\simeq 3 \text{ mm}$ ) e lunghezza di  $\sim 44 \text{ cm}$ , tali da coprire complessivamente un'area attiva di circa  $40 \times 40 \text{ cm}^2$ . La disposizione ortogonale dei due layer consente di ricavare la coordinata  $x$  e  $y$  del punto d'impatto delle particelle, mentre l'ampiezza del segnale fornisce una misura della perdita di energia  $\Delta E$ .

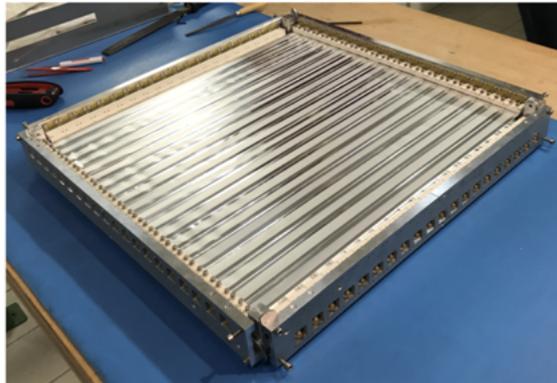
Il materiale scintillante (EJ-200) è caratterizzato da un tempo di decadimento rapido (2–3 ns) e da una lunghezza di attenuazione ottica di circa 2 m, parametri che permettono una rapida conversione luce–segnale e un efficiente trasporto dei fotoni verso i rivelatori. Ogni barra è letta da fotomoltiplicatori al silicio (SiPM, modello MPPC S13360–3025), con area attiva di  $3 \times 3 \text{ mm}^2$  e microcelle da  $25 \mu\text{m}$ . La configurazione con più SiPM per barra garantisce uniformità di risposta e riduce la dipendenza dalla posizione di impatto.

Il segnale di *start* del tempo di volo è fornito dallo *Start Counter*, mentre quello di *stop* dalla ToF-Wall. Con una baseline di circa 2 m, la risoluzione temporale complessiva è inferiore a 100 ps, sufficiente per stimare la velocità dei frammenti tramite la relazione:

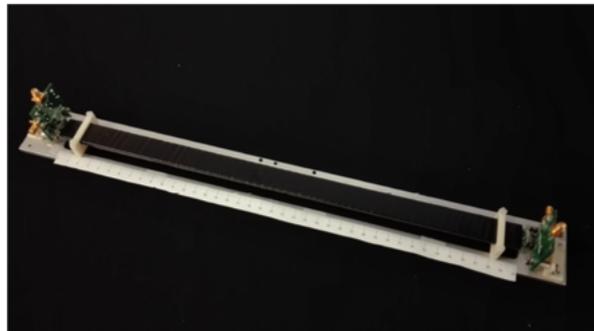
$$\beta = \frac{L}{c \cdot \text{TOF}},$$

dove  $L$  è la distanza percorsa,  $c$  la velocità della luce e TOF il tempo di volo misurato.

Combinando l'informazione di timing con la misura di  $\Delta E$ , la ToF-Wall contribuisce a migliorare l'identificazione della carica. La configurazione a 40 barre sottili mantiene inoltre al di sotto dell'1% la probabilità di frammentazione secondaria interna al rivelatore, garantendo una risoluzione energetica tipica di  $\Delta E/E \lesssim 5\%$  per i frammenti pesanti.



**Figura 2.10:** Fotografia di un modulo della ToF-Wall: sono visibili le barre di scintillatore EJ-200 disposte in parallelo e accoppiate ai rivelatori al silicio (SiPM) per la lettura del segnale luminoso [27]



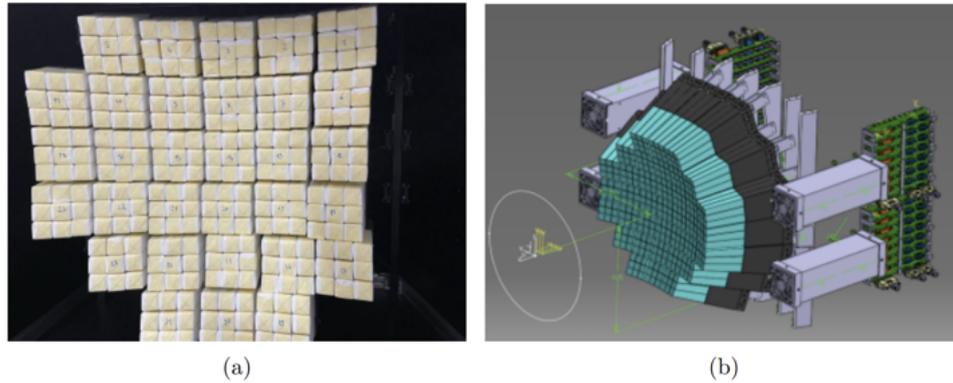
**Figura 2.11:** Fotografia di una barra scintillatrice della ToF-Wall (EJ-200), lunga circa 44 cm.

**Calorimetro BGO** Il *Calorimetro* (Fig. 2.12) è l'ultimo rivelatore dell'apparato e svolge un ruolo fondamentale nel processo di identificazione dei frammenti, in quanto misura la loro energia cinetica residua. È posizionato a valle della ToF-Wall e condivide la stessa accettazione angolare.

La struttura è costituita da circa 320 cristalli di *Bismuth Germanate* (BGO,  $\rho = 7.13 \text{ g/cm}^3$ ), materiale scelto per l'elevata densità e il numero atomico efficace, che permettono di realizzare un rivelatore compatto con alta efficienza di assorbimento e buona risoluzione energetica. I cristalli hanno geometria a tronco di piramide, con facce attive di circa  $2 \times 2 \text{ cm}^2$  (lato a monte) e  $3 \times 3 \text{ cm}^2$  (lato a valle), e una lunghezza tipica di 20–24 cm. Essi sono disposti su una superficie quasi sferica di raggio  $\sim 20 \text{ cm}$ , organizzati in moduli da 9 elementi per semplificare la meccanica e la lettura.

La luce prodotta in ciascun cristallo è raccolta da matrici di SiPM (tipicamente  $5 \times 5$ ) e digitalizzata tramite elettronica di front-end con frequenze di campionamento fino a 1 GSamples/s. Il calorimetro opera in regime di assorbimento quasi-totale: la somma dei segnali corrisponde all'energia depositata e consente di ricavare l'energia cinetica del frammento. La risoluzione energetica raggiungibile è dell'ordine dell'1–2%, valore sufficiente a soddisfare le richieste dell'esperimento.

L'informazione fornita dal calorimetro ( $E_k$ ) è combinata con quella del tempo di volo (ToF, misura di  $\beta$ ) e con il tracciamento nello spettrometro magnetico (misura di  $p/Z$ ). L'uso congiunto di queste grandezze consente di ricavare con precisione massa e carica dei frammenti, riducendo le ambiguità nei casi in cui particelle diverse abbiano impulso simile.



**Figura 2.12:** (a) Fotografia di un modulo del calorimetro composto da cristalli di BGO. (b) Rappresentazione CAD della geometria finale del calorimetro di FOOT [28]

## Spettrometro a emulsione (ES)

Lo *Spettrometro a emulsione* (ES), rappresentato in figura 2.13, costituisce la seconda configurazione dell'apparato sperimentale di FOOT ed è dedicato principalmente allo studio dei frammenti leggeri ( $Z \leq 3$ ). Pur non essendo stato oggetto dell'analisi sviluppata in questa tesi, l'ES viene qui descritto in modo generale, così da fornire un quadro completo della configurazione sperimentale di FOOT.

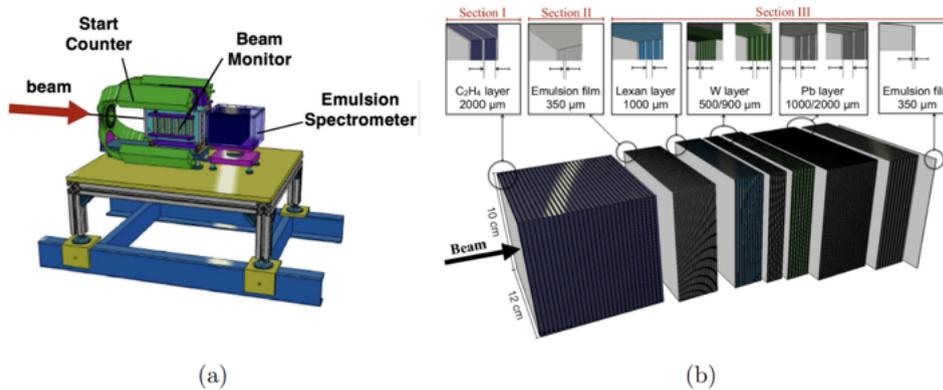
Il rivelatore sfrutta la tecnologia delle emulsioni nucleari, in grado di registrare le tracce delle particelle cariche con una precisione spaziale sub-micrometrica, nettamente superiore rispetto a quella ottenibile con i rivelatori elettronici. Grazie a questa caratteristica, l'ES permette di misurare angoli di emissione anche molto ampi (fino a circa  $70^\circ$ ) e di effettuare l'identificazione dei frammenti con grande accuratezza.

