



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

FACOLTÀ DI SCIENZE E TECNOLOGIE

Corso di Laurea Triennale in Fisica

**Nanoparticelle, matrici idrogeliche e dosimetri a
gel di Fricke: studio Monte Carlo all'interno del
progetto NANOGedy**

Relatore: Dr. Salvatore GALLO

Relatrice esterna: Dr.ssa Ilaria MATTEI

Correlatrice: Dr.ssa Silvia LOCARNO

Candidata:
Rosabella Gandini
Matr. 933642

Anno Accademico 2021-2022

Indice

Introduzione	1
1 Radioterapia, dosimetria e dosimetria a gel	5
1.1 La radioterapia	5
1.1.1 Dose assorbita e trattamenti	5
1.1.2 Rilascio di dose nel materiale	6
1.1.3 Acceleratori per radioterapia	7
1.2 Dosimetria e strumenti dosimetrici	9
1.3 I dosimetri a gel	9
1.3.1 Il dosimetro a gel di Fricke	10
2 Il progetto NANOGedy	13
2.1 Uso delle nanoparticelle nei dosimetri a gel	13
2.2 Obiettivi del progetto NANOGedy	15
2.3 Organizzazione dei gruppi di lavoro	16
2.4 Il codice FLUKA	18
2.5 Setup sperimentale	19
2.5.1 Simulazione della matrice	19
2.5.2 Fasci di particelle simulati	19
2.5.3 Geometria del sistema	20
3 Simulazioni Monte Carlo: risultati e analisi	21
3.1 Simulazione a 200 keV	21
3.2 Simulazione a 6 MeV	28

INDICE

3.3 Simulazione a 15 MeV	35
Conclusioni	42
Bibliografia	46

Introduzione

La radioterapia è una terapia medica che sfrutta le radiazioni ionizzanti per il trattamento del cancro. Per garantire l'eradicazione della lesione neoplastica e, allo stesso tempo, la protezione dei tessuti sani circostanti è fondamentale conoscere la dose assorbita dal paziente in seguito all'interazione della radiazione ionizzante con il corpo. La misura della dose assorbita, dosimetria, viene effettuata per mezzo di dispositivi chiamati dosimetri.

La maggior parte dei dosimetri utilizzati in ambito clinico sono mono o bidimensionali, ma lo sviluppo di nuove tecniche radioterapiche (IMRT, IGRT, SBRT), l'ipofrazionamento della dose e l'utilizzo di ampi gradienti di radiazione richiedono una precisione sempre più elevata nella somministrazione dei piani di trattamento, rendendo necessario l'utilizzo di dosimetri in grado di registrare informazioni in tre dimensioni. Ad oggi gli unici dosimetri che rispondono a questa esigenza sono quelli a gel [1].

La dosimetria a gel è una tecnica che utilizza matrici idrogeliche al cui interno sono disciolte specie chimiche radiosensibili; questi dosimetri sono tessuto-equivalenti e la loro densità permette la creazione di fantocci antropomorfi utilizzati per la verifica dei piani di trattamento [2].

Esistono due tipologie di dosimetri a gel: quelli polimerici e quelli a gel di tipo Fricke [3]. Questi ultimi si basano sull'ossidazione di ioni ferrosi in ioni ferrici all'interno della matrice idrogelica a seguito dell'interazione tra la radiazione e la materia. In questo modo si può correlare la dose assorbita alla quantità di ioni ferrici prodotti.

Nonostante le loro enormi potenzialità, questi dosimetri sono ancora poco utilizzati in ambito clinico a causa di tre principali problemi:

- instabilità spaziale, dovuta alla diffusione degli ioni ferrosi e ferrici nella matrice;
- instabilità temporale, dovuta alla auto-ossidazione degli ioni ferrosi in ioni ferrici che dipende dal trascorrere del tempo;
- bassa sensibilità del dosimetro.

Tra le strategie per provare a superare queste problematiche si è introdotto lo Xylenol Orange, un indicatore di ioni metallici in grado di chelare con gli ioni ferrici rallentando il fenomeno di diffusione spaziale [4]; promettente sembra essere l'utilizzo dell'alcool

polivinilico (PVA) in sostituzione delle matrici organiche quali agarosio e gelatina. Il PVA è un polimero sintetico di basso costo reticolabile chimicamente con la Glutaraldeide (GTA) per produrre matrici idrogeliche come base per il gel di Fricke [5]. Nonostante questo però le criticità sopra elencate rendono ancora il dosimetro a gel di Fricke di uso limitato in ambito clinico, lasciando le porte aperte a studi e ricerche in questa direzione.

Interessante è l'utilizzo delle nanoparticelle all'interno dei dosimetri a gel in ambito medicale. Di queste si sfrutta la loro capacità di essere funzionalizzate con molecole specifiche per il riconoscimento e l'identificazione di biomolecole o cellule bersaglio; questo permette loro di essere utilizzate per la somministrazione di farmaci o per l'identificazione di cellule tumorali. Promettente è il loro utilizzo nell'ambito della dosimetria, dove possono essere utilizzate come radiosensibilizzanti per aumentare l'efficacia dei trattamenti radioterapici [6].

È in questo contesto che nasce il progetto dal titolo "*Shaping NANOparticle for self-assembly Fricke hydroGel Dosimeters and Radiosensitization Enhancement*" - NANOGedy - con l'idea di creare un dosimetro a gel di Fricke tridimensionale che risolva le problematiche ad oggi presenti e integri al suo interno nanoparticelle di oro per aumentare la sensibilità dosimetrica alle radiazioni ionizzanti. L'obiettivo del progetto è quello di traslare poi i risultati ottenibili in ambito clinico. Al progetto partecipano diversi gruppi di ricerca e il lavoro è suddiviso in 5 "pacchetti":

- realizzazione e studio di matrici idrogeliche migliorate tramite l'aggiunta di molecole autoassemblanti e funzionalizzazione di innovativi chelanti ai polimeri che costituiscono la matrice (WP1);
- sintesi di nanoparticelle radiosensibilizzanti da aggiungere alla matrice (WP2);
- supporto con simulazioni computazionali (WP3);
- studio e caratterizzazione delle nuove matrici idrogeliche, caratterizzazione pre-clinica, traslazione in ambito clinico con la realizzazione di un fantoccio dosimetrico antropomorfo (WP4);
- divulgazione dei risultati (WP0).

Questo lavoro di tesi si colloca all'interno del WP3 e ha come obiettivo quello di studiare indirettamente, tramite modellistica computazionale, se l'aggiunta di nanoparticelle nel dosimetro a gel di Fricke aumenti il rilascio di energia all'interno dello stesso, a seguito di interazione con fasci di fotoni di vario tipo. Si cercherà di stimare il range di concentrazione delle nanoparticelle in grado di aumentare la sensibilità dosimetrica per far fare un grosso passo avanti all'utilizzo dei dosimetri in applicazioni radioterapiche.

Nel primo capitolo viene data una visione panoramica generale sulla radioterapia, sulla dosimetria e sull'utilizzo dei dosimetri a gel focalizzandosi sulle loro criticità e potenzialità. Il secondo capitolo tratta dell'utilizzo delle nanoparticelle come nuova frontiera della radioterapia e illustra gli obiettivi e il significato del progetto NANOGedy, spiegando come

è suddiviso il lavoro tra i gruppi di ricerca che vi partecipano. Segue una breve descrizione del software che ha permesso la gestione delle simulazioni e una descrizione delle geometrie del sistema analizzato.

Infine, il terzo capitolo è dedicato ai risultati sperimentali ed esamina le simulazioni che sono state effettuate, spiegando come sono state costruite e a che risultati hanno portato. Sono spiegati i risultati ottenuti e i possibili sviluppi futuri che questo progetto porta con sé.

Capitolo 1

Radioterapia, dosimetria e dosimetria a gel

1.1 La radioterapia

La radioterapia è una terapia medica che impiega radiazione ionizzante nel trattamento del cancro per ottenere l'eradicazione della lesione neoplastica; viene effettuata sia a scopo palliativo che curativo e permette di agire su tumori che per la loro posizione, morfologia e aggressività non sono asportabili chirurgicamente. A seconda del tipo di sorgente utilizzata si parla di radioterapia a fasci interni o a fasci esterni. Quest'ultima si suddivide in RT convenzionale, se si utilizzano fotoni o elettroni, e adronterapia se si utilizzano fasci di particelle cariche quali protoni o ioni carbonio. Il piano di trattamento è personalizzato per ciascun paziente e in relazione a diversi fattori, oltre al tipo di radioterapia più indicata e al metodo di somministrazione, viene stabilita la dose di radiazioni complessiva necessaria a distruggere il tumore, in quante frazioni vada somministrata e con quale frequenza, determinando dunque la durata della terapia.

1.1.1 Dose assorbita e trattamenti

In questo contesto si definisce *dose assorbita* (D) l'energia media rilasciata dalle radiazioni ionizzanti nel mezzo per unità di massa [7]

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

La dose si misura in Gray (Gy), dove $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J} * \text{Kg}^{-1}$.

L'obiettivo del trattamento radioterapico è quello di somministrare all'area tumorale una dose sufficiente a ottenerne il controllo locale, evitando di danneggiare i tessuti sani circostanti o gli organi a rischio. Aumentando infatti la dose rilasciata, aumenta la

probabilità di controllo del tumore (TCP), ma aumenta anche quella di danneggiamento dei tessuti sani (NTCP). La finestra ottimale per la radioterapia, detta *therapeutic window*, è quella che si trova tra la TCP e la NTCP (Figura 1.1) .

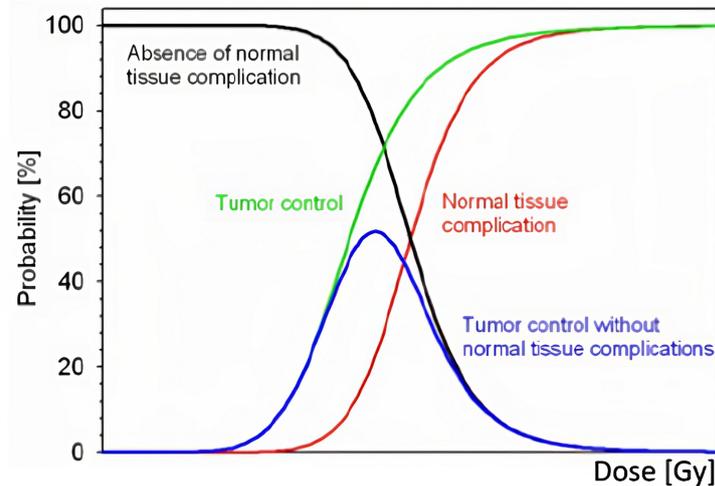


Figura 1.1: Dipendenza dalla dose della TCP in verde e della NTCP in rosso. La regione tra le due curve è chiamata *therapeutic window* (in blu) e rappresenta la zona ideale per effettuare radioterapia. [8]

1.1.2 Rilascio di dose nel materiale

Il modo di rilascio di energia, da parte delle particelle che costituiscono il fascio radioterapico, all'interno del materiale dipende dall'energia e dal tipo di particelle che costituiscono il fascio stesso. Nel caso di fotoni ciò avviene tramite tre principali processi: effetto fotoelettrico, scattering Compton e produzione di coppie e l'andamento della dose assorbita in funzione della profondità nel mezzo (Figura 1.2) è caratterizzato da una regione iniziale di crescita dovuta alla produzione di elettroni secondari, seguita poi da un decadimento esponenziale secondo la legge

$$I = I_0 e^{-\mu x}, \quad (1.2)$$

dove I_0 è l'intensità del fascio incidente, μ il coefficiente di attenuazione del materiale e x la profondità.

Questo implica che nel caso di tumori profondi venga rilasciata una dose elevata ai tessuti sani in superficie.

Sempre in Figura 1.2 è rappresentato il rilascio di energia nel mezzo da parte degli elettroni e si osserva uno spettro piccato a profondità più basse, motivo per cui gli elettroni vengono generalmente utilizzati per il trattamento di tumori superficiali come quelli della cute.

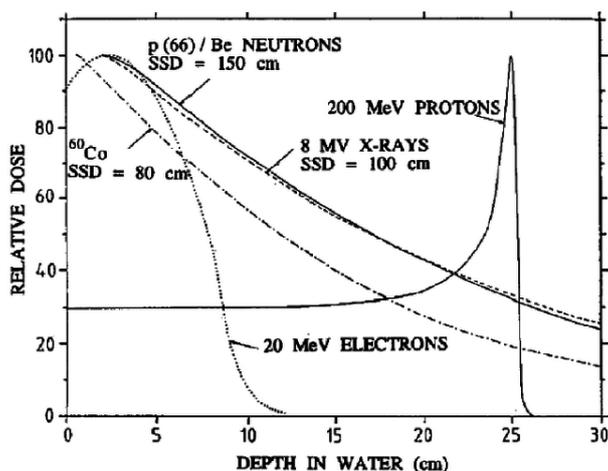


Figura 1.2: Rilascio di dose in acqua da parte di elettroni e fotoni in funzione della profondità del mezzo [9].

