

ALMA MATER STUDIORUM · UNIVERSITÀ DI BOLOGNA

Dipartimento di Fisica e Astronomia "Augusto Righi"
Corso di Laurea in Fisica

Identificazione di carica e interazioni
secondarie nel rivelatore MSD
dell'esperimento FOOT

Relatore:
Prof. Mauro Villa

Presentata da:
Leonardo Aielli

Correlatori:
Dott. Giacomo Ubaldi
Dott.ssa Lucia Salvi

Anno Accademico 2025/2026

*Non è il caso né di avere paura né di sperare,
bisogna cercare nuove armi.*

— *G. Deleuze*

A mio padre

Sommario

La presente tesi è stata sviluppata nell'ambito della Collaborazione FOOT (FragmentatiOn Of Target), il cui obiettivo è la misura dei processi nucleari rilevanti per l'adroterapia oncologica, al fine di migliorarne l'efficacia terapeutica e la precisione dosimetrica. Il lavoro si apre con un'introduzione al contesto oncologico attuale e al ruolo dell'adroterapia nel trattamento di specifiche neoplasie solide, evidenziando le motivazioni fisiche e radiobiologiche che ne giustificano i vantaggi rispetto alla radioterapia convenzionale. Successivamente vengono analizzati i processi di interazione nucleare tra gli ioni del fascio terapeutico e i nuclei dei tessuti attraversati, illustrando l'importanza di una caratterizzazione accurata dei fenomeni di frammentazione del proiettile e del bersaglio ai fini della pianificazione del trattamento. Vengono quindi presentati gli obiettivi scientifici dell'esperimento FOOT e la metodologia sperimentale adottata, con particolare attenzione alle sue componenti dedicate allo studio della frammentazione del bersaglio e alle tecniche impiegate per la ricostruzione della massa, della carica e della quantità di moto dei frammenti nucleari prodotti. La parte conclusiva della tesi è dedicata allo sviluppo e all'implementazione di un algoritmo per la ricostruzione della carica dei frammenti secondari rivelati dal Micro Strip Detector (MSD) dell'esperimento FOOT. Ne vengono descritte le ipotesi fisiche, la logica di ricostruzione, le strategie adottate per l'identificazione e il trattamento degli eventi anomali (*outlier*) e le prestazioni ottenute nella ricostruzione della carica dei frammenti.

L'algoritmo è stato testato su due set di dati acquisiti al CNAO di Pavia nel settembre 2025 e ricostruiti con il *software* SHOE, sia senza bersaglio che con bersaglio di carbonio. Attraverso l'algoritmo implementato è possibile ricostruire eventi di frammentazione primaria e secondaria guardando il profilo di rilascio energetico sui sei piani dell'MSD; inoltre, confrontando la carica ricostruita sull'MSD con quella misurata dal ToF Wall (Time of Flight Wall) è possibile dedurre dove è avvenuta l'eventuale frammentazione delle tracce e valutarne l'accuratezza. Lo spettro della carica ricostruita presenta sei picchi ben separati per $Z = 1, \dots, 6$ e l'accuratezza globale rispetto al ToF Wall supera il 99% in entrambi i run. L'analisi dei disaccordi residui tra MSD e ToF Wall evidenzia distribuzioni bimodali della frazione mediana di energia rilasciata per i frammenti di carica $Z \leq 3$, che suggeriscono possibili errori del ToF Wall legati alla granularità del rivelatore: la ricostruzione di Z_{msd} costituisce quindi un controllo indipendente della carica e permette di recuperare eventi di *pile-up* nel ToF Wall altrimenti analizzati erroneamente.

Indice

Introduzione	1
1 L'adroterapia nell'oncologia moderna e suoi principi fisici	3
1.1 Epidemiologia del cancro nel mondo	3
1.2 Interazioni tra fotoni e materia	6
1.3 Interazioni di particelle cariche con la materia	8
1.3.1 Interazioni elettromagnetiche	9
1.3.2 Interazioni nucleari	12
1.4 Radiobiologia	16
1.4.1 Grandezze dosimetriche fondamentali	16
1.4.2 Il bersaglio biologico: il DNA	18
1.4.3 Sopravvivenza cellulare e modello Lineare-Quadratico	20
1.4.4 Relative Biological Effectiveness (RBE)	21
1.4.5 Oxygen Enhancement Ratio (OER)	22
1.5 Profilo dosimetrico dell'adroterapia	23
1.5.1 Picco di Bragg	23
1.5.2 Range e straggling energetico	24
1.5.3 Spread Out Bragg Peak (SOBP) e confronto con la radioterapia convenzionale	26
1.6 Passato, presente e futuro dell'adroterapia	27
2 L'Esperimento FOOT (FragmentatiOn Of Target)	30
2.1 Obiettivi e metodologia	30
2.1.1 Frammentazione <i>target</i> -proiettile e cinematica inversa	31
2.2 Apparato strumentale	32
2.2.1 Regione pre-bersaglio	33
2.2.2 Regione di tracciamento	33
2.2.3 Regione a valle	36
2.2.4 Sistema di <i>trigger</i> e acquisizione dati (TDAQ)	37
2.2.5 Spettrometro ad emulsione	38
2.3 Grandezze caratteristiche del rivelatore MSD	39

2.4	Metodi di ricostruzione	42
2.4.1	Ricostruzione della carica	42
2.4.2	Ricostruzione del numero di massa	43
3	Ricostruzione della carica Z_{msd} e classificazione della frammentazione	46
3.1	Osservabile e ipotesi fisiche	48
3.2	Passi di analisi	50
3.2.1	Logica di classificazione	50
3.3	Gestione dei problemi e dei casi limite	52
3.3.1	Correzione di <i>merging</i>	53
3.3.2	Identificazione e analisi dei cluster problematici	54
3.4	Ricostruzione della carica	56
3.5	Risultati ottenuti	57
3.5.1	Risultati di ricostruzione di carica	57
3.5.2	Topologia di frammentazione	59
3.5.3	Tipologia dei <i>mismatch</i> di carica	60
	Conclusioni	63
	Bibliografia	65

Introduzione

Il cancro è oggi una delle principali sfide sanitarie a livello globale: la sua incidenza è in costante crescita e la mortalità che ne deriva lo colloca tra le prime cause di morte prematura nella maggior parte dei Paesi [1]. Il trattamento delle neoplasie solide poggia su tre terapie principali: la chirurgia, le terapie sistemiche (chemioterapia e immunoterapia) e la radioterapia, spesso impiegate in combinazione. La radioterapia convenzionale utilizza fasci di fotoni (raggi X e γ) che cedono energia lungo tutto il loro cammino nel tessuto, depositando una dose non trascurabile anche negli organi sani situati a monte e a valle del volume tumorale. Per superare questo limite si è sviluppata l'adroterapia, una tecnica di radioterapia che impiega fasci di particelle cariche, tipicamente protoni o ioni carbonio. Il suo vantaggio nasce dalle proprietà fisiche di queste particelle; a differenza dei fotoni, esse rilasciano la maggior parte della propria energia in prossimità del punto di arresto, dando luogo al caratteristico picco di Bragg. In questo modo, la dose può essere concentrata con precisione millimetrica sul bersaglio tumorale, risparmiando i tessuti sani circostanti, spesso con un'efficacia biologica superiore a quella della radioterapia convenzionale.

Le stesse interazioni che rendono vantaggiosa l'adroterapia introducono tuttavia anche processi di frammentazione nucleare, che rappresentano un elemento critico per la previsione di distribuzione di dose e l'ottimizzazione dei trattamenti. Infatti, nell'attraversare i tessuti, i nuclei del fascio e quelli del tessuto bersaglio possono subire collisioni e frammentarsi, generando frammenti secondari. La frammentazione del proiettile produce frammenti che percorrono distanze maggiori e depositano dose oltre il picco di Bragg; la frammentazione del bersaglio genera invece frammenti di rinculo a bassa energia e di percorso molto breve, responsabili di un incremento del danno biologico già nel canale di ingresso. Questi processi sono tuttora misurati con precisione insufficiente, soprattutto per quanto riguarda la frammentazione del bersaglio, e una loro conoscenza dettagliata è essenziale per ottimizzare sia i piani di trattamento adroterapici che per la radioprotezione degli equipaggi nelle missioni spaziali di lunga durata [2].

È in questo quadro che si inserisce l'esperimento FOOT (FragmentatiOn Of Target), progettato per misurare le sezioni d'urto dei processi di frammentazione di interesse per l'adroterapia e per la fisica delle radiazioni nello spazio. I frammenti originati dai nuclei dei tessuti si arrestano troppo rapidamente per essere rivelati direttamente; per

questo motivo FOOT adotta un approccio in cinematica inversa, scambiando i ruoli di proiettile e bersaglio e facendo incidere fasci di ^{12}C o ^{16}O su bersagli contenenti idrogeno. L'apparato combina un sistema a emulsioni nucleari ottimizzato per i frammenti più leggeri e un *setup* elettronico per quelli più pesanti, così da identificare carica, massa e cinematica di ogni frammento.

Il presente lavoro si concentra su uno dei rivelatori del *setup* elettronico, il Micro Strip Detector (MSD), e sui dati acquisiti presso il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO) di Pavia nel settembre 2025, con un fascio di ^{12}C a 200 MeV/u in due configurazioni, con e senza bersaglio di carbonio. A partire dall'energia depositata dalle particelle nei sei piani dell'MSD è stato sviluppato un algoritmo che classifica le tracce in base alla topologia della frammentazione e ricostruisce la carica Z_{msd} della particella prodotta. Il valore così ottenuto viene confrontato con la carica misurata indipendentemente dal ToF Wall, il rivelatore preposto a questa misura; l'analisi mostra come l'MSD, pur non essendo stato progettato a tale scopo, permetta di distinguere i frammenti primari e secondari e di recuperare eventi altrimenti analizzati erroneamente, in particolare quando più tracce si sovrappongono nello stesso elemento del ToF Wall (*pile-up*).

La tesi è organizzata in tre capitoli. Il Capitolo 1 delinea il contesto oncologico e i principi fisici della radioterapia spiegando i fondamenti teorici delle interazioni dei fotoni e delle particelle cariche con la materia, il profilo dosimetrico dominato dal picco di Bragg e la sua estensione a volumi estesi (Spread Out Bragg Peak), i fondamenti di radiobiologia (dose, danno al DNA, modello lineare-quadratico, Relative Biological Effectiveness e Oxygen Enhancement Ratio) e infine una descrizione dell'evoluzione della tecnica, del suo stato attuale e delle possibili direzioni future. Il Capitolo 2 descrive l'esperimento FOOT: gli obiettivi e la scelta della cinematica inversa, l'apparato strumentale nei suoi due *setup* complementari e i metodi di ricostruzione della carica e della massa dei frammenti, con particolare attenzione all'MSD e alle sue grandezze caratteristiche. Il Capitolo 3 raccoglie il contributo del lavoro: la ricostruzione della carica Z_{msd} e la classificazione della frammentazione a partire dai dati del CNAO, dalla logica dell'algoritmo di analisi fino ai risultati ottenuti e al loro confronto con il ToF Wall.

Capitolo 1

L'adroterapia nell'oncologia moderna e suoi principi fisici

1.1 Epidemiologia del cancro nel mondo

L'incidenza globale del cancro è in costante crescita. Una decina di anni fa, ogni anno circa 2 persone ogni mille sviluppavano un tumore [3], quota salita a 2.5 per mille nel 2022 [1], mentre proiezioni recenti indicano un possibile raddoppio del carico globale entro il 2070 [4]. Il cancro costituisce oggi una delle principali priorità sanitarie del XXI secolo, in quanto rappresenta il primo o il secondo fattore più comune che contribuisce alla mortalità prematura nella maggior parte dei Paesi del mondo [4]. I dati più aggiornati provengono dal database GLOBOCAN 2022 [1], che fornisce una valutazione completa del carico oncologico mondiale per l'anno 2022, con stime di incidenza, mortalità e prevalenza in 185 Paesi per 36 tipi di tumore, suddivise per sesso e gruppo d'età. È prodotto dall'International Agency for Research on Cancer (IARC) [5], l'agenzia specializzata dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) [6] per la ricerca sul cancro. Questi dati, analizzati nel seguito, sono fondamentali per comprendere a pieno la situazione oncologica globale e giustificano il bisogno di nuovi tipi di terapia all'avanguardia.

Sei tipi di cancro hanno rappresentato complessivamente circa metà dei nuovi casi e dei decessi a livello globale [1]. Il tumore del polmone domina sia per incidenza (12.4%) che per mortalità (18.7%), confermandosi la neoplasia più letale a livello mondiale. Particolarmente significativo è il disaccoppiamento tra incidenza e mortalità di alcuni tumori: la mammella femminile è il secondo tumore per nuovi casi, ma solo il quarto per decessi. Il fegato mostra invece il comportamento opposto, con un peso sulla mortalità (7.8%) sproporzionato rispetto all'incidenza (4.3%). La figura 1.1 mostra i dati relativi ai principali tumori per incidenza e mortalità a livello globale nel 2022, assieme al *cumulative lifetime risk to 74*, ovvero la probabilità che un individuo sviluppi (o muoia

per) un tumore dalla nascita fino al 74esimo anno di vita [7].

Tumore - Casi	Mln	%	Tumore - Decessi	Mln	%
● Polmone	2.5	12.4	● Polmone	1.8	18.7
● Mammella (F)	2.3	11.5	● Colon-retto	0.90	9.3
● Colon-retto	1.9	9.6	● Fegato	0.76	7.8
● Prostata (M)	1.5	7.3	● Mammella (F)	0.67	6.8
● Stomaco	0.97	4.8	● Stomaco	0.66	6.8
● Fegato	0.87	4.3	● Pancreas	0.47	4.8
● Altri	10	49.9	● Altri	4.5	45.9
Totale	19.97		Totale	9.74	
Rischio cumulativo lifetime to 74			Rischio cumulativo lifetime to 74		
Uomini	~1 su 5 (22%)		Uomini	~1 su 9 (11%)	
Donne	~1 su 5 (19%)		Donne	~1 su 12 (8%)	

Figura 1.1: Principali tumori per incidenza (sinistra) e mortalità (destra) a livello globale nel 2022. Il disaccoppiamento tra le distribuzioni di incidenza e mortalità riflette le differenze nella prognosi e nell'accesso alle cure [1].

Fattori di rischio e cause: dal punto di vista della salute pubblica, si applica una distinzione tra fattori modificabili, ovvero su cui è possibile intervenire preventivamente, e fattori non modificabili come la predisposizione genetica e l'età. Uno studio pubblicato su Nature Medicine nel 2026 [8], basato sui dati di [1], ha stimato che in quell'anno circa il 37.8% dei 18.7 milioni di nuovi casi di cancro (escludendo i tumori cutanei non-melanoma) fossero attribuibili a 30 fattori di rischio modificabili, tra cui il consumo di tabacco o di alcol, l'inattività fisica o l'elevato indice di massa corporea (BMI), l'esposizione a inquinamento atmosferico o radiazione ultravioletta, 9 agenti infettivi (tra cui: HPV, H. pylori, HBV/HCV, EBV) e 13 esposizioni occupazionali (per esempio amianto, benzene o radiazioni ionizzanti). Un aspetto cruciale emerso dall'analisi è l'eterogeneità geografica dei fattori dominanti: nell'Africa sub-sahariana la quota di tumori attribuibili a fattori modificabili nelle donne raggiunge il 38%, trainata dalle infezioni, mentre in Asia orientale negli uomini la quota arriva al 57%, principalmente per via del fumo di tabacco. In America Latina e nei Caraibi invece negli uomini la quota scende al 28%. Questi dati forniscono ai governi indicazioni concrete sulle priorità di investimento nella prevenzione [8].

Disparità globali e indice di sviluppo umano: un elemento strutturale del problema oncologico globale è la profonda asimmetria tra Paesi con diverso livello di sviluppo umano (HDI, Human Development Index). Le disparità nel carico oncologico sono evidenti lungo tutte le dimensioni: tipo di tumore, sesso, età, HDI e regione geografica. Come illustrato in figura 1.2 a sinistra, nei Paesi ad altissimo HDI si registrano tassi

d'incidenza più elevati, ma sopravvivenza migliore. Nei Paesi a basso HDI si osserva invece la situazione opposta. Un caso emblematico è quello del tumore della mammella, in cui le donne nei Paesi a basso HDI hanno una probabilità del 50% inferiore di ricevere una diagnosi rispetto alle coetanee nei Paesi ad alto HDI, ma un rischio molto maggiore di morire a causa della malattia per via della diagnosi tardiva e dell'accesso inadeguato alle cure [1]. Queste disparità non riguardano solo il livello di sviluppo nazionale, ma si replicano anche all'interno dei singoli Paesi ad alto reddito lungo linee etniche e socio-economiche. La figura 1.2 a destra mostra come, negli Stati Uniti, i tassi di incidenza e mortalità varino sostanzialmente tra gruppi di popolazione diversi per sesso ed etnia: un esempio che illustra come le ineguaglianze strutturali nell'accesso alle cure si traducano in esiti oncologici misurabili anche in contesti ad altissimo HDI [1].

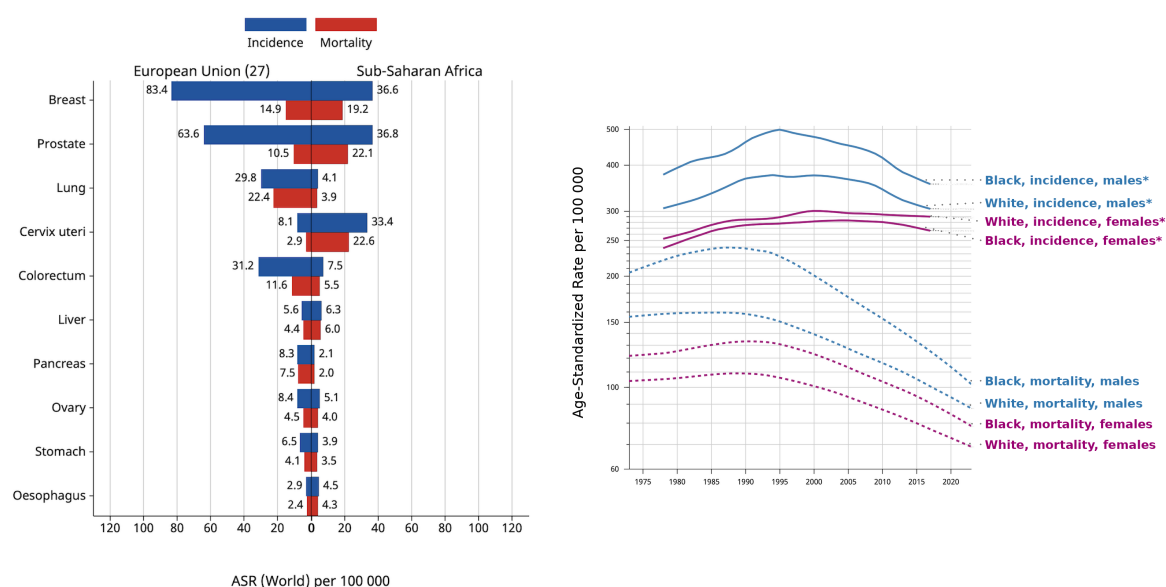


Figura 1.2: A sinistra, i tassi standardizzati per età (ASR) di incidenza e mortalità oncologica in Europa occidentale (HDI alto) e nell'Africa sub-sahariana (HDI basso) per entrambi i sessi. Le differenze evidenziano l'impatto delle disparità socioeconomiche e dell'accesso differenziale allo *screening* e alle cure. A destra, ASR di incidenza e mortalità oncologica negli Stati Uniti, suddivisi per gruppo etnico e sesso. Le differenze tra gruppi evidenziano l'impatto delle disparità socioeconomiche e dell'accesso differenziale allo *screening* e alle cure [1] (* indica dati subnazionali).

Proiezioni future e il ruolo dell'adroterapia: le previsioni demografiche dipingono uno scenario di rapida crescita del carico oncologico nei prossimi decenni. Proiezioni basate su dati demografici indicano che il numero annuale di nuovi casi di cancro raggiungerà i 35 milioni entro il 2050, con un aumento di oltre il 75% rispetto al dato del 2022 [9]. È importante sottolineare che questa crescita prevista è dovuta esclusivamente

all'invecchiamento e all'aumento della popolazione mondiale, assumendo invariati i tassi d'incidenza attuali. Tuttavia, la diffusione crescente di fattori di rischio quali dieta non salutare, inattività fisica, consumo eccessivo di alcol e di tabacco in molte parti del mondo potrebbe ulteriormente aggravare il carico futuro di cancro in assenza di interventi su larga scala [10]. Le disparità esistenti sono destinate ad ampliarsi: nei Paesi a basso HDI si prevede un aumento dei casi del 142% e dei decessi del 146%, contro un incremento molto più contenuto nei Paesi ad altissimo HDI (42% e 57% rispettivamente). Tuttavia, è nei Paesi ad altissimo HDI che si prevede il maggiore incremento in termini assoluti, con 4.8 milioni di nuovi casi aggiuntivi previsti nel 2050 rispetto al 2022 [9]. Quanto esposto finora dimostra l'importanza dello sviluppo di nuove tecniche e il miglioramento delle terapie oncologiche attuali, ed è in questo contesto che si introduce lo studio legato all'adroterapia.

L'adroterapia consiste nell'impiego terapeutico di adroni, ovvero particelle soggette all'interazione nucleare forte come protoni e ioni leggeri (soprattutto ^{12}C). Rispetto alle terapie tradizionali (chirurgia, chemioterapia, radioterapia, immunoterapia), questa sfrutta le proprietà fisiche delle particelle cariche per colpire il tumore con precisione millimetrica risparmiando i tessuti sani. Per capire l'origine di questo vantaggio occorre però ripercorrere come la radiazione deposita energia nella materia e come tale deposito si traduce in danno biologico. I prossimi paragrafi introducono, nell'ordine, le interazioni dei fotoni e delle particelle cariche con la materia, le grandezze radiobiologiche più importanti e infine il profilo dosimetrico che deriva da questi effetti. Come vedremo, l'adroterapia è particolarmente vantaggiosa per i pazienti pediatrici e per i tumori radioresistenti o situati vicino ad organi fragili, come quelli del cervello, della testa e del collo, offrendo un'alternativa efficace alla radioterapia convenzionale.

1.2 Interazioni tra fotoni e materia

Cominciamo quindi dai fotoni, la cui interazione con la materia costituisce la base fisica della radioterapia convenzionale. Secondo la teoria quantistica dei campi, il fotone (γ) è la particella associata al campo elettromagnetico, un bosone di gauge elementare di massa e carica nulle. I fotoni costituiscono l'intero spettro elettromagnetico: alle alte frequenze, come per i raggi X e gamma, trasportano energia sufficiente a ionizzare la materia e a danneggiare la struttura molecolare del DNA (si veda sezione 1.4.2). Raggi X e raggi gamma si distinguono principalmente per la loro origine, più che per l'energia: i primi sono prodotti da processi atomici o elettronici (transizioni degli elettroni atomici e frenamento di particelle cariche), i secondi da processi nucleari o subnucleari (transizioni del nucleo e annichilazione di particelle). I rispettivi intervalli di energia si sovrappongono ampiamente, con i raggi X che partono da poche decine di eV, mentre i raggi gamma di origine nucleare arrivano ad un massimo di alcune decine di MeV [11].

Nella radioterapia a fasci esterni i fotoni sono generati da acceleratori lineari (LINAC) come fasci di megavoltaggio, con energie nominali tipiche di 6, 10, 15 o 18 MV [12].

Legge di Lambert-Beer

La legge di Lambert-Beer [13] descrive l'attenuazione di un fascio di fotoni (o più in generale di radiazione non carica) che attraversa un mezzo assorbente:

$$I(x) = I_0 e^{-\mu x} \quad (1.1)$$

dove I_0 è l'intensità incidente, x lo spessore del mezzo e μ il coefficiente di attenuazione lineare, che dipende dai contributi delle principali interazioni dei fotoni. Alle energie di interesse per la terapia medica, dell'ordine del MeV, i contributi principali sono tre: effetto fotoelettrico, diffusione Compton e produzione di coppie [14]. La legge di Lambert-Beer è il fondamento fisico della radioterapia convenzionale con fotoni: l'intensità del fascio primario decresce esponenzialmente con la profondità.

Effetto fotoelettrico

L'effetto fotoelettrico è un meccanismo puramente quantistico che si verifica quando un atomo assorbe un fotone, perdendo un elettrone di un orbitale interno. Il fenomeno ha luogo solo se il fotone ha una frequenza maggiore di un valore soglia e l'energia cinetica dell'elettrone emesso è uguale a

$$E_{cin} = h\nu - W \quad (1.2)$$

dove h è la costante di Planck $= 6.626 \times 10^{-34}$ Js e W è l'energia di legame dell'elettrone stesso. Il processo può essere identificato come l'interazione anelastica tra un fotone e un elettrone. Il "fotoelettrone" espulso crea una lacuna interna tra gli orbitali attorno al nucleo che, per minimizzare l'energia dell'atomo stesso, viene riempita da un elettrone più esterno (nell'ordine dei femtosecondi $\sim 10^{-15}$ s). La transizione elettronica associata al riempimento della lacuna determina il rilascio dell'energia in eccesso sotto forma di un fotone X caratteristico o, più raramente, di un elettrone Auger. Quest'ultimo processo avviene quando l'energia liberata dal riarrangiamento elettronico viene trasferita a un altro elettrone esterno, il quale viene, quindi, espulso dall'atomo [15].

Effetto Compton

La diffusione di Compton è un fenomeno che nasce dall'urto tra un fotone ed un elettrone di un guscio esterno. Essendo in questo caso l'energia di legame tra il nucleo e l'elettrone colpito molto bassa, questo è considerato libero e non si ha quindi un'energia di soglia come nel caso precedente. Durante l'interazione, il fotone, con una lunghezza d'onda iniziale λ , cede parte della sua energia iniziale all'elettrone e la sua lunghezza

d'onda cambia in λ' , venendo deflesso di un determinato angolo rispetto alla direzione di incidenza. Tale variazione è descritta da:

$$\lambda' - \lambda = \Delta\lambda = \frac{h}{m_e c}(1 - \cos \theta) \quad (1.3)$$

dove m_e è la massa a riposo dell'elettrone e c la velocità della luce nel vuoto. Questa relazione illustra la variazione della lunghezza d'onda dei raggi diffusi in funzione dell'angolo di diffusione θ e mostra come tale variazione sia sempre positiva e indipendente dal valore della lunghezza d'onda della radiazione incidente [16].

Produzione di coppie

Il processo di creazione di coppia consiste nell'interazione di un fotone con la materia, durante la quale l'energia del fotone viene convertita in una coppia materia-antimateria. Il processo

$$\gamma + N \rightarrow e^- + e^+ + N \quad (1.4)$$

si verifica se un fotone altamente energetico ($h\nu \geq 2m_e c^2 \simeq 1.022 \text{ MeV}$ [17]) si avvicina a un nucleo atomico. Essendo governato dalla conservazione dell'energia e della quantità di moto, questo richiede la presenza di un campo elettromagnetico (fornito dal nucleo) per bilanciare la quantità di moto del fotone incidente. Poiché il nucleo assorbe, oltre alla quantità di moto in eccesso, anche una piccola frazione di energia di rinculo, solo la parte restante dell'energia del fotone si ripartisce tra elettrone e positrone. Il processo inverso è detto annichilazione elettrone-positrone [18].