Ogni film di emulsione è costituito da una base plastica di triacetato di cellulosa dello spessore di circa  $200 \mu m$ , ricoperta su entrambi i lati da due strati sensibili di  $50 \mu m$ . Questi strati contengono microcristalli di bromuro d'argento (AgBr) con dimensioni tipiche dell'ordine dei  $0.2 \mu m$ . Il passaggio di una particella ionizzante genera all'interno dei cristalli centri latenti, che durante lo sviluppo chimico vengono convertiti in grani di argento metallici. L'insieme dei grani produce un'immagine permanente della traccia, che viene successivamente digitalizzata mediante microscopi automatici. Le tracce vengono inizialmente identificate come *micro-tracks* all'interno di ciascun lato del film; l'allineamento dei due *micro-tracks* sopra e sotto la base plastica genera una *base-track*, mentre la sequenza di *base-tracks* collegati nello spessore della camera costituisce una *volume-track*.

L'apparato a emulsione è organizzato in tre sezioni funzionali:

- *Vertexing Region*: costituita da una sequenza di film di emulsione alternati a sottili strati di materiale leggero (1–2 mm), contiene il bersaglio e permette di ricostruire con precisione il punto di interazione tra fascio primario e target.
- *Charge Identification Region*: comprende una serie di film di emulsione trattati termicamente in modo differente per modulare la risposta al potere ionizzante delle particelle. Questa sezione consente di distinguere i frammenti in base alla carica, sfruttando la densità dei grani di argento generati dal passaggio delle particelle.
- *Momentum Measurement Region*: formata da film di emulsione intervallati da strati di materiali ad alto numero atomico (come piombo o tungsteno), consente la misura della quantità di moto dei frammenti. L'informazione viene ricavata sia dalla lunghezza della traccia residua (legata all'energia cinetica), sia dallo studio della deflessione dovuta allo scattering multiplo di Coulomb (MCS).

Grazie a questa configurazione modulare, l'ES fornisce un set completo di informazioni su posizione, angolo, carica e quantità di moto, rappresentando uno strumento fondamentale per la caratterizzazione dei processi di frammentazione nucleare.



**Figura 2.13:** Configurazione dello *Spettrometro a emulsione* di FOOT. a) vista CAD del setup sperimentale con Start Counter (SC), Beam Monitor (BM) ed ES; b) struttura interna dello spettrometro, suddivisa in tre sezioni funzionali: la *vertexing region* (sezione I), la *charge identification region* (sezione II) e la *momentum measurement region* (sezione III). Ogni sezione combina strati di emulsione con materiali passivi (C<sub>2</sub>H<sub>4</sub>, Lexan, W, Pb) al fine di registrare con alta risoluzione le tracce dei frammenti e determinarne carica e quantità di moto [28]

## Capitolo 3

# Identificazione dei frammenti attraverso la ricostruzione della carica

### 3.1 Dati e setup utilizzato

L'analisi riportata in questo capitolo si fonda su una simulazione *Monte Carlo* dell'apparato sperimentale di FOOT, sviluppata con il codice FLUKA. La configurazione del modello riproduce in dettaglio le geometrie dei rivelatori, i materiali costituenti e le caratteristiche elettroniche, incluse soglie e risoluzioni temporali.

Il fascio simulato è costituito da  $10^6$  ioni di carbonio  $^{12}\text{C}$  ( $Z = 6$  e  $A = 12$ ), con energia cinetica iniziale pari a 200 MeV/n. Gli ioni interagiscono con un bersaglio solido di carbonio, di spessore 5 mm, area  $5 \times 5 \text{ cm}^2$  e densità  $\rho = 1.83 \text{ g/cm}^3$ . Questa configurazione permette di investigare la produzione di frammenti nucleari leggeri e la loro propagazione attraverso l'apparato sperimentale.

Come descritto nel secondo capitolo (2), il setup di rivelazione comprende:

- lo *Start Counter* (SC), utilizzato per la misura del tempo di inizio;
- il sistema di *Vertex/Tracker*, responsabile della ricostruzione delle tracce e della determinazione dei punti di interazione;

- il *Tof-Wall* che misura il tempo in cui il frammento attraversa il piano di scintillatori consentendo, insieme allo SC, la misura del suo tempo di volo e di conseguenza la sua velocità. Questo rivelatore fornisce anche la misura dell'energia depositata, necessaria per ricavare il numero atomico del frammento.

Questa catena di rivelazione consente di combinare grandezze cinematiche, rendendo possibile la classificazione dei frammenti in termini di carica  $Z$ .

### 3.2 Grandezze utilizzate

Per la ricostruzione della carica sono state utilizzate diverse grandezze contenute nei file ROOT, organizzate in *Tree Branches*. Queste informazioni possono essere suddivise in due categorie: quelle fornite dalla simulazione Monte Carlo come verità a livello di evento (MC-truth) e quelle che, in un reale run sperimentale, verrebbero ricavate a partire dai segnali prodotti nei rivelatori (non-MC).

Le grandezze non-MC comprendono:

- le informazioni sui punti della Time-of-Flight Wall (TW): coordinate spaziali (*TWXPoint* *TWYPoint* *TWZPoint*), energia depositata (*TWDe1Point* *TWDe2Point*) e tempo di volo (*TWTOF*);
- le tracce globali ricostruite dal sistema di tracking (*GLBtracks*), con le relative lunghezze (*GLBtrackLength*), angoli (*GLBtrackTheta*) e identificativi di associazione ai punti TW (*GLBtrackTWid*).

Le grandezze MC-truth includono invece:

- l'identificativo della traccia simulata associata a ciascuna traccia ricostruita (*GLBtrackMCID*);
- la carica vera dei frammenti (*MC-Charge*), utilizzata come riferimento per il calcolo di efficienza e purezza.

La combinazione delle osservabili non-MC consente di calcolare, evento per evento, la velocità  $\beta$ , la perdita di energia specifica  $dE/dx$  e la lunghezza del cammino  $L$ , mentre le informazioni MC vengono impiegate per confrontare i valori ricostruiti con la verità simulata e per stimare quantitativamente le prestazioni in termini di efficienza e purezza.

### 3.3 Strumenti di analisi e metriche di qualità

La valutazione della bontà dell'identificazione dei frammenti si basa sull'uso di metriche in seguito a procedure di selezione e calibrazione che consentono di ridurre il rumore e migliorare la separazione tra le cariche dei diversi frammenti. In particolare, le metriche utilizzate sono l'efficienza, la purezza e le curve ROC (Receiver Operating Characteristic).

Parallelamente, per ottenere i risultati è stato necessario ricorrere ad alcuni strumenti di analisi specifici, tra cui il fit multigaussiano dello spettro di carica, la correzione del tempo di volo e l'applicazione di tagli sugli eventi in energia, che contribuiscono a migliorare la stabilità e l'affidabilità della classificazione.

#### Efficienza e purezza

L'accuratezza della ricostruzione è valutata mediante due grandezze fondamentali: *efficienza*  $\epsilon_Z$  e *purezza*  $P_Z$ . Indicando con  $N_Z^{\text{true}}$  il numero di frammenti con carica vera  $Z$  (da MC), con  $N_Z^{\text{reco}}$  il numero ricostruito come  $Z$ , e con  $N_Z^{\text{match}}$  il numero di eventi in cui  $Z_{\text{reco}} = Z_{\text{MC}}$ , si definiscono:

$$\epsilon_Z = \frac{N_Z^{\text{match}}}{N_Z^{\text{true}}}, \quad P_Z = \frac{N_Z^{\text{match}}}{N_Z^{\text{reco}}}.$$

L'efficienza misura la capacità del sistema di identificare correttamente un frammento quando esso è presente, mentre la purezza quantifica quanto il campione ricostruito per una data carica sia libero da contaminazioni di altre specie.

**Curve ROC** Le *curve ROC* (Receiver Operating Characteristic) forniscono uno strumento per valutare congiuntamente efficienza e purezza della ricostruzione. In questo contesto, per ciascun valore di carica  $Z$  vengono calcolati i punti  $(\epsilon_Z, P_Z)$  ottenuti al variare del parametro di selezione  $k$ , che regola l'ampiezza dell'intervallo  $\mu_Z \pm k\sigma_Z$ .

La curva così costruita rappresenta il compromesso tra una selezione più restrittiva (alta purezza ma bassa efficienza) e una più inclusiva (alta efficienza ma bassa purezza). Il caso ideale corrisponde al punto  $(\epsilon, P) = (1, 1)$ , in cui tutti i frammenti vengono ricostruiti correttamente senza contaminazioni.

Queste curve permettono quindi di individuare, per ciascuna specie, il valore ottimale di  $k$  che massimizza la qualità della ricostruzione, scegliendo il miglior compromesso tra perdita di eventi buoni e presenza di falsi positivi.