1.1.3 Acceleratori per radioterapia

Si è visto che la quantità di dose rilasciata dalla radiazione ionizzante nel mezzo, ad una certa profondità, dipende dall'energia del fascio incidente; tipicamente i fasci di elettroni e fotoni utilizzati per sconfiggere le cellule tumorali hanno energie dell'ordine della decina di MeV, raggiungibili tramite acceleratori di particelle di cui una descrizione dettagliata si può trovare nel testo [10].

Il più utilizzato in questo ambito è il LINAC (LINear ACcelerator) di cui uno schema con tutte le sue parti è rappresentato in Figura 1.3; esso è una macchina che accelera elettroni all'interno di una struttura cilindrica lineare tramite onde elettromagnetiche stazionarie, o progressive, di frequenze comprese nella regione delle microonde ($10^3 - 10^4$ MHz). Come si vede in Figura 1.3 all'interno dell'acceleratore vi è una sezione iniziale di alimentazione del sistema a radio frequenze; successivamente si trova una *electron gun*, la sorgente degli elettroni che vengono emessi per effetto termoionico; questi entrano in una guida d'onda tubolare acceleratrice, *accelerating waveguide*, costituita da dischi di rame di diverse dimensioni, all'interno della quale è creato il vuoto e alla cui uscita si trova un complesso sistema di magneti che convoglia il fascio alla testata di trattamento. Qui è possibile inserire un filtro, generalmente di tungsteno o di altro materiale ad alto Z, che ha lo scopo di produrre raggi X per effetto Bremsstrahlung: questi fotoni avranno un ampio spettro di energia il cui valore massimo corrisponderà all'energia degli elettroni incidenti. Essendo quindi il fascio di fotoni non monoenergetico, in uso comune nella fisica medica, per indicare l'energia del fascio, viene utilizzato il potenziale di accelerazione.

In seguito, prima di essere diretto alla zona di trattamento, il fascio attraversa camere di ionizzazione per il monitoraggio della dose erogata sul paziente durante una seduta

radioterapica, o in fase di caratterizzazione dosimetrica, per poi passare attraverso filtri che ne assicurino una distribuzione uniforme e attraverso un collimatore che permetta di irradiare il target con una dose che sia "conforme" alla zona da trattare.

Queste macchine sono in grado di produrre fasci di particelle con energie comprese tra i 4 MeV e i 25 MeV; a seconda della zona da trattare permettono poi di scegliere se utilizzare fasci di elettroni, oppure fasci di fotoni con una capacità più elevata di penetrazione del materiale.

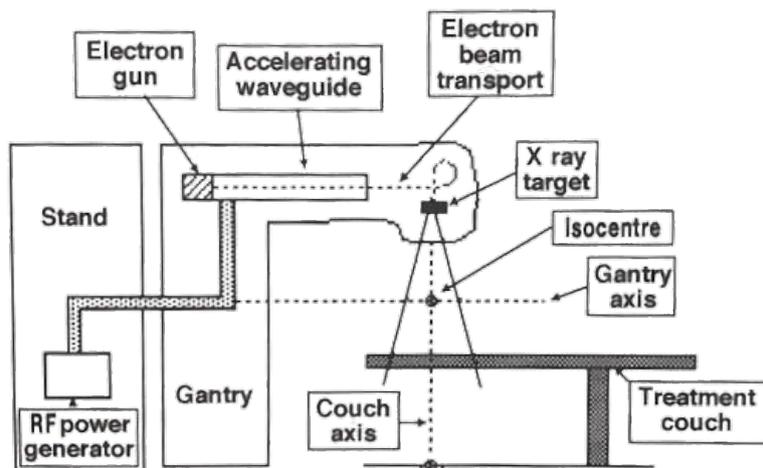


Figura 1.3: Struttura di un acceleratore LINAC. [10]

1.2 Dosimetria e strumenti dosimetrici

La dosimetria in radioterapia ha il duplice obiettivo di assicurare la qualità del trattamento e di proteggere il paziente dall'irradiazione di tessuti sani. Questi due obiettivi sono strettamente connessi alla somministrazione di una dose che sia ottimale e uniforme al volume del target. Nelle più recenti tecniche radioterapiche si utilizzano elevati gradienti di dose e l'ipofrazionamento del trattamento che permettono di massimizzare l'irradiazione del volume tumorale minimizzando quella dei tessuti sani. Per misurare la dose assorbita dal paziente, a seguito dell'interazione del corpo con la radiazione ionizzante, si utilizzano i *dosimetri*, dispositivi che devono rispettare determinate proprietà quali la linearità, l'efficienza di rivelazione, la sensibilità, la risposta in energia, la risposta angolare, la risposta a radiazioni di diverso tipo, la ripetibilità e la riproducibilità [2].

Anche con le più recenti tecniche radioterapiche e dosimetriche si soffre però la mancanza di un sistema che permetta una mappatura 3D della dose impartita per la verifica dei piani di trattamento RT. Tra i diversi tipi di dosimetri esistenti gli unici in grado di fornire una mappatura 3D della dose rilasciata nel materiale sono quelli a gel [11] che sono l'oggetto di studio di questo lavoro di tesi.

1.3 I dosimetri a gel

I dosimetri a gel rientrano nella categoria dei dosimetri chimici e sono costituiti da una matrice idrogelica all'interno della quale si trovano le sostanze sensibili alla radiazione ionizzante che, interagendo con esse, genera reazioni radiochimiche al loro interno, portando a modifiche chimico-fisiche di cui si può misurare l'entità e correlarla alla dose assorbita dal dosimetro stesso.

Questi dosimetri hanno una composizione e una densità tessuto-equivalente e grazie alla loro capacità di adattarsi alla forma del contenitore sono ideali per creare fantocci antropomorfi. Inoltre, la matrice agisce come stabilizzatrice spaziale per le sostanze sensibili alla radiazione che si trovano al suo interno, rendendo possibile determinare la distribuzione spaziale della dose.

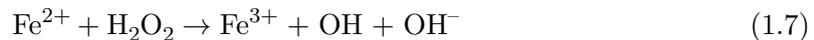
I dosimetri a gel [12] vengono suddivisi in due famiglie: quelli polimerici (o a polimeri) nei quali vengono dispersi all'interno della matrice specifici monomeri che polimerizzano a seguito dell'interazione della radiazione ionizzante, e quelli a gel di tipo Fricke (detti dosimetri a gel di Fricke) nei quali è dispersa la soluzione di Fricke e il cui funzionamento verrà ora analizzato.

1.3.1 Il dosimetro a gel di Fricke

La matrice del dosimetro a gel di Fricke [3] contiene la soluzione di Fricke, una soluzione acquosa ultrapura nella quale sono disciolti acido solforico H_2SO_4 e solfato ferroso FeSO_4 . Il funzionamento del dosimetro si basa sul fatto che le radiazioni ionizzanti quando interagiscono con soluzioni acquose danno luogo a prodotti chimicamente attivi; tra i più importanti prodotti della radiolisi dell'acqua si trovano i radicali liberi H , HO_2 e OH .

Questi prodotti, reagendo a catena con gli ioni ferrosi Fe^{2+} prodotti dalla dissociazione dell'acido solforico in acqua, portano all'ossidazione degli ioni ferrosi Fe^{2+} in ioni ferrici Fe^{3+} legando quindi la concentrazione di questi ultimi alla dose assorbita all'interno del dosimetro. La matrice gelatinosa in questo contesto ha un ruolo importante perché, oltre a stabilizzare spazialmente gli ioni ferrici, favorisce anche l'ossidazione degli ioni ferrosi.

Di seguito è riportata la schematizzazione delle reazioni a catena:



La quantità di ioni ferrici prodotti nel dosimetro di Fricke viene misurata con diversi metodi tra i quali la Risonanza Magnetica Nucleare (NMR) [13] e le tomografie ottiche. Tuttavia il loro utilizzo in ambito clinico è limitato a causa di tre principali criticità che questo dosimetro porta con sé:

- instabilità spaziale, dovuta alla diffusione degli ioni ferrosi e ferrici nella matrice;
- instabilità temporale, dovuta alla autossidazione degli ioni ferrosi in ioni ferrici che dipende dal trascorrere del tempo;
- bassa sensibilità del dosimetro.

Negli anni sono state proposte diverse soluzioni a questi problemi, come l'aggiunta dello Xylenol Orange, un indicatore di ioni metallici in grado di legare con gli ioni ferrici formando un complesso XO-Fe^{3+} . L'uso dello XO porta due importanti conseguenze: la prima è che il legame XO-Fe^{3+} riduce la mobilità degli ioni ferrici all'interno della matrice; la seconda è che la molecola di XO modifica le proprietà ottiche del gel, rendendo possibile lo svolgimento di misure ottiche utilizzando lunghezze d'onda nel range del visibile [14]. Un esempio di campioni di gel di Fricke contenenti XO, e irradiati a dosi crescenti, è riportata in Figura 1.4

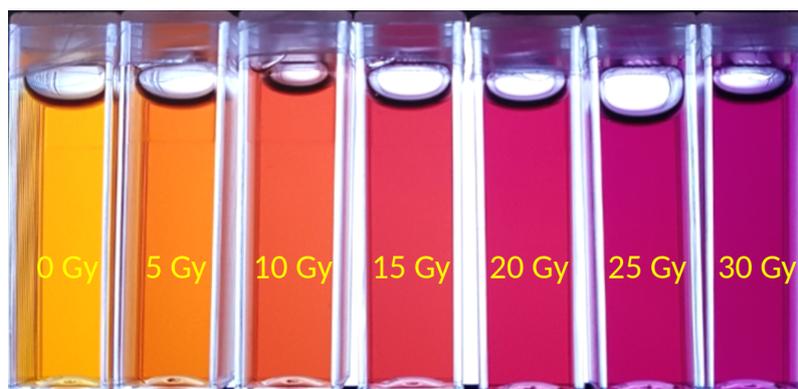


Figura 1.4: Campioni di gel di Fricke irradiati fino a dosi di 30 Gy a incrementi di 5 Gy [3].

Si è poi introdotto l'utilizzo dell'alcool polivinilico (PVA) reticolato fisicamente tramite cicli termici di congelamento e scongelamento: da una parte ha rallentato la diffusione degli ioni ferrici, dall'altra ha reso il gel stesso più opaco e il processo di gelificazione più complesso, rendendo difficili sia letture ottiche che di NMR.

Un notevole miglioramento è stato ottenuto con la reticolazione chimica del PVA tramite l'aggiunta della *glutaraldeide* (GTA) (Figura 1.5), che è in grado di agire come *cross-linking agent*, andando a inserirsi tra le catene di PVA e permettendo la formazione di una matrice senza ricorrere ai cicli termici [5].

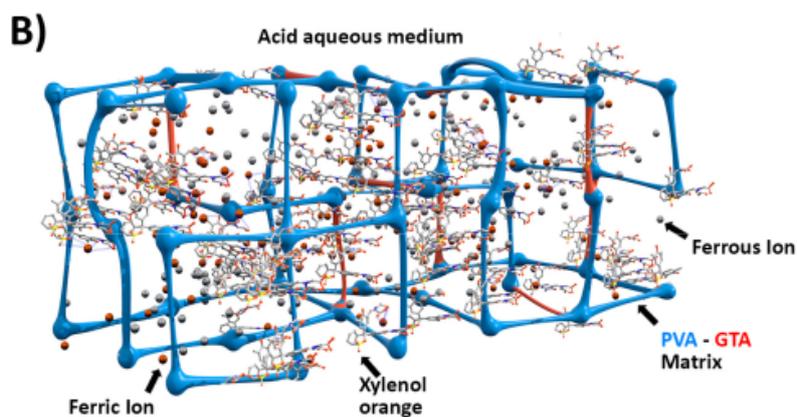


Figura 1.5: Raffigurazione del gel di Fricke con PVA-GTA [1].

Si è anche provato a sostituire il PVA con un altro alcool polivinilico, il Mowiol, che ha migliorato il grado di purezza del gel a fronte di un costo inferiore. Lo studio [15] confronta l'utilizzo di questi due alcool polivinilici.

Complessivamente si può quindi dire che il dosimetro a gel di Fricke, oltre ad essere tessuto

equivalente, è l'unico allo stato dell'arte attuale che permette di registrare informazioni in tre dimensioni.