In tutti e tre i processi il fotone primario viene rimosso dal fascio incidente, mediante assorbimento (effetto fotoelettrico e produzione di coppie) oppure mediante diffusione (effetto Compton). Questi meccanismi microscopici sono all'origine dell'attenuazione dell'intensità del fascio, descritta dalla legge di Lambert-Beer (Eq. 1.1).

1.3 Interazioni di particelle cariche con la materia

Quando una particella carica attraversa un mezzo materiale, perde energia attraverso due categorie fondamentali di processi: le interazioni elettromagnetiche con gli elettroni orbitali e i nuclei del mezzo e le interazioni nucleari forti con i nuclei del mezzo. A differenza dei fotoni, la cui intensità si attenua esponenzialmente con la profondità (Eq. 1.1), le particelle cariche non cedono energia in modo rilevante durante la penetrazione del tessuto, ma ne rilasciano la maggior parte verso la fine del percorso. Questo fenomeno è noto come picco di Bragg (si veda sezione 1.5.1).

1.3.1 Interazioni elettromagnetiche

Una particella carica pesante che attraversa un mezzo interagisce prevalentemente tramite collisioni anelastiche con gli elettroni orbitali. Alle energie terapeutiche si distinguono tre processi: le collisioni anelastiche con gli elettroni atomici, responsabili della perdita di energia e descritte dalla formula di Bethe-Bloch; lo scattering elastico di Rutherford sui nuclei; e lo scattering coulombiano multiplo.

La formula di Bethe-Bloch

Il meccanismo principale della perdita di energia per una particella carica avviene per eccitazione e ionizzazione degli elettroni atomici. Quando la velocità dello ione è significativamente superiore alle tipiche velocità degli elettroni atomici esterni (dell'ordine del centesimo della velocità della luce o di $c/137$), esso è descritto dalla formula semiempirica di Bethe-Bloch, che quantifica la perdita specifica di energia $-\langle dE/dx \rangle$, o *stopping power*, una forza d'attrito viscoso misurata in MeV/cm dipendente dalla velocità che rallenta la particella nel suo percorso dentro la materia [19]:

$$-\left\langle \frac{dE}{dx} \right\rangle = \frac{2\pi N_a \rho}{m_e c^2} \frac{Z}{A} \frac{z^2}{\beta^2} \left(\frac{e^2}{4\pi\epsilon_0} \right)^2 \left[\ln \left(\frac{2m_e c^2 \gamma^2 \beta^2 W_{max}}{I^2} \right) - 2\beta^2 - \delta - 2\frac{C}{Z} \right] \quad (1.5)$$

Dove i relativi termini sono definiti nella tabella (1.1).

L'analisi rivela una dipendenza dal quadrato della carica della particella (z^2) e dall'inverso del quadrato della sua velocità ($1/\beta^2$). Per quanto riguarda i termini correttivi, la correzione di densità δ diventa rilevante ad alte energie; al crescere di $\beta\gamma$, il campo elettrico della particella si appiattisce trasversalmente per effetto relativistico, aumentando lo *stopping power*. Tuttavia, il mezzo si polarizza dielettricamente, schermando parzialmente questo incremento e riducendo la perdita di energia effettiva rispetto alla previsione senza la correzione. La correzione di shell C/Z , invece, è rilevante alle basse energie, quando la velocità della particella incidente diventa confrontabile con quella degli elettroni orbitali interni; in questo caso l'assunzione che gli elettroni del mezzo siano fermi rispetto alla particella cessa di essere valida, e il termine correttivo riduce lo *stopping power* calcolato. La massima energia trasferibile in una singola collisione è [19]:

$$W_{max} = \frac{2m_e c^2 \gamma^2 \beta^2}{1 + 2\gamma m_e/M + (m_e/M)^2} \quad (1.6)$$

che per $M \gg m_e$ (condizione sempre verificata per gli ioni terapeutici) si semplifica in $W_{max} \approx 2m_e c^2 \gamma^2 \beta^2$.

Il Mass Stopping Power (MSP), calcolato come $1/\rho \cdot dE/dx$ [MeV·cm²/g], normalizza la deposizione energetica rispetto alla densità del materiale. La figura 1.3 ne mostra l'andamento in funzione di $\beta\gamma$: una decrescita alle basse energie ($\propto 1/\beta^2$), un minimo in corrispondenza della Minimum Ionizing Particle (MIP) e un successivo *relativistic log rise*; il valore al minimo è quasi lo stesso per tutte le particelle di uguale carica [19].

Simbolo	Descrizione	Unità / Valore
Costanti fisiche		
N_a	Numero di Avogadro	$6.022 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$
e	Carica elementare	$1.602 \times 10^{-19} \text{ C}$
ε_0	Permittività del vuoto	$8.854 \times 10^{-12} \text{ F/m}$
m_e	Massa a riposo dell'elettrone	$0.511 \text{ MeV}/c^2$
c	Velocità della luce nel vuoto	$2.998 \times 10^8 \text{ m/s}$
Proprietà del mezzo		
ρ	Densità del materiale attraversato	g/cm^3
Z	Numero atomico del materiale	adimensionale
A	Numero di massa del materiale	g/mol
I	Potenziale medio di eccitazione del mezzo	eV
Proprietà del fascio		
z	Carica della particella incidente (in unità di e)	adimensionale
β	Velocità ridotta della particella (v/c)	adimensionale
γ	Fattore di Lorentz ($1/\sqrt{1-\beta^2}$)	adimensionale
W_{max}	Massima energia trasferibile in una singola collisione	MeV
Correzioni		
δ	Correzione per effetto di densità (schermatura dielettrica)	adimensionale
C	Correzione di shell (rilevante a basse energie)	adimensionale

Tabella 1.1: Simboli della formula di Bethe-Bloch (Eq. 1.5), raggruppati per categoria [19].

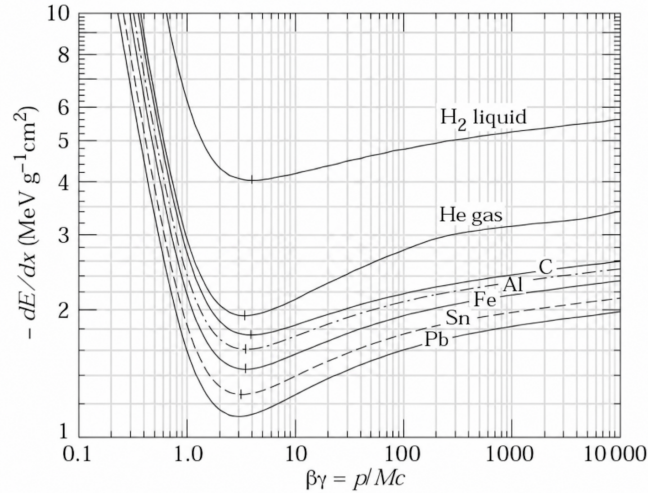


Figura 1.3: Andamento del Mass Stopping Power in funzione del parametro $\beta\gamma$ per diverse particelle [20].

Scattering di Rutherford e scattering coulombiano multiplo

Oltre alla perdita di energia per eccitazione e ionizzazione, una particella carica che attraversa un mezzo subisce anche collisioni elastiche con i nuclei degli atomi del bersaglio. Il processo singolo è descritto dalla sezione d'urto differenziale di Rutherford nella sua formulazione relativistica. La sezione d'urto σ è una grandezza con le dimensioni di un'area (unità: 1 barn = 10^{-24} cm²) che quantifica la probabilità di un processo di interazione; nella sua forma differenziale $d\sigma/d\Omega$ ne descrive la distribuzione angolare. Lo scattering di Rutherford è valido nelle ipotesi di interazione coulombiana tra proiettile e bersaglio a distanza molto maggiore del raggio del nucleo ($r_0 \simeq 1.2$ fm) e assenza di effetti legati allo spin, trascurando anche il rinculo del nucleo [19]:

$$\frac{d\sigma}{d\Omega} = Z_p^2 Z_t^2 r_e^2 \frac{(m_e c / \beta p)^2}{4 \sin^4(\theta/2)} \quad (1.7)$$

dove Z_p e Z_t sono rispettivamente i numeri atomici del proiettile e del bersaglio, $r_e = e^2/(m_e c^2)$ è il raggio classico dell'elettrone, p e β sono la quantità di moto e la velocità del proiettile e θ è l'angolo di scattering. La dipendenza da $\sin^{-4}(\theta/2)$ implica che la maggioranza degli eventi avviene a piccoli angoli; ogni singola deflessione è quasi trascurabile, ma l'effetto cumulativo di moltissime collisioni lungo il percorso produce una deviazione angolare netta misurabile. Questo fenomeno è noto come Multiple Coulomb Scattering (MCS) [19].

La distribuzione angolare risultante è descritta dalla teoria di Molière [21]; in prima approssimazione ha un profilo quasi gaussiano, caratterizzato da un angolo tipico di deflessione θ_0 dato da:

$$\theta_0 = \frac{13.6 \text{ MeV}}{\beta c p} Z_p \sqrt{\frac{x}{X_0}} \left[1 + 0.038 \ln\left(\frac{x}{X_0}\right) \right] \quad (1.8)$$

dove x è lo spessore di materiale attraversato e X_0 la lunghezza di radiazione del mezzo. Dalla Eq. (1.8) emerge che a energie non relativistiche l'angolo di deflessione scala come $1/(pc\beta) \propto 1/mv^2$, dunque particelle più massive e più veloci sono meno deflesse. Ne consegue che i protoni subiscono un MCS significativamente maggiore rispetto agli ioni carbonio a parità di energia per nucleone, il che si traduce in una minore precisione balistica per la protonterapia rispetto alla terapia con ioni pesanti.

Dal punto di vista clinico, il MCS è la principale causa di allargamento laterale del fascio in profondità e contribuisce all'incertezza sulla profondità stessa raggiunta dalle particelle nei tessuti eterogenei: è quindi un effetto che i moderni TPS (Treatment Planning Systems), i sistemi software che pianificano il trattamento calcolando la distribuzione della terapia nel paziente, modellano con cura, tipicamente attraverso algoritmi analitici basati sulla teoria di Fermi-Eyges [22] o mediante simulazioni Monte Carlo.

1.3.2 Interazioni nucleari

Oltre alle interazioni elettromagnetiche, una particella carica che attraversa un mezzo materiale è soggetta alla forza nucleare forte ogni volta che si avvicina a un nucleo bersaglio entro distanze dell'ordine del raggio nucleare ($R \approx r_0 A^{1/3}$). A differenza delle interazioni elettromagnetiche, continue e gradualmente, quelle nucleari sono eventi stocastici che modificano profondamente la composizione isotopica del fascio primario e producono frammenti secondari. La probabilità totale che un proiettile di numero di massa A_p subisca una reazione nucleare anelastica attraversando un bersaglio di numero di massa A_t è quantificata dalla sezione d'urto di reazione σ_R . In un'approssimazione geometrica il nucleo è modellato come una sfera secondo il modello a goccia, cosicché σ_R è proporzionale all'area di sovrapposizione tra proiettile e bersaglio. La prima espressione empirica di questa forma è dovuta a Bradt e Peters [23]:

$$\sigma_R = \pi r^2 \left(A_p^{1/3} + A_t^{1/3} - \Delta \right)^2 \quad (1.9)$$

dove $r \simeq 1.45$ fm e Δ è un parametro di trasparenza che tiene conto della parziale sovrapposizione dei profili di densità nucleare. Tipicamente σ_R è dell'ordine di qualche centinaio di mbarn per sistemi p- ^{12}C e di qualche barn per ^{12}C - ^{12}C [14]. La frammentazione nucleare non solo riduce l'energia depositata al picco di Bragg, ma introduce frammenti che ne superano la posizione, complicando in modo significativo la pianificazione del trattamento.

I processi nucleari si prestano a una duplice classificazione: in base al mediatore dell'interazione (il campo coulombiano a lungo raggio o la forza forte a corto raggio) e in base alla cinematica (elastica, se i nuclei restano internamente invariati e l'energia cinetica si conserva nel centro di massa, o anelastica, se la struttura interna si riarrangia). I due criteri non sono indipendenti e la variabile che li collega è il parametro d'impatto b : al suo diminuire il processo dominante evolve con continuità dalla pura eccitazione coulombiana alla frammentazione violenta, e nella regione di superficie ($b \approx b_{max}$, con $b_{max} = R_p + R_t$) i due mediatori agiscono simultaneamente. Conviene quindi descrivere i vari canali seguendo l'ordine decrescente di b [24].

Regime a lungo raggio ($b \gg b_{max}$): a grandi parametri d'impatto i nuclei non si sovrappongono geometricamente e interagisce solo il campo elettromagnetico a lungo raggio. Il canale elastico corrisponde allo scattering coulombiano di Rutherford e al suo effetto cumulativo, il Multiple Coulomb Scattering, già trattati tra le interazioni elettromagnetiche (§1.3.1). Il canale anelastico è invece l'eccitazione o diseccitazione coulombiana, in cui uno dei due nuclei assorbe i fotoni virtuali del campo dell'altro e viene portato in stati collettivi eccitati. La relativa sezione d'urto scala come $Z_p^2 Z_t^2$ ed è particolarmente rilevante per ioni pesanti ad alte energie [25].

Regime di superficie ($b \approx b_{max}$): quando il parametro d'impatto è prossimo o di poco inferiore alla somma dei raggi nucleari, la forza nucleare forte si sovrappone all'interazione coulombiana e le due ampiezze interferiscono, dando luogo all'interferenza Coulomb-nucleare (CNI, Coulomb-Nuclear Interference) [26]. In questa regione si osservano due esiti distinti. Nello scattering elastico nucleare il proiettile e il bersaglio rimangono internamente invariati: nessun nucleone viene prodotto o trasferito e l'energia cinetica totale si conserva nel sistema del centro di massa. Nelle reazioni periferiche o radenti (*grazing*), invece, solo i nucleoni prossimi alla superficie si sovrappongono e la collisione diventa anelastica: avvengono tipicamente reazioni di *stripping* (trasferimento di uno o più nucleoni dal proiettile al bersaglio), di *pick-up* (cattura di nucleoni dal bersaglio) o di *knock-out* quasi-elastico (il proiettile strappa un nucleone senza assorbirlo). I frammenti prodotti, detti di spallazione, sono prossimi per massa e carica al proiettile primario [25].

Regime centrale ($b < b_{max}$): nelle collisioni centrali la sovrapposizione geometrica è massima e un gran numero di nucleoni interagisce simultaneamente, portando alla frammentazione nucleare completa di proiettile e bersaglio. Questo regime, responsabile della maggior parte dei frammenti secondari rilevanti per l'adroterapia, è descritto dal modello di Abrasion-Ablation (§1.3.2) [25].

Sommando i contributi anelastici su tutti i parametri d'impatto si ottiene la sezione d'urto di reazione σ_R introdotta all'inizio della sezione; una sua stima quantitativa è fornita dal modello geometrico di Glauber [27, 25]. Si introduce la funzione di spessore di ciascun nucleo

$$T_A(\vec{s}) = \int \rho_A(\vec{s}_A, z) dz \quad (1.10)$$

che rappresenta la probabilità di trovare un nucleone nel nucleo A alla coordinata trasversa $\vec{s}_A$, ed è ottenuta integrando la densità nucleare lungo la direzione del fascio z (normalizzata a $\int d^2s T_A = 1$). La probabilità infinitesima di frammentazione dp_f di trovare un nucleone del proiettile A e uno del bersaglio B nella stessa area infinitesima d^2s è proporzionale a $T_A(\vec{s}) T_B(\vec{b} - \vec{s}) \sigma_{inel}^{NN}$ (con $\vec{b}$ parametro d'impatto e σ_{inel}^{NN} sezione d'urto inelastica nucleone-nucleone, costante). Facendo la convoluzione sul piano trasverso si ottiene:

$$P_f(\vec{b}) = \sigma_{inel}^{NN} \int d^2s T_A(\vec{s}) T_B(\vec{b} - \vec{s}) = \sigma_{inel}^{NN} T_{AB}(\vec{b}) \quad (1.11)$$

dove è introdotta la *nuclear overlap function* T_{AB} . La probabilità di avere k urti nucleone-nucleone a parametro d'impatto b segue una distribuzione binomiale con $A \times B$ prove, e la sezione d'urto inelastica totale si ottiene sommando su tutti gli esiti con $k \neq 0$:

$$\sigma_{AB}^{inel} = 2\pi \int_0^\infty b db \left\{ 1 - [1 - \sigma_{inel}^{NN} T_{AB}(b)]^{AB} \right\} \quad (1.12)$$

dove il fattore $[1 - \sigma_{\text{inel}}^{NN} T_{AB}]^{AB}$ è la probabilità che nessuna delle AB coppie nucleone-nucleone interagisca. Il modello di Glauber è alla base dei generatori di eventi Monte Carlo per le collisioni nucleo-nucleo alle energie su cui si basano i TPS.

Modello Abrasion-Ablation

Il modello Abrasion-Ablation (AA) è il riferimento standard per descrivere la frammentazione nucleare alle energie tipiche dell'adroterapia. Il processo si articola in due fasi temporalmente ben separate [28, 29].

Abrasione ($\tau \sim 10^{-23}$ s): la collisione è trattata geometricamente: i nucleoni nella zona di sovrapposizione (partecipanti) formano una *fireball*, come mostrato in figura 1.4, mentre gli spettatori continuano con velocità invariata. Quantitativamente, si definisce $P_s(\vec{b})$ come la probabilità che un nucleone del proiettile (in posizione trasversa $\vec{s}$ e longitudinale z rispetto al centro del proiettile) sopravviva all'abrasione, ossia non interagisca con nessuno degli A_t nucleoni del bersaglio [29, 30]. Tale probabilità è il valore medio del fattore di sopravvivenza $e^{-A_t \sigma_{\text{tot}}^{NN} T_t}$ pesato sulla distribuzione di densità del proiettile ρ_p :

$$P_s(\vec{b}) = \int d^2s dz \rho_p(\vec{s}, z) \exp\left[-A_t \sigma_{\text{tot}}^{NN} T_t(\vec{s} + \vec{b})\right] \quad (1.13)$$

dove $T_t(\vec{s} + \vec{b}) = \int_{-\infty}^{+\infty} \rho_t(\vec{s} + \vec{b}, z') dz'$ è la funzione di spessore del bersaglio (introdotta nella Eq. 1.11) valutata nella posizione trasversa vista dal nucleone del proiettile, e σ_{tot}^{NN} è la sezione d'urto totale nucleone-nucleone.

La sezione d'urto per l'abrasione di esattamente m nucleoni a parametro d'impatto $\vec{b}$ segue una distribuzione binomiale con A prove:

$$\sigma_m(\vec{b}) = \binom{A}{m} \left[1 - P_s(\vec{b})\right]^m P_s(\vec{b})^{A-m} \quad (1.14)$$

Il pre-frammento del proiettile (PLF, Projectile-Like Fragment) residuo ha $A_{PLF} = A_p - m$ e conserva la velocità del fascio, mentre il pre-frammento del bersaglio (TLF, Target-Like Fragment) è pressoché in quiete nel laboratorio.

Ablazione ($\tau \sim 10^{-18}$ - 10^{-17} s): i pre-frammenti eccitati si diseccitano statisticamente per evaporazione secondo il modello di Weisskopf-Ewing [31, 32]: il pre-frammento emette sequenzialmente particelle leggere (n, p, d, t, α) fino al raggiungimento di una configurazione stabile [33]. L'energia di eccitazione del PLF è stimata modellando il nucleo come oscillatore armonico [34]:

$$E^*(\vec{b}) = \frac{1}{2} (A_p - m) M \omega^2 \bar{a}^2(\vec{b}) \quad (1.15)$$

dove $(A_p - m)M$ è la massa del pre-frammento in multipli di massa atomica M . La frequenza dell'oscillatore nucleare deriva da $\hbar\omega \approx 40 A_p^{-1/3}$ MeV [35], dove $\hbar = h/2\pi$ è la costante di Planck ridotta, e $\bar{a}^2(\vec{b})$ il quadrato medio dello spostamento della zona abrasa dal centro del proiettile. L'energia di eccitazione determina la successiva fase di ablazione: tanto maggiore è E^* , tanti più nucleoni e cluster leggeri evaporano prima che il pre-frammento raggiunga una configurazione stabile, spostando il frammento finale verso valori di massa e carica via via minori di quelli del proiettile. La modellizzazione dell'energia è quindi la chiave per stimare l'evoluzione del PLF.

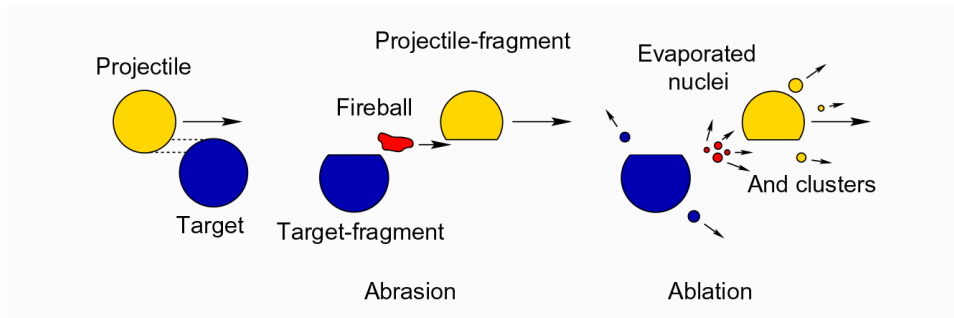


Figura 1.4: Schema semplificato del processo di Abrasion-Ablation nel caso di collisione periferica [36].

Interazioni nucleone-nucleone

A livello microscopico, le collisioni nucleo-nucleo sono mediate dalle interazioni tra i singoli nucleoni costituenti. La comprensione delle sezioni d'urto elementari protone-protone (pp) e protone-neutrone (pn) è quindi il punto di partenza per la costruzione dei modelli di frammentazione nella cascata intra-nucleare (INC, Intra Nuclear Cascade). Nel caso di collisioni $^{12}\text{C}+^{12}\text{C}$ a 200 MeV/u troviamo $\sigma_{pp} \sim 25$ mb e $\sigma_{pn} \sim 40$ mb [14].

Nel contesto della protonterapia, l'interazione pp è il processo fondamentale alla base di tutte le reazioni nucleari nel paziente: un protone terapeutico a 200 MeV che interagisce con un nucleo di ossigeno ^{16}O ($\sigma_{pO} = 340$ mb) o con un nucleo di carbonio ^{12}C ($\sigma_{pC} = 280$ mb) [14] produce frammenti attraverso la cascata nucleare che ha come step elementare l'urto pp o pn. In FOOT, la misura delle sezioni d'urto di frammentazione del bersaglio basato sulla cinematica inversa, come descritto nel Capitolo 2, impone di conoscere con alta precisione le sezioni d'urto delle interazioni pp e pn per isolarne correttamente il contributo.

1.4 Radiobiologia

Una volta compresi i processi fisici, è necessario capire come le cellule del corpo umano si comportano in relazione all'esposizione radioterapeutica. In questa sezione è descritto come viene inflitto il danno biologico e quali sono le differenze di sopravvivenza cellulare tra i tessuti sani e quelli tumorali. Vedremo che l'efficacia terapeutica risiede proprio nella minore capacità di riparazione cellulare dei tessuti tumorali e alla loro resistenza minore alla radiazione.

1.4.1 Grandezze dosimetriche fondamentali

Vogliamo dare una lista delle principali grandezze utilizzate per quantificare la dose di radiazione fornita, secondo le definizioni adottate dall'ICRP (International Commission on Radiological Protection) [37].

Fluenza Φ : descrive il campo di radiazione in termini di numero di particelle. È definita come il rapporto tra il numero di particelle di un fascio dN che attraversano un'area di sezione trasversale dA perpendicolare alla direzione di propagazione:

$$\Phi = \frac{dN}{dA} \quad (1.16)$$

Se consideriamo la variazione nel tempo, si definisce il Flusso $\dot{\Phi}$:

$$\dot{\Phi} = \frac{d\Phi}{dt} = \frac{d^2N}{dA dt} \quad (1.17)$$

Dose o Dose Assorbita D : è data dal rapporto tra l'energia depositata dalla radiazione in un volume piccolo dV e la massa dm contenuta nello stesso volume (senza considerare l'effetto biologico) [37]:

$$D = \frac{dE}{dm} \quad (1.18)$$

che è misurata in Gray [$\text{Gy} = \text{J/kg}$], l'unità di misura della dose assoluta di radiazione assorbita del sistema internazionale. Un'esposizione di un gray corrisponde a una radiazione che deposita un joule per chilogrammo di materia. Per ioni sufficientemente veloci, dove vale la formula di Bethe-Bloch, ed elementi sottili di materiale, esiste un legame diretto tra la fluenza e la dose tramite il Mass Stopping Power del mezzo, derivabile dalla formula di Bethe-Bloch (1.5):

$$D = \Phi \cdot \frac{1}{\rho} \left(\frac{dE}{dx} \right) \quad (1.19)$$

dove $\frac{1}{\rho} \frac{dE}{dx}$ è il MSP. Questa relazione mostra come la dose dipenda sia dall'intensità del fascio (Φ) che dalle proprietà di interazione della particella con il mezzo.

LET (Linear Energy Transfer): rappresenta l'energia trasferita localmente al mezzo per unità di lunghezza. A differenza dello Stopping Power (che guarda alla perdita di energia dal punto di vista della particella), il LET si concentra sul deposito energetico nel mezzo, escludendo i raggi δ (elettroni secondari) con energia superiore a una soglia Δ [38]:

$$LET_{\Delta} = \left(\frac{dE}{dx} \right) - \sum_i \left(\frac{dE}{dx} \right)_{\delta,i} \quad (E > \Delta) \quad (1.20)$$

Dose Equivalente D_{eq} : per tener conto del diverso danno biologico prodotto da vari tipi di radiazione, si introduce il fattore di qualità della radiazione w_R [37], definito come il rapporto tra il danno biologico causato da 1 Gy di una radiazione R e il danno biologico causato da 1 Gy di raggi γ :

$$D_{eq} = \sum_R w_R \cdot D \quad (1.21)$$

La dose equivalente è misurata in Sievert (unità di radiazione equivalente, Sv = J/kg) e la sommatoria tiene conto di tutti i possibili tipi di radiazione presenti. I valori di w_R sono stabiliti dall'ICRP e variano a seconda del tipo di particella e della sua energia, come riportato nella tabella 1.2.

Tipo di Radiazione	w_R
Fotoni, elettroni, muoni	1
Protoni e pioni carichi	2
Particelle α , frammenti di fissione, ioni pesanti	20
Neutroni	Funzione di E_n (da 5 a 20)

Tabella 1.2: Fattori di peso della radiazione w_R (ICRP 103 [37])

Dose Efficace D_{eff} : la dose efficace tiene conto della diversa radiosensibilità degli organi e tessuti umani tramite il fattore di peso tissutale w_T :

$$D_{eff} = \sum_T w_T \cdot D_{eq} = \sum_T w_T \sum_R w_R \cdot D \quad (1.22)$$

Questa grandezza è fondamentale in radioprotezione per stimare il rischio complessivo dell'intero organismo [37]. I fattori di peso tissutale w_T variano a seconda del tessuto, come riportato nella tabella 1.3.

Tessuto	w_T	$\sum w_T$
Midollo osseo (rosso), colon, polmone, stomaco, seno, tessuti rimanenti*	0.12	0.72
Gonadi	0.08	0.08
Vescica, esofago, fegato, tiroide	0.04	0.16
Superficie dell'osso, cervello, ghiandole salivari, pelle	0.01	0.04

Tabella 1.3: Fattori di ponderazione per i tessuti considerati (ICRP 103 [37]). *Tessuti rimanenti: ghiandole surrenali, regione extratoracica, cistifellea, cuore, reni, linfonodi, muscolo, mucosa orale, pancreas, prostata, intestino tenue, milza, timo, utero/cervice.