### Fit multigaussiano

Lo spettro continuo della carica ricostruita  $Z$  viene modellato mediante un fit globale composto da sei gaussiane, ciascuna centrata su un diverso valore di  $Z$ . Da questo fit si estraggono i parametri  $\mu_Z$  e  $\sigma_Z$ , che rappresentano rispettivamente la posizione e la larghezza dei picchi associati a ciascuna specie. La classificazione in carica discreta avviene integrando lo stimatore entro finestre  $[\mu_Z - k\sigma_Z, \mu_Z + k\sigma_Z]$ , dove il parametro  $k$  è variato per ottimizzare la separazione in termini di efficienza e purezza.

### Correzione del tempo di volo

L'apparato sperimentale è in grado di ricostruire un tempo di volo (*Time of Flight*, TOF) che intercorre tra lo *Start Counter* (SC) e la *Time-of-Flight Wall* (TW), ossia i due rivelatori che forniscono informazione temporale diretta. Tuttavia, i frammenti non vengono prodotti nello SC, bensì durante l'urto tra fascio e bersaglio (TG). Di conseguenza, il tempo misurato include un offset legato al tratto percorso dal primario tra SC e TG, prima della sua interazione.

Per tenere conto di questo effetto, si introduce una correzione calcolata come:

$$t_0 = \frac{L_{SC \rightarrow TG}}{\beta_{\text{prim}} c},$$

dove  $L_{SC \rightarrow TG}$  è la distanza tra Start Counter e bersaglio e  $\beta_{\text{prim}}$  la velocità del primario, determinata dall'energia cinetica per nucleone del fascio incidente. Il tempo effettivo di volo dei frammenti è quindi

$$t = TOF_{SC \rightarrow TW} - t_0$$

. Conoscendo inoltre la lunghezza del cammino  $L_{TG \rightarrow TW}$ , ricostruita dalle tracce globali, è possibile ricavare la velocità  $\beta$  dei frammenti.

## Tagli di selezione

Una delle principali sorgenti di background nell'esperimento FOOT è dovuta alla frammentazione che avviene al di fuori del bersaglio. Il fascio primario di  $^{12}\text{C}$ , o i frammenti da esso prodotti, possono infatti interagire con l'aria o con i materiali dei rivelatori a valle, generando eventi che imitano segnali validi. In particolare, interazioni indesiderate possono verificarsi tra il *Microstrip Tracker* (MiTo) e il primo strato del *TOF Wall*, oppure tra i due layer della TW stessa.

Per ridurre l'impatto di questi contributi e scartare eventi anomali, si applicano specifici criteri di selezione. Il primo riguarda la coerenza tra le due misure di energia depositata nei due piani del TW: in caso di frammentazione interna al rivelatore, infatti, le energie  $\Delta E_1$  e  $\Delta E_2$  possono risultare molto diverse. Per identificare e rimuovere tali eventi si richiede che

$$\frac{|\Delta E_1 - \Delta E_2|}{\Delta E_1 + \Delta E_2} \leq 0.20,$$

mentre gli eventi che non soddisfano questa condizione vengono scartati.

## 3.4 Ricostruzione della carica

La carica dei frammenti è stata ricostruita adottando due approcci distinti. Il primo metodo si basa unicamente sull'energia depositata nella Time-of-Flight Wall, mentre il secondo utilizza uno stimatore derivato dalla formula di Bethe–Bloch. Entrambi i metodi condividono le stesse pre-correzioni e selezioni sugli eventi. Di seguito si descrivono nel dettaglio i due approcci.

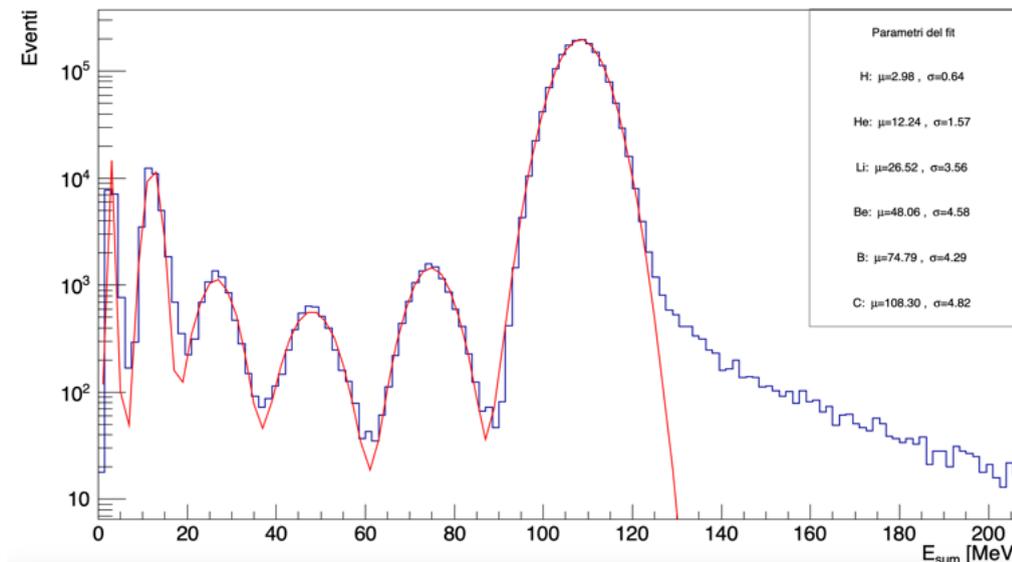
### 3.4.1 Metodo 1: energia rilasciata nella TW

L'algoritmo è implementato ciclando, per ciascun evento, sulle tracce globali (*GLBtracks*) ricostruite. Per ogni traccia si identifica il punto di impatto sulla TW tramite l'indice *GLBtrackTWid*, e da esso si recuperano le energie depositate nei due strati, *TWDe1Point* e *TWDe2Point*. La quantità utilizzata per l'analisi è la loro somma,

$$E_{\text{sum}} = \Delta E_1 + \Delta E_2,$$

che rappresenta l'energia totale rilasciata nella TW dalla particella.

Lo spettro di  $E_{\text{sum}}$ , costruito raccogliendo tutti gli eventi, mostra chiaramente sei massimi (si veda la figura 3.1), corrispondenti ai frammenti con carica  $Z = 1, \dots, 6$ . Per quantificare la posizione e la larghezza di ciascun picco si applica un fit gaussiano locale, da cui si ricavano i parametri  $\mu_Z$  (media) e  $\sigma_Z$  (deviazione standard).



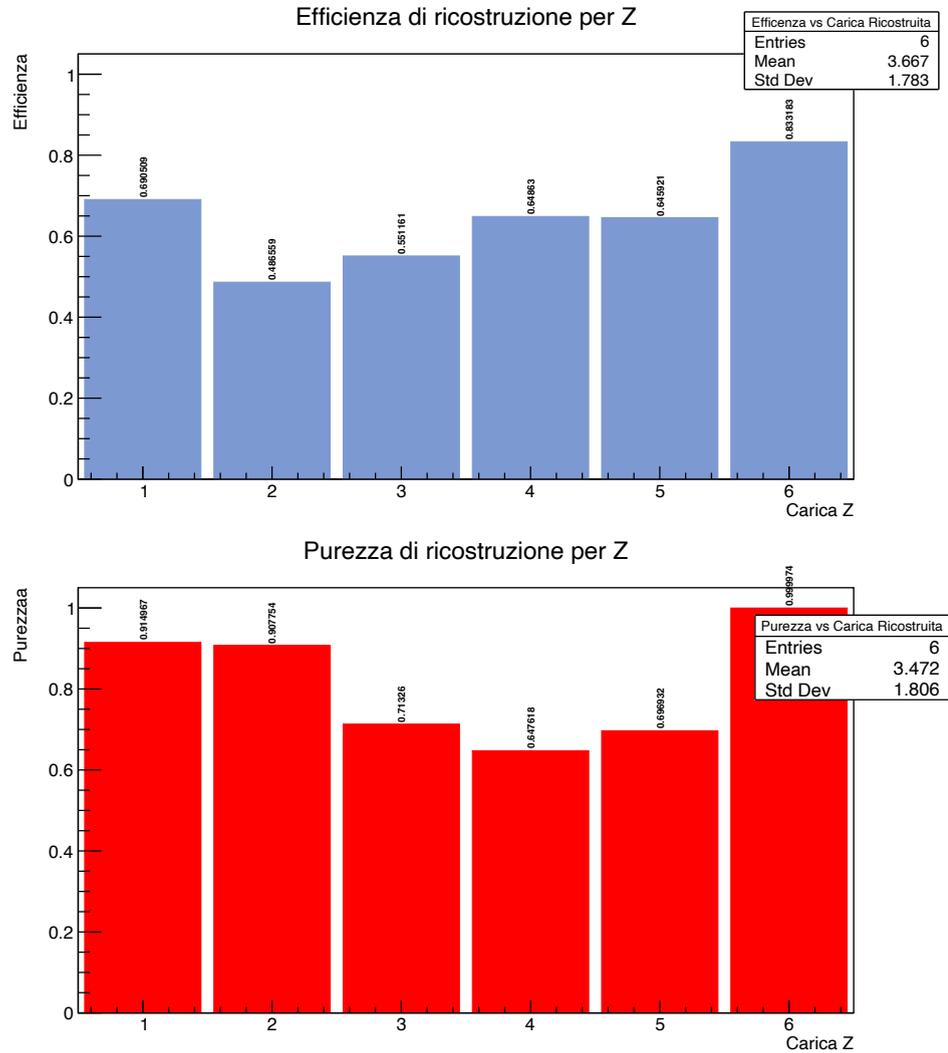
**Figura 3.1:** Spettro di  $E_{\text{sum}}$  nella TW con fit gaussiano dei picchi corrispondenti ai frammenti  $Z = 1 \dots 6$