Tuttavia, nonostante questi aspetti positivi, il suo utilizzo in ambito clinico è ancora limitato a causa di diversi problemi: la mancanza di stabilità spaziale degli ioni ferrici all'interno della matrice idrogelica, che rende instabile nel tempo la distribuzione della dose; la dipendenza della risposta dalla temperatura durante la fase di preparazione, lettura e conservazione; e infine problemi legati alla purezza dei reagenti utilizzati che rendono necessari dei controlli, per evitare la contaminazione del gel o l'innescare di reazioni di auto-ossidazione.

Non esiste un metodo unico per la creazione del gel e diversi gruppi di ricerca studiano quale possa essere la composizione più adatta alle esigenze ed è in questo contesto che si inserisce il progetto NANOGedy che mira a risolvere tutte queste criticità del dosimetro con l'obiettivo di poter traslare il suo utilizzo in ambito clinico.

Capitolo 2

Il progetto NANOGedy

2.1 Uso delle nanoparticelle nei dosimetri a gel

Prima di introdurre il progetto è fondamentale parlare dell'uso di nanoparticelle in ambito medico. Il loro utilizzo infatti è largamente supportato dalla letteratura [16]. Le nanoparticelle sono particelle con dimensioni che possono variare da 1 nm a 100 nm e grazie alle loro dimensioni ridotte hanno proprietà chimico-fisiche che le rendono utili in svariate applicazioni che spaziano dalla diagnostica alla terapia [17]. Molti sistemi di nanoparticelle sono stati approvati dall'FDA (Food and Drug Administration) e dall'EMA (European Medicines Agency) e sono utilizzati in ambito biomedicale [18].

Una loro proprietà importante è la capacità di essere funzionalizzate con molecole specifiche per il riconoscimento e l'identificazione di cellule bersaglio. Questo permette loro di essere utilizzate per la somministrazione di farmaci o per l'identificazione di cellule tumorali. [19]. Altra proprietà fondamentale è legata al rilascio di energia in un materiale tramite meccanismi di interazione della radiazione ionizzante con il mezzo; meccanismi che dipendono dal tipo di radiazione considerata [1].

Nel caso di fotoni i tre principali processi di interazione tra radiazione e materia sono l'effetto fotoelettrico, lo scattering Compton e la produzione di coppie. Questi meccanismi portano all'emissione di fotoni ed elettroni secondari che contribuiscono al rilascio di energia all'interno del materiale che interagisce con i fotoni primari. Sono meccanismi che dipendono dal numero atomico Z e dall'energia dei fotoni incidenti, come mostra la Figura 2.1.

Se si integrano al target nanoparticelle metalliche con elevato valore di Z , per esempio l'oro ($Z_{Au} = 79$), si va ad incrementare il numero di interazioni tra il mezzo e la radiazione ionizzante e di conseguenza il rilascio di energia dovuto alle particelle secondarie prodotte. Questo permette di considerare le nanoparticelle come amplificatrici della dose rilasciata nel materiale utilizzando questa potenzialità per migliorare l'efficacia della radioterapia. Lo studio di Vedelago *et al.* del 2018 [6] ha provato a integrare nanoparticelle di argento

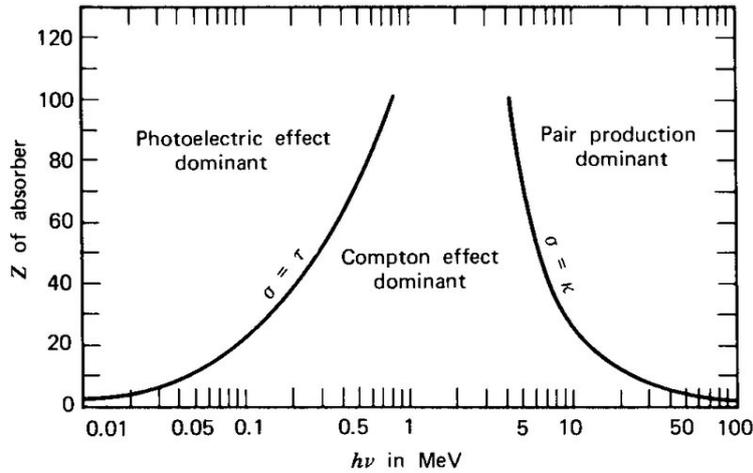


Figura 2.1: Dipendenza da Z e dall'energia dell'effetto fotoelettrico, scattering Compton e produzione di coppie. [20]

all'interno di un dosimetro a gel di Fricke per studiare se la loro presenza generasse un miglioramento della risposta dosimetrica alle radiazioni ionizzanti. Quello che si è visto è che irradiando il dosimetro, con energie superiori all'energia di soglia dell'argento, si ha un aumento dell'energia rilasciata. Sono state fatte simulazioni Monte Carlo e misure sperimentali trovando un buon accordo tra i due risultati; ciò sta ad indicare che questo tipo di simulazione sia un metodo valido per fare ricerche in questo ambito. Questo studio apre quindi la strada a ulteriori ricerche e sviluppi sull'argomento.

È in questo contesto che prende vita il progetto NANOGedy che parte dall'idea di risolvere le criticità dei dosimetri a gel di Fricke e integrare all'interno di questi ultimi nanoparticelle metalliche per andare a investigare se la loro presenza possa portare a un aumento di energia rilasciata e a un miglioramento della risposta dosimetrica alle radiazioni ionizzanti. Nello specifico, in questo lavoro di tesi, non verrà simulata e studiata l'ossidazione degli ioni ferrosi in ioni ferrici, ma questo aspetto sarà indagato indirettamente valutando l'aumento del rilascio di energia nel materiale, da parte della radiazione ionizzante, in seguito alla diffusione di nanoparticelle di oro al suo interno. Si andrà poi a supporre che questo aumento di energia rilasciata nel mezzo porti ad una produzione maggiore di radicali liberi, prodotti dalla radiolisi dell'acqua, e quindi ad un aumento della concentrazione di ioni ferrici misurabile con MRI o tomografie ottiche.

2.2 Obiettivi del progetto NANOGedy

Il progetto di ricerca intitolato *Shaping NANOparticle for self-assembly Fricke hydroGel Dosimeters and Radiosensitization Enhancement* (NANOGedy) nasce dalla collaborazione di tre unità di ricerca che sono l'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN), l'Istituto di Scienze e Tecnologie Chimiche "Giulio Natta" (CNR-SCITEC) e l'Università degli Studi di Milano che è affiancata dall'Istituto Nazionale dei Tumori di Milano (Figura 2.2).

Il progetto ha come obiettivo lo sviluppo di innovative matrici idrogeliche per effettuare dosimetria ad alta sensibilità con dosimetri a gel di Fricke radiocromici, basati su molecole auto-assemblanti e arricchiti con nanoparticelle metalliche.

Il punto di partenza del progetto sono i dosimetri a gel di tipo Fricke dei quali NANOGedy vuole risolvere le criticità, già elencate nel Capitolo 1, e svilupparne le potenzialità per poterli utilizzare in scenari clinici (dosimetria, controlli di qualità e radioterapia) creando fantocci antropomorfi tessuto-equivalenti che possano essere facilmente prodotti, irradiati e analizzati prima e dopo le fasi di pianificazione, verifica e somministrazione di un piano di trattamento.

Questo sistema dosimetrico sarà in grado di fornire una distribuzione continua di dose in tre dimensioni con la risoluzione spaziale degli scanner MRI che ne permettono la lettura, facendo ottenere informazioni dirette senza dover ricorrere a correzioni ed estrapolazioni da dosimetri 1D o 2D.

Il meccanismo che verrà utilizzato si basa su derivati peptidici auto-assemblati di difenilalanina (Phe-Phe) che permettono al materiale ottenuto di essere sottoposto a torsioni e stiramenti dovuti a stress meccanici o a variazioni di temperatura: infatti l'aggiunta di molecole auto-assemblanti aumenta l'elasticità e la resistenza delle matrici a gel (Figura 2.3).

Si otterranno quindi delle matrici con un'elevata sensibilità dosimetrica dovuta alla presenza delle nanoparticelle e con una struttura adatta alla dosimetria in 3D. Questo permetterà di fornire ai medici specialisti e ai fisici medici materiali e metodologie adatti alla somministrazione di piani di trattamento radioterapici sicuri ed efficaci, oltre che la possibilità di simulare tessuti umani e il movimento degli organi, come quello dei polmoni durante la respirazione.

Inoltre ottenere informazioni dettagliate sul miglioramento della risposta del dosimetro, dovuto alle nanoparticelle di oro, è cruciale per una successiva traduzione in ambito clinico dell'uso di questi radiosensibilizzatori. Se infatti NANOGedy confermerà che la presenza di nanoparticelle di oro aumenta la sensibilità del dosimetro, si avrà la possibilità di usare

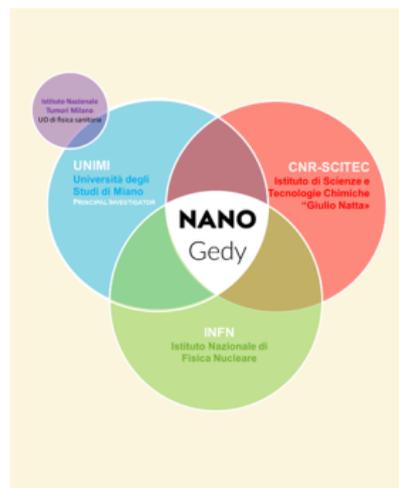


Figura 2.2: Collaborazioni.

uno strumento che soddisfa tutte le caratteristiche necessarie alla dosimetria in radioterapia, quali la tessuto-equivalenza, una precisione elevata e un'alta risoluzione spaziale tridimensionale.

Infine, le reazioni chimiche necessarie per la produzione del gel saranno condotte con riguardo verso l'ambiente, verranno mantenute temperature basse e utilizzati reagenti a basso costo per ridurre l'impatto ambientale e i costi di produzione.

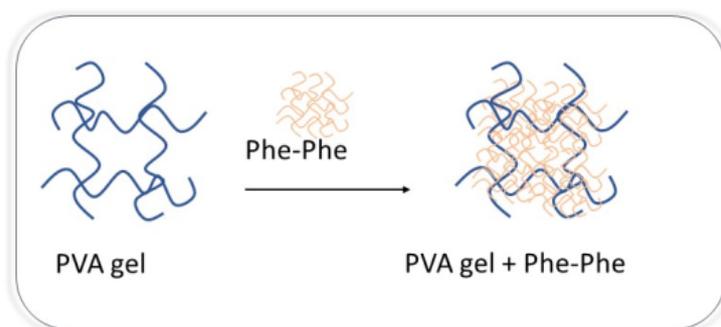


Figura 2.3: Aggiunta del Phe-Phe al gel di PVA.

2.3 Organizzazione dei gruppi di lavoro

Ciascun gruppo di ricerca è responsabile di un pacchetto di lavoro (WP), per un totale di quattro pacchetti di lavoro scientifico e uno dedicato alla gestione, divulgazione e coordinazione del progetto. La base di questa ricerca si fonda infatti sulla capacità di collaborazione e condivisione delle proprie abilità per portare a termine un lavoro che parte dalla sintesi di matrici a gel e arriva all'applicazione in ambito clinico di trattamenti radioterapici.

Il progetto è suddiviso nel seguente modo:

- WP1-Formulazione di matrici a gel di Fricke auto-assemblanti: questa parte del progetto si occupa dell'incorporare i peptidi auto-assemblanti nel gel di Fricke per aumentarne le proprietà meccaniche; i peptidi infatti permettono la formazione di una rete strutturata che riempie la porosità del gel di PVA-GTA e di conseguenza ne aumenta la resistenza e le proprietà elastiche.
Per bloccare invece la diffusività degli ioni ferrici si proveranno diversi leganti con una struttura chimica semplice, che permettano la funzionalizzazione della matrice di PVA con pochi passaggi e una resa elevata;
- WP2-Sintesi delle nanoparticelle: questo gruppo si occupa della sintesi delle nanoparticelle da integrare nel gel; verranno prima preparate nanoparticelle di forma sferica e successivamente anche di altre forme per poi funzionalizzarle con il PVA o altri leganti.