1.4.2 Il bersaglio biologico: il DNA

Per comprendere il meccanismo d'azione dell'adroterapia è necessario identificare il bersaglio molecolare della radiazione all'interno della cellula. Un tumore ha origine da una cellula somatica che, a causa di una o più mutazioni genetiche, perde i normali meccanismi di controllo della replicazione e prolifera in modo incontrollato, crescendo in modo sproporzionato e in alcuni casi creando metastasi in altri organi. L'obiettivo terapeutico non è però la distruzione immediata della cellula tumorale, bensì l'inibizione permanente della sua capacità riproduttiva; una cellula che non è più in grado di dividersi è considerata radiobiologicamente morta, anche se rimane metabolicamente vitale per un certo periodo.

Il bersaglio molecolare preposto a questo scopo è il DNA, un polimero a doppia elica [39] che codifica l'informazione genetica, e la cui integrità è necessaria alla replicazione cellulare [40]. Nonostante la sua centralità funzionale, il DNA occupa soltanto il 2-3% del volume cellulare totale [14], distribuito principalmente nei cromosomi del nucleo e in misura minore nei mitocondri. Questa piccola frazione di volume è però l'unico bersaglio la cui lesione irreparabile porta con certezza alla perdita della capacità replicativa della cellula. La radiazione ionizzante può danneggiare il DNA attraverso due meccanismi distinti, denominati diretto e indiretto [41], la cui importanza relativa dipende dal LET e dalle condizioni biologiche del tessuto irraggiato, in particolare la concentrazione di ossigeno, come descritto in §1.4.5.

Metodo diretto

La radiazione, sia di fotoni sia di particelle cariche, può interagire direttamente con le molecole di DNA presenti nel nucleo cellulare. Il processo consiste nella ionizzazione diretta di uno o entrambi i filamenti della doppia elica; l'energia ceduta dalla particella ionizzante rompe i legami covalenti dello scheletro fosfato-deossiribosio, producendo due classi principali di lesioni:

- **Single Strand Break (SSB)**: rottura di un singolo filamento. Per ogni gray di dose a basso LET in una cellula di mammifero si producono in media circa 1000

SSB per cellula [41, 42]. Il meccanismo di riparazione è generalmente efficiente, in quanto il filamento complementare intatto funge da stampo per i processi enzimali di riparazione della base danneggiata.

- **Double Strand Break (DSB)**: rottura di entrambi i filamenti in posizioni ravvicinate (entro 10-20 coppie di basi). Si producono in media 30-40 DSB per cellula per gray [41, 42]. Questo tipo di lesione è considerato il principale evento letale per la cellula: in assenza di un filamento stampo integro, i sistemi di riparazione sono meno fedeli e il danno può risultare irreparabile o portare ad aberrazioni cromosomiche.

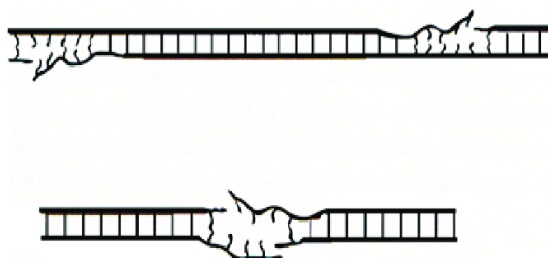
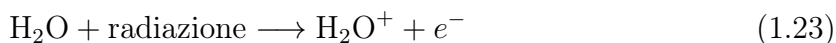


Figura 1.5: Differenze tra lesioni *single-strand* (in alto) e *double-strand* (in basso) del DNA [43].

Metodo indiretto

Il meccanismo indiretto è quantitativamente dominante nei tessuti biologici in condizioni di normale ossigenazione. La causa principale è la composizione della cellula: l'acqua costituisce circa il 70% della massa cellulare totale, rendendo la probabilità di interazione con le molecole di H_2O molto superiore a quella di colpire direttamente il DNA.

Il processo più frequente avviene attraverso la radiolisi dell'acqua [44]: la particella ionizzante cede energia a una molecola d'acqua, producendone la ionizzazione:



Lo ione H_2O^+ e l'elettrone liberato danno luogo a una cascata di reazioni che portano alla formazione di radicali liberi, specie chimiche con un elettrone spaiato altamente reattive:



Il radicale idrossile $\text{OH}^\bullet$ è il principale responsabile del danno al DNA per via indiretta: è un potente agente ossidante in grado di attaccare le basi azotate, lo scheletro fosfatico

e produrre SSB e DSB. Le reazioni di terminazione dei radicali possono condurre alla formazione di specie innocue, come



oppure alla produzione di perossido di idrogeno, in grado di danneggiare la cellula:



1.4.3 Sopravvivenza cellulare e modello Lineare-Quadratico

Le ionizzazioni prodotte dalla radiazione sono eventi stocastici e la morte cellulare segue una statistica di tipo poissoniano. Se ogni evento letale sul DNA ha probabilità proporzionale alla dose, la frazione di cellule sopravvissute decresce esponenzialmente con la dose assorbita.

Modello Lineare-Quadratico (LQ): nella sua forma più semplice, la frazione di sopravvivenza S in funzione della dose D si scrive

$$S(D) = e^{-\alpha D} = e^{-D/D_0}, \quad D_0 \equiv \frac{1}{\alpha} \quad (1.28)$$

Dove la grandezza D_0 rappresenta la dose che riduce la sopravvivenza a $1/e \approx 37\%$ (per questo motivo spesso indicata D_{37}). L'andamento esponenziale puro descrive bene la sopravvivenza di organismi privi di efficaci meccanismi di riparazione del DNA, come molti batteri (*Escherichia coli* per esempio), ma fallisce per le cellule di mammifero a basse dosi, dove sperimentalmente si osserva un comportamento diverso dovuto alla riparazione dei danni non letali accumulati.

Per descrivere correttamente le curve di sopravvivenza delle cellule eucariotiche si adotta allora il modello Lineare-Quadratico

$$S(D) = \exp(-\alpha D - \beta D^2) \quad (1.29)$$

caratterizzato da due parametri: α [Gy^{-1}] associato al danno letale prodotto da una singola traccia ionizzante (DSB diretto) e β [Gy^{-2}] associato al danno prodotto dalla combinazione di due lesioni non letali indipendenti ($\text{SSB} + \text{SSB} \rightarrow \text{DSB}$), che richiede il passaggio di due tracce per essere letale. In termini di probabilità:

$$P_{1 \text{ traccia}} \propto \alpha D, \quad P_{2 \text{ tracce}} \propto \beta D^2. \quad (1.30)$$

Il termine lineare αD rappresenta quindi il danno intrinsecamente non riparabile, mentre il termine quadratico βD^2 corrisponde al danno potenzialmente riparabile se il tempo tra i due eventi non letali è sufficiente. La figura 1.6 mostra un confronto tra le curve di sopravvivenza secondo il modello esponenziale puro e quello lineare-quadratico, evidenziando la spalla iniziale tipica del modello LQ a basse dosi.

Implicazioni per l'adroterapia: i valori dei parametri α e β in Eq. 1.29 variano a seconda del tipo di radiazione, del tessuto coinvolto e dalla sua capacità di riparazione. Per radiazioni a basso LET (fotoni, protoni nel plateau di ingresso) il danno è prevalentemente sparso e i DSB si formano principalmente per combinazione di SSB indipendenti; il termine βD^2 è significativo e la curva di sopravvivenza presenta la spalla iniziale. Al contrario, per radiazioni ad alto LET (ioni pesanti, in particolare al picco di Bragg), la densità di ionizzazione lungo la traccia è tale da produrre direttamente DSB da singola traccia; α domina su β e la curva di sopravvivenza tende all'esponenziale puro. Ne discendono due implicazioni cliniche di rilievo per l'adroterapia:

- Il vantaggio del frazionamento (somministrazione della dose totale in molte sedute, tipicamente da 1 – 2 Gy [14] l'una su circa 30 incontri): basato sul fatto che, per dosi a basso LET, le cellule sane riparano i danni non letali nell'intervallo di tempo tra una frazione e la successiva, mentre le cellule tumorali, con riparazione meno efficiente, accumulano il danno.
- Gli ioni pesanti inducono una morte cellulare più indipendente dal tipo cellulare e dalla fase del ciclo terapeutico, perché la maggior parte del danno è istantaneo, localizzato e non riparabile. Questo è il fondamento microscopico dell'efficacia degli ioni carbonio sui tumori radioresistenti e in condizioni di bassa ossigenazione rispetto ad altre forme di radiazione, come descritto nella sezione §1.4.5.

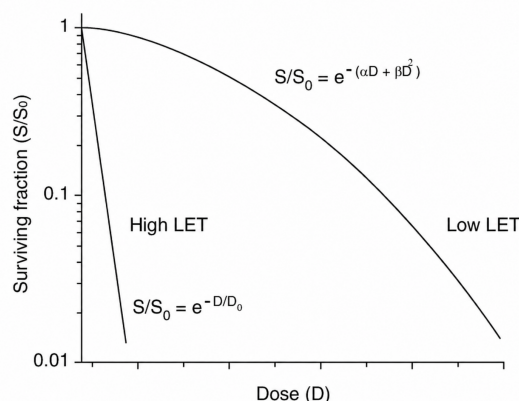


Figura 1.6: Curva di sopravvivenza cellulare secondo il modello Lineare-Quadratico. A basse dosi, la componente quadratica domina e la curva mostra una spalla iniziale dovuta alla riparazione dei danni non letali. A dosi più elevate, la componente lineare domina e la curva tende a un decadimento esponenziale puro [45].

1.4.4 Relative Biological Effectiveness (RBE)

L'efficacia biologica relativa è il rapporto tra la dose D_X di una radiazione di riferimento (tipicamente raggi X o γ) e la dose della radiazione in esame D necessaria a produrre lo

stesso effetto biologico, fissato un obiettivo di sopravvivenza cellulare (convenzionalmente il 10%):

$$\text{RBE} = \frac{D_X}{D} \bigg|_{\text{stesso effetto}} \quad (1.31)$$

Valori indicativi sono $\text{RBE} \approx 1.1$ per protoni e $\text{RBE} \approx 3-4$ per ioni ^{12}C e ^{20}Ne [14]. L'RBE cresce con il LET fino a un massimo intorno a 100–200 keV/ μm [42], oltre il quale satura e decresce a causa dell'effetto di *overkill*: l'energia depositata in eccesso lungo la traccia non aumenta la probabilità di morte cellulare (già unitaria) ed è quindi sprecata. Gli ioni pesanti raggiungono questo regime poco prima di arrestarsi, garantendo un picco di efficacia biologica spazialmente coincidente con il picco di Bragg.

Il valore di RBE non è univoco: dipende dal tipo cellulare e di radiazione, dal LET e, in modo significativo, anche dal *target* di sopravvivenza scelto (per esempio $\text{RBE} \approx 2.1$ al 10% di sopravvivenza può ridursi a ≈ 1.5 all'1%). Studi sistematici riportano RBE *in vitro* maggiori di quelli *in vivo* e, anche se nella pratica clinica della protonterapia si adotta convenzionalmente costante il valore medio ($\text{RBE}_{\text{vitro}} = 1.2$, $\text{RBE}_{\text{vivo}} = 1.1$), i valori reali possono variare da $\approx 0.9 - 2.1$ (*in vitro*) oppure $\approx 0.7 - 1.6$ (*in vivo*) [46]. La frammentazione del proiettile e del bersaglio, modulando lo spettro di LET, contribuisce in modo non trascurabile a questa variabilità. La misura precisa delle sezioni d'urto differenziali di frammentazione è quindi un prerequisito per il calcolo accurato dell'RBE nei TPS.

1.4.5 Oxygen Enhancement Ratio (OER)

L'efficacia del meccanismo indiretto è fortemente modulata dalla concentrazione di ossigeno nel tessuto. In presenza di O_2 , i radicali centrati sul carbonio del DNA reagiscono con l'ossigeno molecolare formando perossiradicali che consolidano e fissano il danno, rendendolo più difficilmente riparabile. Questo effetto è spiegato dalla Oxygen Fixation Hypothesis [47] e quantificato dall'Oxygen Enhancement Ratio (OER) che mette in rapporto la dose necessaria a produrre lo stesso effetto biologico in condizioni di anossia (assenza di ossigeno) e normossia (normale ossigenazione del tessuto):

$$\text{OER} = \frac{D_{\text{anossico}}}{D_{\text{normossico}}} \bigg|_{\text{stesso effetto}} \quad (1.32)$$

Per radiazioni a basso LET, l'OER è tipicamente 2.5-3.5, il che significa che i tessuti ipossici (cioè a ridotta ossigenazione, frequentemente presenti nei tumori solidi) sono significativamente più radioresistenti. Le radiazioni ad alto LET riducono il valore dell'OER verso l'unità, poiché la densità di ionizzazione lungo la traccia è sufficiente a produrre danni diretti che non richiedono la mediazione dell'ossigeno, rappresentando un vantaggio terapeutico nei tumori in condizioni di ipossia.

1.5 Profilo dosimetrico dell'adroterapia

Nel seguito, analizziamo il picco di Bragg e studiamo le sue proprietà più importanti, che dipendono dalla massa, dalla carica e dall'energia iniziale delle particelle utilizzate; mostriamo poi come alcune tecniche permettono di ottimizzare la dose fornita al volume tumorale. Infine presentiamo un breve confronto tra la radioterapia convenzionale e quella ad adroni.

1.5.1 Picco di Bragg

La sovrapposizione delle interazioni descritte nelle sezioni precedenti produce un profilo di rilascio della dose energetica decisamente diverso tra la radioterapia X e l'adroterapia. Per i fotoni l'attenuazione è dominata dalla legge di Lambert-Beer, Eq. (1.1), dunque la dose è massima subito dopo l'ingresso e decresce con continuità lungo il percorso, depositando energia in modo aspecifico sia prima sia dopo il volume bersaglio. Per le particelle cariche pesanti, invece, lo *stopping power* di Bethe-Bloch Eq. (1.5) scala come $1/\beta^2$; man mano che la particella rallenta nel mezzo, la perdita di energia per unità di percorso cresce e aumenta considerevolmente al rallentare della particella. Il risultato è un plateau di ingresso a dose contenuta seguito da un rilascio energetico massivo confinato in una regione millimetrica in prossimità del punto d'arresto, noto come picco di Bragg. Da questo singolo fatto fisico discendono la totalità dei vantaggi terapeutici dell'adroterapia, che esamineremo nelle sottosezioni che seguono. La figura 1.7 confronta i tre profili di rilascio della dose relativi a raggi X, di protoni e di ioni ^{12}C : i fotoni mostrano il caratteristico decadimento esponenziale modificato da effetti secondari quali la produzione di elettroni secondari, mentre adroni e ioni depositano la maggior parte della dose in corrispondenza del picco di Bragg, con un rapporto picco/plateau particolarmente elevato per gli ioni pesanti.

Tre conseguenze rendono questo profilo terapeuticamente vantaggioso. i) La dose all'ingresso e nei tessuti antecedenti al tumore è sensibilmente inferiore a quella della radioterapia a fotoni. ii) La dose si annulla rapidamente oltre il picco, eliminando l'irraggiamento degli organi a rischio (OAR) dietro la massa tumorale. iii) La posizione del picco dipende esclusivamente dall'energia iniziale del fascio, permettendone il posizionamento millimetrico tramite modulazione dell'energia incidente.

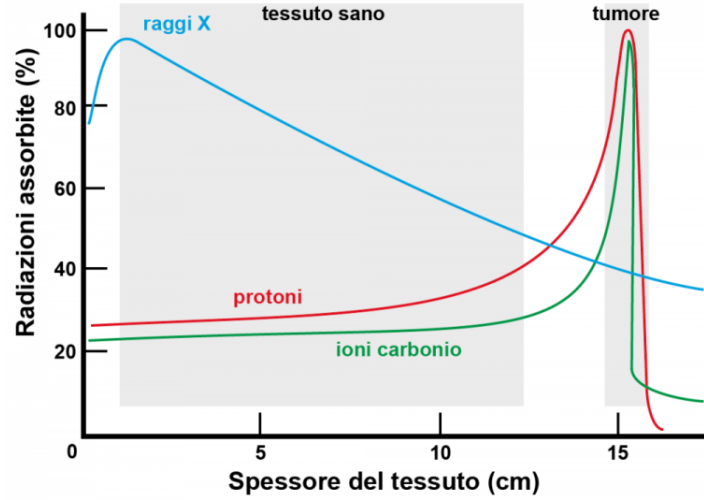


Figura 1.7: Profilo di dose relativa in funzione della profondità per un fascio di raggi X, di protoni e di ioni ^{12}C adatti a trattare tumori con profondità comparabili [48].

1.5.2 Range e straggling energetico

Il comportamento delle particelle cariche massive nella materia consente di definire una grandezza fondamentale per l'adroterapia: il *range* R , ovvero la profondità media alla quale le particelle si fermano. Nella cosiddetta Continuous Slowing Down Approximation (CSDA), esso si calcola integrando l'inverso dello *stopping power* lungo tutta la traiettoria:

$$R = \int_0^{E_{K_i}} \frac{dE}{-dE/dx}, \quad (1.33)$$

dove E_{K_i} è l'energia cinetica iniziale della particella. Questa espressione trascura gli effetti dello scattering coulombiano multiplo, ma costituisce un'ottima approssimazione per ioni pesanti, la cui traiettoria è quasi rettilinea.

Dipendenza dalla carica e dalla massa: dalla formula di Bethe-Bloch a energie non relativistiche si ricava una legge di scala empirica $R \propto E_K^{1.75-1.8}$: un fascio a energia maggiore penetra più in profondità nel tessuto. Per i protoni in aria, ad esempio, vale la relazione approssimata [49]

$$R_{p,\text{air}} \approx 10^2 \left(\frac{E_K}{9.3} \right)^{1.8} \text{ cm}, \quad (1.34)$$

con E_K in MeV [50]. Poiché il potere frenante alle energie tipiche dell'adroterapia scala come z^2/v^2 (formula di Bethe-Bloch), il range di uno ione di massa m_x e carica z_x rispetto a quello di un protone a parità di velocità iniziale segue la legge di scala [49]:

$$R_{m_x} \approx \frac{m_x}{m_p} \frac{z_p^2}{z_x^2} R_{m_p}. \quad (1.35)$$

Dalla legge (1.35) si deduce come ioni ^{12}C abbiano un range inferiore rispetto ai protoni a parità di velocità iniziale. La stessa logica si applica ai frammenti prodotti per frammentazione del proiettile, che hanno stessa velocità, ma massa inferiore rispetto alla particella originale; un frammento con $Z' < Z_{\text{beam}}$ e circa la stessa velocità del proiettile primario ha $m'/z'^2 > m/z^2$, e dunque un range maggiore del proiettile stesso. Ritornando alla figura 1.7, si capisce che questo porta alla differenza del profilo di dose tra protoni e ioni carbonio: nel secondo caso infatti la frammentazione degli ioni del fascio crea una coda di dose oltre il picco di Bragg molto più marcata che nel caso dei protoni. Questo processo deve essere considerato nei TPS e giustifica il bisogno fondamentale di misure accurate delle sezioni d'urto.

Straggling energetico e del range: in un fascio reale, particelle identiche con la stessa velocità iniziale non si fermano tutte esattamente alla stessa profondità: le fluttuazioni statistiche del numero di collisioni ionizzanti lungo il percorso producono una distribuzione delle perdite di energia e quindi del range. Questo fenomeno è detto *range straggling*. Nel limite di molte collisioni (assorbitore spesso) la distribuzione delle perdite di energia ΔE per un percorso x è approssimabile da una gaussiana [51]:

$$f(\Delta E) = \frac{1}{\sqrt{2\pi} \sigma_{\Delta E}} \exp\left(-\frac{(\Delta E - \overline{\Delta E})^2}{2\sigma_{\Delta E}^2}\right), \quad (1.36)$$

con varianza $\sigma_{\Delta E}^2 = 4\pi z^2 e^4 N x (1 - \beta^2/2)/(1 - \beta^2)$, dove $N = \rho N_a Z/A$ è la densità di elettroni del mezzo [52]. Lo straggling del range σ_R è collegato a quello energetico da [53]:

$$\sigma_R^2 = \int_0^{E_{K_i}} \left(\frac{d\sigma_{\Delta E}}{dx}\right) \left(\frac{dE}{dx}\right)^{-3} dE. \quad (1.37)$$

Si dimostra che lo straggling relativo σ_R/R è quasi costante al variare dell'energia iniziale e scala come [54]:

$$\frac{\sigma_R}{R} = \frac{1}{\sqrt{m}} f\left(\frac{E}{mc^2}\right), \quad (1.38)$$

dove f è una funzione debolmente variabile. Di conseguenza, per due specie ioniche con lo stesso range, il rapporto tra i loro straggling assoluti vale $\sigma_{R1}/\sigma_{R2} \approx \sqrt{m_2/m_1}$. Ne deriva che le particelle più leggere presentano uno straggling relativo maggiore. I protoni, ad esempio, mostrano un allargamento del picco di Bragg significativamente superiore rispetto agli ioni carbonio, la cui massa più elevata, secondo questa relazione, sopprime le fluttuazioni di range di un fattore $\sqrt{12/1} \approx 3.5$. Questo è uno dei vantaggi fisici chiave degli ioni pesanti: il picco di Bragg risulta geometricamente più stretto e pertanto balisticamente più preciso in profondità.

1.5.3 Spread Out Bragg Peak (SOBP) e confronto con la radioterapia convenzionale

Un singolo picco di Bragg ha ampiezza millimetrica, ben inferiore alla grandezza tipica di un tumore clinico, che si estende per qualche centimetro. Per coprire uniformemente l'intero bersaglio si ricorre quindi alla sovrapposizione di più picchi a energia decrescente, ciascuno dei quali deposita la propria dose massima a una profondità diversa: la combinazione risultante prende il nome di Spread Out Bragg Peak (SOBP) e fornisce un plateau di dose pressoché uniforme nella regione del tumore, mantenendo al contempo la caduta ripida dopo di essa. La figura 1.8 a sinistra ne illustra il principio. La generazione dello SOBP comporta tuttavia un aumento della dose integrale al plateau di ingresso, dato che ciascun picco contribuisce alla dose anche prima del proprio massimo, ma rimane comunque ampiamente favorevole nel rapporto di dose tra bersaglio e tessuti sani rispetto alla radioterapia convenzionale.

La modulazione energetica può essere ottenuta mediante due approcci: il *passive scattering*, che utilizza ruote modulatrici e degradatori passivi a monte del paziente, e l'*active scanning* (o *pencil-beam scanning*), in cui il fascio e l'energia vengono focalizzati e deflessi elettromagneticamente per "dipingere" voxel per voxel il volume tumorale (*voxel painting*). Quest'ultimo è oggi lo standard clinico nei centri di adroterapia di nuova generazione, poiché consente trattamenti conformazionali di precisione superiore, minimizzando i processi di contaminazione del fascio. La figura 1.8 a destra offre un confronto visivo tra le due metodologie.

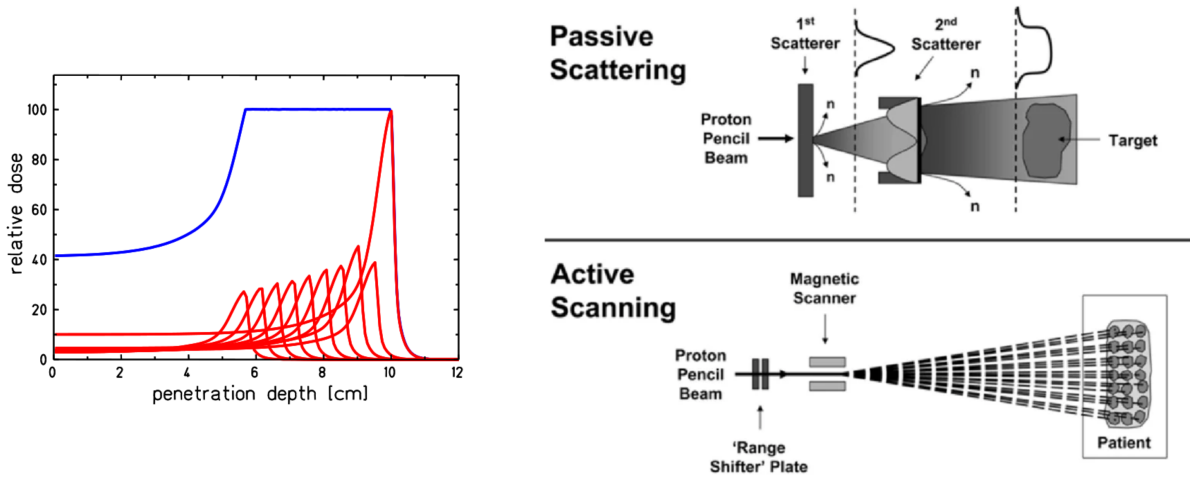


Figura 1.8: A sinistra, costruzione di uno SOBP: i singoli picchi di Bragg (rosso), ottenuti modulando l'energia del fascio incidente, si sommano a produrre un plateau di dose uniforme (blu) che ricopre l'intero spessore del volume bersaglio [24]. A destra, confronto grafico tra *passive scattering* e *active scanning*: l'*active scanning* consente un controllo più preciso della distribuzione di dose e riduce al minimo la dose ai tessuti sani [55].

Confronto con la radioterapia convenzionale

Il vantaggio fisico discusso nelle sezioni precedenti si traduce direttamente in una migliore conformazione della dose nel paziente. Questo vantaggio dosimetrico è particolarmente rilevante in due categorie cliniche: i pazienti pediatrici, nei quali la riduzione della dose integrale ai tessuti sani diminuisce il rischio di tumori radio-indotti secondari attesi a decenni di distanza dal trattamento, e i tumori in prossimità di organi a rischio critici (tronco encefalico, midollo spinale, nervi ottici, cuore), per i quali la dose tollerata dall'OAR pone un limite invalicabile alla dose somministrabile al tumore. In questi contesti la protonterapia, e a maggior ragione la terapia con ioni ^{12}C , consentono di prescrivere dosi al bersaglio significativamente superiori a parità di tossicità prevista, traducendosi in un guadagno terapeutico misurabile. La figura 1.9 confronta due piani di trattamento clinici realizzati rispettivamente in protonterapia e in radioterapia convenzionale (VMAT) per un tumore al seno.

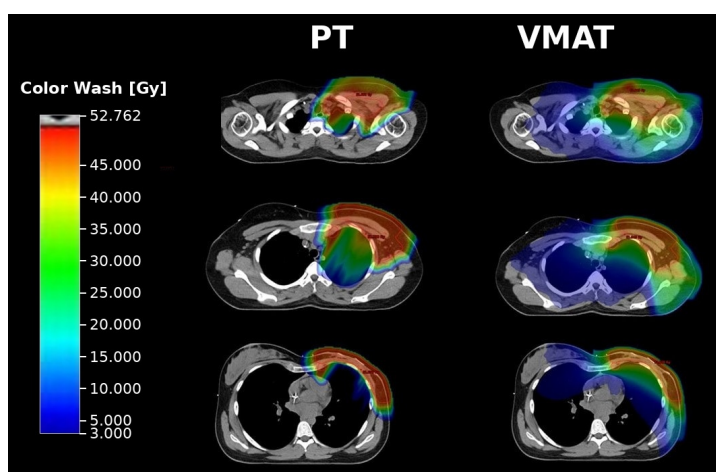


Figura 1.9: Confronto tra piani di trattamento per un tumore al seno in tre sezioni assiali: protonterapia (PT, sinistra) e radioterapia VMAT (destra). Il piano protonico mantiene la dose ad alta intensità entro il volume bersaglio e la regione a essa contigua, mentre il piano VMAT distribuisce dose di bassa intensità su un volume polmonare considerevolmente più ampio (in blu). CTV (Clinical Target Volume) in arancione, isodose minimale corrispondente a 5 Gy [56].