La classificazione avviene quindi definendo, per ciascun  $Z$ , una finestra di accettazione del tipo

$$\mu_Z - k\sigma_Z \leq E_{\text{sum}} \leq \mu_Z + k\sigma_Z \quad (3.1)$$

con  $k$  inizialmente posto pari a 1. Ogni traccia globale la cui energia totale cade entro uno di questi intervalli viene identificata con la carica  $Z$  corrispondente.

Per validare la ricostruzione si utilizza l'informazione di verità fornita dalla simulazione Monte Carlo: a ciascuna traccia ricostruita è associata la carica vera ( $Z_{\text{MC}}$ ) tramite l'indice `GLBtrackMCid`. In questo modo, per ogni classe di carica si definiscono le grandezze di efficienza e purezza come descritto nel paragrafo 3.3.



**Figura 3.2:** Efficienza (in alto) e purezza (in basso) della ricostruzione in carica ottenute con finestre  $\mu \pm \sigma$  su  $E_{\text{sum}}$  (prima iterazione).

Nelle seguenti tabelle sono riportati rispettivamente i valori di efficienza e purezza (Tab. 3.1):

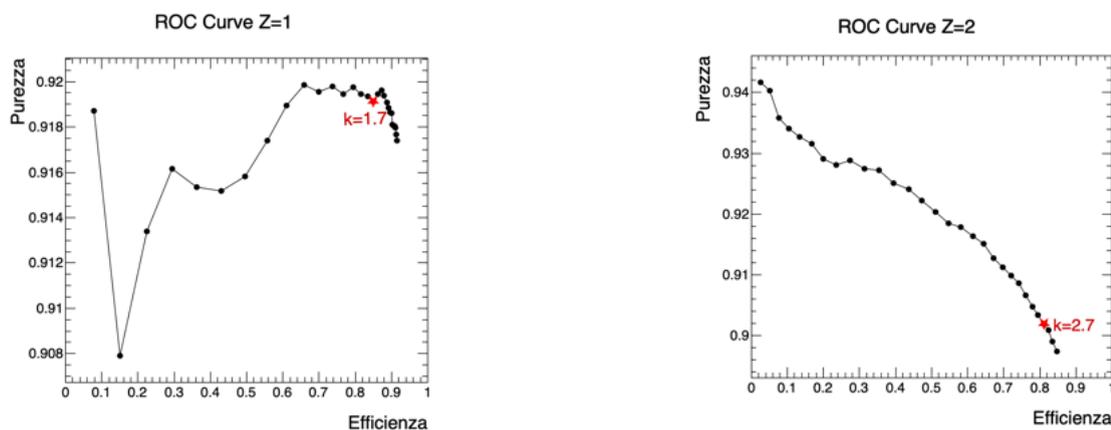
TABELLA 3.1

Specie	Efficienza	Specie	Purezza
H	$\sim 0.695$	H	$\sim 0.915$
He	$\sim 0.495$	He	$\sim 0.915$
Li	$\sim 0.555$	Li	$\sim 0.715$
Be	$\sim 0.655$	Be	$\sim 0.655$
B	$\sim 0.655$	B	$\sim 0.705$
C	$\sim 0.835$	C	$\sim 1.000$

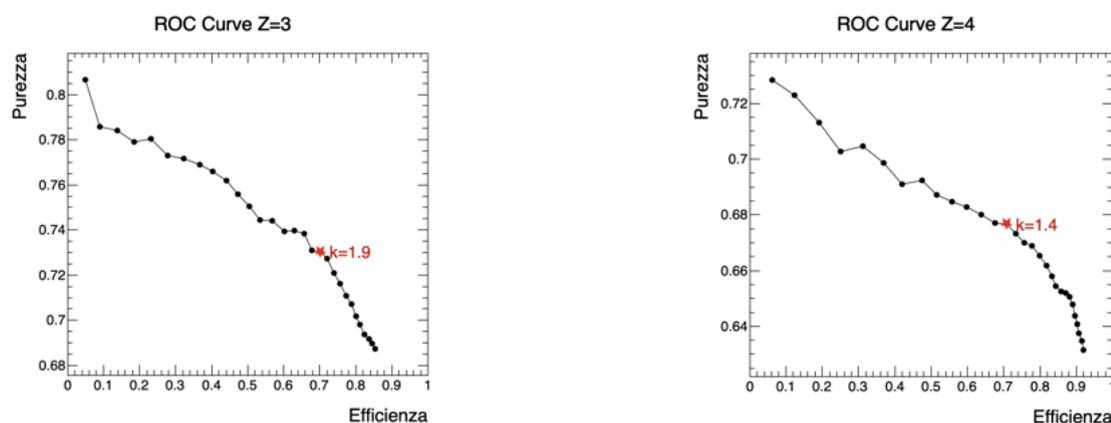
L'andamento è coerente con le attese: la separazione naturale dei picchi è migliore per  $Z$  estremi (H e C), mentre per  $Z = 3-5$  l'overlap in  $E_{\text{sum}}$  e la fluttuazione di cammino

nei materiali a monte riducono l'efficienza a parità di purezza. L'impiego di un unico valore  $k = 1$  per tutte le classi, inoltre, non ottimizza il compromesso efficienza/purezza in ciascun intervallo.

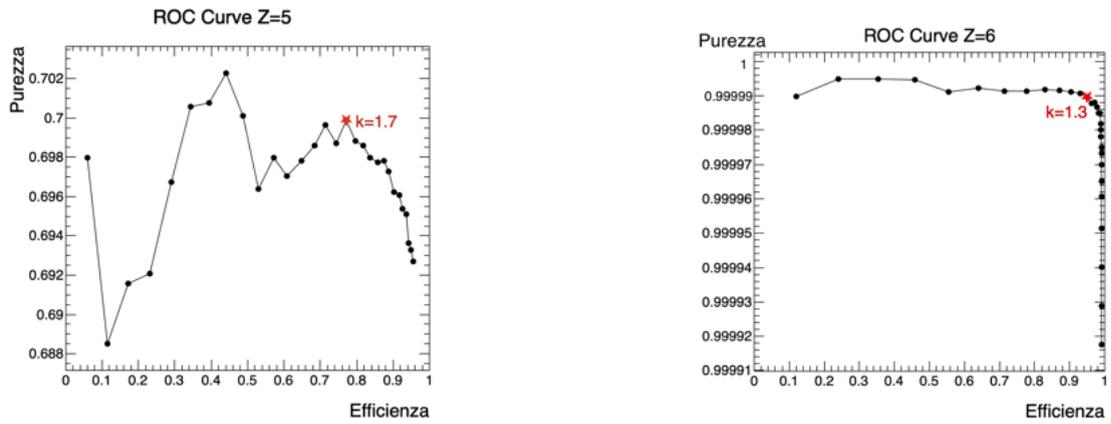
La dipendenza delle metriche dal parametro  $k$  viene studiata ripetendo la classificazione per valori di  $k$  variabili (da 0.1 a 3.0 con passo 0.1). I corrispondenti valori di efficienza e purezza sono quindi rappresentati in grafici tipo ROC (si veda il paragrafo 3.3), da cui si seleziona per ogni  $Z$  il compromesso ottimale. Nel corso dell'analisi si è privilegiata la massimizzazione della purezza, accettando una leggera perdita di efficienza; il parametro  $k$  è stato quindi scelto in prossimità del plateau ad alta purezza, mantenendo comunque  $\epsilon_Z$  elevata (Fig. 3.5). In tal modo è possibile valutare quantitativamente la capacità del metodo di separare le diverse specie di frammenti. Nelle figure 3.6 e 3.7 si possono osservare i nuovi valori di efficienza e purezza calcolati in seguito alla selezione del  $k$  ottimale.