Le nanoparticelle saranno inserite direttamente durante il processo di formazione della struttura idrogelica, in modo da promuovere allo stesso tempo la cattura degli ioni di ferro adiacenti; in questo modo si aumenta la risposta radiologica e si assicura una buona dispersione spaziale in tre dimensioni, dato che le nanoparticelle sono attive durante il processo di formazione del gel e strettamente legate alla struttura;

- WP3-Modello Computazionale e Simulazione: verranno effettuate simulazioni Monte Carlo per studiare le interazioni tra radiazione e materia, al fine di ottenere informazioni sul rilascio di energia da parte di diverse particelle primarie: elettroni, fotoni, protoni ecc. La matrice a gel è simulata sia in termini di geometria che di composizione e densità, l'output adattato a seguire le particelle all'interno del materiale e a identificare i meccanismi di rilascio dell'energia oltre che a calcolare la risposta del dosimetro in termini di dose fisica rilasciata.
L'obiettivo è infatti capire se l'aggiunta di nanoparticelle di oro all'interno della matrice a gel, formata da molecole autoassemblanti, produca un miglioramento della risposta dosimetrica.
Successivamente sarà simulato un trattamento radioterapico e i risultati confrontati con quelli del gruppo WP4 per valutare l'accordo tra le dosi pianificate e misurate;
- WP4-Caratterizzazione dei materiali e applicazione clinica: verranno investigate le proprietà chimico-fisiche della matrice e le proprietà dosimetriche tramite diversi test svolti sulla matrice; quando queste saranno in linea con gli obiettivi del progetto verrà sviluppato un fantoccio tridimensionale per validare i veri piani di trattamento radioterapici;
- WP0-Divulgazione: verranno seguite le linee guida della *Responsible Research and Innovation* per condividere i risultati tramite azioni divulgative e di comunicazione. Si cercherà di coinvolgere anche persone giovani e non esperte del settore con una comunicazione che possa arrivare a tutti.

In questo progetto di ricerca il lavoro svolto nella presente tesi si inserisce nel gruppo WP3 precedentemente descritto. Sono stati simulati fasci di fotoni a diverse energie e le interazioni tra il fascio incidente e la matrice idrogelica sono state simulate e studiate grazie al codice FLUKA.

2.4 Il codice FLUKA

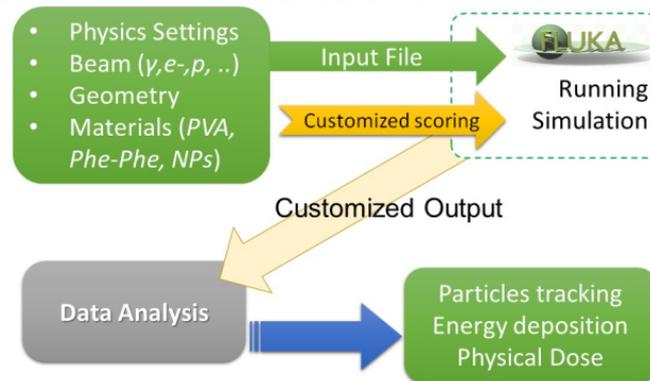


Figura 2.4: Schema di funzionamento di FLUKA.

FLUKA [21, 22] è un software di simulazione Monte Carlo utilizzato per studiare il trasporto di particelle e le interazioni che queste hanno con la materia [23]. Può simulare più di 60 tipologie di particelle diverse in range energetici dal keV al TeV ed è capace di costruire geometrie molto complesse.

Il codice è in grado di gestire tutte le interazioni che avvengono tra le particelle primarie e secondarie con il target e di elaborare un file numerico di output che contenga le informazioni su quello che è successo all'interno della regione di interesse.

La creazione di un setup sperimentale adatto alle necessità dell'utente è permessa dalla possibilità di realizzare un file di input che contiene tutte le informazioni fondamentali: la tipologia di sorgente di radiazioni, la geometria del fascio, del rivelatore, i materiali delle diverse regioni del sistema e una serie di parametri che permettono di descrivere accuratamente il setup da realizzare. Oltre alla scrittura del file di input si possono aggiungere alcune librerie definite dall'utente chiamate "routines" che gestiscono le informazioni sulle particelle, il target e le interazioni e che permettono di adattare il codice alla specifica simulazione.

Definito "evento" l'insieme delle interazioni e delle particelle prodotte dal proiettile primario, per il lavoro della tesi sono state utilizzate delle routines sviluppate appositamente per salvare in un file di output tutte le informazioni di interesse evento per evento; per svolgere l'analisi dati è stato implementato un codice per analizzare le informazioni che riguardano il rilascio di dose nel materiale e le altre quantità di interesse.

Una schematizzazione dell'approccio Monte Carlo tramite FLUKA utilizzato in questo lavoro di tesi, e quindi nel progetto NANOGedy, è rappresentata in Figura 2.4.

2.5 Setup sperimentale

La preparazione del setup sperimentale prevede tre punti chiave che sono la simulazione del gel (target) in termini di composizione chimica, la scelta dei fasci con cui irradiare il target e la definizione geometrica del sistema.

2.5.1 Simulazione della matrice

Per quanto riguarda la preparazione del gel abbiamo simulato la matrice idrogelica partendo da una base che verrà chiamata "gel puro", perché non contenente oro, alla quale si è poi aggiunto quest'ultimo in due percentuali peso/peso differenti: 0.2% e 2.0%. È fondamentale sottolineare il fatto che nelle simulazioni non è stato possibile inserire l'oro nel gel sotto forma di nanoparticelle, perché il software non sarebbe stato in grado di gestirle. Si è quindi fatta un'approssimazione disperdendo l'oro omogeneamente all'interno del gel. Il target puro è costituito da acqua (H_2O), alcool polivinilico -PVA- (C_2H_4O), glutaraldeide -GTA- ($C_5H_8O_2$) e acido solforico -SA- (H_2SO_4) e nella Tabella 2.1 sottostante è riportata la composizione in percentuale peso/peso del gel puro, con oro allo 0.2% e al 2.0%.

Tabella 2.1: Composizione in percentuale peso/peso della matrice idrogelica, con oro allo 0.2% e al 2.0%.

	Senza oro	Oro allo 0.2%	Oro al 2.0%
ACQUA	90.14%	89.97%	88.35%
PVA	9.40%	9.37%	9.21%
GTA	0.24%	0.24%	0.23%
SA	0.22%	0.22%	0.21%
ORO	/	0.20%	2.00%

2.5.2 Fasci di particelle simulati

Per tutte le tre concentrazioni di oro sono state fatte simulazioni con fasci da 10^6 fotoni. È stato considerato un fascio monoenergetico da 200 keV e due fasci clinici da 6 MV e 15 MV. Si sottolinea che 6 MV e 15 MV rappresentano le energie di accelerazione degli elettroni prodotti per effetto termoionico all'interno dell'acceleratore e che vanno a incidere sul target che costituisce la testa dell'acceleratore. Si ricorda che convenzionalmente 6 MV e 15 MV indicano anche le energie massime dei fotoni prodotti (6 MeV e 15 MeV) e che questi fasci non sono monoenergetici ma hanno una distribuzione energetica spettrale che si estende fino all'energia massima. Maggiori dettagli sulle distribuzioni energetiche sono

riportate nel capitolo dedicato ai risultati sperimentali.

Quello a 200 keV non ha significato dal punto di vista radioterapico perché le energie per fare radioterapia con fotoni sono nel range 6 MV-25 MV. La simulazione con 200 keV è servita come fase iniziale di verifica del metodo di analisi.

Uno schema che riassume le simulazioni che sono state implementate è rappresentato in Tabella 2.2:

Tabella 2.2: Schema riassuntivo delle simulazioni svolte in questo lavoro di tesi in base a composizione del gel ed energia.

Senza oro	Oro allo 0.2%	Oro al 2.0%
200 keV	200 keV	200 keV
6MV	6MV	6MV
15MV	15MV	15MV

2.5.3 Geometria del sistema

La costruzione del sistema viene fatta tramite *flair*, l'interfaccia grafica di FLUKA, che prevede la definizione di specifiche regioni e l'assegnazione del materiale corrispondente a ciascuna di esse. Partendo dall'esterno e avvicinandosi al target si troverà inizialmente una regione chiamata *corpo nero* che rappresenta il confine del sistema e dentro al quale le particelle che vi sono entrate vengono assorbite. Successivamente segue una regione chiamata *void* costituita da aria e all'interno della quale si trova la sorgente di fotoni e infine si passa alla regione del target. Questo consiste in un parallelepipedo di dimensioni 10cm x 10cm x 20cm contenente le varie tipologie di matrice, si veda Tabella 2.1. La sorgente di fotoni è di forma circolare di raggio 1cm, è senza divergenza angolare e posta a 1cm di distanza dalla faccia quadrata del parallelepipedo lungo l'asse z, come mostrato in Figura 2.5.

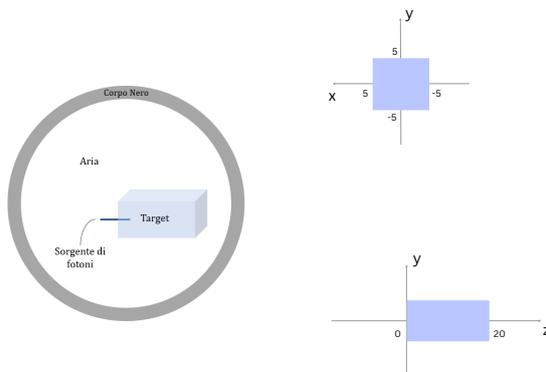


Figura 2.5: Setup geometrico: la sorgente si trova a 1cm di distanza dal target e il target è costituito interamente dalla matrice.

Capitolo 3

Simulazioni Monte Carlo: risultati e analisi

In questo capitolo vengono illustrati i risultati ottenuti dalle simulazioni effettuate. Per ciascun fascio simulato vengono messi a confronto i risultati ottenuti su matrici idrogeliche con diverse concentrazioni di oro presenti nel gel per vedere come l'integrazione di questo metallo influisca sul rilascio di energia all'interno del target.

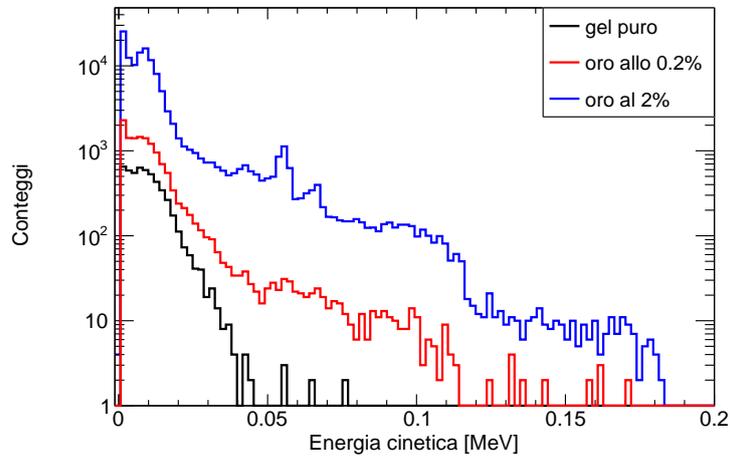
3.1 Simulazione a 200 keV

La prima simulazione che è stata svolta è quella con un fascio monocromatico a 200 keV. Sono stati studiati i due principali meccanismi di interazione possibili tra i fotoni e il target: effetto fotoelettrico e scattering Compton. Come si vede in Figura 3.1 è stata ricostruita la distribuzione energetica dei fotoelettroni nati per effetto fotoelettrico e degli elettroni messi in moto dallo scattering Compton nel caso di gel puro, gel con oro allo 0.2% e al 2.0%.

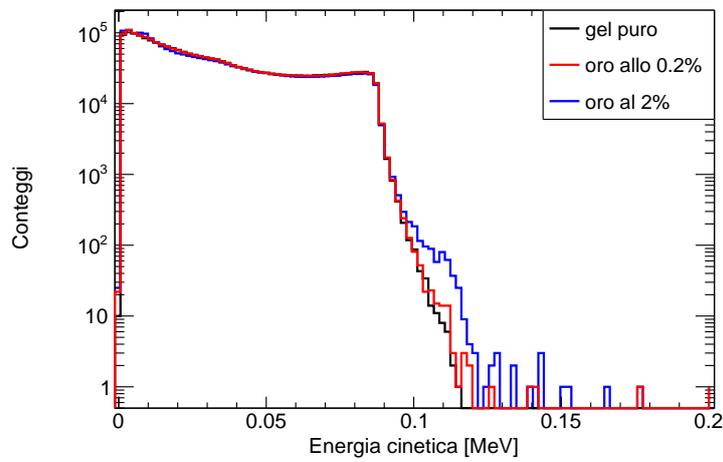
Per quantificare le differenze tra le tre composizioni, nella Tabella 3.1 sotto riportata sono espressi i rapporti tra il numero di elettroni da effetto fotoelettrico e Compton delle simulazioni con oro di Figura 3.1 rispetto a quelli del gel puro. Si osserva che con una concentrazione di oro dello 0.2% il numero dei fotoelettroni prodotti aumenta di un fattore 2.63 per arrivare poi ad un aumento di un fattore 24.85 nel caso di oro al 2.0%.

Per quanto riguarda lo scattering Compton, invece, non si osservano variazioni significative al variare delle concentrazioni di oro.