1.6 Passato, presente e futuro dell'adroterapia

Robert Wilson fu il primo a proporre l'utilizzo di adroni a scopo terapeutico nel 1946 [57], discutendo anche le applicazioni terapeutiche di deuteroni, ioni elio e ioni carbonio, più pesanti dei protoni e potenzialmente più efficaci per via del maggiore effetto biologico. I principi della terapia con particelle descritti in quel periodo mantengono tuttora la loro

validità, a ottant'anni dalla pubblicazione originale. Il primo trattamento con protoni avvenne a Berkeley nel 1954, seguito da Uppsala nel 1957 [58].

La diffusione clinica della disciplina poggia su due tipi di acceleratore. Nei ciclotroni il campo magnetico e la frequenza del campo accelerante sono costanti: le particelle descrivono una spirale verso l'esterno e vengono estratte a energia fissa, modulata a valle da assorbitori passivi. Sono delle macchine compatte, a funzionamento quasi continuo e dai costi contenuti, ma adatte ai soli protoni. Nei sincrotroni invece il fascio è confinato su un anello di raggio fisso e il campo dei magneti curvanti cresce in sincronia con l'energia: il ciclo è pulsato, ma l'energia di estrazione può essere variata direttamente e questi sono in grado di accelerare anche ioni pesanti come il carbonio (figura 1.10).

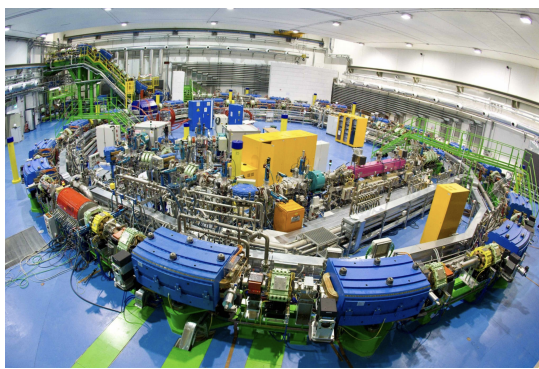


Figura 1.10: L'anello del sincrotrone del CNAO di Pavia, con i magneti curvanti in blu [59].

Secondo le ultime statistiche del Particle Therapy Co-operative Group (PTCOG), alla fine del 2024 erano operativi oltre 120 centri di protonterapia e 14 di terapia a ioni carbonio, distribuiti soprattutto tra Nord America, Europa e Asia orientale, con un totale di pazienti trattati superiore a 450.000; altri 36 centri risultano in costruzione in 16 Paesi [60]. I Paesi emergenti, in particolare la Cina, sono oggi i principali motori di nuovi progetti a livello globale [61]. L'Italia è protagonista in questo campo dal 2011, anno di avvio del CNAO di Pavia, l'unico centro nazionale capace di trattare i pazienti sia con protoni sia con ioni carbonio. Il suo sincrotrone, un anello di circa 25 m di diametro alloggiato in un bunker schermato di 1600 m², accelera i protoni fino a 250 MeV e gli ioni carbonio fino a circa 4800 MeV, servendo tre sale di trattamento [59]. Operano inoltre il Centro di Protonterapia di Trento (dal 2014) e i Laboratori Nazionali del Sud dell'INFN a Catania, entrambi basati su ciclotrone e dedicati ai protoni, quest'ultimo specializzato nei tumori oculari. Dal 2023 si è aggiunto il Proton Center dell'Istituto Europeo di Oncologia di Milano, realizzato con un investimento di circa 40 milioni di euro [62]. È inoltre in costruzione, presso il CRO di Aviano, il primo centro di protonterapia di un istituto pubblico, con entrata in funzione prevista intorno al 2027 e un costo stimato di circa 38 milioni di euro [63].

Le prospettive di sviluppo si muovono lungo tre direttrici. La prima è la realizzazione di acceleratori più compatti ed economici, come i LINAC ad alta frequenza e i sistemi

a sala singola, che potrebbero rendere la terapia con particelle molto più capillare sul territorio. La seconda riguarda l'impiego di nuovi ioni, come elio e ossigeno, e di tecniche complementari quali la Boron Neutron Capture Therapy (BNCT). Quest'ultima è una tecnica binaria in cui un composto contenente ^{10}B , accumulato selettivamente nelle cellule tumorali, viene irraggiato con neutroni di bassa energia: la cattura del neutrone innesca la reazione $^{10}\text{B}(n, \alpha)^7\text{Li}$, i cui prodotti ad alto LET si arrestano entro pochi micrometri (le dimensioni di una cellula), confinando il danno alla singola cellula bersaglio e rendendo la tecnica particolarmente adatta ai tumori infiltranti [64]. La terza punta all'integrazione di terapia e diagnostica: fasci di ioni radioattivi come il ^{11}C consentirebbero di trattare il tumore e insieme di visualizzarne il punto di arresto mediante tomografia PET, offrendo una verifica del *range* in tempo reale [58]. È in questo scenario che si inserisce l'esperimento FOOT, il cui obiettivo è duplice: fornire dati sperimentali di alta precisione per la validazione dei modelli di frammentazione e costruire un database nucleare integrabile nei TPS clinici, riducendo le incertezze dosimetriche e migliorando gli esiti terapeutici.

Capitolo 2

L'Esperimento FOOT (FragmentatiOn Of Target)

In questo capitolo viene presentato l'esperimento FOOT, descrivendone gli obiettivi, le metodologie adottate e il principio di funzionamento. Viene descritto, poi, l'apparato strumentale e il funzionamento dei rivelatori adibiti allo studio della fisica; infine si mostra come avviene il meccanismo di ricostruzione degli eventi.

2.1 Obiettivi e metodologia

L'esperimento FOOT (FragmentatiOn Of Target) è un progetto internazionale nato per studiare i processi di frammentazione nucleare. Le particelle dei fasci terapeutici interagiscono con i nuclei che costituiscono il corpo umano, causando in alcuni casi processi di frammentazione nucleare. I frammenti prodotti contribuiscono significativamente agli effetti biologici della radiazione, interessando sia le cellule tumorali che i tessuti sani circostanti. Per questo motivo una comprensione dettagliata di questi fenomeni ha un ruolo essenziale nel perfezionamento dei trattamenti tumorali. L'esperimento mira quindi a misurare la sezione d'urto differenziale cinetica ($d\sigma/dE_{\text{kin}}$) della frammentazione del bersaglio con precisione migliore del 10% e la sezione d'urto doppio-differenziale cinetica-angolare ($d^2\sigma/dE_{\text{kin}} d\Omega$) della frammentazione del proiettile con precisione migliore del 5% per particelle leggere ($Z \leq 8$) nel *range* di energia compreso tra 200 e 800 MeV/u [65].

Oltre che in adroterapia, queste misurazioni sono interessanti anche per altre applicazioni; la NASA [66] e altre agenzie spaziali studiano da diversi anni la valutazione del rischio per gli astronauti in vista di missioni spaziali di lunga durata. La progettazione e l'ottimizzazione della schermatura dei veicoli spaziali richiedono una conoscenza dettagliata dei processi di frammentazione per mitigare i rischi legati a radiazioni di origine galattica o solare e proteggere l'equipaggio e la strumentazione elettronica [2].

2.1.1 Frammentazione *target*-proiettile e cinematica inversa

Si consideri un'interazione tra uno ione proiettile (ad esempio un protone o un nucleo di carbonio) che incide su un bersaglio costituito da nuclei di tessuto umano (principalmente ossigeno, carbonio e idrogeno): risulta chiaro che, a seconda delle particelle coinvolte, il processo di frammentazione può riguardare solo il proiettile (esempio ^{12}C su p), solo il bersaglio (esempio p su ^{16}O) o entrambi i nuclei coinvolti (esempio ^{12}C su ^{16}O). Sebbene questi tre casi appaiano simili, il *range* e l'energia dei frammenti creati dipendono fortemente dalla loro origine: la frammentazione del proiettile è infatti meglio studiata, in quanto i frammenti prodotti hanno lungo *range* ed energie più elevate [65] e sono più facilmente rivelabili, mentre la frammentazione del bersaglio è meno accessibile a causa delle difficoltà sperimentali associate alla rivelazione dei frammenti prodotti, che hanno energie di rinculo molto basse e un *range* limitato nell'ordine dei micrometri. In adroterapia, la frammentazione del proiettile è alla base della coda significativa oltre al picco di Bragg, che è molto marcata per ioni pesanti come il carbonio, mentre è assente per i protoni. Al contrario, la frammentazione del bersaglio è responsabile dell'incremento del danno biologico durante tutto il percorso del fascio, da quando entra nel bersaglio fino al suo punto di arresto. Questa è però meno intensa e meno localizzata e quindi è più difficile da comprendere e prevederne gli effetti.

Per superare questo limite e studiare questo tipo di frammentazione, FOOT utilizza una tecnica basata sulla cinematica inversa. In particolare, anziché studiare l'interazione di un fascio di protoni con nuclei di interesse biologico (^{16}O , ^{12}C), si scambiano i ruoli di proiettile e bersaglio, usando un fascio di ^{16}O o ^{12}C su un bersaglio di idrogeno. Applicando opportunamente il *boost* di Lorentz, è quindi possibile risalire alle sezioni d'urto proiettile-nucleo di interesse. Questa tipologia di misura è però particolarmente delicata, in quanto il momento iniziale della particella primaria deve essere noto con estrema precisione per non comprometterne il risultato.

Un'ulteriore complicazione pratica riguarda la gestione di un *target* di idrogeno puro, tecnicamente impraticabile in un esperimento come FOOT. La soluzione adottata consiste nell'utilizzare due bersagli: uno di grafite pura (C) e uno composito di polietilene (costituito da unità monomeriche di C_2H_4), che contiene idrogeno a densità confrontabili con quelle dell'idrogeno liquido. Come mostrato in [67], è possibile ricavare la sezione d'urto sull'idrogeno combinando le misure sui due bersagli. Per la sezione d'urto differenziale angolare dell'idrogeno vale:

$$\frac{d\sigma}{d\Omega}(\text{H}) = \frac{1}{4} \cdot \left(\frac{d\sigma}{d\Omega}(\text{C}_2\text{H}_4) - 2 \cdot \frac{d\sigma}{d\Omega}(\text{C}) \right). \quad (2.1)$$

È importante notare che le incertezze risultanti da questo metodo sono la somma in quadratura delle incertezze sulle sezioni d'urto dei due bersagli separati. Ogni misura ha una sorgente di errore statistico (dato dal numero di eventi considerati per il processo) e sistematico (dato da ricostruzione o artefatti). Un'alta statistica sopprime il primo, ma

è necessario che in tutta la catena di analisi anche il secondo sia limitato per mantenere l'errore sulla sezione d'urto dell'idrogeno entro i limiti richiesti dall'esperimento.

2.2 Apparato strumentale

FOOT è stato progettato per essere un esperimento a bersaglio fisso: i fasci di interesse, con un'energia di centinaia di MeV/u, incidono su un materiale rappresentativo del tessuto umano (carbonio, polietilene o PMMA [65]) e i frammenti prodotti vengono rivelati e misurati da un rivelatore multiuso. Per ottimizzare le misure su tutti i frammenti, FOOT utilizza due apparati diversi: un *setup* elettronico ottimizzato per frammenti con carica $Z \geq 2$ e un sistema basato su emulsioni nucleari e ottimizzato per frammenti di carica $Z < 4$. La parte di elettronica è divisa in tre regioni, chiamate *pre-target region*, *tracking region* e *downstream region*. La figura 2.1 mostra una rappresentazione schematica della parte elettronica relativa alle regioni di *pre-target* e di *tracking*, mentre non è visibile la *downstream region*, posizionata circa 1 m più a valle. La camera ad emulsione è invece posizionata separatamente dal resto dell'apparato e condivide solo la regione *pre-target* con il *setup* elettronico.

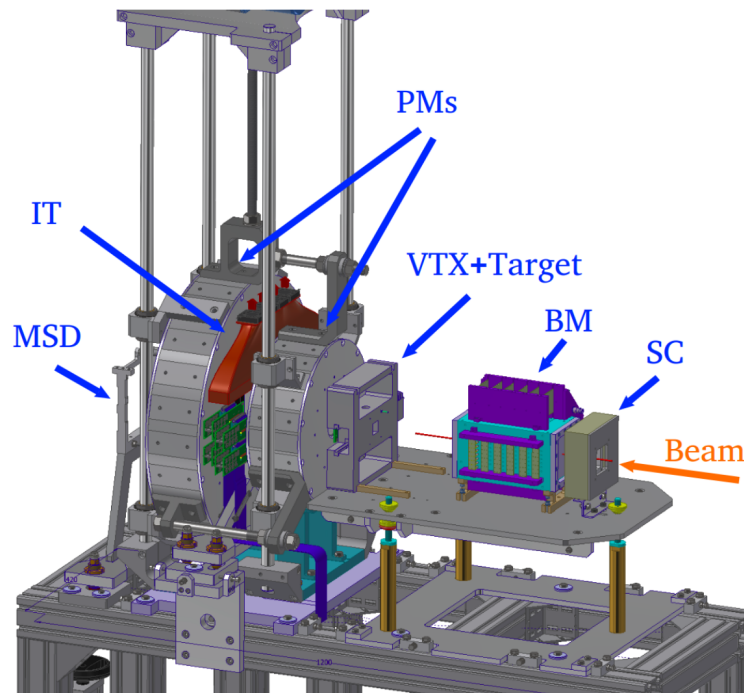


Figura 2.1: *Rendering* tridimensionale dell'apparato elettronico di FOOT con i principali rivelatori. i) *Pre-target region*: Start Counter (SC), Beam Monitor (BM); ii) *tracking region*: rivelatore di vertice e bersaglio (VTX+Target), Inner Tracker (IT), Micro Strip Detector (MSD) e fotomoltiplicatori del rivelatore a scintillazione (PMs) [49].

2.2.1 Regione pre-bersaglio

Start Counter: è costituito da uno scintillatore plastico EJ-200, di area $5 \times 5 \text{ cm}^2$ e spessore $250 \text{ }\mu\text{m}$ (figura 2.2, a sinistra). Esso monitora il *rate* delle particelle primarie, fornisce il segnale di *trigger* per l'acquisizione e fornisce il tempo iniziale dell'evento. Quest'ultima informazione, insieme al tempo riportato dallo scintillatore nella regione più a valle, fornisce la misurazione del tempo di volo (ToF). Poiché la misura del ToF è cruciale per poter identificare la carica e la massa dei frammenti con sufficiente risoluzione, lo Start Counter deve garantire una risoluzione temporale di circa 50 ps [68].

Beam Monitor: consiste in una camera a deriva composta da 12 piani di fili alternatamente orizzontali e verticali ed è riempita con gas Ar / CO₂ 80/20% (figura 2.2, a destra). Grazie alla bassa pressione del gas (0.9 bar) riesce a caratterizzare il fascio incidente minimizzando lo *scattering* multiplo di Coulomb e la produzione di frammenti al suo interno. La funzione del Beam Monitor è di misurare la direzione e il punto di impatto del fascio sul bersaglio con una risoluzione spaziale di $100 \text{ }\mu\text{m}$ al centro del rivelatore e una risoluzione angolare di 2 mrad, necessarie per risolvere l'ambiguità dovuta al *pile-up* nel rivelatore di vertice [68].

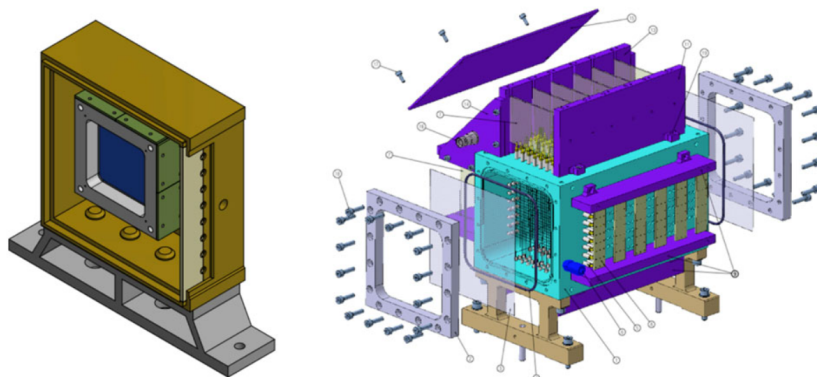


Figura 2.2: Rivelatori della regione pre-bersaglio. A sinistra lo Start Counter; a destra una vista esplosa del Beam Monitor che mostra la camera a deriva con i piani di fili orizzontali e verticali [49].

2.2.2 Regione di tracciamento

Vertex: il rivelatore di vertice è costituito da una sequenza di quattro *chip* MIMOSA28 (visibili in figura 2.3) ad alta granularità appartenenti alla famiglia dei sensori a pixel monolitici attivi CMOS (MAPS), di dimensioni $2 \times 2 \text{ cm}^2$ e spessi $50 \text{ }\mu\text{m}$. Questo rivelatore è posizionato subito dopo il bersaglio (circa 0.6 cm) e ha un'accettanza angolare di 40° per i frammenti emessi. Esso contribuisce a ricostruire la traccia dei frammenti nel

campo magnetico per misurarne il momento e valuta la posizione del vertice di interazione per ogni evento, misurando l'angolo di emissione dei frammenti [68].

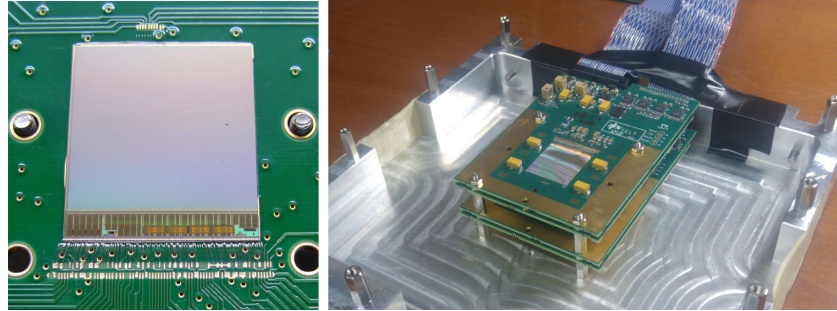


Figura 2.3: Rivelatore di vertice. A sinistra un singolo *chip* di silicio MIMOSA28 (M28); a destra il rivelatore assemblato e montato sul supporto di lettura [68].

Magneti permanenti: il sistema utilizza due magneti permanenti in configurazione Halbach (figura 2.4), realizzati in Neodimio-Ferro-Boro (NdFeB) e pesanti 140 kg in totale, di raggio interno rispettivamente 2.5 e 5.5 cm, che generano campi fino a 1.4 e 0.9 T rispettivamente. La configurazione Halbach consente di concentrare il campo magnetico nella regione centrale, riducendo al minimo il campo residuo nelle aree circostanti, e garantisce una buona uniformità del campo, essenziale per una ricostruzione accurata della quantità di moto dei frammenti. Il sistema di magneti è progettato per essere modulare, consentendo l'installazione o la rimozione di uno o entrambi i magneti a seconda delle esigenze sperimentali (ad esempio, per eseguire misure senza campo magnetico per calibrazione o studi di background) [68].

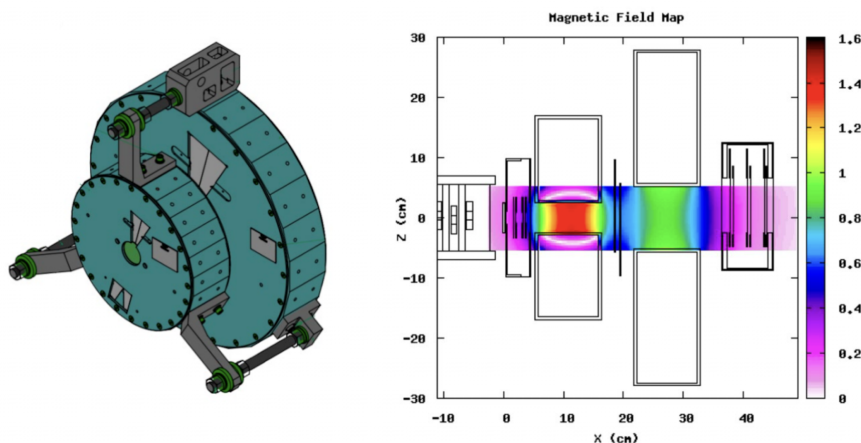


Figura 2.4: Magneti permanenti in configurazione Halbach. A sinistra il *rendering* dei magneti; a destra la mappa del campo magnetico, che mostra il campo concentrato nella regione centrale lungo l'asse del fascio [68].

Inner Tracker: il rivelatore a due piani situato tra i due magneti (visibile in figura 2.5 a sinistra). Impiega 16 *chip* M28 per piano coprendo una superficie di $8 \times 8 \text{ cm}^2$. La struttura impiegata sfrutta il fatto che i *chip* utilizzati non sono influenzati dal campo magnetico residuo dei due magneti [68].

Micro Strip Detector: l'ultimo sensore di tracciamento è rappresentato dal Micro Strip Detector (MSD) (figura 2.5 a destra), posto a circa 35 cm di distanza dal *target*. Lo scopo di questo rivelatore è di fornire informazioni sulla posizione della traccia per contribuire alla ricostruzione del momento, ma fornisce anche informazioni sulla perdita di energia dei frammenti. È formato da tre coppie di piani *strip detectors* x-y, ciascuna con un'area attiva di $9.6 \times 9.3 \text{ cm}^2$, separate da uno spazio di 2 cm lungo la direzione del fascio, garantendo la giusta accettazione angolare per la misurazione degli ioni con $Z \geq 2$. Per limitare lo spessore del materiale, ogni piano è costituito da un sensore SS-SD (Single-Sided Silicon Detector) formato da *p-n junction reverse biased*: una regione svuotata da cariche libere dove, ogni volta che una particella ionizzante la attraversa, vengono create coppie elettrone-lacuna che generano un segnale agli estremi una volta raggiunto il catodo. Gli SSSD sono disposti perpendicolarmente e hanno uno spessore di $150 \mu\text{m}$, per un totale di $900 \mu\text{m}$ di spessore totale e 640 canali per sensore. A differenza di VTX e IT, l'MSD utilizza una lettura analogica, che raggiunge una risoluzione spaziale stimata in circa $13.3 \mu\text{m}$ per frammenti più pesanti dei protoni. Questo approccio analogico, che migliora la capacità di tracciamento della configurazione, ha anche il vantaggio di fornire una misurazione della perdita di energia dE/dx , completando le capacità di identificazione della carica del rivelatore a valle [68]. Le grandezze intrinseche misurate dall'MSD utili per l'analisi dati svolta in questa tesi e presentata nel Capitolo 3 sono spiegate successivamente nella sezione §2.3.

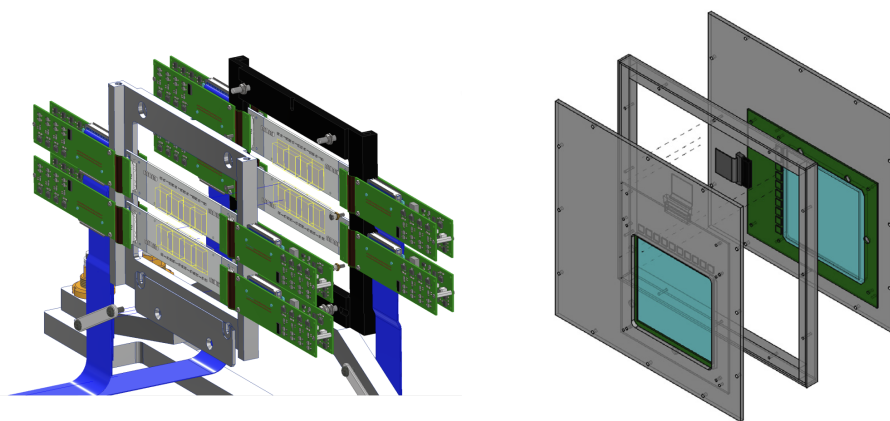


Figura 2.5: A sinistra, disegno tecnico dell'Inner Tracker e la sua struttura meccanica [69]; a destra, vista esplosa di una delle coppie x-y dell'MSD [70].

2.2.3 Regione a valle

Rivelatore a scintillazione: è composto da due strati da 20 barre di scintillatore plastico (EJ-200) orientati ortogonalmente l'uno rispetto all'altro (figura 2.6). Ciascuna barra è lunga 44 cm, larga 2 cm e spessa 3 mm, ed è accoppiata ad entrambe le estremità a quattro fotomoltiplicatori al silicio (SiPM) per mezzo di una colla ottica. Il sensore ha un'area attiva di $40 \times 40 \text{ cm}^2$ con granularità di 2 cm, scelta per avere percentuali di *pile-up* di frammenti multipli sotto all'1%. Lo scintillatore ha lo scopo di misurare sia la perdita di energia che il tempo di volo del frammento, al fine di interrompere la misura iniziata dallo Start Counter. La risoluzione energetica ottenuta è di circa il 5% per gli elementi più pesanti, mentre la risoluzione sulla misura del tempo di volo è di circa 100 ps [68].

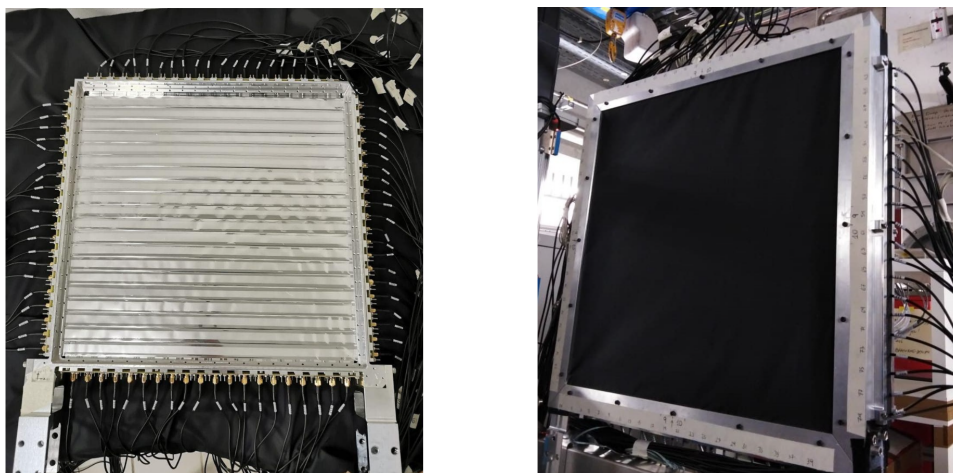


Figura 2.6: Rivelatore a scintillazione (ToF Wall) a sinistra; a destra il rivelatore assemblato nella beam line [49].

Calorimetro: il rivelatore più a valle è composto da 320 cristalli di bismuto germanato (BGO - $\text{Bi}_4\text{Ge}_3\text{O}_{12}$) disposti in moduli 3×3 in una geometria curva di raggio $\sim 20 \text{ cm}$ (figura 2.7). Questo rivelatore è progettato per misurare l'energia cinetica dei frammenti che terminano la loro corsa al suo interno, essenziale per la ricostruzione della massa delle particelle. Test recenti hanno dimostrato che è possibile ottenere una risoluzione energetica relativa inferiore al 2% [68].