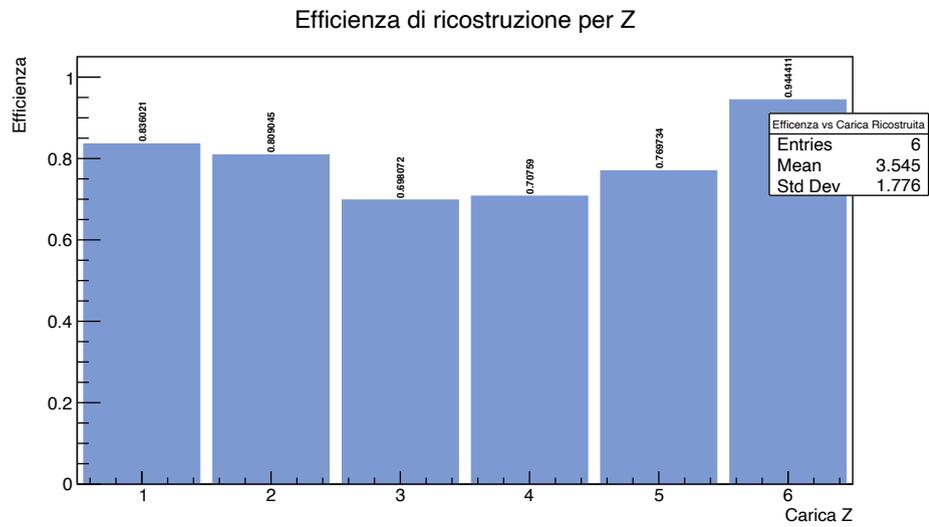
**Figura 3.3:** Curve ROC efficienza-purezza per le classi di carica  $Z = 1$  e  $Z = 2$ , ottenute variando il parametro di copertura  $k$  nelle finestre di classificazione.



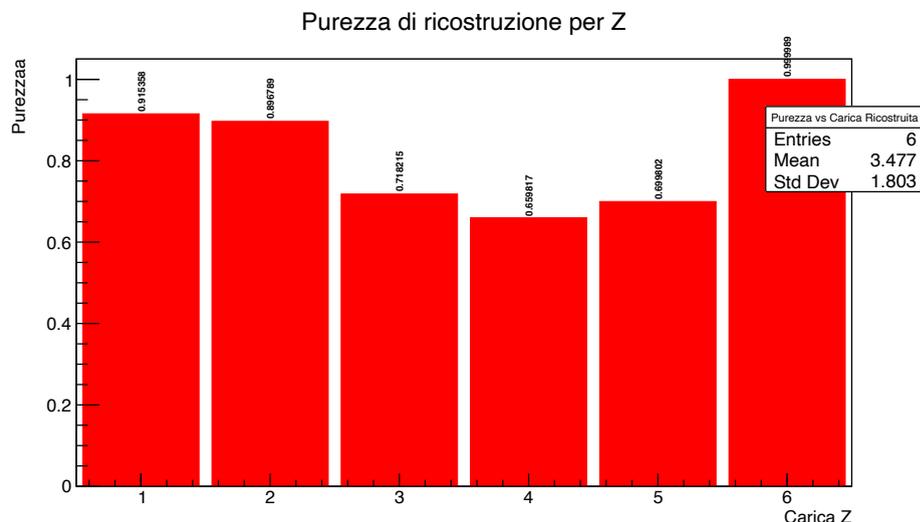
**Figura 3.4:** Curve ROC efficienza-purezza per le classi di carica  $Z = 3$  e  $Z = 4$ , ottenute variando il parametro di copertura  $k$  nelle finestre di classificazione.



**Figura 3.5:** Curve ROC efficienza-purezza per le classi di carica  $Z = 5$  e  $Z = 6$ , ottenute variando il parametro di copertura  $k$  nelle finestre di classificazione.



**Figura 3.6:** Efficienza della ricostruzione in carica ottenuta con finestre  $\mu \pm k\sigma$  su  $E_{\text{sum}}$  in seguito alla selezione di  $k$  tramite ROC.



**Figura 3.7:** Purezza della ricostruzione in carica ottenuta con finestre  $\mu \pm k\sigma$  su  $E_{\text{sum}}$  in seguito alla selezione di  $k$  tramite ROC.

Nelle seguenti tabelle (Tab. 3.2) sono riportati rispettivamente i valori di efficienza e purezza rappresentati nei grafici 3.6 e 3.7:

TABELLA 3.2

Specie	Efficienza
H	$\sim 0.836$
He	$\sim 0.809$
Li	$\sim 0.698$
Be	$\sim 0.707$
B	$\sim 0.770$
C	$\sim 0.944$

Specie	Purezza
H	$\sim 0.915$
He	$\sim 0.897$
Li	$\sim 0.718$
Be	$\sim 0.660$
B	$\sim 0.700$
C	$\sim 1.000$

### 3.4.2 Metodo 2: stimatore da Bethe–Bloch

Il secondo metodo utilizza uno stimatore continuo della carica, costruito a partire dalla relazione inversa di Bethe–Bloch. L’algoritmo segue lo stesso schema del Metodo 1, operando sulle tracce globali ricostruite e sui punti associati in TW.

Il tempo di volo tra Start Counter e TW viene corretto sottraendo l’offset del primario (si veda il paragrafo 3.3), da cui si ricava la velocità del frammento combinando la lunghezza della traccia ricostruita con il tempo di volo corretto. In parallelo, l’energia depositata nella TW si ottiene sommando i contributi dei due strati,

$$E_{\text{sum}} = \Delta E_1 + \Delta E_2.$$

Dividendo questa quantità per lo spessore attivo del rivelatore (6 mm) si ottiene una stima della perdita specifica di energia  $dE/dx$ . Dall'analisi della distribuzione in Fig. 3.10 che mostra il tempo di volo corretto in funzione dell'energia depositata complessiva nella TW, è emerso che eventi con  $E_{\text{sum}} > 130$  MeV non corrispondono a frammenti fisicamente attesi. Si è quindi introdotto un ulteriore criterio di selezione, escludendo tutti gli eventi con energia superiore a tale soglia, ottenendo un miglioramento nella qualità complessiva della selezione.

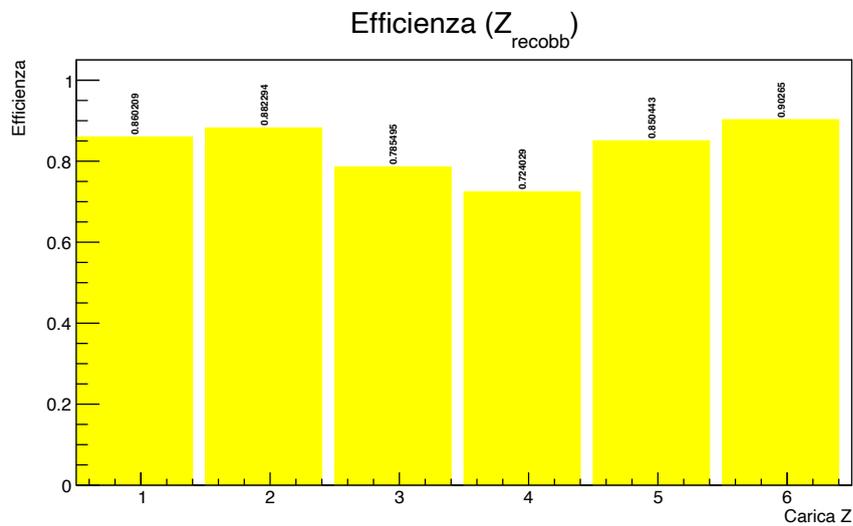
Dividendo questa quantità per lo spessore attivo del rivelatore (6 mm) si ottiene una stima della perdita specifica di energia  $dE/dx$ . Combinando questa grandezza con la velocità  $\beta$  ricostruita dal tempo di volo si ottiene la distribuzione di  $Z_{\text{BB}}$ , che mostra sei strutture principali. Essa viene modellata con un fit multigaussiano (Sez. 3.3) dal quale si estraggono i parametri  $\mu_Z$  e  $\sigma_Z$ . La classificazione avviene definendo, per ciascuna specie, una finestra centrata in  $\mu_Z$  con ampiezza proporzionale a  $\sigma_Z$ . A differenza del primo metodo, i valori di  $k$  sono scelti individualmente per ogni carica sulla base di studi preliminari di ottimizzazione e fissati poi per tutta l'analisi. (Fig.3.8 e Fig.3.9).