All'aumentare di quest'ultima, si ha un peso maggiore dell'effetto fotoelettrico rispetto allo scattering Compton, come riportato nella Tabella 3.2 che mostra il peso relativo dei due effetti per le varie composizioni. Nel passare dal gel puro ad una concentrazione di oro allo 0.2% si osserva un aumento dell'effetto fotoelettrico dello 0.37%, mentre aumentando la concentrazione di oro al 2.0% l'aumento è del 5.06%.



(a) *Distribuzione energetica dei fotoelettroni nati da fotoni che hanno interagito tramite effetto fotoelettrico.*



(b) *Distribuzione energetica degli elettroni messi in moto da fotoni che hanno interagito tramite scattering Compton.*

Figura 3.1: Distribuzione energetica di elettroni da effetto fotoelettrico e scattering Compton all'interno del target di gel puro (nero), gel con oro allo 0.2% (rosso) e con oro al 2.0% (blu).

Tabella 3.1: Rapporto tra il totale dei fotoelettroni e degli elettroni Compton prodotti in gel con oro allo 0.2% e al 2.0% rispetto a quelli in gel puro.

	Fotoelettroni	Elettroni Compton
oro 0.2/gel puro	2.63	1.00
oro 2.0/gel puro	24.85	0.99

Tabella 3.2: Peso relativo dell'effetto fotoelettrico e scattering Compton per le tre diverse composizioni di gel.

	Fotoelettrico	Compton
gel puro	0.30%	99.70%
oro 0.2%	0.67%	99.33%
oro 2.0%	5.36%	94.64%

Successivamente si sono studiati il rilascio di energia all'interno del target da parte di tutte le particelle che hanno interagito nel materiale e le particelle che sono uscite dal target (hanno fatto crossing).

Gli istogrammi corrispondenti sono riportati in Figura 3.2 e 3.3 e il rapporto tra il numero totale di rilasci di energia avvenuti nel target, di energia rilasciata e di particelle che hanno fatto crossing in Tabella 3.3.

Nel caso di gel integrato con oro si ha un aumento del numero di particelle che rilasciano energia all'interno del target pari all'1% nel caso dell'oro in concentrazione minore, e del 5% per la concentrazione più alta e questi corrispondono ad aumento del totale di energia rilasciata nel target rispettivamente del 6% e del 66%.

Si osserva poi dal grafico che con una percentuale di oro più elevata aumenta il numero di particelle che rilasciano tutta la loro energia all'interno del materiale, invece le particelle che non vengono interamente contenute nel target diminuiscono del 2% nel caso di oro allo 0.2% e del 32% in quello di oro al 2.0%. Come poi ci si aspetta, il numero di particelle non interagenti è elevato solamente nel caso di gel puro e con oro in concentrazione minore.

Tabella 3.3: Rapporto tra il totale di particelle che hanno rilasciato energia, l'energia rilasciata e le particelle che hanno fatto crossing in gel con oro allo 0.2% e al 2.0% rispetto al gel puro.

	Rilasci di energia	Energia rilasciata	Particelle al crossing
oro 0.2/gel puro	1.01	1.06	0.98
oro 2.0/gel puro	1.05	1.66	0.68

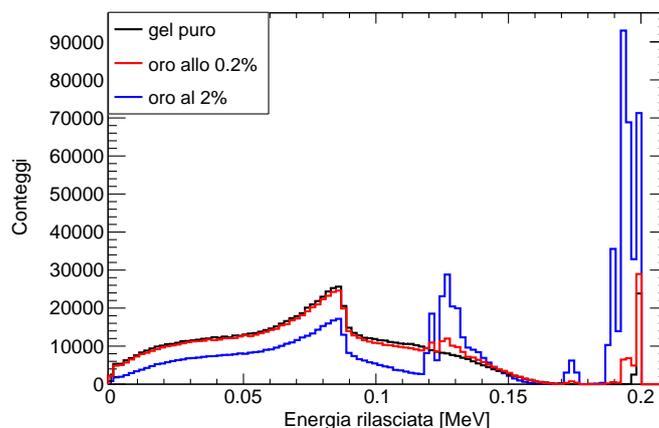


Figura 3.2: Rilascio di energia nel target da parte di tutte le particelle che hanno interagito nel materiale: gel puro in nero, oro allo 0.2% in rosso e oro al 2.0% in blu.

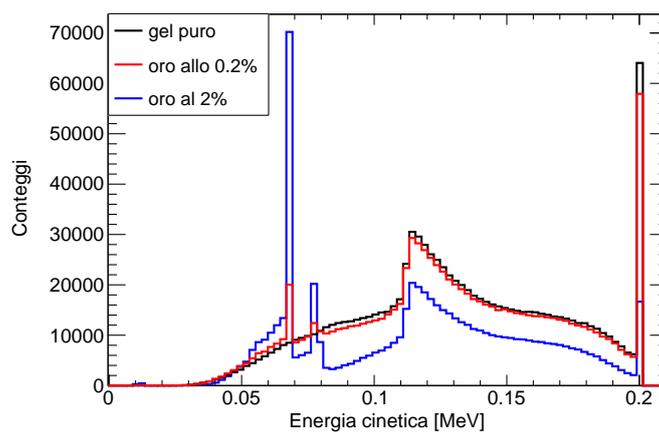


Figura 3.3: Energia posseduta dalle particelle al momento dell'uscita dal target di gel puro (nero), con oro allo 0.2% (rosso) e al 2.0% (blu).

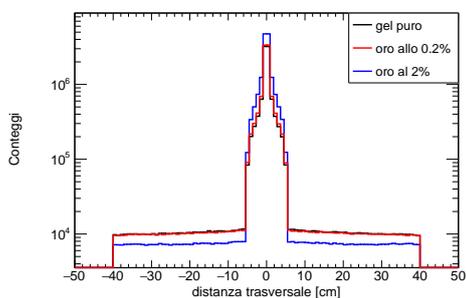
Si è studiata la distribuzione spaziale delle particelle assorbite nelle tre direzioni per capire come variasse la percentuale di particelle fuoriuscite dal gel in funzione della concentrazione di oro.

Le distribuzioni sono riportate in Figura 3.4, mentre in Tabella 3.4 si trovano le percentuali di particelle assorbite fuori dal target, per direzione, sul totale di particelle.

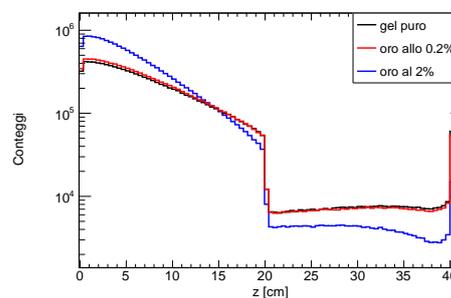
Si osserva che in direzione trasversale il numero di particelle che escono dal target diminuisce, rispetto al gel puro, dello 0.2% con la concentrazione di oro minore e dell'1.4% con la concentrazione maggiore. Lungo la direzione del fascio invece la variazione è dello 0.1% nel primo caso e dello 0.8% nel secondo.

Tabella 3.4: Percentuale di particelle che sono state assorbite fuori dal target, per direzione, sul totale di particelle.

	Direzione trasversale	Direzione longitudinale
Gel puro	$(3.118 \pm 0.003) \%$	$(1.247 \pm 0.002) \%$
Oro allo 0.2%	$(2.951 \pm 0.003) \%$	$(1.129 \pm 0.002) \%$
Oro al 2.0%	$(1.708 \pm 0.002) \%$	$(0.409 \pm 0.001) \%$



(a) *Direzione trasversale.*



(b) *Direzione longitudinale.*

Figura 3.4: Coordinata di assorbimento delle particelle in direzione trasversale e longitudinale all'asse del fascio.

Un modo diverso con cui si può visualizzare la distribuzione e l'energia che avevano le particelle al momento del *crossing* tra la regione del gel e quella di aria circostante è con un istogramma bidimensionale che riporta l'energia delle particelle in funzione della profondità a cui sono fuoriuscite dal target.

Per la direzione trasversale e longitudinale all'asse del fascio sono stati analizzati questi andamenti per le tre composizioni di gel e questi sono riportati in Figura 3.5 e 3.6.

Come mostrato nella Figura 3.3, si osserva che all'aumentare della concentrazione di oro diminuisce l'energia cinetica posseduta dalle particelle al momento del crossing, a dimostrazione del fatto che con oro in concentrazione più elevata aumentano le interazioni tra la radiazione entrante e il materiale.

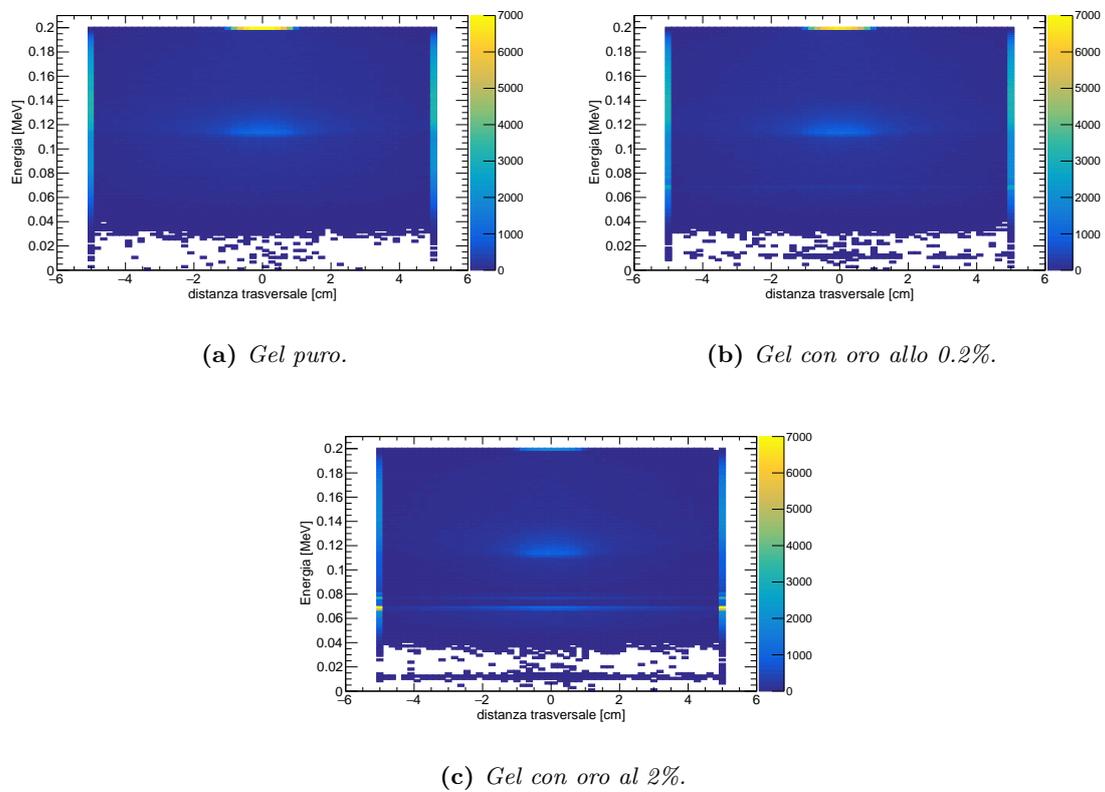
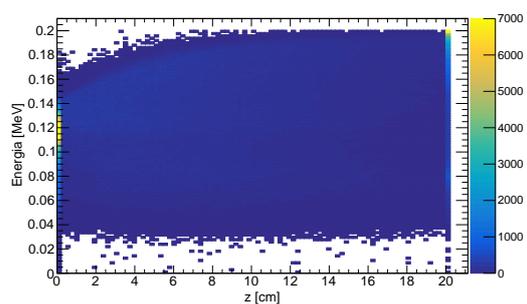
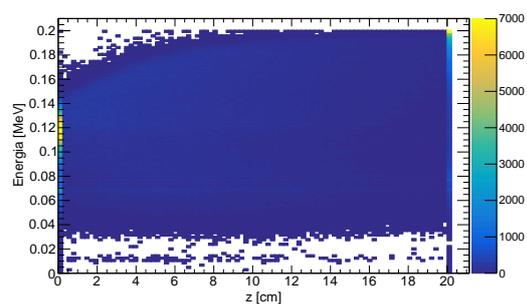


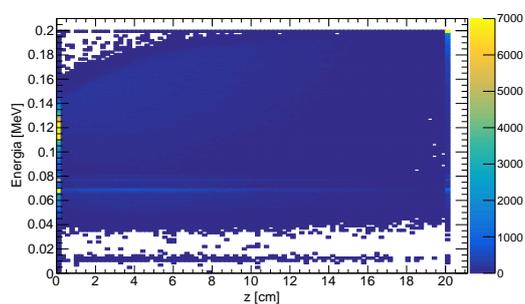
Figura 3.5: Energia posseduta dalle particelle al momento del crossing tra la regione del target e dell'aria in direzione trasversale all'asse del fascio.