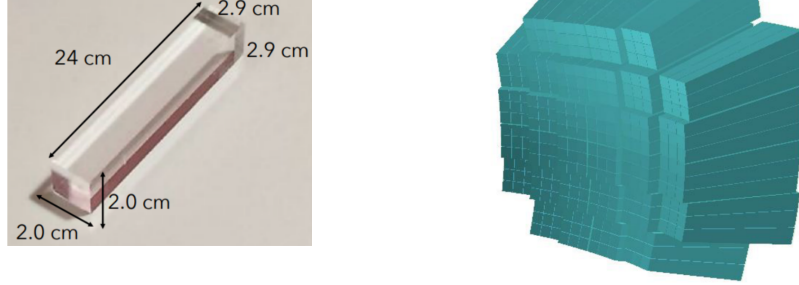


Figura 2.7: Calorimetro. A sinistra un singolo cristallo di bismuto germanato (BGO) con le dimensioni indicate; a destra l'insieme dei cristalli assemblati nella matrice del calorimetro [49].

A conclusione della descrizione dell'apparato, la tabella 2.1 riassume i principali rivelatori del *setup* elettronico con le rispettive grandezze fisiche misurate e le risoluzioni attese.

Rivelatore	Grandezza misurata	Risoluzione attesa (σ)
Start Counter (SC)	Tempo di start (t_0)	~ 50 ps
Beam Monitor (BM)	Posizione e direzione del fascio	$\leq 150 \mu\text{m}$; 2 mrad
Vertex (VTX)	Posizione, vertice d'interazione	$\leq 5 \mu\text{m}$
Inner Tracker (IT)	Posizione (tracciamento)	$\leq 5 \mu\text{m}$
MSD	Posizione, ΔE (dE/dx)	$\leq 15 \mu\text{m}$
ToF Wall (TW)	ΔE , tempo di volo (T_{tof})	$\sim 5\%$ ($\Delta E/E$); ~ 100 ps
Calorimetro (BGO)	Energia cinetica (E_{kin})	$< 2\%$

Tabella 2.1: Principali rivelatori del *setup* elettronico di FOOT con le rispettive grandezze misurate e risoluzioni attese [68].

2.2.4 Sistema di *trigger* e acquisizione dati (TDAQ)

Il sistema di Trigger and Data Acquisition (TDAQ) è un'infrastruttura flessibile, gerarchica e distribuita con il duplice compito di selezionare gli eventi di interesse durante la presa dati (*trigger*) e di gestire il flusso dei dati dai rivelatori fino all'archiviazione (*data acquisition*). Esso integra PC Linux, *crate* e schede VME, sistemi di lettura integrati nei rivelatori e collegamenti standard come Ethernet, USB e fibra ottica.

I dati provenienti dai rivelatori sono raccolti tramite uno *switch* di rete: 20 schede Terasic DE10nano o DE10 per Vertex, Inner Tracker e MSD, e il sistema WaveDAQ per Start Counter, ToF Wall e Calorimetro, connessi via Ethernet a 1 GbE. Uno *Storage PC*, collegato allo switch tramite fibra a 10 GbE per evitare colli di bottiglia, scrive i dati su disco a stato solido con una velocità di circa 400 MB/s, mentre un NAS da 30 TB

provvede all'archiviazione *offline*. Il coordinamento dei segnali di *trigger* e di *busy* tra tutti i sottorivelatori è affidato a una scheda CAEN V2495 ospitata in un *crate* VME, che funge da modulo di *trigger* centrale. La gestione delle run avviene da un *Control PC* nella sala di controllo, mentre un *Monitor PC* fornisce strumenti di monitoraggio *online* (*occupancy* dei rivelatori, tempi di arrivo, energie e cariche raccolte) e una ricostruzione rapida su una frazione degli eventi.

L'esperimento impiega due logiche di *trigger* principali: il *minimum bias* (MB), che avvia l'acquisizione quando una particella del fascio attraversa lo Start Counter, e il *fragmentation trigger*, generato quando, in presenza del MB, le barre del ToF Wall registrano un segnale compatibile con il passaggio di un frammento. Il *rate* di acquisizione tipicamente sostenuto è di circa 1 kHz, limitato dai rivelatori più lenti (i *chip* M28) [68].

2.2.5 Spettrometro ad emulsione

La configurazione elettronica FOOT mira a misurare sperimentalmente la sezione d'urto di produzione di frammenti con $Z \geq 2$ in un'apertura angolare di $\pm 10^\circ$ ottimizzata per i frammenti di proiettile. Per misurare i frammenti leggeri ($Z < 4$), i quali sono distribuiti con un'apertura angolare più ampia di quelli pesanti, viene impiegato un altro *setup* sperimentale, basato su film di emulsioni. Questa configurazione condivide la regione *pre-target* con il *setup* elettronico descritto finora, mentre il *target*, il sistema di tracciamento, lo scintillatore e il calorimetro sono sostituiti da uno spettrometro ad emulsioni che consente la rivelazione di frammenti prodotti con un angolo di emissione fino a 70° rispetto all'asse del fascio incidente [71]. Lo spettrometro ad emulsioni è composto da tre sezioni ed è visibile in figura 2.8.

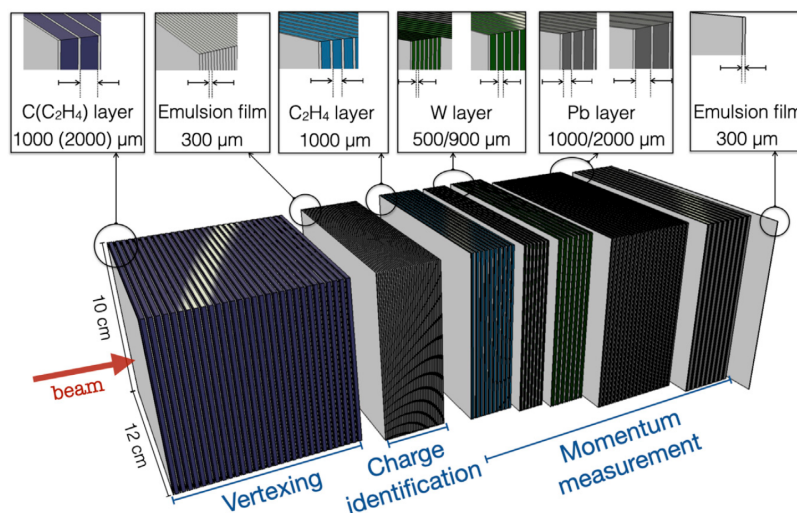


Figura 2.8: Rappresentazione schematica dello spettrometro ad emulsioni, evidenziando le tre sezioni principali: rivelatore di vertice, misura della carica e misura della quantità di moto [68].

Regione di interazione: questa sezione è formata da diverse celle elementari costituite da film di emulsione alternati a strati di carbonio o C_2H_4 spessi 1 mm. Questi strati passivi fungono da *target*, mentre le emulsioni ricostruiscono la posizione del vertice di interazione con una risoluzione micrometrica [71].

Misura della carica: la seconda sezione è interamente composta da film di emulsioni ed ha l'obiettivo di ricostruire la carica dei frammenti leggeri. La cella elementare è costituita da quattro film di emulsioni, ognuno dei quali viene trattato con una diversa procedura di *refreshing*, la quale consiste nel mantenere le emulsioni per un tempo appropriato a una temperatura e un'umidità relativamente elevate, al fine di cancellare parzialmente o totalmente le tracce. Questo metodo consente di aumentare il *range* dinamico del rivelatore e identificare particelle con diversa perdita lineare di energia in funzione della carica [71].

Misura dell'energia e della massa: nell'ultima sezione i film di emulsioni sono intervallati con strati di materiale ad alto Z (come piombo o tungsteno), al fine di far arrestare le particelle nel rivelatore. Lo scopo di questa sezione è determinare l'energia cinetica e la quantità di moto delle particelle misurandone l'intera traccia, valutandone il *range* e lo *scattering* multiplo di Coulomb. Conoscere l'energia e la quantità di moto permette quindi di identificare la massa della particella [71].

2.3 Grandezze caratteristiche del rivelatore MSD

Siccome il rivelatore MSD rappresenta il fulcro dell'analisi sviluppata nel capitolo seguente, è opportuno introdurre le grandezze da esso fornite e utilizzate nel corso dello studio, riconducendo ognuna di esse al corrispondente meccanismo fisico di rivelazione nel sensore al silicio. Tali quantità sono intrinseche al rivelatore e sono distinte dalle osservabili globali dell'evento (quantità di moto, tempo di volo, carica e massa) precedentemente descritte.

strip: è l'unità elementare di lettura del sensore al silicio. L'MSD è un rivelatore *single-sided*, segmentato in strip montate parallelamente; una particella carica che lo attraversa ionizza il silicio e genera coppie elettrone-lacuna, la cui carica viene raccolta dagli elettrodi delle strip. FOOT adotta una configurazione a *floating strip* (rappresentata in figura 2.9), in cui soltanto una strip ogni tre è connessa all'elettronica di lettura, mentre le due intermedie raccolgono carica e la trasferiscono per accoppiamento capacitivo alle strip lette adiacenti. In questo modo il passo di lettura di $150\ \mu\text{m}$ risulta pari a tre volte il passo fisico di impianto di $50\ \mu\text{m}$, riducendo il numero di canali di *readout* pur mantenendo una buona risoluzione spaziale [70].

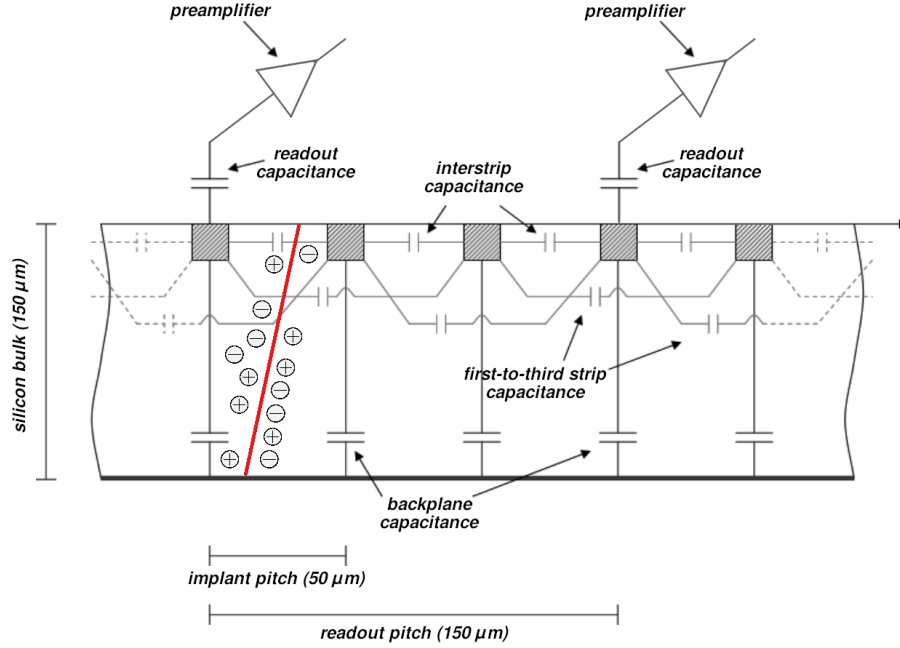


Figura 2.9: Visione schematica dell'MSD attraversato da una particella che rilascia segnale (in rosso). Sono raffigurate le *strip* collegate e quelle *floating* [72].

cluster: una particella reale non deposita carica su una singola strip. Il segnale si allarga e si distribuisce su un certo numero di strip contigue (tipicamente 7 per un nucleo di carbonio), un effetto noto come *charge sharing*. Il cluster è l'insieme delle strip adiacenti con segnale sopra soglia attribuito al passaggio di una singola particella, e la clusterizzazione è il passo che trasforma i conteggi grezzi delle strip in un evento fisico. La determinazione delle soglie di *clustering* è tuttora un tema di ricerca attivo in FOOT [73]. Il cluster costituisce l'oggetto di ingresso fondamentale dell'analisi del capitolo seguente.

Variabile di *charge sharing* η : dato un cluster, si prendono le prime due strip adiacenti con il rilascio maggiore di energia. L'*eta factor* permette di approfondire la posizione di passaggio della particella tra una e l'altra strip L e R, in base a rapporti di rilascio di energia tra questi. Sfruttando la ripartizione della carica tra strip adiacenti è possibile ricostruire la posizione di passaggio con risoluzione sub-strip, sensibilmente migliore del passo di lettura. La variabile impiegata a tale scopo è

$$\eta = \frac{q_R}{q_L + q_R}, \quad (2.2)$$

ovvero la frazione di carica raccolta dalla strip di destra rispetto alla coppia di strip che si dividono la maggior parte del segnale. Se la carica è concentrata su una sola strip la particella è transitata in corrispondenza di essa, mentre se è equipartita il passaggio

è avvenuto a metà tra le due. La distribuzione di η non è uniforme e si utilizza il suo integrale (algoritmo di η -correction) per mappare η nella posizione vera all'interno del passo di lettura, correggendo la non linearità della divisione di carica [74]. Questa variabile è alla base della determinazione della risoluzione spaziale del rivelatore e la sua distribuzione in picchi ben definiti è visibile in figura 2.10.

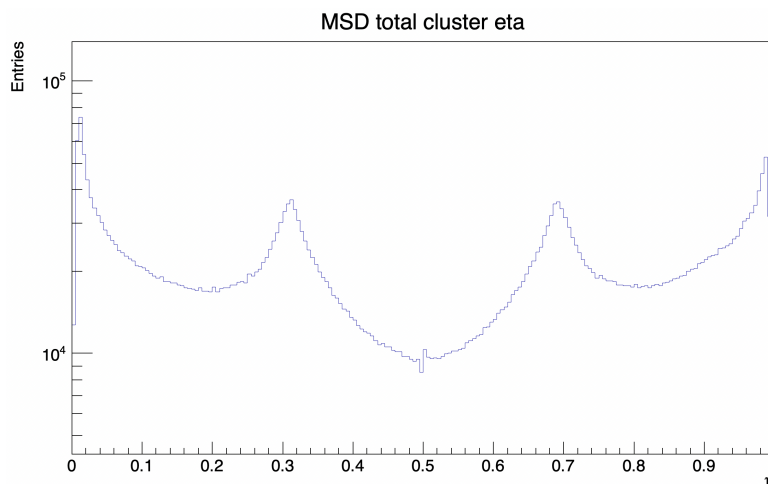


Figura 2.10: Distribuzione della variabile di *charge sharing* η per un fascio di ^{12}C analizzato senza target (si veda il Capitolo 3), con evidenziati i picchi corrispondenti al passaggio in corrispondenza delle strip connesse (picco a $\eta \approx 0$ e $\eta \approx 1$) e delle strip *floating* (picco a $\eta \approx 0.3$ e $\eta \approx 0.7$).

Perdita di energia (ΔE): il segnale totale del cluster, somma dei segnali delle strip che lo compongono, è proporzionale all'energia depositata dalla particella nel silicio, governata da (Eq. 1.5), per cui $-dE/dx \propto z^2/\beta^2$. Nell'MSD questa grandezza è meno netta che nel ToF Wall ai fini dell'identificazione della carica, poiché il sensore è volutamente sottile (circa $150 \mu\text{m}$) per minimizzare la frammentazione secondaria e lo *scattering* multiplo di Coulomb; resta però un'informazione ridondante preziosa per il *pattern recognition* e per il controllo incrociato dell'identificazione di carica. La carica ricostruita a partire da ΔE nell'MSD, confrontata con quella del ToF Wall, è il fulcro dell'analisi del capitolo seguente.

Punto ricostruito: è la grandezza finale che l'MSD consegna al tracciamento. Combinando l'informazione della posizione dei cluster presenti nei sei piani è possibile ricostruire la traccia globale della particella che ha attraversato l'apparato [68].

2.4 Metodi di ricostruzione

La ricostruzione degli eventi è affidata a SHOE (Software for Hadrontherapy Optimization Experiment), il *software* multiuso sviluppato dalla collaborazione FOOT per coprire l'intera catena, dall'acquisizione o simulazione dei dati grezzi fino ai risultati dell'analisi finale [75]. Evento per evento, il programma risale dai segnali dei singoli sottorivelatori alle grandezze fisiche di ciascun frammento, il tempo di volo T_{tof} , il momento p , l'energia cinetica E_{kin} e, da queste, la carica Z e il numero di massa A , combinando le misure ridondanti e tenendo conto delle loro correlazioni. Le stesse procedure si applicano sia ai dati reali sia alle simulazioni Monte Carlo e l'informazione ricostruita è salvata in file ROOT che costituiscono il punto di partenza dell'analisi sviluppata nel Capitolo 3. Nelle sezioni che seguono si descrivono la ricostruzione della carica e quella del numero di massa; per quest'ultima SHOE implementa due metodi di combinazione degli stimatori, il fit del χ^2 e l'Augmented Lagrangian Method (ALM) [75].

Secondo gli studi Monte Carlo, la configurazione elettronica FOOT è in grado di raggiungere le seguenti risoluzioni sperimentali: $\sigma(p)/p \simeq 4 - 5\%$; $\sigma(T_{\text{tof}}) \simeq 70 - 250$ ps; $\sigma(E_{\text{kin}})/E_{\text{kin}} \simeq 1.5 - 2.5\%$; $\sigma(\Delta E)/\Delta E \simeq 3 - 10\%$. Queste risoluzioni sono cruciali per ottenere una capacità di identificazione della carica al livello del 2-3% e una precisione di identificazione isotopica di circa il 5%, consentendo la discriminazione sia della carica elementare che della massa isotopica richiesta per le misurazioni della sezione trasversale di frammentazione dell'esperimento FOOT.

2.4.1 Ricostruzione della carica

Siccome un frammento nucleare è univocamente descritto dalla coppia (Z, A) , la ricostruzione della carica costituisce il primo passo del processo di identificazione. Il rivelatore adibito a misurare Z è il ToF Wall (TW), che misura simultaneamente la perdita di energia ΔE del frammento e il suo tempo di volo T_{tof} .

Come illustrato precedentemente, il principio fisico alla base è descritto dalla formula di Bethe-Bloch, Eq. (1.5), che può essere riportata nella forma seguente:

$$-\frac{dE}{dx} \propto \frac{z^2}{\beta^2}. \quad (2.3)$$

Dalla formula (2.3) risulta evidente che la perdita di energia nel materiale scintillatore dipende dalla carica e dalla velocità della particella incidente. Frammenti di diversa carica depositano quantità di energia molto diverse nello scintillatore. Poiché il TW misura sia ΔE che T_{tof} (da cui si ricava β), è possibile costruire il piano bidimensionale ΔE - T_{tof} e associare ciascun frammento alla propria specie di carica tramite le curve teoriche di Bethe-Bloch. Come visibile nella figura 2.11, i frammenti dall'idrogeno all'ossigeno formano bande distinte e ben separate in tale piano.

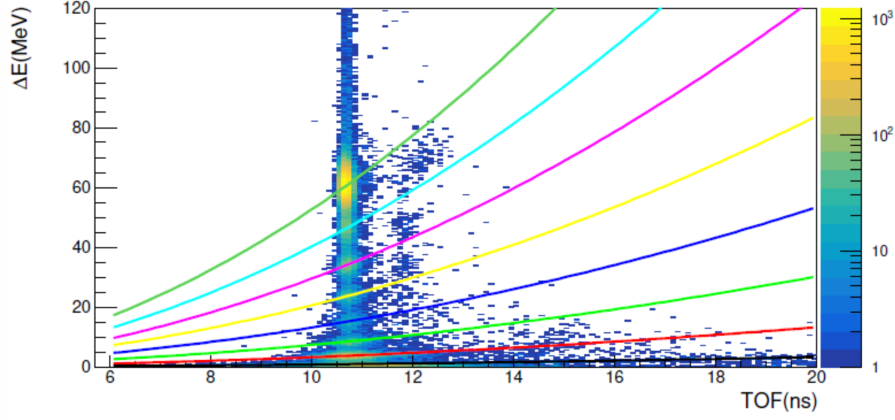


Figura 2.11: Piano ΔE - T_{tof} per la ricostruzione della carica Z dei frammenti nucleari. Le curve colorate corrispondono al riferimento teorico delle specie di carica distinte, da $Z = 1$ (idrogeno, in nero) a $Z = 8$ (ossigeno, in verde scuro) [75].

I risultati mostrano che la carica media ricostruita è compatibile con il valore atteso per tutti i frammenti: $\langle Z \rangle_{\text{H}} = 1.01 \pm 0.09$, $\langle Z \rangle_{\text{He}} = 2.01 \pm 0.06$, fino a $\langle Z \rangle_{\text{O}} = 8.15 \pm 0.15$, dove si osserva lo scostamento sistematico maggiore, comunque entro una deviazione standard. La risoluzione relativa su Z diminuisce all'aumentare della carica (dal 9% per l'idrogeno al 2% per l'ossigeno) ma rimane in ogni caso inferiore a un'unità di carica. Conseguentemente, la probabilità di errata assegnazione della carica risulta inferiore all'1%, un requisito fondamentale per garantire l'accuratezza del 5% sulle sezioni d'urto. Considerando β costante all'interno dell'MSD, è possibile usare una tecnica analoga a quella che si usa sul TW per identificare la carica del frammento che passa nell'MSD tramite la sua perdita di energia ΔE (si veda sezione §2.3). Questa ricostruzione di carica nel MSD è il fulcro dell'analisi presentata nel capitolo seguente e il tema principale di questa tesi.

2.4.2 Ricostruzione del numero di massa

L'identificazione del numero di massa A è più complessa rispetto a quella della carica, poiché richiede la combinazione di misure provenienti da più sottorivelatori. Grazie alla ridondanza dell'apparato tuttavia, è possibile costruire tre stime indipendenti di A , ciascuna basata su una diversa coppia di misure. Definendo $u = 931.5 \text{ MeV}/c^2$ come l'unità di massa atomica, e sfruttando le relazioni relativistiche tra momento p , energia cinetica E_{kin} , velocità β e fattore di Lorentz γ , si ricavano i tre stimatori:

$$A_1 = \frac{m}{u} = \frac{p}{u \beta \gamma} \quad (\text{TRK-TW}) \quad (2.4)$$

$$A_2 = \frac{m}{u} = \frac{E_{\text{kin}}}{u(\gamma - 1)} \quad (\text{TW-CAL}) \quad (2.5)$$

$$A_3 = \frac{m}{u} = \frac{p^2 - E_{\text{kin}}^2}{2u E_{\text{kin}}} \quad (\text{TRK-CAL}) \quad (2.6)$$

Il primo stimatore A_1 combina il momento p misurato dallo spettrometro magnetico (Tracker) con la velocità β ricavata dal tempo di volo (ToF). Il secondo A_2 utilizza l'energia cinetica E_{kin} misurata dal calorimetro BGO e il fattore γ ottenuto anch'esso dal ToF. Il terzo A_3 , ricavato dall'identità relativistica $E_{\text{tot}}^2 = p^2 + m^2$ (in unità naturali, $c = 1$) combinando p ed E_{kin} , è del tutto indipendente dal ToF. Le prestazioni della ricostruzione del numero di massa dipendono dallo stimatore utilizzato: i primi due sono significativamente più precisi del terzo, che è l'unico a non sfruttare il ToF, ovvero la misura con la migliore risoluzione alle scale di momento rilevanti.

Per ottenere la stima ottimale di A è necessario combinare i tre stimatori tenendo conto delle loro correlazioni: A_1 e A_2 condividono la misura del ToF, A_1 e A_3 quella del momento, A_2 e A_3 quella dell'energia cinetica. A questo scopo SHOE implementa i due metodi di combinazione già menzionati.

Separazione isotopica

Una delle prestazioni più notevoli dell'esperimento FOOT è la capacità di distinguere isotopi dello stesso elemento, ovvero frammenti con uguale carica Z ma diverso numero di massa A . Questo risultato è reso possibile dalla combinazione della ridondanza delle misure e della risoluzione su A ottenibile con l'ALM.

A titolo di esempio si considera la catena isotopica del carbonio ($Z = 6$). Il fit ALM applicato ai dati simulati produce un istogramma del numero di massa ricostruito con picchi distinti corrispondenti all'intera catena, da ^{10}C a ^{14}C . La qualità della separazione dipende fortemente dalle risoluzioni strumentali: come si può vedere in figura 2.12, usando le risoluzioni conservative $\Delta p/p = 4\%$, $\Delta E_{\text{kin}}/E_{\text{kin}} = 1.5\%$, $\Delta t_{\text{tof}} = 70\text{--}140$ ps (figura a sinistra) la separazione è già apprezzabile, ma i picchi risultano parzialmente sovrapposti; con le risoluzioni misurate in *test beam* $\Delta p/p = 4\%$, $\Delta E_{\text{kin}}/E_{\text{kin}} = 1.0\%$, $\Delta t_{\text{tof}} = 50\text{--}100$ ps (figura a destra) la separazione migliora sensibilmente e i picchi isotopici risultano ben risolti e distinguibili anche per gli isotopi più lontani dal picco principale ^{12}C .

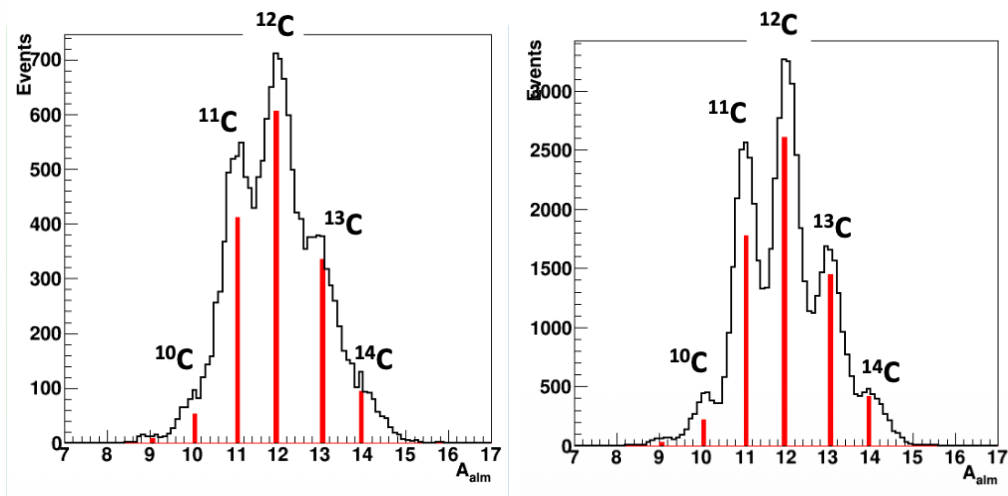


Figura 2.12: Istogramma del numero di massa ricostruito per i frammenti di carbonio ($Z = 6$) prodotti in ^{16}O a 200 MeV/u su C_2H_4 , ottenuto con il fit ALM. A sinistra, con risoluzioni conservative; a destra, con risoluzioni misurate in *test beam*. I picchi corrispondono agli isotopi del carbonio $A = 10 \rightarrow A = 14$ [75].

Questo risultato è di grande importanza fisica: la sezione d'urto di frammentazione dipende dal numero di massa dei frammenti prodotti, e la possibilità di distinguere isotopi adiacenti consente di misurare le sezioni d'urto parziali con un dettaglio isotopico altrimenti inaccessibile. In adroterapia, la conoscenza delle popolazioni isotopiche dei frammenti è rilevante per la stima del danno biologico, poiché isotopi diversi dello stesso elemento possono avere efficacia biologica relativa (RBE) differente.