Il calcolo di  $Z_{\text{BB}}$  si basa sull'inversione della formula di Bethe-Bloch:

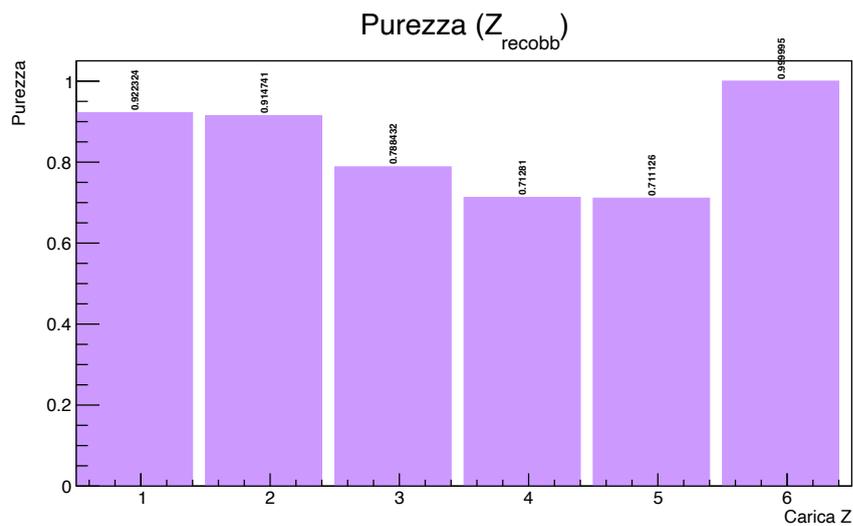
$$Z = \sqrt{\beta^2 \frac{\Delta E}{\Delta x} \cdot \frac{1}{K \rho \frac{Z_t}{A_t}} \cdot \frac{1}{\frac{1}{2} \ln\left(\frac{2m_e c^2 \beta^2 \gamma^2 W_{\text{max}}}{I^2}\right) - \beta^2}}, \quad (3.2)$$

Qui  $K = 0.307$  MeV cm<sup>2</sup>/g,  $\rho = 1.023$  g/cm<sup>3</sup>,  $\frac{Z_t}{A_t} = 0.5417$  e  $I = 64.7 \times 10^{-6}$  MeV sono i parametri caratteristici del materiale delle barre della TW, mentre  $\beta$  e  $\gamma$  sono i fattori cinematici del frammento e  $W_{\text{max}}$  l'energia massima trasferibile in una collisione.

La validazione sfrutta le grandezze di efficienza e purezza definite in 3.3, confrontando le cariche ricostruite con la verità Monte Carlo associata a ciascuna traccia. In questo modo è possibile quantificare l'efficacia dello stimatore Bethe-Bloch nel separare le diverse specie di frammenti.



**Figura 3.8:** Efficienza della ricostruzione per ciascuna carica  $Z$  ottenuta tramite l'inversione della Bethe-Block.



**Figura 3.9:** Purezza della ricostruzione per ciascuna carica  $Z$  ottenuta tramite l'inversione della Bethe-Block.

TABELLA 3.3: Nelle tabelle sono riportati i valori di efficienza e purezza per carica ricostruita dei grafici 3.8 e 3.9:

Specie	Efficienza	Specie	Purezza
H	~ 0.86	H	~ 0.92
He	~ 0.88	He	~ 0.91
Li	~ 0.78	Li	~ 0.79
Be	~ 0.72	Be	~ 0.71
B	~ 0.85	B	~ 0.71
C	~ 0.90	C	~ 1

Un aspetto che merita di essere sottolineato riguarda la distribuzione dei frammenti oltre  $Z = 6$ . Nel grafico  $E_{\text{sum}}\text{-TOF}$  (Fig. 3.10) si osserva infatti sopra il picco principale del carbonio una struttura verticale residua, che si presenta come un “cappello” al blob corrispondente a  $Z = 6$ . Lo stesso effetto si traduce, nella distribuzione della carica ricostruita (Fig. 3.11), in una coda che decresce oltre il valore di  $Z = 6$ . Questo comportamento non è attribuibile a nuove specie fisiche di frammenti, ma piuttosto a contributi spurî o a limiti della ricostruzione, che generano un prolungamento artificiale della distribuzione. È quindi importante ribadire che il metodo, pur riuscendo a identificare correttamente le specie principali, presenta una distorsione nella regione ad alte  $Z$ .

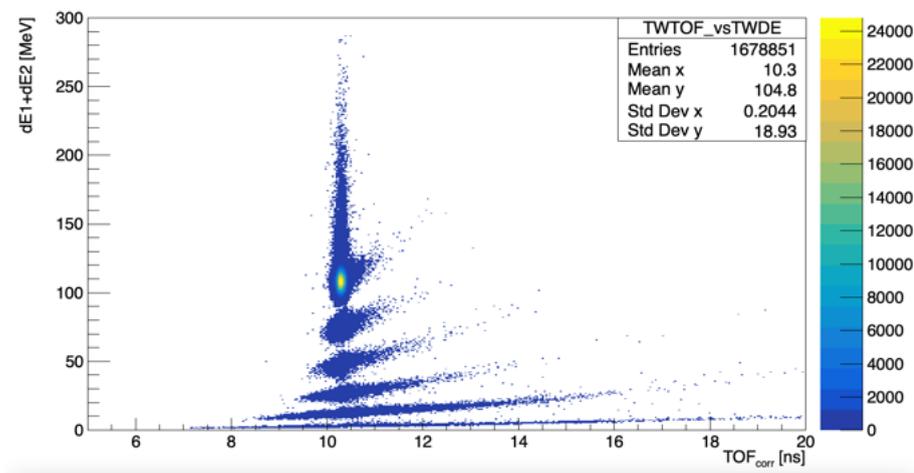


Figura 3.10: Distribuzione  $E_{\text{sum}}\text{-TOF}$  nella TW

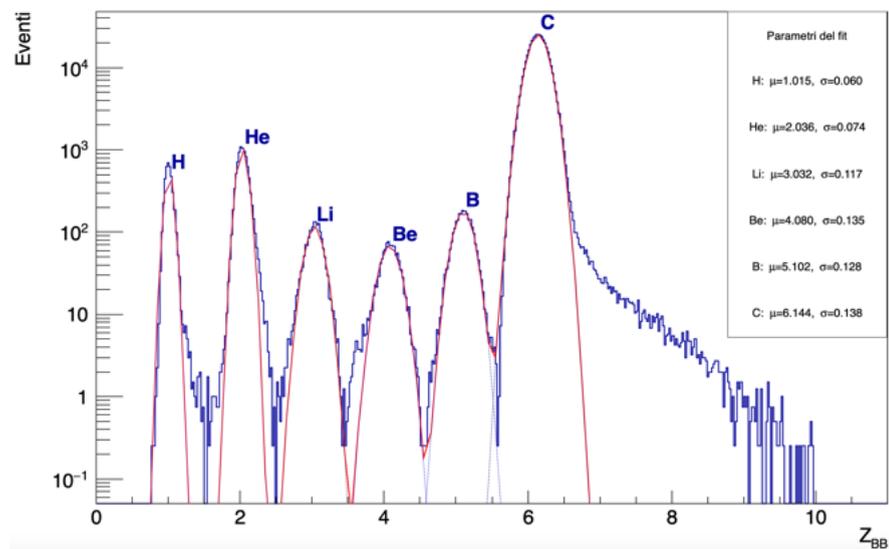


Figura 3.11: Spettro della carica ricostruita  $Z_{\text{BB}}$  con fit multigaussiano.

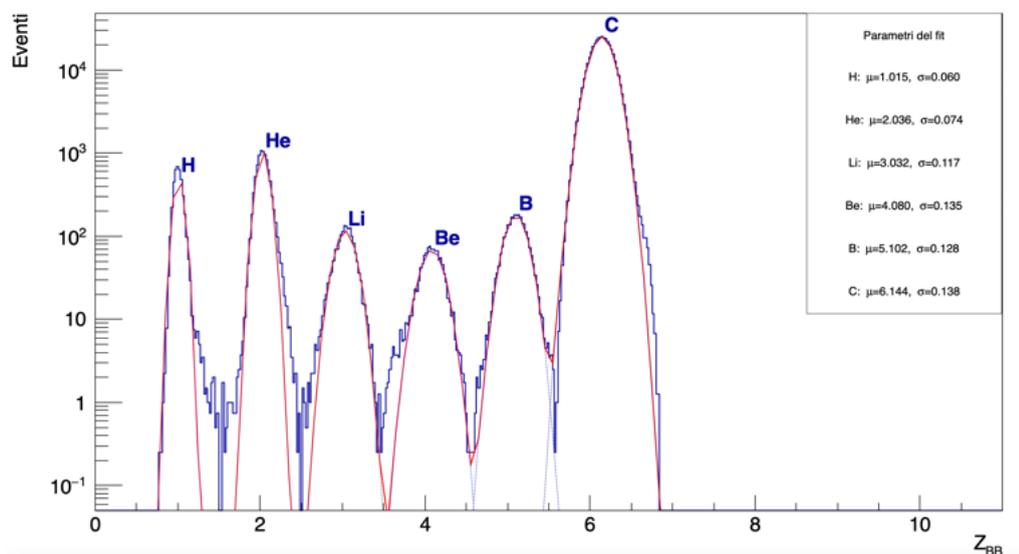
### 3.5 Risultati

Dopo la ricostruzione evento per evento, i dati sono stati sottoposti a due criteri di selezione, già descritti nel paragrafo 3.3, applicati ai punti registrati nella TW.