(a) *Gel puro.*



(b) *Gel con oro allo 0.2%.*



(c) *Gel con oro al 2%.*

Figura 3.6: Energia posseduta dalle particelle al momento del crossing tra la regione del target e dell'aria in direzione longitudinale all'asse del fascio.

3.2 Simulazione a 6 MeV

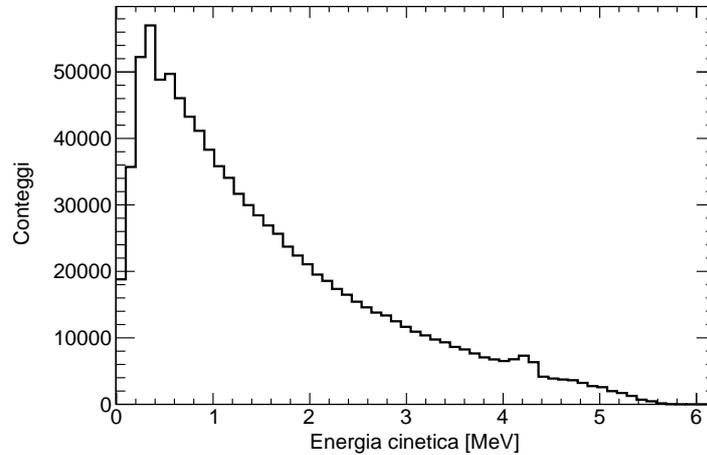


Figura 3.7: Spettro di energia del fascio di fotoni incidenti a 6 MeV.

La seconda simulazione che abbiamo svolto è quella con un fascio con spettro energetico a 6 MeV di energia massima, la cui dispersione in energia è rappresentata in Figura 3.7. In questo caso, oltre all'effetto fotoelettrico e Compton, si è studiata anche la produzione di coppie per i fotoni interagenti nel target.

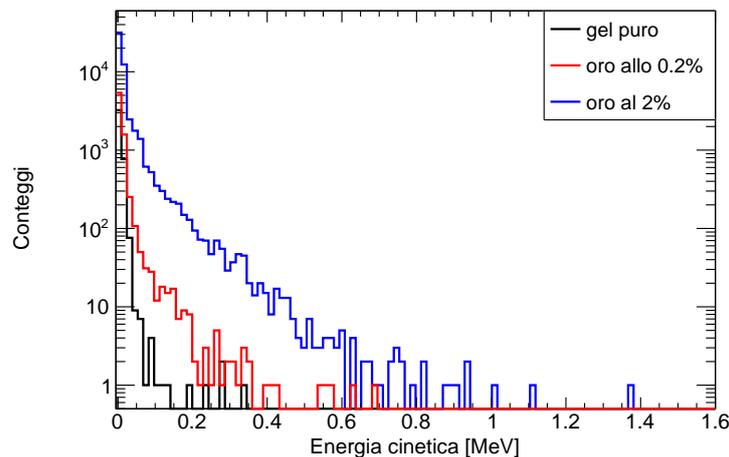


Figura 3.8: Distribuzione energetica dei fotoelettroni nati da fotoni che hanno interagito tramite effetto fotoelettrico all'interno del target di gel puro (nero), gel con oro allo 0.2% (rosso) e con oro al 2.0% (blu).

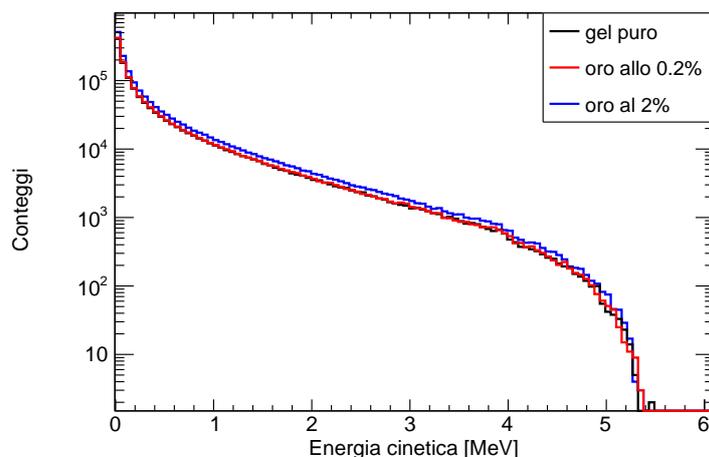
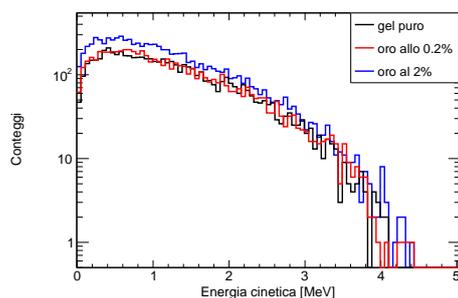
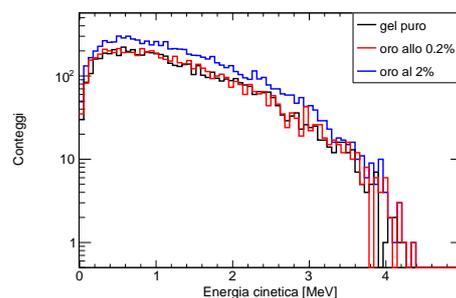


Figura 3.9: Distribuzione energetica degli elettroni messi in moto da fotoni che hanno interagito tramite scattering Compton all'interno del target di gel puro (nero), gel con oro allo 0.2% (rosso) e con oro al 2.0% (blu).



(a) *Distribuzione energetica degli elettroni.*



(b) *Distribuzione energetica dei positroni.*

Figura 3.10: Distribuzione energetica di elettroni e positroni nati da fotoni che hanno interagito tramite produzione di coppie all'interno del target di gel puro (nero), gel con oro allo 0.2% (rosso) e con oro al 2.0% (blu).

Come si vede in Figura 3.8, Figura 3.9 e Figura 3.10, è stata ricostruita la distribuzione energetica dei fotoelettroni nati per effetto fotoelettrico, degli elettroni messi in moto dallo scattering Compton e di elettroni e positroni nati da fotoni che hanno interagito per produzione di coppie nel caso di gel puro, gel con oro allo 0.2% e al 2.0%.

Per quantificare le differenze tra le tre composizioni, nella Tabella 3.5 sotto riportata sono espressi i rapporti tra il totale degli elettroni da effetto fotoelettrico e Compton delle simulazioni con oro di Figura 3.8, 3.9 e 3.10 rispetto a quelli del gel puro.

Si osserva in questo caso che con una concentrazione di oro dello 0.2% il numero dei fotoelettroni prodotti aumenta di un fattore 1.84 per arrivare a un aumento di un fattore 12.92 nel caso dell'oro al 2.0%.

Considerando le concentrazioni crescenti di oro si osserva un aumento del numero di elettroni Compton rispettivamente del 2% e del 23%, mentre per quanto riguarda le coppie l'aumento è del 4% e del 44%.

All'aumentare della concentrazione di oro si ha quindi un peso maggiore dell'effetto fotoelettrico e della produzione di coppie rispetto allo scattering Compton, come riportato nella Tabella 3.6 che mostra il peso relativo dei tre effetti per le varie composizioni.

Tabella 3.5: Rapporto tra il totale dei fotoelettroni, degli elettroni Compton e coppie elettrone-positrone prodotti in gel con oro allo 0.2% e al 2.0% rispetto a quelli in gel puro.

	Fotoelettroni	Elettroni Compton	Coppie
oro 0.2/gel puro	1.84	1.02	1.04
oro 2.0/gel puro	12.92	1.23	1.44

Tabella 3.6: Peso relativo dell'effetto fotoelettrico, scattering Compton e produzione di coppie per le tre diverse composizioni di gel.

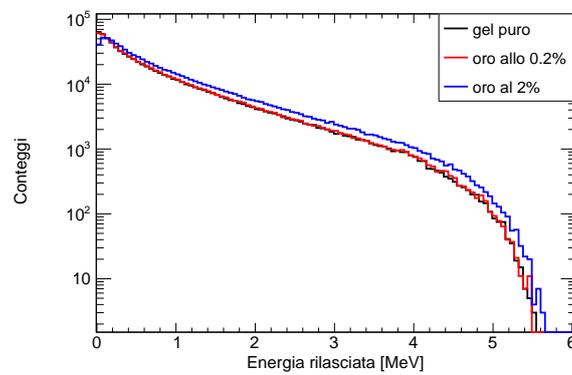
	Fotoelettrico	Compton	Coppie
gel puro	0.53%	99.05%	0.42%
oro 0.2%	0.72%	98.85%	0.43%
oro 2.0%	2.84%	96.67%	0.49%

Successivamente si è studiato il rilascio di energia all'interno del target da parte di tutte le particelle che hanno interagito nel materiale e l'energia posseduta dalle particelle al momento dell'uscita dal target.

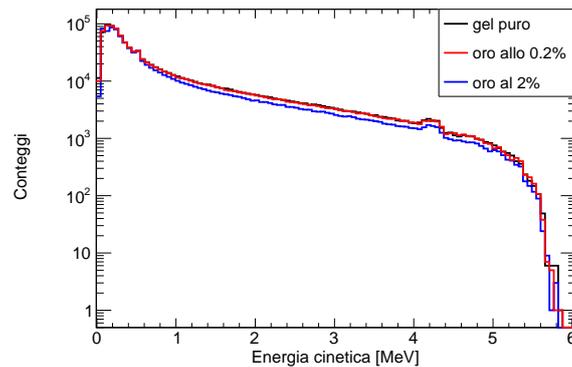
Gli istogrammi corrispondenti sono riportati in Figura 3.11 e il rapporto tra il numero totale di particelle che hanno rilasciato energia, l'energia rilasciata e le particelle che hanno fatto crossing in Tabella 3.7. Si vede che nel caso di gel con oro si ha un aumento del numero di particelle che rilasciano energia all'interno del target pari all'1% nel caso dell'oro in concentrazione minore e del 12% per la concentrazione più alta; questo corrisponde ad un aumento totale dell'energia rilasciata pari rispettivamente al 2% e al 27%. Per quanto riguarda il numero di particelle che escono dal target, come ci si aspetta, si ha una diminuzione dell'1% nel primo caso e dell'11% nel secondo.

Tabella 3.7: Rapporto tra il numero totale di particelle che hanno rilasciato energia, l'energia rilasciata e le particelle che hanno fatto crossing in gel con oro allo 0.2% e al 2.0% rispetto al gel puro.

	Rilasci di energia	Energia rilasciata	Particelle al crossing
oro 0.2/gel puro	1.01	1.02	0.99
oro 2.0/gel puro	1.12	1.27	0.89



(a) Rilascio di energia nel target da parte di tutte le particelle che hanno interagito nel materiale.



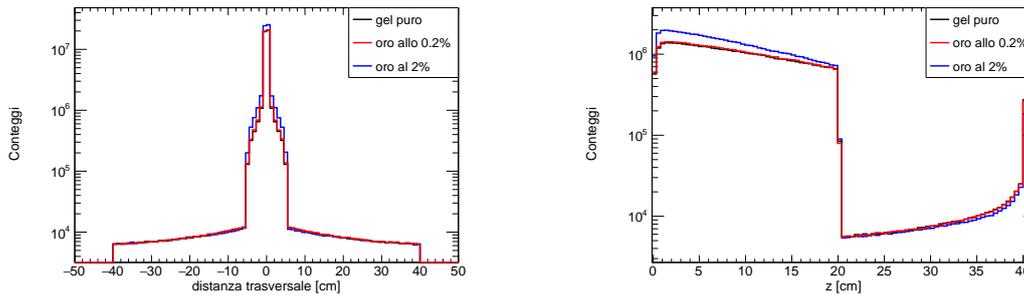
(b) Energia posseduta dalle particelle al momento dell'uscita dal target.

Figura 3.11: Rilascio di energia ed energia posseduta al crossing da parte di tutte le particelle che hanno interagito nel materiale. In nero il gel puro, in rosso il gel con oro allo 0.2% e in blu il gel con oro al 2.0%.

Si è studiata poi la distribuzione spaziale delle particelle assorbite nelle tre direzioni per capire come variasse la percentuale di particelle fuoriuscite dal gel in funzione della concentrazione di oro. Le distribuzioni sono riportate in Figura 3.12, mentre in Tabella 3.8 si trovano le percentuali di particelle assorbite fuori dal target, per direzione, sul totale di particelle. Rispetto alla simulazione a 200 keV si nota una forte diminuzione delle particelle che lasciano il sistema: solamente l'1.8% nel gel puro, l'1.79% nel gel con oro allo 0.2% e l'1.5% nel gel con oro al 2.0%.