Capitolo 3

Ricostruzione della carica Z_{msd} e classificazione della frammentazione

In questo capitolo viene presentata l'analisi dei segnali acquisiti dal rivelatore MSD, finalizzata all'identificazione delle tracce delle particelle che attraversano il rivelatore e delle eventuali frammentazioni in volo. A tale scopo sono stati analizzati due run acquisiti presso il CNAO di Pavia nel settembre 2025, utilizzando un fascio di ^{12}C a 200 MeV/u in due diverse configurazioni sperimentali: senza bersaglio (SB) e con bersaglio di carbonio (CB).

Ogni particella che attraversa un sensore MSD deposita energia, generando un segnale di carica dipendente dalla sua carica e dalla sua velocità. Le tracce analizzate sono quelle globali ricostruite dall'algoritmo GENFIT [76], create dopo aver considerato tutti i punti/cluster dei rivelatori coinvolti (VT, MSD, TW). La nostra analisi si basa solo sui cluster dell'MSD, ma è importante considerare che altri dati di altri sensori (ad esempio la carica misurata dal TW, fondamentale nel seguito dell'analisi) sono disponibili per il confronto. Le tracce analizzate sono costituite prevalentemente dagli ioni di carbonio del fascio incidente (al netto di frammentazione, presente in circa il 5% delle tracce nel run con bersaglio): in prima approssimazione ci si aspetterebbe, quindi, di osservare lo stesso deposito di energia in ciascun piano del rivelatore. Tuttavia, la struttura a microstrip del sensore e la scelta di leggere soltanto una strip ogni tre modificano tale comportamento in modo sistematico, poiché la frazione di carica effettivamente raccolta dalle strip di lettura dipende dalla posizione di attraversamento della particella. Come illustrato nel Capitolo 2, sezione 2.3, la distribuzione della carica può essere parametrizzata mediante la variabile η , che descrive la posizione relativa della traccia all'interno della struttura a microstrip. La figura 3.1 (sinistra) mostra l'energia depositata in funzione di η . Sono chiaramente distinguibili le strip di lettura, corrispondenti a $\eta = 0$ e $\eta = 1$, e le strip *floating*, situate in corrispondenza di $\eta = 1/3$ e $\eta = 2/3$. Nella figura 3.1 (destra) è stata applicata una correzione fenomenologica dipendente da η , finalizzata a rendere il segnale ricostruito indipendente da tale variabile. Questa correzione dipende esclusivamente da

η e risulta sostanzialmente indipendente dalla carica dello ione incidente. Nel seguito dell'analisi verranno pertanto utilizzati unicamente i valori di energia depositata corretti rispetto alla dipendenza dal parametro η .

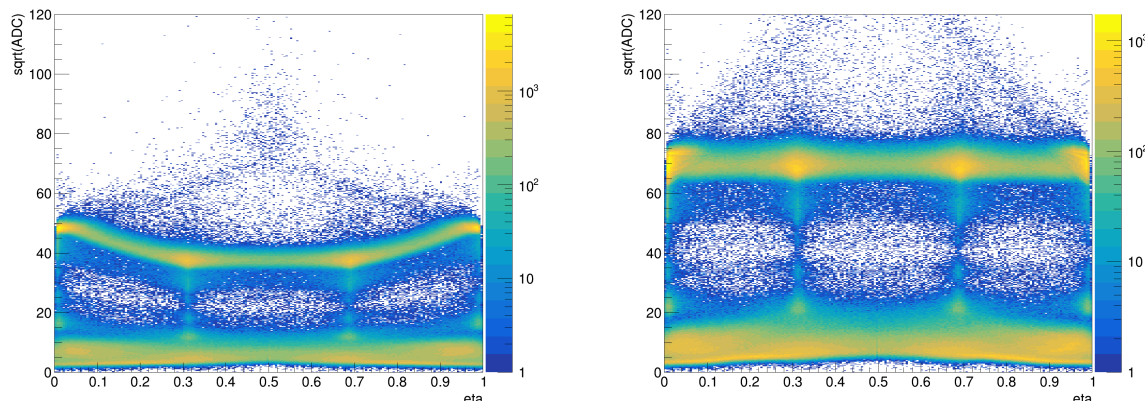


Figura 3.1: Correzione in η del segnale MSD (run con bersaglio): a sinistra il segnale grezzo in funzione di η , a destra dopo la correzione. Asse z (entrante) in scala logaritmica.

In un esperimento di frammentazione nucleare a target fisso come FOOT, è importante distinguere le tipologie di frammentazione. È detto primario il fascio erogato dall'acceleratore; i frammenti primari sono dei frammenti del fascio che vengono generati nel *target* e sono fondamentali per studi di fisica. I frammenti secondari sono invece dei frammenti che nascono a contatto con i piani dei rivelatori o con l'aria e inficiano le misure, per cui è d'interesse identificarli e non considerarli nell'analisi di fisica. Partendo dal rilascio di energia su ogni piano, è possibile creare un algoritmo che segnali i casi in cui avviene una frammentazione secondaria all'interno del rivelatore e ricostruire, ove possibile, il piano MSD in cui essa si è verificata. Successivamente è inoltre possibile ricostruire la carica del fascio o del frammento primario.

Come vedremo, seppur l'MSD non sia un rivelatore finalizzato per ricostruire la carica, visto che il suo ruolo è quello di tracciatore e la sua costruzione in soli sei piani sia piuttosto limitante, è possibile ricostruire Z_{msd} del frammento con una buona accuratezza. L'informazione di carica fornita dall'MSD potrà quindi essere confrontata con quella ricostruita dal rivelatore ToF Wall, il riferimento principale per la misura della carica dei frammenti. La granularità intrinseca del TW, pari a circa $2 \times 2 \text{ cm}^2$, può portare però alla sovrapposizione di tracce spazialmente vicine all'interno dello stesso elemento sensibile; in questo contesto, una misura indipendente della carica ottenuta dall'MSD, caratterizzato da una risoluzione spaziale dell'ordine di $100 \mu\text{m}$, può risultare particolarmente utile. Eventuali discrepanze tra le due misure di carica potrebbero infatti indicare la presenza di più tracce erroneamente associate a una singola *hit* del ToF Wall, consentendo di separare contributi che il rivelatore TW non è in grado di risolvere a causa dei propri limiti di granularità.

3.1 Osservabile e ipotesi fisiche

L'MSD è formato da sei piani sequenziali al silicio (indicati nel seguito con $s_0, \dots, s_5$), in cui ogni piano misura alternativamente la vista sull'asse x o y , essendo z l'asse del fascio. Per ogni sensore, oltre alla posizione del passaggio della particella, è possibile misurare anche la perdita di energia ΔE del frammento, che secondo Bethe-Bloch è proporzionale a Z^2/β^2 (Eq. 2.3). La prima ipotesi fisica è che, per fasci a energia sufficientemente alta, β resti approssimativamente costante lungo l'MSD: dunque, se una particella si frammenta lungo il rivelatore, passando da carica $Z \rightarrow Z'$ il rapporto fra le energie rilasciate prima e dopo un tale evento dovrebbe restituire il rapporto $(Z'/Z)^2$.

L'osservabile fondamentale dell'algoritmo è la frazione data dal rilascio di energia su un sensore s , normalizzato rispetto al riferimento medio del fascio $Z = 6$ su quello stesso sensore:

$$f_s = \frac{\Delta E_s}{\langle \Delta E_6 \rangle_s} . \quad (3.1)$$

Per una traccia di ^{12}C non frammentata ci si attende quindi $f_s \simeq 1$ su tutti i sensori; mentre dopo una frammentazione a un frammento di carica Z' ci si attende $f_s \simeq (Z'/6)^2$ sui piani a valle del punto di rottura. L'aspetto positivo di questa osservabile è che la normalizzazione per sensore rimuove le differenze di sensibilità fra i piani: senza di essa un piano meno sensibile sembrerebbe sempre una diminuzione di segnale (*drop*). Tecnicamente, questa è un'operazione equivalente a cambiare i guadagni dei preamplificatori.

I valori medi attesi $\langle \Delta E_6 \rangle_s$ e le larghezze $\sigma_{6,s}$ provengono da un fit gaussiano del picco $Z = 6$ in un intervallo ristretto sulla distribuzione totale: sebbene il rilascio energetico del singolo evento segua una distribuzione di Landau, grazie al teorema del limite centrale e all'alta statistica, la regione di picco è ben approssimata da una gaussiana in un intervallo ristretto attorno al massimo, sufficiente per estrarre media e larghezza di riferimento: la figura 3.2 a sinistra mostra il picco gaussiano del rilascio di energia di nuclei $Z = 6$ dopo la correzione in η (nel caso senza bersaglio). È importante che la calibrazione sia fatta specificamente per ogni run in analisi: l'interazione con il *target* fa perdere una porzione dell'energia al fascio, aumentando il dE/dx e quindi le medie $Z = 6$ di circa il 4% rispetto a un run senza bersaglio. Usare la calibrazione di un run in una configurazione diversa falserebbe sistematicamente tutte le frazioni, e con esse sia la classificazione sia Z_{msd} .

Segnali fisici e riferimento virtuale: dallo studio delle tracce nell'MSD è emerso che una frammentazione è generalmente accompagnata da due segnali fisici caratteristici. Il più evidente è una diminuzione persistente del deposito di energia nei piani successivi al punto di frammentazione. La figura 3.2 a destra raffigura l'energia mediana dei sensori $s_0, \dots, s_4$ quando la frazione di energia sul sensore s_5 vale $f \sim 1$. Ciò mostra come sia statisticamente improbabile che una particella frammentata continui a depositare un'energia confrontabile con quella di una particella avente carica $Z = 6$.

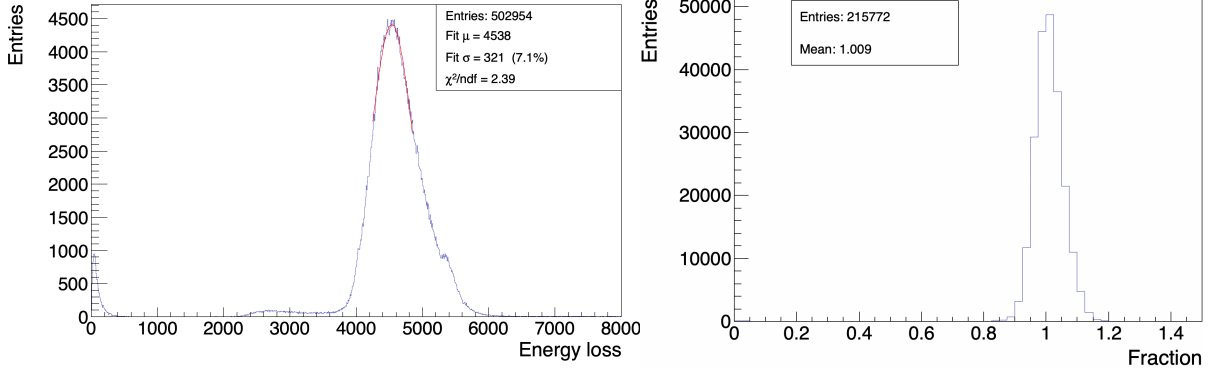


Figura 3.2: A sinistra il picco gaussiano del rilascio di energia di $Z = 6$ dopo la correzione in η (senza bersaglio). A destra, motivazione grafica che $f \simeq 1$ per s_5 indica non frammentazione e non una possibile risalita statistica di un frammento $Z = 5$.

Il secondo segnale è la comparsa, nel piano immediatamente precedente al punto di frammentazione, di un rilascio di energia nettamente superiore a quello del primario (*spike*). Esso ha origine quando la reazione avviene contro un nucleo di silicio del rivelatore stesso: se anche questo nucleo bersaglio di silicio frammenta, i suoi frammenti si arrestano nel piano depositando un eccesso di energia localizzato; se invece frammenta il solo proiettile, tale eccesso è assente. In termini quantitativi è stata imposta una soglia corrispondente a valori di $f > 1.3$, come mostrato in figura 3.3 a sinistra. Il segnale aiuta a identificare la reazione, ma non codifica la carica del o dei frammenti del proiettile (^{12}C), poiché non esiste correlazione tra il valore dello *spike* e la carica del frammento che esce dal rivelatore. Per questo lo *spike* non è sufficiente per identificare la carica, ma resta un indizio importante di frammentazione (si veda la figura 3.3 a destra).

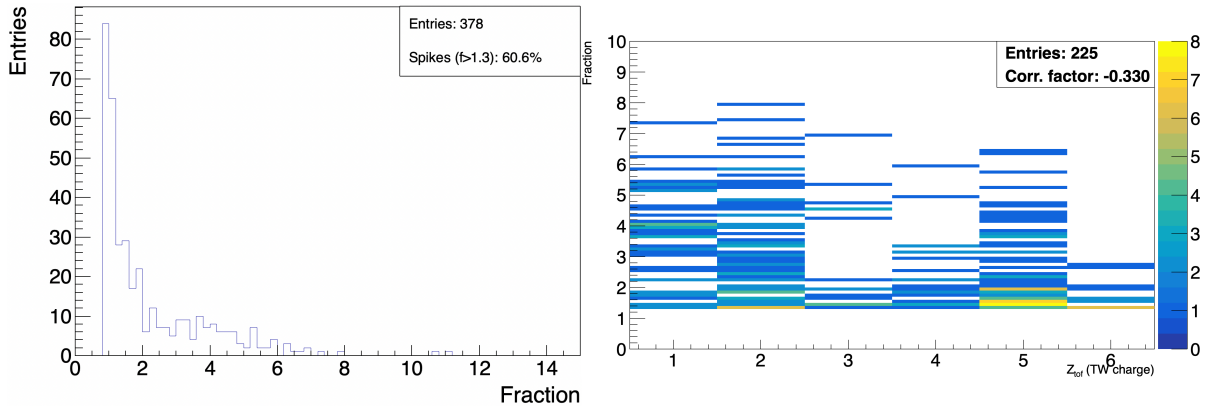


Figura 3.3: Analisi grafica del comportamento dei casi di *spike* nei casi di frammentazione on-MSD. A sinistra, la coda lunga dei valori della frazione del sensore antecedente alla frammentazione; a destra, l'assenza di correlazione fra il valore dello *spike* e la carica misurata dal TW.

Prima della classificazione si inserisce nella mappa delle frazioni una voce virtuale all'indice $s = -1$ con $f = 1$, che rappresenta lo stato pre-MSD in modo tale che una frammentazione precedente al primo piano reale ($s = 0$) possa essere trattata come un *drop* $f_{-1} \rightarrow f_0$ identico a tutti gli altri.

3.2 Passi di analisi

Si discute ora la macro che è utilizzata per stimare le frammentazioni nell'MSD, che prende come input la decodifica dei dati sperimentali immagazzinati in file ROOT precedentemente prodotti dal programma di ricostruzione generale. La macro effettua un run sugli eventi acquisiti e su ogni traccia ricostruita seguendo lo schema canonico ROOT **BeforeLoop** $\rightarrow$ **Loop** $\rightarrow$ **AfterLoop**. La pipeline di esecuzione è schematizzata come segue:

1. *Setup* (**BeforeLoop**). Carica parametri di campagna e geometria, apre il file di input, collega i **ROOT Tree** dei cluster MSD, delle tracce globali, del ToF Wall e del trigger, inizializza gli istogrammi.
2. Ciclo eventi (**Loop**). Per ogni traccia globale costruisce il profilo f_s , focalizzandosi sui cluster MSD e applicando la catena di classificazione e ricostruzione Z_{msd} .
3. Finalizzazione (**AfterLoop**). Aggrega i contatori di accuratezza e il censimento di topologia e scrive gli oggetti di output, tra cui gli istogrammi.

Il nucleo dell'analisi è all'interno del **Loop**, dove vengono analizzati gli eventi la cui traccia globale è stata ricostruita su tutti e sei i piani del rivelatore MSD e che hanno carica Z_{tof} compresa tra 1 e 6. In fase di studio dell'algoritmo, si è infatti deciso di utilizzare tracce ben ricostruite: questo campione contribuisce a ridurre la statistica ma permette di affinare l'algoritmo stesso.

3.2.1 Logica di classificazione

La classificazione si fonda su un criterio di validazione e due strategie di conferma, che lavorano in cascata per distinguere le tracce in tre categorie: **NoFrag**, **Fragmented** e **Outlier** (categoria di eventi con tracce problematiche, per le quali si applica una procedura di recupero, in modo da farle convergere nelle categorie di frammentazione o non-frammentazione). Studiando il profilo della traccia globale e comparando poi i risultati di ricostruzione di carica tra Z_{tof} e Z_{msd} (si veda sezione 3.4) è possibile sapere dove è avvenuta la frammentazione: a monte dell'MSD (pre-MSD), su un rivelatore dell'MSD (on-MSD), oppure tra l'MSD e il ToF Wall (post-MSD). La figura 3.4 aiuta a visualizzare i profili energetici rilevati secondo il luogo di frammentazione e mostra un esempio di traccia **Outlier**.

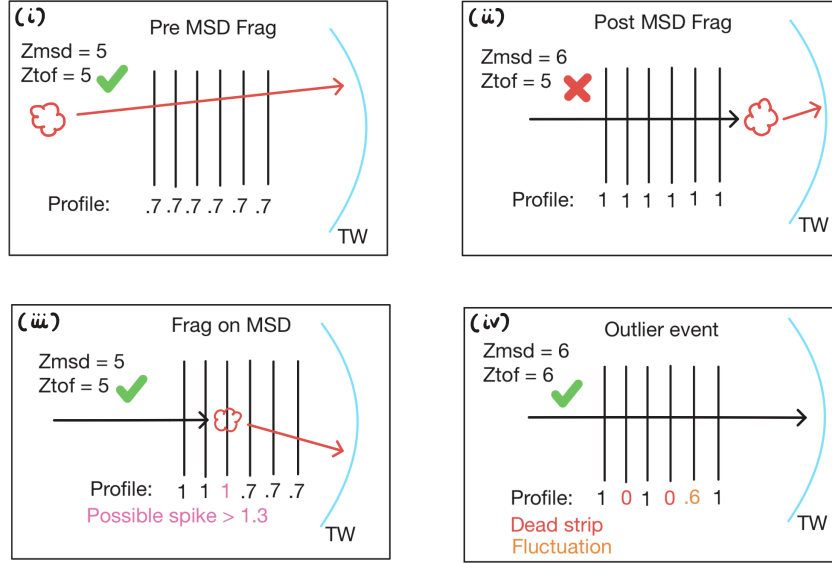


Figura 3.4: Quattro possibili casi di frammentazione illustrati con il profilo di energia lungo i sei piani. Nel senso di lettura: (i) frammentazione pre-MSD (profilo già abbassato a s_0 ; traccia **Fragmented**), (ii) frammentazione post-MSD (l'MSD vede ancora il fascio, rottura a valle; traccia rilevata dall'MSD come **NoFrag**), (iii) frammentazione on-MSD (*drop* fra i piani con possibile *spike*; traccia **Fragmented**) e (iv) evento **Outlier** (profilo di fascio con piani anomali, a causa di effetti strumentali o fluttuazioni statistiche).

Criterio di validazione: una funzione dedicata restituisce l'indice del piano più a valle ancora compatibile con la carica del fascio, cioè con f nella banda ($\text{loZ6}, \text{hiZ6}$) = (0.87, 1.30). La motivazione è dovuta al fatto che non può essersi verificata alcuna frammentazione finché un piano registra ancora il deposito energetico atteso per una particella con carica $Z = 6$ (come già visto in figura 3.2 a destra). Pertanto, un calo del segnale osservato prima di tale sensore viene registrato e interpretato come una caduta transitoria, mentre la ricerca del punto di frammentazione prosegue. Il limite superiore $\text{hiZ6} = 1.30$ è stato impostato per coincidere con la soglia oltre la quale il segnale anomalo viene considerato *spike*.

Le due strade della conferma: dopo l'ultimo piano con energia riconducibile a carica $Z = 6$, due strategie complementari confermano la frammentazione.

- *Route A (drop).* Si scorre il profilo cercando la prima diminuzione $\Delta = f_s - f_{s+1}$ che supera una soglia graduata e la si valida con tre criteri di selezione: i) la frazione post-frag deve essere dentro un intervallo di frammentazione $0.01 < f_{med} < 0.85$ (dove si presuppone che sotto 0.01 si abbia segnale di rumore o un piano morto, mentre sopra 0.85 la particella è in regime *beam-like*); ii) la caduta deve essere persistente (nessun piano successivo può risalire troppo bruscamente, altrimenti è classificato come

Outlier) e iii) la caduta deve essere globale (un numero sufficiente di piani deve essere sotto una determinata soglia in base al sensore su cui è avvenuta la frammentazione). La soglia per la rivelazione del *drop* è graduata sul numero di piani dal candidato in poi, $n_{\text{after}} = 6 - s_{\text{cand}}$:

$$\Delta(n_{\text{after}}) = \begin{cases} 0.15 & n_{\text{after}} \geq 3 \\ 0.20 & n_{\text{after}} = 2 \\ 0.25 & n_{\text{after}} = 1 \end{cases} \quad (3.2)$$

Questa soglia governa la sola rivelazione del gradino, non la sua conferma, e agisce in ogni posizione del profilo. Il metodo è robusto ma funziona bene quando ci sono almeno tre piani a valle, quindi copre i vertici di frammentazione fino a s_3 .

- *Route B (spike)*. Durante i casi di frammentazione su un piano dell'MSD, accade spesso che nel piano precedente al segnale di caduta sia presente uno *spike* con $f > 1.3$. Per questo motivo, tutti i piani successivi a uno in cui si registra uno *spike* vengono considerati come candidati alla frammentazione. Questa viene confermata solo se è presente almeno un piano a valle del vertice, se l'energia sui piani successivi non risale alla soglia $Z = 6$ e se la loro mediana cade nell'intervallo di frammentazione. È stato trovato che questa richiesta aggiuntiva di *spike* + *drop* limitava fortemente i casi di false frammentazioni, soprattutto negli ultimi piani s_4 e s_5 , in cui una fluttuazione statistica era ricondotta ad una frammentazione, a causa del numero ristretto di piani. Una logica analoga è utilizzata per il caso degli *spike* su s_5 : trattandosi dell'ultimo piano, non è in alcun modo possibile ricostruire la carica della presunta frammentazione e la traccia viene soltanto segnalata come probabile frammentazione post-MSD. La diagnostica sul run con bersaglio mostra che, limitatamente all'ultimo sensore del rivelatore, impostando la soglia di $\text{spike}_{s_5} > 1.5$ (più stringente della soglia > 1.3 applicata nel resto dei sensori), oltre il 70% di questi *spike* forti su s_5 corrisponde a $Z_{\text{tof}} \neq 6$, cioè a frammentazioni reali avvenute appena a valle del rivelatore.

I due meccanismi quindi si completano e non si sovrappongono: la soglia graduata stabilisce se c'è una caduta da considerare, mentre la scelta della strategia (Route A per i vertici fino a s_3 , Route B per i piani finali) stabilisce come validarla a seconda di quanti piani restano a valle.

3.3 Gestione dei problemi e dei casi limite

Su dati reali il profilo f_s è contaminato da effetti strumentali che possono imitare una frammentazione. La parte più delicata dell'algoritmo è distinguere le tracce con cluster problematici, in modo tale da analizzarle separatamente e in maniera più approfondita. Di seguito vediamo alcuni modi in cui l'algoritmo discerne i cluster anomali e come questi vengono trattati: lo scopo è quello di segnalare le tracce **Outlier**, in modo da

sottoporle a una procedura di correzione degli aspetti problematici, al fine di consentire una ricostruzione affidabile della carica.

Cluster morti: un cluster con $f < 0.01$ è sotto la soglia accettata anche nel caso di $Z = 1$: si tratta di una mancata risposta del rivelatore o inefficienza, non di una frammentazione; perciò questo viene escluso dalla mediana di Z_{msd} . Se una traccia **Fragmented** ha tutti i piani post-frammentazione sotto questa soglia, la caduta osservata era un errore del rivelatore e non una vera rottura: dato che non resta alcun piano valido a valle su cui misurare il frammento o confermare la frammentazione, la traccia viene declassata a **Outlier**.

Recupero degli Outlier con al più un cluster anomalo: la diagnostica mostra che la grande maggioranza degli **Outlier** con zero o un solo cluster anomalo sono in realtà tracce $Z = 6$ non frammentate, contaminate da una fluttuazione di Landau o da una *hit* che è capitata a ridosso del confine tra due chip contigui e viene quindi letta come due cluster piccoli e indipendenti (cluster *cross-chip*). Per questo, dopo la diagnostica, gli **Outlier** con al più un cluster anomalo sono riclassificati e contati come tracce **NoFrag** nel resto del codice. Gli eventuali cluster problematici rimangono però segnalati e restano esclusi dalla ricostruzione di carica.

3.3.1 Correzione di *merging*

Un cluster generato dal passaggio di uno ione ^{12}C coinvolge mediamente circa 7 strips del sensore. Può tuttavia accadere che un errore strumentale o di ricostruzione su strip contigue o una scissione del segnale tra due *chip* faccia apparire il cluster artificialmente piccolo, riducendo di fatto f e generando una caduta transitoria di segnale (fenomeno di *splitting*). Per ogni cluster contrassegnato con numero di strips inferiore o uguale a 4 si misura la distanza da un bordo all'altro del cluster più vicino sulla stessa vista e sensore: se esiste un vicino con distanza < 7 strip, si procede con il *merging*: si sommano le energie e il numero di strip, ricalcolando f_{post} . I cluster la cui frazione corretta rientra nell'intervallo $Z = 6$ $[0.9, 1.20]$ sono re-inclusi nella mediana di Z_{msd} .

La figura 3.5 mostra l'effetto di questa correzione sulla distribuzione della frazione f contro il numero di strip del cluster, prima e dopo il *merging*. Prima del *merging*, i cluster costituiti da al più 4 strip mostrano una frazione media artificialmente bassa (≈ 0.03 , apparente *drop*), mentre dopo il *merging* si arriva a circa 11 strip e frazione ≈ 1 (se si esclude il contributo delle frazioni di rumore). I sensori che rientrano in banda $Z = 6$ sono re-inclusi nella mediana di Z_{msd} . Solo il 4.1% dei cluster piccoli effettivamente fusi è di tipo *cross-chip*. La correzione, inoltre, non altera in modo apprezzabile la distribuzione Z_{msd} vs Z_{tof} , poiché per il calcolo di Z_{msd} l'algoritmo si basa sugli altri cluster che sono già

buoni per la ricostruzione. Si vede però che è possibile ricostruire cluster primari anche con un metodo di semplice *merging*, che recupera quasi il 90% delle tracce rumorose.

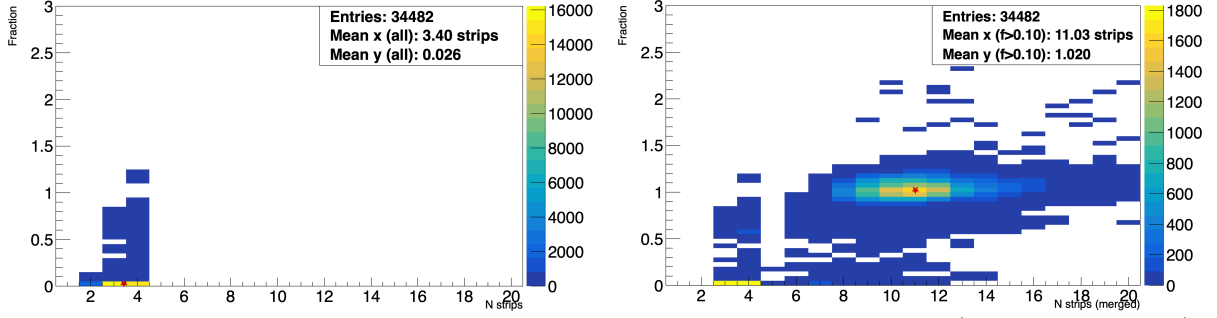


Figura 3.5: Effetto della correzione per *merging* dei cluster contrassegnati (run con bersaglio): a sinistra la frazione di energia dei cluster piccoli; a destra la frazione ricostruita contro numero di strip del cluster totale. Dall’analisi risulta che solo circa il 10% dei cluster piccoli rimane con frazione bassa dopo il *merging*, mentre la maggioranza rientra in banda $Z = 6$.