Nel dataset analizzato l'algoritmo di ricostruzione della TW risulta già ben affinato, tanto che la presenza di eventi con una differenza relativa di energia tra i due piani superiore al 20% è molto limitata, rimanendo al di sotto del 6% del campione totale. L'applicazione di questo taglio ha comunque portato a un ulteriore, seppur minimo, miglioramento della purezza della classificazione.

La seconda selezione, che prevedeva un taglio per le energie al di sopra di un certo valore (si veda il paragrafo 3.3 per maggiori dettagli), ha permesso di ridurre le code spurie e migliorare la stabilità del campione utilizzato per la stima della carica. In merito a ciò è possibile osservare il grafico 3.12, che mostra l'effetto delle selezioni apportate sul campione di dati.

I risultati mostrano che le medie  $\mu_Z(\theta)$  rimangono stabili entro pochi punti percentuali, mentre le larghezze  $\sigma_Z(\theta)$  crescono moderatamente verso angoli più elevati. Questo comportamento conferma la buona robustezza dello stimatore  $Z_{BB}$  dopo la pulizia dei dati. A seguito di queste considerazioni, le metriche di performance hanno dimostrato che il metodo basato sull'inversione di Bethe–Bloch, con i tagli selettivi introdotti, risulta sufficientemente robusto per proseguire con l'analisi.



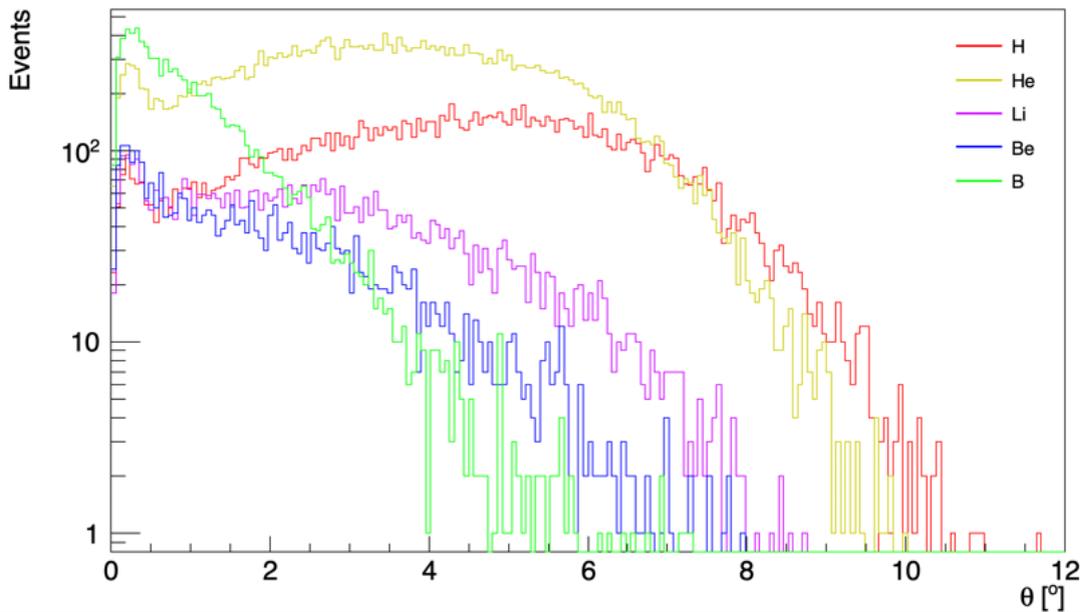
**Figura 3.12:** Spettro della carica ricostruita  $Z_{BB}$  con fit multigaussiano in seguito al taglio.

### 3.5.1 Distribuzione angolare dei frammenti

Per estendere l'analisi oltre la sola ricostruzione della carica, i frammenti sono stati studiati anche in funzione dell'angolo di emissione  $\theta$  rispetto all'asse del fascio. Dopo l'identificazione tramite  $Z_{BB}$ , gli eventi sono stati suddivisi in classi di carica e per ciascun  $Z$  è stata costruita la distribuzione  $dN/d\theta$ .

I risultati visibili in figura 3.13 mostrano che i frammenti più pesanti si concentrano a piccoli angoli, mentre quelli più leggeri presentano una distribuzione più ampia con code verso grandi valori di  $\theta$ . Questo andamento è coerente con la dinamica della frammentazione: particelle di massa maggiore conservano in larga parte la direzione del fascio, mentre i frammenti leggeri subiscono deflessioni più marcate.

L'analisi angolare costituisce quindi un passaggio fondamentale nel contesto dell'esperimento FOOT: la correlazione tra carica del frammento e angolo di emissione consente di ricavare le sezioni d'urto differenziali, grandezze di interesse diretto per la caratterizzazione dei processi di frammentazione nucleare alla base dell'adroterapia.



**Figura 3.13:** Distribuzione angolare dei frammenti identificati con  $Z_{BB}$ . Ogni istogramma corrisponde a una diversa carica ricostruita.



# Conclusioni

Il lavoro presentato in questa tesi si inserisce nell'ambito dell'esperimento FOOT, nato con l'obiettivo di misurare in modo sistematico le sezioni d'urto di frammentazione nucleare di interesse per l'adroterapia. La corretta descrizione dei processi di frammentazione dei fasci di ioni pesanti, infatti, rappresenta un passo cruciale per migliorare l'accuratezza dei modelli di trasporto e, di conseguenza, la precisione nella pianificazione dei trattamenti clinici.

L'analisi ha riguardato in particolare la ricostruzione della carica dei frammenti prodotti da un fascio primario di carbonio. Sono stati sviluppati e confrontati due metodi distinti: il primo basato sull'energia depositata nel TOF Wall, e il secondo su uno stimatore derivato dalla formula di Bethe-Bloch. Entrambi gli approcci sono stati validati tramite simulazioni Monte Carlo, applicando criteri di selezione per ridurre gli eventi di fondo e migliorare la qualità del campione.

I risultati mostrano che lo stimatore Bethe-Bloch, opportunamente calibrato, offre una migliore stabilità nell'identificazione delle cariche e una maggiore robustezza rispetto alle variabili cinematiche. L'introduzione di tagli mirati, in particolare quello sull'energia totale depositata, ha permesso di migliorare la separazione atomica dei frammenti, riducendo il numero di errate associazioni della carica. Le prestazioni sono state valutate attraverso fit multigaussiani e la valutazione dell'efficienza e della purezza. Una volta identificata la carica del frammento, per ogni specie atomica è stata misurata la distribuzione angolare di produzione, che ha evidenziato, come atteso, una maggior deflessione dei frammenti leggeri rispetto a quelli più pesanti. Le distribuzioni ottenute sono il primo passo per la misura della sezione d'urto differenziale rispetto all'angolo di produzione.

L'approccio presentato costituisce una base solida per proseguire l'analisi con strumenti ancora più specifici e mirati, così da migliorare ulteriormente l'accuratezza delle simulazioni e delle ricostruzioni. I risultati ottenuti confermano il ruolo dell'esperimento FOOT come

tassello fondamentale nella caratterizzazione dei processi di frammentazione, con ricadute dirette sul continuo sviluppo e consolidamento dell'adroterapia.

# Bibliografia

- [1] Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM), “Tumori: nel 2024 in Italia stimati 390.100 nuovi casi, la metà guarirà. in 15 anni -46% di morti per cancro del polmone nelle donne under 50,” *AIOM – Comunicato stampa*, 2024. <https://www.aiom.it/tumori-nel-2024-in-italia-stimati-390-100-nuovi-casi-la-meta-guarira-in-15-anni-46-di-morti-per-cancro-del-polmone-nelle-donne-under-50/>.
- [2] F. Bray and altri, “Global cancer statistics 2022: Globocan estimates,” *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 2024.
- [3] F. Neri, “Esperimento foot: studi di identificazione di frammenti nucleari,” bachelor’s thesis, Alma Mater Studiorum – Università di Bologna, 2017. Relatore: Prof. Mauro Villa; Correlatore: Dott. Roberto Spighi.
- [4] Centro di Riferimento Oncologico di Aviano, “I 40 anni del cro raccontati dai quarantenni di oggi,” 2024. Accesso: settembre 2025.
- [5] Fondazione CNAO, “Sincrotrone per adroterapia.” <https://fondazionecnao.it/adroterapia/sincrotrone>, s.d. Accesso: 16 agosto 2025.
- [6] APSS Trento – Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari, “Centro di protonterapia di trento.” <https://protonterapia.provincia.tn.it>, s.d. Accesso: settembre 2025.
- [7] H. Paganetti, *Proton Therapy Physics*. CRC Press, 2 ed., 2017.
- [8] M. Krämer and M. Durante, “Ion beam transport calculations and treatment planning for cancer therapy,” *The European Physical Journal D*, vol. 60, pp. 195–202, 2010.
- [9] E. B. Podgorsak, ed., *Radiation Oncology Physics: A Handbook for Teachers and Students*. STI/PUB/1196, Vienna: International Atomic Energy Agency, 2005.
- [10] B. S. Sørensen, J. Overgaard, and N. Bassler, “In vitro rbe-let dependence for multiple particle types,” *Acta Oncologica*, vol. 50, no. 6, pp. 757–762, 2011.