Tabella 3.8: Percentuale di particelle che sono state assorbite fuori dal target, per direzione, sul totale di particelle per ogni concentrazione.

	Direzione trasversale	Direzione longitudinale
Gel puro	$(0.6410 \pm 0.0007) \%$	$(0.5419 \pm 0.0006) \%$
Oro allo 0.2%	$(0.6357 \pm 0.0007) \%$	$(0.5177 \pm 0.0006) \%$
Oro al 2.0%	$(0.5751 \pm 0.0006) \%$	$(0.3585 \pm 0.0005) \%$

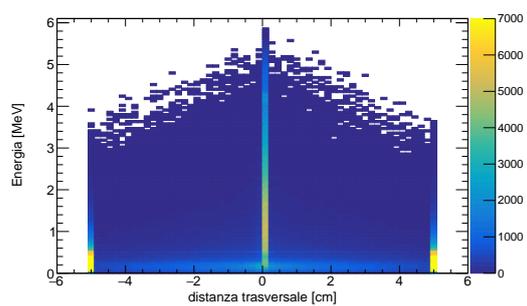


(a) Direzione trasversale all'asse del fascio.

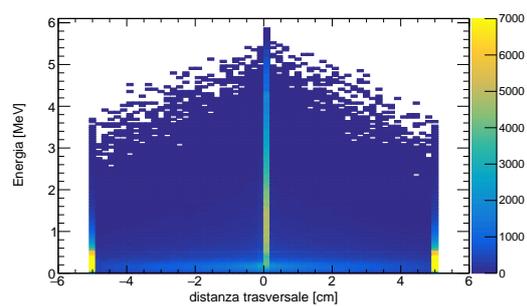
(b) Direzione longitudinale all'asse del fascio.

Figura 3.12: Distribuzione spaziale di assorbimento delle particelle in direzione trasversale e longitudinale all'asse del fascio.

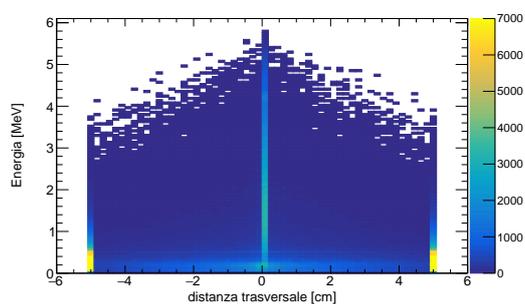
Le Figure 3.13 e 3.14 mostrano l'energia che avevano le particelle al momento del crossing in funzione della profondità a cui sono fuoriuscite dal target. Rispetto al caso con il fascio monocromatico le distribuzioni sono differenti. Date le maggiori interazioni delle particelle con il target, non si hanno più energie elevate in uscita se non lungo la direzione del fascio. Le particelle più energetiche sono poste in $(x,y) = (0,0)$ e si ha una diminuzione dell'energia finale all'aumentare della concentrazione di oro nel target. Notevole è anche la differenza, rispetto al caso precedente, in direzione z : l'unico punto dove si hanno particelle uscenti con energia vicina all'energia di produzione è sulla faccia posta in $z = 20$ cm lungo l'asse del fascio incidente.



(a) *Gel puro.*

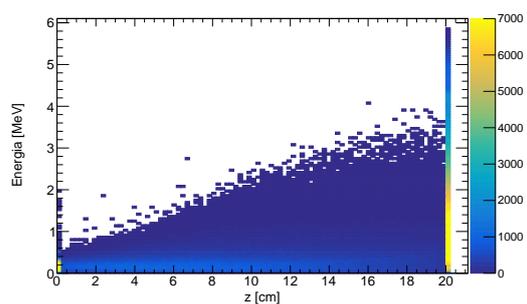


(b) *Gel con oro allo 0.2%.*

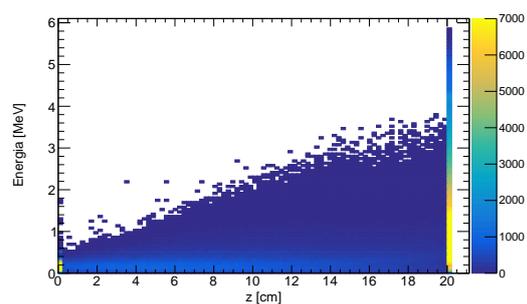


(c) *Gel con oro al 2.0%.*

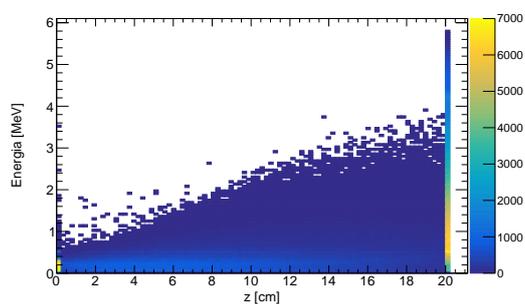
Figura 3.13: Energia posseduta dalle particelle al momento del crossing tra la regione del target e dell'aria in direzione trasversale all'asse del fascio.



(a) *Gel puro.*



(b) *Gel con oro allo 0.2%.*



(c) *Gel con oro al 2%.*

Figura 3.14: Energia posseduta dalle particelle al momento del crossing tra la regione del target e dell'aria in direzione z.

3.3 Simulazione a 15 MeV

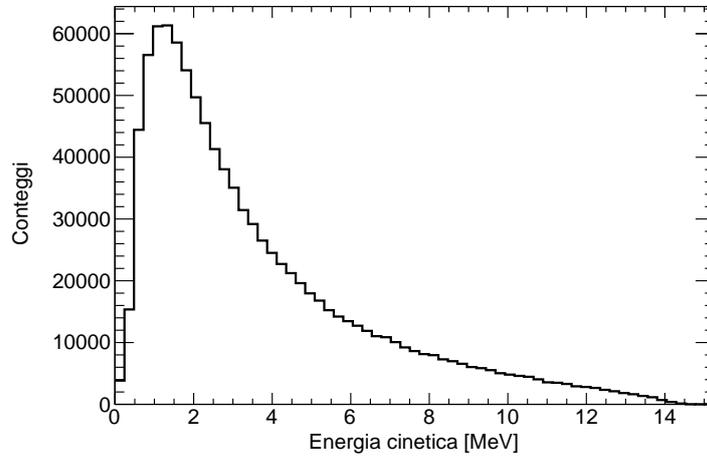


Figura 3.15: Spettro di energia del fascio di fotoni incidenti a 15 MeV.

La terza simulazione che è stata svolta è quella con un fascio con spettro energetico a 15 MeV, la cui rappresentazione si trova in Figura 3.15. Anche qui sono stati studiati i tre principali meccanismi di interazione tra i fotoni e il target: effetto fotoelettrico, scattering Compton e produzione di coppie.

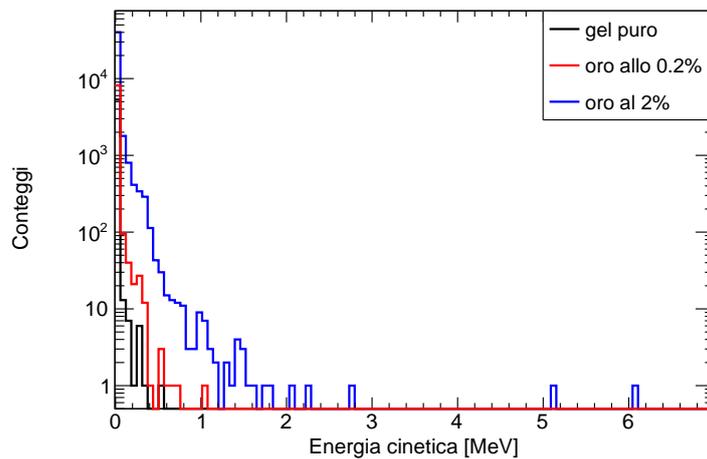


Figura 3.16: Distribuzione energetica dei fotoelettroni nati da fotoni che hanno interagito tramite effetto fotoelettrico all'interno del target di gel puro (in nero), gel con oro allo 0.2% (rosso) e con oro al 2.0% (in blu).

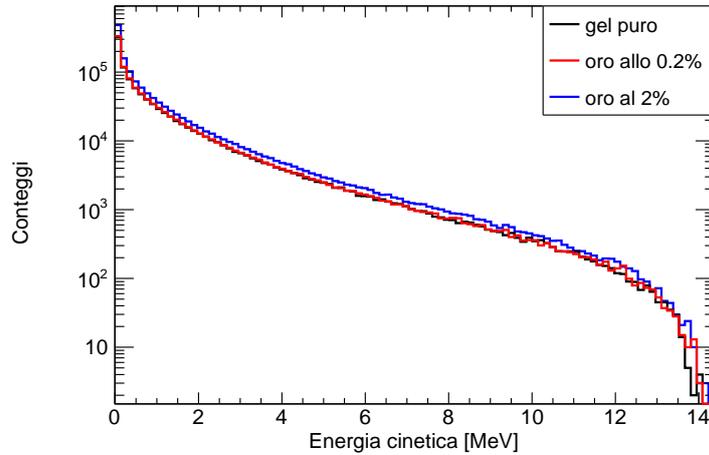
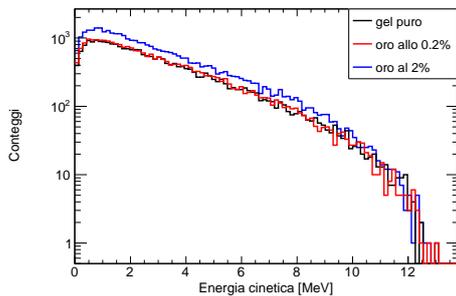
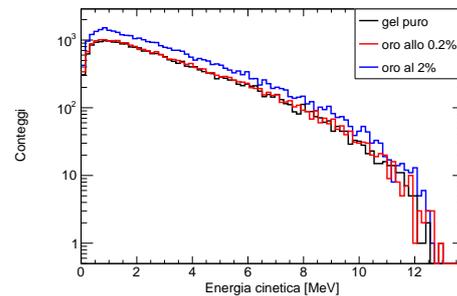


Figura 3.17: Distribuzione energetica degli elettroni messi in moto da fotoni che hanno interagito tramite scattering Compton all'interno del target di gel puro (nero), gel con oro allo 0.2% (rosso) e con oro al 2.0% (blu).



(a) *Distribuzione energetica degli elettroni.*



(b) *Distribuzione energetica dei positroni.*

Figura 3.18: Distribuzione energetica di elettroni e positroni nati da fotoni che hanno interagito tramite produzione di coppie all'interno del target di gel puro (in nero), gel con oro allo 0.2% (rosso) e con oro al 2.0% (in blu).

Come si vede in Figura 3.16, Figura 3.17 e Figura 3.18, abbiamo ricostruito la distribuzione energetica dei fotoelettroni nati per effetto fotoelettrico, degli elettroni messi in moto dallo scattering Compton e di elettroni e positroni nati da fotoni che hanno interagito per produzione di coppie nel caso di gel puro, gel con oro allo 0.2% e al 2.0%.

La Tabella 3.9 sotto riportata esprime i rapporti tra il totale degli elettroni da effetto fotoelettrico e Compton delle simulazioni con oro di Figura 3.16, 3.17 e 3.18 rispetto a quelli del gel puro. Si osserva che con la concentrazione di oro allo 0.2% il numero dei

fotoelettroni prodotti aumenta di un fattore 1.57 per arrivare a un aumento di un fattore 8.26 nel caso dell'oro al 2.0%. Anche qui considerando le concentrazioni di oro crescenti si osserva un aumento degli elettroni Compton del 3% nel primo caso e del 34% nel secondo, mentre per quanto riguarda la produzione di coppie l'aumento è del 4% e del 44%, come nella simulazione precedente. Anche qui all'aumentare della concentrazione di oro si ha quindi un peso maggiore dell'effetto fotoelettrico e della produzione di coppie rispetto allo scattering Compton, come riportato nella Tabella 3.10 che mostra il peso relativo dei tre effetti per le varie composizioni.

Tabella 3.9: Rapporto tra il totale dei fotoelettroni, degli elettroni Compton e delle coppie elettrone-positrone prodotti in gel con oro allo 0.2% e al 2.0% rispetto a quelli in gel puro.

	Fotoelettroni	Elettroni Compton	Coppie
oro 0.2/gel puro	1.57	1.03	1.04
oro 2.0/gel puro	8.26	1.34	1.44

Tabella 3.10: Peso relativo dell'effetto fotoelettrico, scattering Compton e produzione di coppie per le tre diverse composizioni di gel.