3.3.2 Identificazione e analisi dei cluster problematici

Mentre la classificazione lavora sulla forma ordinata del profilo, serve anche individuare un singolo cluster che si scosta dai suoi pari, senza riferimento all’ordine. La procedura opera in tre modi possibili in base al comportamento della traccia analizzata ed è usata solo sulle tracce **Outlier**.

- i) Un *pre-check* bimodale interviene quando almeno metà dei cluster cade fuori dalla banda $[0.75, 1.20]$: in tal caso la mediana è inaffidabile e si contrassegnano direttamente tutti i cluster fuori banda.
- ii) Se il primo metodo non interviene, si usa un metodo MAD (*Median Absolute Deviation*¹) con *modified z-score* [77], contrassegnando i cluster dei sensori con $|0.6745 (f_s - \text{med})/\text{MAD}| > 2.5$. La soglia 2.5 è meno conservativa del valore standard 3.5 [78] perché con soli sei sensori la stima ha grande varianza.
- iii) Quando il MAD calcolato è sotto la soglia 0.03 (cluster in stretto accordo) lo *z-score* perde senso e si contrassegna su deviazione assoluta $|f_s - \text{med}| > 0.20$.

La diagnostica MAD è stata applicata all’intero campione di **Outlier** del run senza bersaglio (39 721 tracce) per caratterizzare l’origine dei cluster anomali e validare la regola di recupero. La grande maggioranza degli **Outlier** ha al più un cluster anomalo: il 31.5% non ne ha alcuno e il 53.5% ne ha esattamente uno, per un totale

¹La deviazione mediana assoluta (MAD) è una misura statistica utilizzata per quantificare la variabilità o la dispersione di un insieme di dati. La formula matematica per definire la MAD è: $\text{MAD} = \text{med}(|x_i - \tilde{x}|)$, dove x_i rappresenta ogni singolo valore del dataset, mentre $\tilde{x}$ rappresenta la mediana dell’intero dataset.

dell'85.0% del campione (figura 3.6 a sinistra). Questi sono i casi riclassificati come non-frammentazione. Solo il 15.0% conserva due o più cluster anomali e resta **Outlier** genuino. La molteplicità media è di 0.86 cluster anomali per traccia problematica, coerente con un meccanismo dominato da artefatti su un singolo cluster piuttosto che da un comportamento plurimo di cluster problematici sulla singola traccia. Anche la distribuzione dei cluster anomali fra i piani non è uniforme: i 34 058 cluster contrassegnati (appartenenti alle 27 197 tracce con almeno un cluster anomalo) non si ripartiscono in egual misura fra i sei piani. Il sensore s_1 è di gran lunga il più problematico, raccogliendo da solo il 23.7% dei cluster anomali, seguito dal sensore s_3 (19.8%) (figura 3.6 a destra). Per ciascun **Outlier**, limitatamente ai sensori della traccia con cluster contrassegnati, si sono poi misurate la frazione di cluster *cross-chip*, il numero medio di cluster per sensore $\mu(N_{\text{clus}})$ e il numero medio di strip per cluster $\mu(N_{\text{strip}})$, ciascuna con la propria deviazione standard.

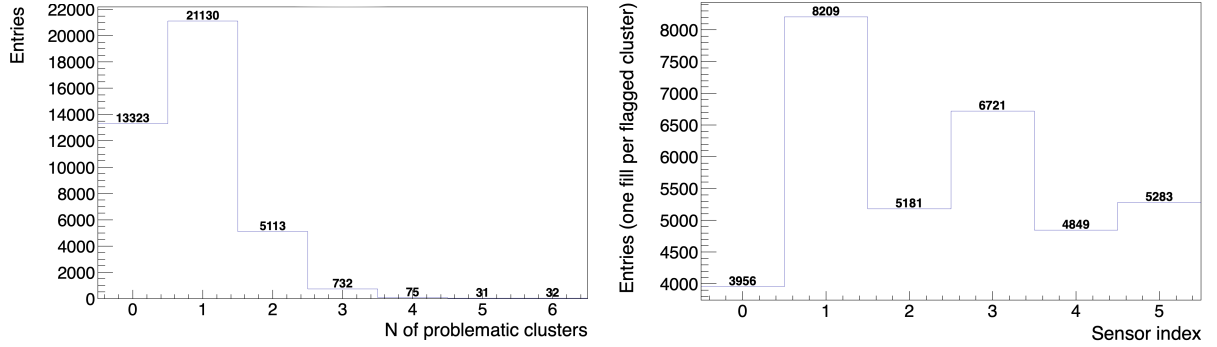


Figura 3.6: Diagnostica MAD degli **Outlier** (run senza bersaglio): a sinistra la molteplicità dei cluster anomali per traccia (una entry per traccia, 39 721 in totale); a destra la distribuzione dei cluster contrassegnati fra i sei piani (una entry per ogni cluster contrassegnato). La maggior parte delle tracce ha 0 o 1 cluster anomali, e s_1 è il piano contenente più spesso cluster anomali.

Interpretazione: dai risultati visibili in tabella 3.1 emergono tre fatti. Primo, il sensore s_1 unisce la massima frequenza di anomalia (23.7%) al più alto tasso di cluster *cross-chip* (19.6%, contro 8-12% degli altri): è quindi il piano più esposto alla scissione a cavallo di due *chip*, che restano però una frazione minoritaria delle sue anomalie. Secondo, la dimensione media dei cluster resta vicina a 6 strip su quasi tutti i piani, compatibile con un cluster di ^{12}C di circa 7 strip ridotto dagli *split*; il sensore s_5 fa eccezione, con cluster più piccoli (4.9 strip/cluster) e meno numerosi (2.5 in media). La dimensione ridotta dei cluster nell'ultimo piano contraddice l'aspettativa fisica: attraversando i sei piani, infatti, le particelle tendono a perdere un po' della loro energia e quindi, per via dell'Eq. (1.5), il rilascio dovrebbe essere leggermente maggiore e portare più strip accese. Il fenomeno è comunque di ordine inferiore e non dovrebbe influenzare l'ipotesi iniziale di velocità costante delle particelle lungo l'MSD. Il fatto che si osservino cluster più piccoli

conferma che a dominare è la scissione strumentale del segnale e non la selezione cinematica. La media da sola, tuttavia, nasconde la struttura delle distribuzioni, che sono nettamente bimodali (un picco a circa 3 – 4 strip dagli *split*, uno a circa 6 – 7 dal cluster integro di ^{12}C): la deviazione standard $\sigma(N_{\text{strip}})$ è un indice dell'ampiezza tra i due picchi ed è massima proprio sul sensore s_1 (2.52), che ha anche il più alto tasso di *cross-chip*, mentre è minima sul sensore s_5 (1.94), meno bimodale. Terzo, il valore medio globale di 5.89 strip, inferiore alle circa 7 attese per nuclei di carbonio, conferma quantitativamente che la scissione dei cluster abbassa la frazione f ricostruita ed è la principale sorgente di **Outlier** spuri.

Sensore	Quota (%)	Cross-chip (%)	$\mu(N_{\text{clus}})$	$\sigma(N_{\text{clus}})$	$\mu(N_{\text{strip}})$	$\sigma(N_{\text{strip}})$
s_0	11.9%	11.6%	2.29	1.17	6.34	2.03
s_1	23.7%	19.6%	2.85	1.54	6.13	2.52
s_2	15.3%	12.0%	2.99	1.44	6.29	2.31
s_3	19.8%	12.0%	2.92	1.37	5.72	2.38
s_4	14.1%	10.5%	2.99	1.41	6.01	2.34
s_5	15.2%	8.1%	2.50	1.10	4.91	1.94
Globale	100%	13.0%	2.78	1.39	5.89	2.34

Tabella 3.1: Caratterizzazione per piano dei 34 058 cluster anomali rilevati dalla diagnostica MAD (run senza bersaglio). La colonna "Quota (%)" indica come si ripartiscono i piani anomali sui sei sensori (dati relativi alla figura 3.6 a destra). Nel caso del numero di cluster per sensore, una σ elevata segnala una dispersione maggiore nel numero medio di cluster; mentre nel caso del numero di strip per cluster questa indica una distribuzione marcatamente bimodale. In grassetto è evidenziato il piano più problematico, che risulta essere s_1 secondo le analisi svolte.

3.4 Ricostruzione della carica

Lo scopo ultimo dell'algoritmo è di ricostruire la carica finale della particella: una volta analizzata la traccia è possibile procedere con la stima di Z_{msd} attraverso un passaggio che si articola in tre fasi.

Selezione dei sensori: abbiamo visto che gli errori relativi ai cluster influenzano negativamente il valore misurato nelle frazioni visibili su ogni sensore di una traccia. Per questo, per ogni traccia, non tutte le frazioni dei sei sensori sono considerate per il calcolo di Z_{msd} . La selezione dipende dalla classificazione finale della traccia: per **NoFrag** vengono considerati tutti i sensori meno quelli contenenti un cluster contrassegnato; per **Fragmented** solo i sensori dal punto di frammentazione in avanti (perché prima della caduta del segnale la traccia corrisponde ancora al fascio o a un frammento primario); per **Outlier** (con almeno due cluster anomali) tutti i sensori meno quelli con cluster

problematici. Alla lista di esclusione si aggiungono i piani morti e si rimuovono quelli i cui cluster sono stati recuperati tramite il *merging*.

Mediana sui sensori buoni: la carica è stimata unicamente dalla mediana delle frazioni f_s calcolata sui soli sensori selezionati (i sensori senza cluster problematici). La mediana è quindi il valore della frazione f scelto per invertire la relazione $f \simeq (Z'/6)^2$, da cui otteniamo:

$$Z_{\text{msd}} = 6 \sqrt{\text{med}_{s \in \text{buoni}} f_s} . \quad (3.3)$$

Che vale per ogni tipo di fascio incidente, cambiando 6 con la carica del primario considerato. La mediana è calcolata direttamente sulle frazioni, e non sulle energie grezze, così ogni piano pesa allo stesso modo indipendentemente dalla sua sensibilità. Il valore è poi arrotondato all'intero più vicino e limitato all'intervallo $[1, 6]$. Chiaramente, anche se l'algoritmo è stato costruito in confronto a $Z = 6$, questo funziona anche per distinguere i frammenti primari, semplicemente richiedendo che una traccia **Fragmented** abbia avuto una e una sola frammentazione prima del primo piano dell'MSD.

Analisi e confronto con il ToF Wall: il valore ricostruito viene inserito nella matrice Z_{msd} vs Z_{tof} , che costituisce l'oggetto centrale del confronto presentato nelle sezioni successive. L'accuratezza dell'algoritmo è misurata come la frazione di tracce con $\text{round}(Z_{\text{msd}}) = Z_{\text{tof}}$, misurata sia globalmente sia escludendo la cella dominante $(6, 6)$, che in un fascio puro raccoglie approssimativamente il 99% delle tracce; un'ulteriore metrica di accuratezza esclude invece le tracce con $Z_{\text{msd}} = 6$, che corrispondono a frammentazioni post-MSD o a casi di fascio integro. Il censimento dei luoghi di frammentazione (fascio pulito, frag pre-MSD, on-MSD e post-MSD) completa la caratterizzazione. Le incertezze riportate sono solo statistiche di conteggio: $\sigma_p = \sqrt{p(1-p)/N}$ per le percentuali e $\sigma_{\text{acc}} = \sqrt{\text{acc}(1-\text{acc})/k}$ per le accuratezze, con N il numero di tracce e k il conteggio di classe. Gli errori sistematici non sono quantificati.

3.5 Risultati ottenuti

I risultati ottenuti su entrambi i run, con e senza bersaglio, sono discussi di seguito.

3.5.1 Risultati di ricostruzione di carica

Per prima cosa, vogliamo mostrare i risultati della ricostruzione di carica Z_{msd} e del confronto con Z_{tof} . La figura 3.7 mostra lo spettro di Z_{msd} per il run con bersaglio, colorato per carica intera assegnata. Nell'immagine si nota come il rivelatore MSD possa permettere una distinzione netta dei picchi dei frammenti principali. I picchi separati a $Z = 1, \dots, 6$ mostrano la capacità di risolvere le diverse cariche, sebbene le medie

dei picchi calcolate in un intervallo gaussiano siano quasi costantemente sottostimate, qualche volta in modo tale da non essere nemmeno compatibili con la carica nominale. Si osserva inoltre un numero non trascurabile di tracce la cui mediana cade a metà tra due cariche intere, dove le code dei picchi contigui si sovrappongono.

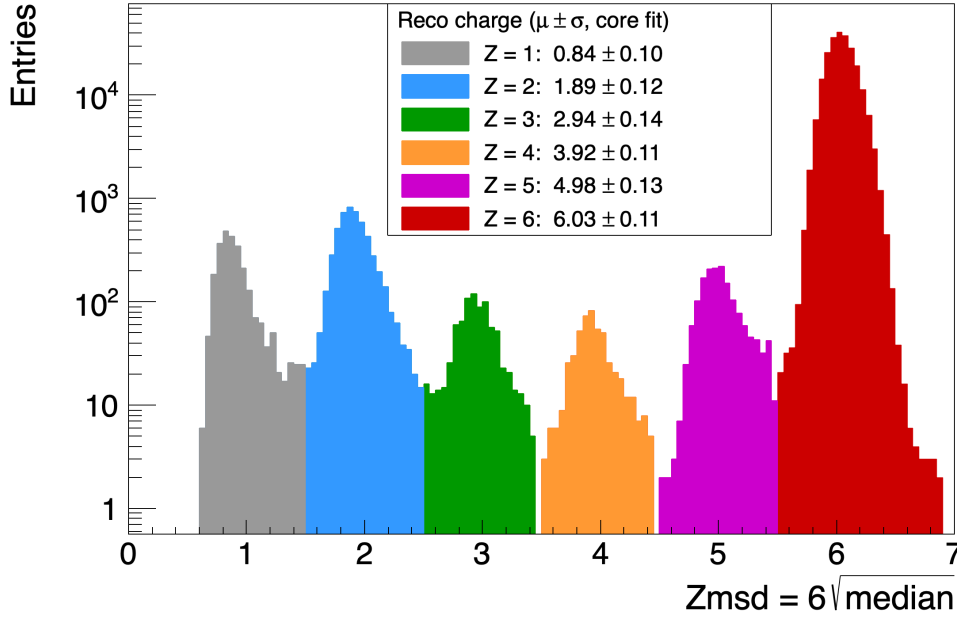
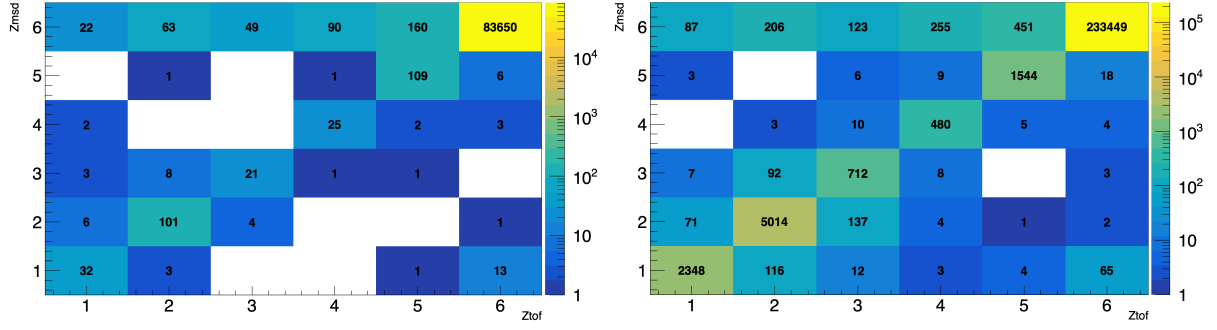


Figura 3.7: Spettro della carica ricostruita $Z_{\text{msd}} = 6\sqrt{\text{med } f_s}$ (run con bersaglio, scala logaritmica), colorato per carica intera assegnata. Le particelle con $Z_{\text{msd}} > 5.5$ sono assegnate al carbonio ($Z = 6$): all'estremo destro dello spettro la mediana sarebbe più compatibile con $Z = 7$, ma avendo selezionato solo tracce con $1 \leq Z_{\text{tof}} \leq 6$ una carica ricostruita $Z_{\text{msd}} = 7$ non avrebbe senso, e il troncamento all'intervallo $[1, 6]$ riporta questi casi a $Z = 6$.

Il confronto fra le matrici Z_{msd} vs Z_{tof} nei due run è mostrato invece in figura 3.8, che include in basso la tabella delle metriche di accuratezza globali e con esclusioni progressive, insieme alle relative incertezze. A sinistra (caso senza bersaglio) si nota come la popolazione sia dominata dalla cella (6, 6). A destra (caso con bersaglio) la diagonale si popola di frammentazioni. In entrambi i casi restano tracce fuori dalla diagonale e sulla riga $Z_{\text{msd}} = 6$ (frammentazioni post-MSD), ma sempre in numero inferiore rispetto alla diagonale. Col bersaglio l'accuratezza globale resta simile diminuendo dal $(99.48 \pm 0.02)\%$ al $(99.31 \pm 0.02)\%$, ma quella che esclude la cella dominante (6, 6) e le frammentazioni post-MSD, sale dal $(84 \pm 2)\%$ al $(94.6 \pm 0.2)\%$, poiché col bersaglio nascono più frammenti pre-MSD ben ricostruiti a parità di frammentazioni on-MSD. Le incertezze riportate derivano dalle statistiche di conteggio, gli errori sistematici non sono quantificati.



Mettrica di accuratezza	NB (84 378 tracce)	CB (245 252 tracce)
Tutte le tracce	$(99.48 \pm 0.02)\%$	$(99.31 \pm 0.02)\%$
Escl. cella (6,6)	$(40 \pm 2)\%$	$(85.6 \pm 0.3)\%$
Escl. $Z_{\text{msd}} = 6$ (frag. post-MSD)	$(84 \pm 2)\%$	$(94.6 \pm 0.2)\%$

Figura 3.8: Confronto della ricostruzione Z_{msd} rispetto a Z_{tof} fra il run senza bersaglio (matrice in alto a sinistra) e con bersaglio (matrice in alto a destra). Si può notare che nel caso senza bersaglio domina la cella (6,6), mentre nel caso con bersaglio la diagonale si popola di frammentazioni reali. In basso, la tabella riportante l'accuratezza $Z_{\text{msd}} = Z_{\text{tof}}$ con esclusioni progressive.

3.5.2 Topologia di frammentazione

Mostriamo ora i risultati della classificazione dello status di frammentazione, nel caso del run con bersaglio. La figura 3.9 mostra la ripartizione delle tracce con carica TW $Z_{\text{tof}} = 5$ e $Z_{\text{tof}} = 6$ nelle categorie **NoFrag**, **Fragmented** e **Outlier**. Per $Z_{\text{tof}} = 5$ la popolazione è dominata da frammentazioni su s_0 , ovvero casi di frammentazione pre-MSD, mentre sono limitati i casi di **Outlier** e **NoFrag**; per $Z_{\text{tof}} = 6$ la popolazione è dominata da **NoFrag**, come atteso per il fascio integro. In entrambi i casi è presente una piccola popolazione di frammentazioni sull'MSD, che mostrano fluttuazioni nella distribuzione tra i piani dovute probabilmente ai limiti dell'algoritmo. Il comportamento delle tracce analizzate tra i due run è presentato in tabella 3.2: col bersaglio i frammenti nascono soprattutto prima dell'MSD e sono ricostruiti al $(95.6 \pm 0.2)\%$, mentre quelli on-MSD e post-MSD restano compatibili entro gli errori. A causa del comportamento rumoroso dei piani, quella delle frammentazioni sull'MSD è la classe più difficile da ricostruire, con accuratezze del $(68 \pm 4)\%$ e del $(65 \pm 2)\%$ rispettivamente per il run senza e con bersaglio, compatibili entro le incertezze.

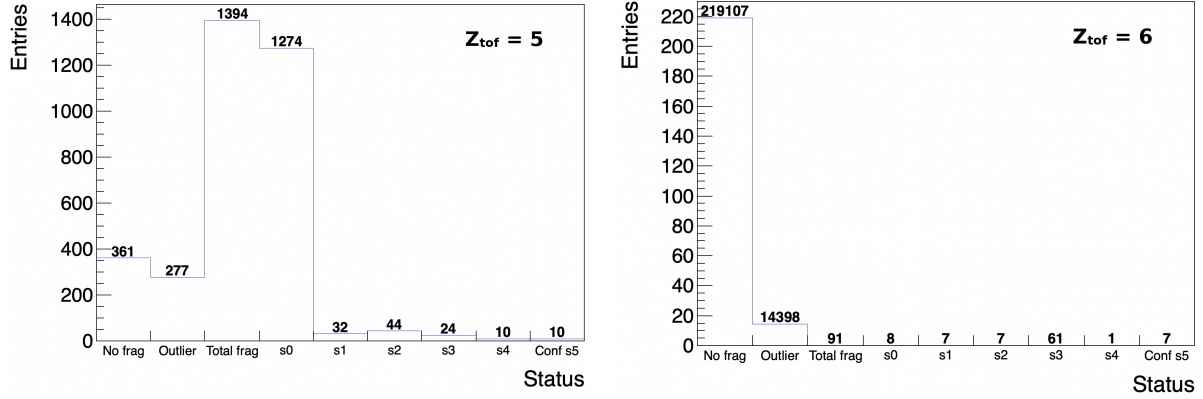


Figura 3.9: Censimento dello status di frammentazione (run con bersaglio) per le tracce con carica TW $Z_{\text{tof}} = 5$ e $Z_{\text{tof}} = 6$ dopo il recupero dei casi `Outlier`. Per $Z_{\text{tof}} = 5$ la categoria `NoFrag` indica delle possibili frammentazioni post-MSD.

Topologia evento secondo l'MSD	NB (84 378 tracce)	CB (245 252 tracce)
Fascio integro ($Z_{\text{msd}} = 6$)	$(99.59 \pm 0.02)\%$	$(95.65 \pm 0.04)\%$
di cui frag post-MSD ($Z_{\text{tof}} \neq 6$)	acc. $(99.54 \pm 0.02)\%$	acc. $(99.52 \pm 0.01)\%$
No-frag, $Z_{\text{msd}} < 6$ (missed frag)	$(0.014 \pm 0.004)\%$	$(0.067 \pm 0.005)\%$
	acc. $(92 \pm 8)\%$	acc. $(98 \pm 1)\%$
Frag pre-MSD (s_0)	$(0.25 \pm 0.02)\%$	$(4.13 \pm 0.04)\%$
	acc. $(92 \pm 2)\%$	acc. $(95.6 \pm 0.2)\%$
Frag on-MSD ($s \geq 1$)	$(0.14 \pm 0.01)\%$	$(0.154 \pm 0.008)\%$
	acc. $(68 \pm 4)\%$	acc. $(65 \pm 2)\%$

Tabella 3.2: Classificazione delle topologie di frammentazione per traccia per i run rispettivamente senza bersaglio (NB) e con bersaglio (CB). Le quattro classi principali (fascio integro, missed frag, frag pre-MSD e frag on-MSD) sono esclusive e complete. La classe frag post-MSD è il complemento dell'accuratezza del fascio integro, popolata da casi $Z_{\text{msd}} = 6$ ma $Z_{\text{tof}} \neq 6$.

3.5.3 Tipologia dei *mismatch* di carica

Analizzando i casi di *mismatch* $Z_{\text{msd}} \neq Z_{\text{tof}}$ nel run senza bersaglio, si è voluto caratterizzare le cause principali di disaccordo fra i due rivelatori. La tabella 3.3 riassume la tassonomia dei 56 *mismatch* sulle oltre 84 000 tracce analizzate, presenti fuori dalla diagonale della matrice di figura 3.8 a sinistra, con la condizione $Z_{\text{msd}} \neq 6$. Oltre alle tracce più difficili da ricostruire e alla risoluzione intrinseca dell'algoritmo nel caso di frazione mediana *borderline*, una quota di queste differenze è attribuibile a possibili errori dello stesso ToF Wall, come suggerisce anche la figura 3.10, che mostra le distribuzioni della frazione mediana delle tracce con frammentazione su s_0 (frag pre-MSD) suddivise

per colori in base alla carica ricostruita dal TW (caso con *target*). Nella figura si vede come le distribuzioni siano visibilmente bimodali nei casi di $Z_{\text{tof}} = 2$ e $Z_{\text{tof}} = 3$, e come queste si sovrappongano per valori $Z_{\text{tof}} \leq 3$: casi che devono necessariamente popolare i disaccordi tra Z_{msd} e Z_{tof} .

Gruppo	n	Caratteristica
Contaminazione falsa frammentazione ($Z_{\text{tof}} = 6$)	~ 10	ultimi sensori molto bassi ma nessuna frammentazione
Risoluzione della ricostruzione	~ 5	mediana a cavallo fra due cariche
Disaccordi netti TW/MSD	~ 17	possibile errore del ToF Wall
Tracce problematiche (mediana inquinata)	~ 18	ricostruzione difficile
Frammentazione su s_5	~ 6	carica inaffidabile

Tabella 3.3: Caratteristiche dei 56 *mismatch* $Z_{\text{msd}} \neq Z_{\text{tof}}$ nel caso senza bersaglio (con $Z_{\text{msd}} \neq 6$). Le sorgenti dominanti sono i disaccordi netti TW/MSD e le tracce a mediana inquinata; una quota è attribuibile a possibili errori dello stesso ToF Wall.

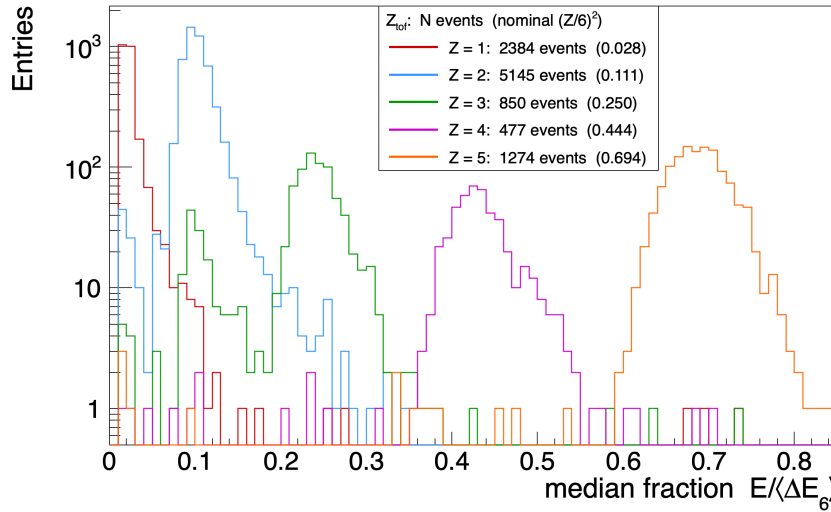


Figura 3.10: Frazione mediana del rilascio di energia per le tracce frammentate prima dell’MSD, divise per carica misurata dal TW (colori), caso con bersaglio. La distribuzione bimodale segnala un possibile errore del TW per i frammenti leggeri: l’esempio della curva verde (relativa a $Z_{\text{tof}} = 3$) mostra una distribuzione bimodale in cui il picco a sinistra è composto da tracce in cui Z_{msd} viene ricostruito = 2.