- 
- [11] E. J. Hall and A. J. Giaccia, *Radiobiology for the Radiologist*. Lippincott Williams & Wilkins, 8th ed., 2019.
- [12] Microbiologia Italia, “Cromosomi: Struttura, funzioni e alterazioni.” <https://www.microbiologiaitalia.it/didattica/cromosomi-struttura/>, 2023. Accesso: agosto 2025.
- [13] C. D’Orazio, “Esperimento foot: prima presa dati al gsi,” bachelor’s thesis, Alma Mater Studiorum – Università di Bologna, 2019. Relatore: Chiar.mo Prof. Mauro Villa; Correlatore: Dott. Alberto Mengarelli.
- [14] Wikipedia, “Picco di bragg.” [https://it.wikipedia.org/wiki/Picco\\_di\\_Bragg](https://it.wikipedia.org/wiki/Picco_di_Bragg), s.d. Accesso: settembre 2025.
- [15] R. Serber, “Nuclear reactions at high energies,” *Physical Review*, vol. 72, pp. 1114–1115, 1947.
- [16] J. Hüfner, K. Schäfer, and B. Schürmann, “Abrasion-ablation in nucleus-nucleus collisions,” *Physical Review C*, vol. 12, pp. 1888–1902, 1975.
- [17] R. Zarrella, *Nuclear Fragmentation Reaction Cross Sections for Hadrontherapy and Radioprotection: the FOOT Experiment*. Phd thesis, Alma Mater Studiorum – Università di Bologna, 2024. Supervisore: Prof. Mauro Villa; Co-supervisor: Dr. Matteo Franchini, Dr. Roberto Spighi.
- [18] L. Balzani, “Studio di fattibilità della rivelazione di neutroni con l’apparato foot,” Master’s thesis, Alma Mater Studiorum – Università di Bologna, 2021. disponibile presso AmsLaurea AlmaDL: [https://amslaurea.unibo.it/id/eprint/23680/1/Tesi\\_Luca\\_Balzani.pdf](https://amslaurea.unibo.it/id/eprint/23680/1/Tesi_Luca_Balzani.pdf), accesso agosto 2025.
- [19] INFN BNCT Project, “Cos’è la bnct?.” <https://web.infn.it/BNCT/bnct/>, s.d. Accesso: agosto 2025.
- [20] M. Bikchurina and altri, “Dosimetry for boron neutron capture therapy developed on accelerator-based neutron source,” *Frontiers in Nuclear Engineering*, vol. 2, 2023.
- [21] S. Shimizu, “The reaction mechanism of boron neutron capture therapy (BNCT),” *Cureus*, s.d.
- [22] L. Piersanti, C. De Martinis, F. Bini, D. Boscolo, G. A. P. Cirrone, G. Cuttone, E. De Lucia, G. Traini, and altri, “The foot (fragmentation of target) experiment,” *Frontiers in Physics*, vol. 8, p. 568242, 2020.

- [23] S. Berluti, “Analisi di dati di frammentazione nucleare presso l’esperimento foot,” bachelor’s thesis, Alma Mater Studiorum – Università di Bologna, 2024. Relatore: Dott. Roberto Spighi; Correlatore: Dott. Giacomo Ubaldi.
- [24] L. Pepa, “Adroterapia ed esperimento foot: studi monte carlo di identificazione della carica di frammenti nucleari,” bachelor’s thesis, Alma Mater Studiorum – Università di Bologna, 2023. Relatore: Dott. Matteo Franchini; Correlatore: Giacomo Ubaldi.
- [25] M. Winter, “Cmos sensors development for vertexing and tracking,” in *FAIR Week IN2P3*, 2017. Accesso: 23 agosto 2025.
- [26] FOOT Collaboration, “Foot technical design report,” 2019. INFN internal report.
- [27] A. Morrocchi, *Performance Evaluation of a Scintillator-Based Time-of-Flight Detector for Charged Hadrons*. PhD thesis, Sapienza Università di Roma, 2020.
- [28] L. Zavoli, “Determinazione del numero di massa dei frammenti nucleari prodotti nell’esperimento foot,” bachelor’s thesis, Alma Mater Studiorum – Università di Bologna, 2024. Relatore: Prof. Mauro Villa; Correlatore: Dott. Roberto Zarrella.
- [29] X. Wei, *Studio e miglioramento di sensori monolitici a pixel attivi resistenti alle radiazioni per il tracciamento di particelle cariche*. Tesi di dottorato, Université de Strasbourg, 2012.
- [30] P. H. Dendy and B. Heaton, *Physics for Diagnostic Radiology*. Taylor & Francis, 2 ed., 1999.
- [31] Japanese Society for Neutron Capture Therapy, “About neutron capture therapy.” [http://www.jsnct.jp/e/about\\_nct/](http://www.jsnct.jp/e/about_nct/), 2025. Accesso: agosto 2025.
- [32] INFN, “Foot conceptual design report,” tech. rep., INFN – Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, 2017.
- [33] C. Hu-Guo and altri, “First reticule size maps with digital output and integrated zero suppression for the eudet-jra1 beam telescope,” *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A*, vol. 623, no. 1, pp. 480–482, 2010.
- [34] R. Turchetta and altri, “Monolithic active pixel sensors (maps) in a vlsi cmos technology,” *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A*, vol. 458, no. 3, pp. 677–689, 2001.
- [35] V. Manzari, “Rivelatori al silicio.” [https://home.ba.infn.it/~iaselli/Fisica%20dei%20rivelatori/Rivelatori%20al%20silicio\\_2-Manzari.pdf](https://home.ba.infn.it/~iaselli/Fisica%20dei%20rivelatori/Rivelatori%20al%20silicio_2-Manzari.pdf), 2002.

- [36] World Health Organization, “Global cancer burden growing, amidst mounting need for services.” Online news release, 2024.
- [37] M. B. Toccaceli, “Studio sull’identificazione di frammenti nucleari emessi in un processo d’interesse per l’esperimento foot,” bachelor’s thesis, Alma Mater Studiorum – Università di Bologna, 2024. Relatore: Prof. Mauro Villa; Correlatore: Dott. Roberto Zarrella.
- [38] INFN – Istituto Nazionale di Fisica Nucleare, “Acceleratori per la medicina.” <https://scienzapertutti.infn.it/13-acceleratori-per-la-medicina>, s.d. Accesso: settembre 2025.
- [39] Università degli Studi di Trieste, “Rappresentazione dei contributi di rumore in un circuito.” [https://moodle2.units.it/pluginfile.php/495697/mod\\_resource/content/1/Note2\\_Rappresentazione\\_contributi\\_rumore\\_circuito\\_RAFNES\\_2022\\_2023.pdf](https://moodle2.units.it/pluginfile.php/495697/mod_resource/content/1/Note2_Rappresentazione_contributi_rumore_circuito_RAFNES_2022_2023.pdf), 2022–2023. Dispense didattiche, corso RAFNES, accesso: settembre 2025.
- [40] Particle Data Group, “Passage of particles through matter,” *Progress of Theoretical and Experimental Physics*, vol. 2022, p. 083C01, 2022. Sezione 33.
- [41] A. Lechner, “Particle interactions with matter,” in *CAS–CERN Accelerator School: Beam Injection, Extraction and Transfer, Erice, Italy, 10–19 March 2017*, vol. 5/2018 of *CERN Yellow Reports: School Proceedings*, CERN, 2018. CERN-2018-008-SP.
- [42] R. Carlin, “Fisica delle interazioni: Parte 1.” Università di Padova, Appunti del corso, 2012.
- [43] CERN, “Review of particle physics,” Tech. Rep. CERN Report No. 660, 2018.
- [44] P. Schleper, “Interaction of radiation with matter.” Universität Hamburg / DESY, Corso SS 2018, 2018.
- [45] G. Chiarelli, “Particle identification (pid).” INFN Pisa, Lezione INFN, 2022.
- [46] M. Villa, “Grandi conquiste e traguardi in hep.” Università di Bologna, Lezione introduttiva, 2022.
- [47] E. Longo, “Interazione della radiazione con la materia.” INFN Roma, Appunti di Fisica Nucleare e Subnucleare, s.d.
- [48] K. A. Olive and altri (Particle Data Group), “Review of particle physics,” *Chinese Physics C*, vol. 38, p. 090001, 2014.

- [49] Particle Data Group, “Review of particle physics,” *Progress of Theoretical and Experimental Physics*, 2022.
- [50] F. M. Khan and J. P. Gibbons, *The Physics of Radiation Therapy*. Lippincott Williams & Wilkins, 2014.
- [51] H. Paganetti, *Proton Therapy Physics*. CRC Press, 2011.