Oltre a costituire un controllo incrociato del ToF Wall, la ricostruzione di Z_{msd} consente di recuperare informazione in un regime in cui il ToF Wall è intrinsecamente limitato: quando più tracce incidono sullo stesso elemento del ToF Wall (*pile-up*), la misura del rilascio di energia è anomala e la carica finale viene ricostruita erroneamente. Grazie

alla risoluzione spaziale più fine dell'MSD e alla topologia di frammentazione ricostruita dall'algoritmo, in questi casi è comunque possibile separare i contributi e assegnare la carica, rendendo tali eventi utilizzabili nell'analisi finale.

Molte delle tipologie qui discusse, dai *mismatch* di carica alla risoluzione fra cariche contigue, fino agli intervalli con cui l'algoritmo assegna Z_{msd} , potrebbero essere caratterizzati in modo più rigoroso con un campione Monte Carlo capace di fornire la carica vera evento per evento. Un'analisi Monte Carlo permetterebbe dunque di distinguere in modo netto le vere frammentazioni dagli errori del ToF Wall, di quantificare gli errori sistematici oggi assenti, di ottimizzare le soglie e gli intervalli di carica del classificatore e di misurare la risoluzione del rivelatore rispetto a un riferimento affidabile. In prospettiva, un algoritmo così validato potrebbe essere integrato stabilmente nella catena di ricostruzione di FOOT, contribuendo a rendere l'MSD non solo un rivelatore della dinamica, ma anche della carica dei frammenti, indipendente e complementare al ToF Wall.

Conclusioni

Questa tesi illustra come l'adroterapia rappresenti una delle tecniche più avanzate per il trattamento dei tumori solidi localizzati in prossimità di organi critici o in pazienti pediatrici, grazie al favorevole profilo dosimetrico garantito dal picco di Bragg. Inoltre, il basso valore dell'Oxygen Enhancement Ratio (OER) e, nel caso dei fasci di carbonio e ossigeno, l'elevata Relative Biological Effectiveness (RBE) rendono questa modalità terapeutica particolarmente efficace anche nel trattamento di tumori in condizioni di ipossia, consentendo al contempo di ridurre la dose integrale somministrata ai tessuti sani. Si è inoltre evidenziato come la frammentazione nucleare, in particolare quella dei nuclei del tessuto bersaglio, rappresenti ancora uno degli aspetti meno caratterizzati ma al tempo stesso più rilevanti per l'ottimizzazione dei trattamenti adroterapici. In questo contesto si inserisce l'esperimento FOOT, progetto nato con l'obiettivo di colmare tali lacune e di studiare la frammentazione del target mediante l'approccio della cinematica inversa.

Il lavoro originale della tesi si è focalizzato sullo sviluppo di un algoritmo che, a partire dalla sola energia depositata dai frammenti nei sei piani del Micro Strip Detector (MSD), classifica ogni traccia in base alla topologia della frammentazione (**NoFrag**, **Fragmented**, **Outlier**) e ne ricostruisce la carica. Il valore così ottenuto viene, quindi, confrontato con la carica Z_{tof} misurata dal ToF Wall, il rivelatore di riferimento per questa grandezza. L'algoritmo è stato validato su due run acquisiti al CNAO nel settembre 2025 con un fascio di ^{12}C a 200 MeV/u: uno senza bersaglio, comprendente circa 84000 tracce, e uno con bersaglio di carbonio, comprendente approssimativamente 245000 tracce.

I risultati mostrano che l'MSD, pur non essendo un rivelatore il cui scopo consista nella misurazione di carica, permette una distinzione netta della carica dei frammenti che lo attraversano. Definendo l'accuratezza come la percentuale di tracce in cui la carica ricostruita e quella misurata dal ToF Wall combaciano, il censimento delle topologie di frammentazione mostra che col bersaglio il fascio integro costituisce il $(95.65 \pm 0.04)\%$ delle tracce, ricostruite con un'accuratezza del $(99.52 \pm 0.01)\%$; si trova inoltre che i frammenti nascono soprattutto prima dell'MSD, nel $(4.13 \pm 0.04)\%$ delle tracce, ricostruite con un'accuratezza del $(95.6 \pm 0.2)\%$. Per le classi legate al luogo di frammentazione, compatibili fra i due run entro le incertezze, si riporta la media pesata dei due valori: le frammentazioni post-MSD costituiscono lo $(0.48 \pm 0.01)\%$ delle tracce; quelle su MSD

lo $(0.149 \pm 0.006)\%$ e restano la classe più difficile da ricostruire, con accuratezza del $(66 \pm 2)\%$; i casi di frammentazione avvenuta ma non registrata sono meno di uno su mille anche nel caso peggiore ma la carica finale viene comunque ricostruita con un'accuratezza del $(98 \pm 1)\%$. Lo spettro della carica ricostruita presenta sei picchi ben separati, con medie dei picchi pari a 0.84 ± 0.10 , 1.89 ± 0.12 , 2.94 ± 0.14 , 3.92 ± 0.11 , 4.98 ± 0.13 e 6.03 ± 0.11 per $Z = 1, \dots, 6$ rispettivamente, quasi sempre lievemente sottostimate rispetto alla carica nominale. Il confronto con il ToF Wall fornisce un'accuratezza globale $Z_{\text{msd}} = Z_{\text{tof}}$ del $(99.48 \pm 0.02)\%$ senza bersaglio e del $(99.31 \pm 0.02)\%$ con bersaglio; inoltre, per frammenti identificati dall'MSD con $Z_{\text{msd}} < 6$ l'accuratezza sale dal $(84 \pm 2)\%$ al $(94.6 \pm 0.2)\%$ nel caso con bersaglio. Le incertezze riportate sono unicamente statistiche di conteggio: gli errori sistematici non sono stati quantificati.

La tassonomia dei 56 casi di disaccordo $Z_{\text{msd}} \neq Z_{\text{tof}}$ del run senza bersaglio chiarisce l'origine di alcune delle limitazioni dell'algoritmo, ma mette anche in luce il risultato più significativo del lavoro: una parte dei disaccordi non è imputabile all'MSD, bensì a possibili errori dello stesso ToF Wall, come suggeriscono anche le distribuzioni bimodali della frazione mediana di energia rilasciata per i frammenti leggeri ($Z_{\text{tof}} \leq 3$), nel run con bersaglio, dovute alla minore granularità del rivelatore. La ricostruzione di Z_{msd} presentata in questo lavoro non è quindi soltanto un controllo incrociato del ToF Wall, ma diventa uno strumento per recuperare informazione dove quest'ultimo è intrinsecamente limitato. Quando più tracce colpiscono lo stesso elemento del ToF Wall (*pile-up*), la misura del rilascio di energia perde di significato e la carica finale verrebbe normalmente assegnata erroneamente; grazie alla risoluzione spaziale più fine dell'MSD e alla topologia ricostruita dall'algoritmo, in questi casi è comunque possibile separare i contributi e assegnare la carica corretta.

In conclusione, l'analisi svolta ha consentito, da un lato, di perfezionare l'algoritmo per la determinazione della carica degli ioni che attraversano l'MSD e, dall'altro, di identificare e quantificare con precisione l'entità delle frammentazioni sia nella regione dell'MSD sia in quella immediatamente successiva. Le osservazioni, effettuate interamente sui dati acquisiti presso il CNAO, hanno inoltre reso possibile una determinazione più affidabile della carica dei frammenti prodotti, con una conseguente riduzione del fondo e delle incertezze sperimentali. Questo risultato contribuirà a migliorare la precisione nella misura delle sezioni d'urto differenziali, che rappresentano uno degli obiettivi principali dell'esperimento FOOT.

Bibliografia

- [1] Freddie Bray et al. «Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries». *CA: A Cancer Journal for Clinicians* **74.3** (2024), pp. 229–263. DOI: [10.3322/caac.21834](https://doi.org/10.3322/caac.21834).
- [2] FOOT Collaboration. *The FOOT Detector*. INFN. Accessed June 2026. 2026. URL: <https://web.infn.it/foot/en/home/>.
- [3] Lindsey A. Torre et al. «Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends—An Update». *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* **25.1** (gen. 2016), pp. 16–27. DOI: [10.1158/1055-9965.EPI-15-0578](https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-15-0578).
- [4] Isabelle Soerjomataram et al. «Planning for tomorrow: global cancer incidence and the role of prevention 2020–2070». *Nature Reviews Clinical Oncology* **18.0** (2021), pp. 663–672. DOI: [10.1038/s41571-021-00514-z](https://doi.org/10.1038/s41571-021-00514-z).
- [5] International Agency for Research on Cancer. *IARC – International Agency for Research on Cancer*. WHO. 2026. URL: <https://www.iarc.who.int> (visitato il giorno 08/07/2026).
- [6] World Health Organization. *World Health Organization (WHO)*. 2026. URL: <https://www.who.int> (visitato il giorno 08/07/2026).
- [7] Bray et Al. «Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries». *CA: A Cancer Journal for Clinicians* **74.3** (), pp. 229–263. DOI: <https://doi.org/10.3322/caac.21834>.
- [8] Fink et Al. «Global and regional cancer burden attributable to modifiable risk factors to inform prevention». *Nature Medicine* **32.4** (2026), pp. 1306–1315. DOI: [10.1038/s41591-026-04219-7](https://doi.org/10.1038/s41591-026-04219-7).
- [9] Habetamu Mellie Bizuayehu et al. «Global Disparities of Cancer and Its Projected Burden in 2050». *JAMA Network Open* **7.11** (2024), e2443198. DOI: [10.1001/jamanetworkopen.2024.43198](https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.43198).
- [10] International Agency for Research on Cancer. *Global cancer burden growing, amidst mounting need for services – IARC Press Release No. 345*. IARC/WHO. 2024. URL: https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2024/02/pr345_E.pdf.

- [11] International Agency for Research on Cancer. *Radiation. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Volume 100D*. Lyon: International Agency for Research on Cancer (WHO), 2012. Cap. X- and γ -Radiation. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK304365/> (visitato il giorno 01/07/2026).
- [12] International Atomic Energy Agency. *Radiotherapy: Equipment*. IAEA Human Health Campus. URL: <https://www.iaea.org/resources/hhc/medical-physics/radiotherapy/equipment> (visitato il giorno 01/07/2026).
- [13] D. F. Swinehart. «The Beer-Lambert Law». *Journal of Chemical Education* **39.7** (1962), p. 333. DOI: [10.1021/ed039p333](https://doi.org/10.1021/ed039p333).
- [14] Roberto Spighi. «<Hadrontherapy>». Slide non pubblicate, comunicazione personale. 2026.
- [15] A. B. Arons et al. «Einstein's Proposal of the Photon Concept—a Translation of the Annalen der Physik Paper of 1905». *American Journal of Physics* **33.5** (1965), pp. 367–374. DOI: [10.1119/1.1971542](https://doi.org/10.1119/1.1971542).
- [16] Arthur H. Compton. «A Quantum Theory of the Scattering of X-rays by Light Elements». *Physical Review* **21.5** (1923), pp. 483–502. DOI: [10.1103/PhysRev.21.483](https://doi.org/10.1103/PhysRev.21.483).
- [17] Britannica Editors. *Pair production*. Encyclopedia Britannica. Accessed June 2026. 22 Feb. 2024. URL: <https://www.britannica.com/science/pair-production>.
- [18] J. H. Hubbell. «Electron–positron pair production by photons: A historical overview». *Radiation Physics and Chemistry* **75.6** (2006), pp. 614–623. DOI: [10.1016/j.radphyschem.2005.10.008](https://doi.org/10.1016/j.radphyschem.2005.10.008).
- [19] W. R. Leo. *Techniques for Nuclear and Particle Physics Experiments: A How-To Approach*. 2^a ed. Berlin, Heidelberg: Springer, 1994. ISBN: 978-3-540-57280-0. DOI: [10.1007/978-3-642-57920-2](https://doi.org/10.1007/978-3-642-57920-2).
- [20] Daniela Bortoletto. *Detectors: Simulation of particle interaction in a detector*. CERN Summer Student Lecture Programme, lecture 2/5. 2012. URL: <https://indico.cern.ch/event/190053/attachments/269149/376701/Bortoletto2.pdf> (visitato il giorno 23/06/2026).
- [21] H. A. Bethe. «Molière's Theory of Multiple Scattering». *Phys. Rev.* **89** (6 mar. 1953), pp. 1256–1266. DOI: [10.1103/PhysRev.89.1256](https://doi.org/10.1103/PhysRev.89.1256).
- [22] Leonard Eyges. «Multiple scattering with energy loss». *Physical Review* **74.10** (1948), pp. 1534–1535. DOI: [10.1103/PhysRev.74.1534](https://doi.org/10.1103/PhysRev.74.1534).
- [23] H. L. Bradt et al. «The heavy nuclei of the primary cosmic radiation». *Physical Review* **77.1** (1950), pp. 54–70. DOI: [10.1103/PhysRev.77.54](https://doi.org/10.1103/PhysRev.77.54).

- [24] Marco Durante et al. «Nuclear physics in particle therapy: a review». *Reports on Progress in Physics* **79.9** (2016), p. 096702. DOI: [10.1088/0034-4885/79/9/096702](https://doi.org/10.1088/0034-4885/79/9/096702).
- [25] Massimo Masera. *Geometria delle collisioni nucleo-nucleo (modello di Glauber)*. Slide del corso di Fisica Nucleare delle Alte Energie (FNAE), Università degli Studi di Torino. URL: <https://www.to.infn.it/~masera/FNAE/Glauber.pdf> (visitato il giorno 02/07/2026).
- [26] H.A Bethe. «Scattering and polarization of protons by nuclei». *Annals of Physics* **3.2** (1958), pp. 190–240. ISSN: 0003-4916. DOI: [10.1016/0003-4916\(58\)90017-4](https://doi.org/10.1016/0003-4916(58)90017-4).
- [27] R. J. Glauber. «Lectures in Theoretical Physics». *Lectures in Theoretical Physics, Vol. 1*. A cura di W. E. Brittin et al. New York: Interscience, 1959, pp. 315–414.
- [28] J. D. Bowman et al. «Abrasion and ablation of heavy ions». *Lawrence Berkeley Laboratory Report LBL-2908* (1973).
- [29] J. Hüfner et al. «Abrasion-ablation in reactions between relativistic heavy ions». *Physical Review C* **12.6** (1975), pp. 1888–1898. DOI: [10.1103/PhysRevC.12.1888](https://doi.org/10.1103/PhysRevC.12.1888).
- [30] L. F. Oliveira et al. «Abrasion-ablation calculations of large fragment yields from relativistic heavy ion reactions». *Physical Review C* **19.3** (1979), pp. 826–833. DOI: [10.1103/PhysRevC.19.826](https://doi.org/10.1103/PhysRevC.19.826).
- [31] V. Weisskopf. «Statistics and Nuclear Reactions». *Physical Review* **52.4** (1937), pp. 295–303. DOI: [10.1103/PhysRev.52.295](https://doi.org/10.1103/PhysRev.52.295).
- [32] V. F. Weisskopf et al. «On the Yield of Nuclear Reactions with Heavy Elements». *Physical Review* **57.6** (1940), pp. 472–485. DOI: [10.1103/PhysRev.57.472](https://doi.org/10.1103/PhysRev.57.472).
- [33] Emilio Segrè. *Segrè Chart [Isotope Chart]*. Technical drawing, Oak Ridge, Tennessee. University of North Texas Libraries, UNT Digital Library; crediting UNT Libraries Government Documents Department. 1948. URL: <https://digital.library.unt.edu/ark:/67531/metadc100789/m1/1/> (visitato il giorno 24/06/2026).
- [34] J. J. Gaimard et al. «A reexamination of the abrasion-ablation model for the description of the nuclear fragmentation reaction». *Nuclear Physics A* **531.3–4** (1991), pp. 709–745. DOI: [10.1016/0375-9474\(91\)90748-U](https://doi.org/10.1016/0375-9474(91)90748-U).
- [35] Aage Bohr et al. *Nuclear Structure, Vol. 1: Single-Particle Motion*. New York: W. A. Benjamin, 1969, p. 228.
- [36] Konstanze Gunzert et al. «Secondary beam fragments produced by 200 MeV(-1) C-12 ions in water and their dose contributions in carbon ion radiotherapy». *New J. Phys.* **10** (gen. 2008), p. 075003.

- [37] International Commission on Radiological Protection. *The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection*. Rapp. tecn. Publication 103. Ann. ICRP 37 (2–4). ICRP, 2007. URL: <https://airm.name/icrp-103/>.
- [38] M. Scholz et al. «Report 85». *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements* **11.1** (2011). DOI: [10.1093/jicru/ndr012](https://doi.org/10.1093/jicru/ndr012).
- [39] James D. Watson et al. «Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid». *Nature* **171**.4356 (1953), pp. 737–738. DOI: [10.1038/171737a0](https://doi.org/10.1038/171737a0).
- [40] Bruce Alberts et al. *Molecular Biology of the Cell*. 7^a ed. New York: W. W. Norton & Company, 2022. ISBN: 978-0-393-88410-7.
- [41] John F. Ward. «DNA damage produced by ionizing radiation in mammalian cells: identities, mechanisms of formation, and reparability». *Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology* **35** (1988), pp. 95–125. DOI: [10.1016/S0079-6603\(08\)60611-X](https://doi.org/10.1016/S0079-6603(08)60611-X).
- [42] Dudley T. Goodhead. «Initial events in the cellular effects of ionizing radiations: clustered damage in DNA». *International Journal of Radiation Biology* **65.1** (1994), pp. 7–17. DOI: [10.1080/09553009414550021](https://doi.org/10.1080/09553009414550021).
- [43] Muhammet Gültekin et al. «Biomaterials Used in Orthopedics and Their Properties». Apr. 2022, p. 231. ISBN: 978-625-8109-08-5.
- [44] P. Volpe. *Introduzione alla biofisica delle radiazioni*. Dispense, Università degli Studi di Roma Tor Vergata. Cap. 34, Gli effetti diretti e indiretti delle radiazioni. 1999. URL: <https://art.torvergata.it/retrieve/e291c0d3-6b1c-cddb-e053-3a05fe0aa144/8.pdf> (visitato il giorno 24/06/2026).
- [45] Amin Kassis. «Radiotargeting agents for cancer therapy». *Expert opinion on drug delivery* **2** (dic. 2005), pp. 981–91. DOI: [10.1517/17425247.2.6.981](https://doi.org/10.1517/17425247.2.6.981).
- [46] Harald Paganetti et al. «Relative biological effectiveness (RBE) values for proton beam therapy». *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics* **53.2** (2002), pp. 407–421. ISSN: 0360-3016. DOI: [10.1016/S0360-3016\(02\)02754-2](https://doi.org/10.1016/S0360-3016(02)02754-2).
- [47] Peter Alexander. «DIVISION OF BIOPHYSICS: ON THE MODE OF ACTION OF SOME TREATMENTS THAT INFLUENCE THE RADIATION SENSITIVITY OF CELLS». *Transactions of the New York Academy of Sciences* **24.8** Series II (1962), pp. 966–978. DOI: [10.1111/j.2164-0947.1962.tb01456.x](https://doi.org/10.1111/j.2164-0947.1962.tb01456.x). eprint: <https://nyaspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.2164-0947.1962.tb01456.x>.

- [48] Noemi Maria Giorgiano. *Nuovi trattamenti per il tumore al polmone: la Charged-Particle Therapy*. IngegneriaBiomedica.org. 2019. URL: <https://www.ingegneriabiomedica.org/news/terapia/nuovi-trattamenti-per-il-tumore-al-polmone-la-charged-particle-therapy/> (visitato il giorno 08/07/2026).
- [49] Riccardo Ridolfi. «The FOOT experiment: Trigger and Data Acquisition (TDAQ) development and data analysis». Dottorato di ricerca in Fisica, Ciclo 34. Tesi di dott. Università di Bologna, 2022.
- [50] Robert R Wilson. «Range, Straggling, and Multiple Scattering of Fast Protons». *Physical Review* **71** (1947), pp. 385–386. ISSN: 0031-899X. DOI: [10.1103/PhysRev.71.385](https://doi.org/10.1103/PhysRev.71.385).
- [51] Steven P. Ahlen. «Theoretical and experimental aspects of the energy loss of relativistic heavily ionizing particles». *Rev. Mod. Phys.* **52** (1 gen. 1980), pp. 121–173. DOI: [10.1103/RevModPhys.52.121](https://doi.org/10.1103/RevModPhys.52.121).
- [52] C Tschalaer et al. «ENERGY-STRAGGLING MEASUREMENTS OF HEAVY CHARGED PARTICLES IN THICK ABSORBERS.» *Phys. Rev., B* **1**: 2863-9(1 Apr 1970). (gen. 1970). DOI: [10.1103/PhysRevB.1.2863](https://doi.org/10.1103/PhysRevB.1.2863).
- [53] H. W. Lewis. «Range Straggling of a Nonrelativistic Charged Particle». *Phys. Rev.* **85** (1 gen. 1952), pp. 20–24. DOI: [10.1103/PhysRev.85.20](https://doi.org/10.1103/PhysRev.85.20).
- [54] Bruno Rossi. *High Energy Particles*. New York: Prentice-Hall, 1952.
- [55] Roos Leroy et al. «Hadron therapy in children – an update of the scientific evidence for 15 paediatric cancers.» (gen. 2015).
- [56] Pierre Loap et al. «Clinical practice of breast cancer protontherapy: A single-centre experience from selection to treatment». *Cancer/Radiothérapie* (mar. 2021). DOI: [10.1016/j.canrad.2021.01.005](https://doi.org/10.1016/j.canrad.2021.01.005).
- [57] Robert R Wilson. «Radiological use of fast protons». *Radiology* **47.5** (1946), pp. 487–491.
- [58] Saverio Braccini. «Scientific and Technological Development of Hadrontherapy». *Astroparticle, Particle and Space Physics, Detectors and Medical Physics Applications*. 2011, pp. 598–609. DOI: [10.1142/9789814307529_0099](https://doi.org/10.1142/9789814307529_0099).
- [59] Fondazione CNAO. *Il sincrotrone e le sale di trattamento*. Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica, Pavia. 2020. URL: https://fondazionecnao.it/uploads/2020-3-6/Cnao_2020_Scheda_Sincrotrone_DEF.pdf (visitato il giorno 02/07/2026).
- [60] Particle Therapy Co-Operative Group (PTCOG). *Facilities in operation and under construction*. 2025. URL: <https://www.ptcog.site/index.php/facilities-in-operation-public> (visitato il giorno 02/07/2026).
- [61] Qi Zhang et al. «Advances in proton therapy technology and global clinical applications». *Frontiers in Oncology* **16** (2026). DOI: [10.3389/fonc.2026.1718677](https://doi.org/10.3389/fonc.2026.1718677).

- [62] Istituto Europeo di Oncologia. *Proton Center: radioterapia con protoni*. IEO, Milano. 2023. URL: <https://www.ieu.it/it/CHI-SIAMO/Come-siamo-organizzati/protoncenter/> (visitato il giorno 02/07/2026).
- [63] Centro di Riferimento Oncologico (CRO) di Aviano IRCCS. *Avanza il cantiere della Protonterapia*. 2025. URL: <https://www.cro.sanita.fvg.it/it/news/2025/cantiere-protonterapia-CRO.html> (visitato il giorno 02/07/2026).
- [64] Barth RF et Al. «Boron Neutron Capture Therapy of Cancer: Current Status and Future Prospects». *Clinical Cancer Research* **11.11** (2005), pp. 3987–4002. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-05-0035](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-0035).
- [65] Giuseppe Battistoni et al. «Measuring the Impact of Nuclear Interaction in Particle Therapy and in Radio Protection in Space: the FOOT Experiment». *Frontiers in Physics* **Volume 8 - 2020** (2021). ISSN: 2296-424X. DOI: [10.3389/fphy.2020.568242](https://doi.org/10.3389/fphy.2020.568242).
- [66] C. Zeitlin et al. «Measurements of Energetic Particle Radiation in Transit to Mars on the Mars Science Laboratory». *Science* **340.6136** (2013), pp. 1080–1084. DOI: [10.1126/science.1235989](https://doi.org/10.1126/science.1235989).
- [67] J. Dudouet et al. «Double-differential fragmentation cross-section measurements of 95 MeV/nucleon ^{12}C beams on thin targets for hadron therapy». *Physical Review C* **88.2** (2013), p. 024606. DOI: [10.1103/PhysRevC.88.024606](https://doi.org/10.1103/PhysRevC.88.024606).
- [68] Giacomo Ubaldi. «Cross Section Measurements of a 200 MeV/u ^{12}C beam on C target with the FOOT Detector». Dottorato di ricerca in Fisica, Ciclo 38. Tesi di dott. Università di Bologna, 2026.
- [69] Roberto Zarrella. «Nuclear Fragmentation Reaction Cross Sections for Hadrontherapy and Radioprotection: the FOOT Experiment». Ciclo XXXVI, Settore concorsuale 02/A1, SSD FIS/01. Ph.D. thesis. Alma Mater Studiorum - Università di Bologna, 2024.
- [70] G. Silvestre et al. «Characterization of the Microstrip Silicon Detector for the Fragmentation Of Target (FOOT) Experiment». *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A* **1047** (2023), p. 167717. DOI: [10.1016/j.nima.2022.167717](https://doi.org/10.1016/j.nima.2022.167717).
- [71] FOOT Collaboration. *The FOOT Detector*. INFN. Accessed June 2026. 2026. URL: <https://web.infn.it/foot/en/detector/>.
- [72] Gianluigi Silvestre. «Development of the external tracker of the FOOT experiment». XXXIV Ciclo, Dottorato di Ricerca in Scienza e Tecnologia per la Fisica e la Geologia, Relatore: Leonello Servoli, A.A. 2018/2021. Ph.D. thesis. Università degli Studi di Perugia, 2021.

- [73] S. et Al. Mazzolani. «New method for clustering thresholds determination in Microstrip Silicon Detector». *Journal of Instrumentation* **21.04** (apr. 2026), p. C04048. DOI: [10.1088/1748-0221/21/04/C04048](https://doi.org/10.1088/1748-0221/21/04/C04048).
- [74] R. Turchetta. «Spatial resolution of silicon microstrip detectors». *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A* **335.1–2** (1993), pp. 44–58. URL: https://ipnp.cz/kodys/works/data_analysis/SourcesMacros/turcheta_resolution.pdf (visitato il giorno 03/07/2026).
- [75] Roberto Spighi. «<The FOOT experiment>». Slide non pubblicate, comunicazione personale. 2026.
- [76] Tadeas Bilka et al. «Implementation of GENFIT2 as an experiment independent track-fitting framework» (2019). DOI: [10.48550/arXiv.1902.04405](https://doi.org/10.48550/arXiv.1902.04405). arXiv: [1902.04405 \[physics.ins-det\]](https://arxiv.org/abs/1902.04405).
- [77] Senthamarai Kaliyaperumal et al. «Labeling Methods for Identifying Outliers». *International Journal of Statistics and Systems* **10** (ott. 2015), pp. 231–238.
- [78] Boris Iglewicz et al. *Volume 16: How to Detect and Handle Outliers*. A cura di Edward F. Mykytka. The ASQC Basic References in Quality Control: Statistical Techniques. ASQC Quality Press, 1993.