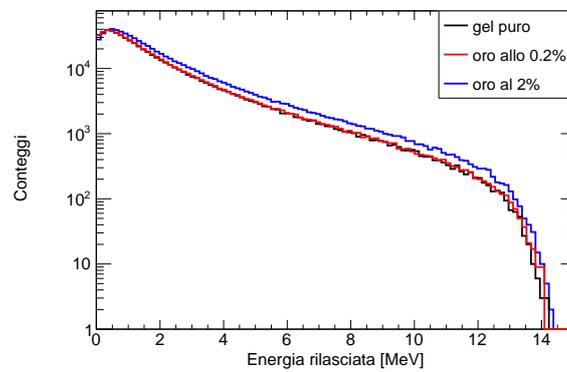
	Fotoelettrico	Compton	Coppie
gel puro	0.97%	96.70%	2.33%
oro 0.2%	1.16%	96.50%	2.34%
oro 2.0%	2.95%	94.58%	2.47%

Successivamente si è studiato il rilascio di energia all'interno del target da parte di tutte le particelle che hanno interagito nel materiale e l'energia posseduta dalle particelle al momento dell'uscita dal target.

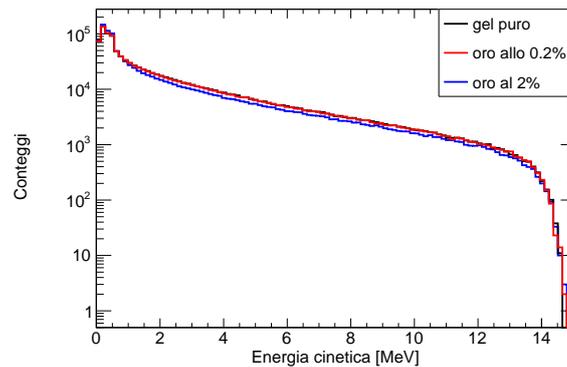
Gli istogrammi corrispondenti sono riportati in Figura 3.19 e il rapporto tra le particelle totali che hanno rilasciato energia, l'energia rilasciata e le particelle che hanno fatto crossing in Tabella 3.11. Si vede che si ha un aumento dell'energia totale rilasciata nel target pari al 2% per la concentrazione di oro allo 0.2% e al 29% nel caso di oro al 2.0%.

Tabella 3.11: Rapporto tra il numero totale di particelle che hanno rilasciato energia, l'energia rilasciata e le particelle che hanno fatto crossing in gel con oro allo 0.2% e al 2.0% rispetto al gel puro.

	Rilasci di energia	Energia rilasciata	Particelle al crossing
oro 0.2/gel puro	1.01	1.02	0.99
oro 2.0/gel puro	1.17	1.29	0.96



(a) Rilascio di energia nel target da parte di tutte le particelle che hanno interagito nel materiale.



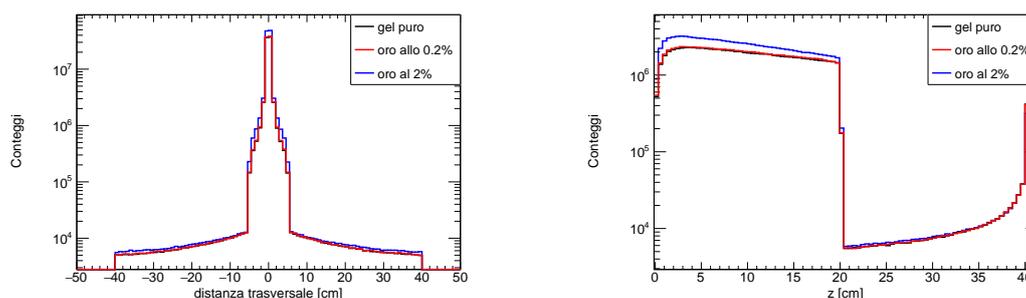
(b) Energia posseduta dalle particelle al momento dell'uscita dal target.

Figura 3.19: Rilascio di energia ed energia posseduta al crossing da parte di tutte le particelle che hanno interagito nel materiale. In nero il gel puro, in rosso il gel con oro allo 0.2% e in blu il gel con oro al 2.0%.

Le distribuzioni spaziali di assorbimento di ogni particella nelle tre dimensioni sono riportate in Figura 3.20, mentre in Tabella 3.12 si trovano le percentuali di particelle assorbite fuori dal target, per direzione, sul totale di particelle. Rispetto alla simulazione a 6 MeV, la percentuale di particelle fuoriuscite è di circa la metà e non si osservano variazioni evidenti all'aumentare della concentrazione di oro.

Tabella 3.12: Percentuale di particelle che sono state assorbite fuori dal target, per direzione, sul totale di particelle.

	Direzione trasversale	Direzione longitudinale
Gel puro	$(0.3333 \pm 0.0004) \%$	$(0.4060 \pm 0.0004) \%$
Oro allo 0.2%	$(0.3327 \pm 0.0004) \%$	$(0.3943 \pm 0.0004) \%$
Oro al 2.0%	$(0.3208 \pm 0.0003) \%$	$(0.2910 \pm 0.0003) \%$

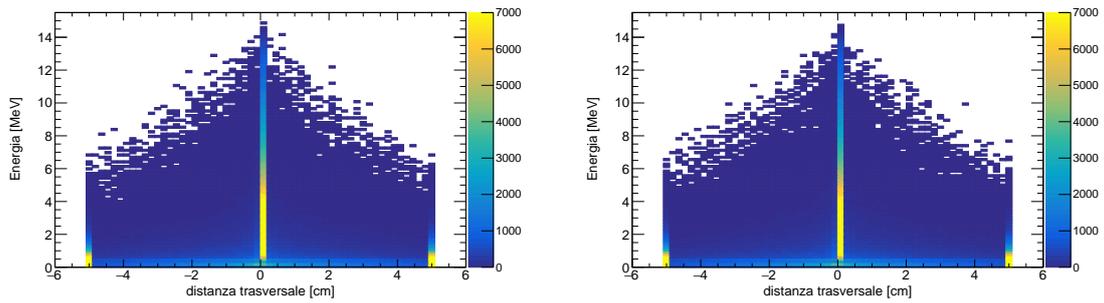


(a) Direzione trasversale all'asse del fascio.

(b) Direzione longitudinale all'asse del fascio.

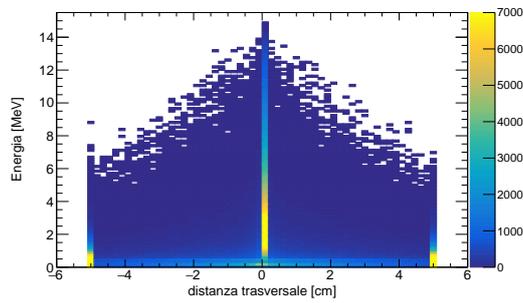
Figura 3.20: Distribuzione spaziale di assorbimento delle particelle in direzione trasversale e longitudinale all'asse del fascio.

L'energia che avevano le particelle al momento del crossing tra la regione del gel e quella di aria circostante è ricostruita con un istogramma bidimensionale che riporta l'energia delle particelle in funzione della profondità a cui sono fuoriuscite dal target. Gli andamenti delle distribuzioni, per ogni direzione, per le tre composizioni di gel sono riportati in Figura 3.21 e 3.22 e sono simili a quelli del caso precedente ma con questo spettro energetico si osservano differenze molto più lievi al variare della concentrazione di oro.



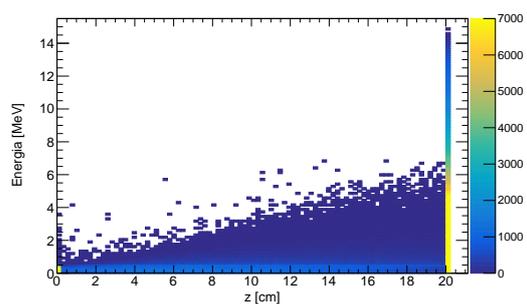
(a) *Gel puro.*

(b) *Gel con oro allo 0.2%.*

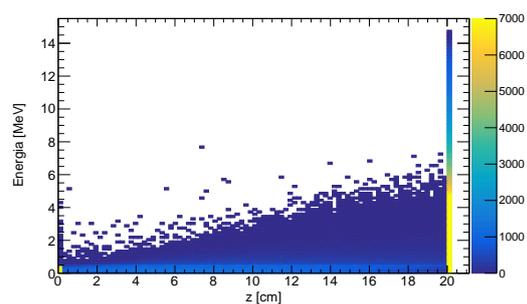


(c) *Gel con oro al 2%.*

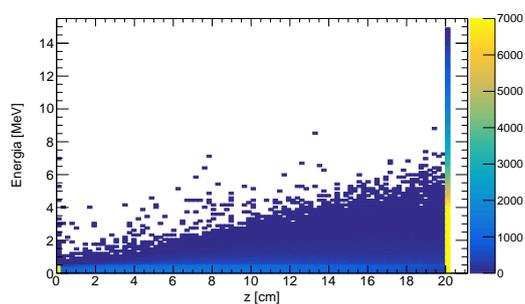
Figura 3.21: Energia posseduta dalle particelle al momento del crossing tra la regione del target e dell'aria in direzione trasversale all'asse del fascio.



(a) *Gel puro.*



(b) *Gel con oro allo 0.2%.*



(c) *Gel con oro al 2%.*

Figura 3.22: Energia posseduta dalle particelle al momento del crossing tra la regione del target e dell'aria in direzione longitudinale all'asse del fascio.

Conclusioni

Il presente lavoro di tesi si colloca all'interno del progetto di ricerca *Shaping NANOParticle for self-assembly Fricke hydroGel Dosimeters and Radiosensitization Enhancement -NANOGedy-* che ha come obiettivo la realizzazione di un innovativo dosimetro tridimensionale formulato a partire dal dosimetro a gel di tipo Fricke e integrato con nanoparticelle di oro, con lo scopo di superare le criticità dei dosimetri Fricke e produrre uno strumento che sia sensibile alla radiazione ionizzante, preciso nelle misure e in grado di registrare informazioni sul rilascio di dose tridimensionalmente.

Il nostro lavoro si è incentrato sulla simulazione Monte Carlo di fasci di fotoni a energie di 200 keV, 6 MeV e 15 MeV interagenti con un target dosimetrico contenente oro in concentrazioni allo 0.2% e al 2.0%. Sono stati analizzati i principali meccanismi fisici di interazione tra i fotoni e il materiale: effetto fotoelettrico, scattering Compton e produzione di coppie; successivamente il rilascio di energia nel target nelle diverse composizioni e la quantità di particelle che sono state assorbite fuori dal sistema.

L'analisi effettuata ha mostrato che l'integrazione di oro all'interno della matrice idrogelica effettivamente produce un aumento delle interazioni tra radiazione e materia, e di conseguenza del rilascio di energia nel target, ma nelle condizioni da noi simulate risulta essere molto piccolo nel caso di inserimento di oro allo 0.2% e più marcato con la concentrazione di oro al 2.0%. I risultati ottenuti infatti hanno mostrato che per le energie tipiche della radioterapia, 6 MeV e 15 MeV, l'aumento del numero di particelle che rilasciano energia nel target con oro in concentrazione più alta, rispetto al gel puro, è rispettivamente del 12% e del 17%, mentre nel gel con oro in concentrazione più bassa risulta essere in ogni caso attorno all'1%. L'aumento totale di energia rilasciata nel target, invece, per concentrazioni di oro crescenti risulta essere del 2% per entrambi i fasci e del 27% e 29% nel caso di fascio a 6 MeV e a 15 MeV.

Risultati interessanti potranno essere osservati traslando questo lavoro in uno scenario clinico; le analisi svolte finora sono una fase iniziale per verificare la fattibilità di questo progetto e soprattutto aprono la strada a nuovi studi futuri che possono prevedere, oltre alla simulazione di un setup clinico, l'utilizzo di fasci di particelle differenti, per esempio i protoni, o variazioni nella composizione della matrice idrogelica e del tipo di nanoparticelle integrate nel materiale. Molte ricerche e studi devono ancora essere portati avanti in questo ambito e questo progetto vuole porsi come punto di inizio verso nuovi orizzonti.

Bibliografia

- [1] Micaela A. Macchione et al. «Chemical Overview of Gel Dosimetry Systems: A Comprehensive Review». In: *Gels* 8.10 (2022), p. 663. ISSN: 2310-2861.
- [2] R. F. Laitano. *Fondamenti di dosimetria delle radiazioni ionizzanti*. Roma: ENEA, 2015.
- [3] Maurizio Marrale e Francesco d’Errico. «Hydrogels for Three-Dimensional Ionizing-Radiation Dosimetry». In: *Gels* 7.2 (2021), p. 74. ISSN: 2310-2861.
- [4] W I Rae et al. «Chelator effect on ion diffusion in ferrous-sulfate-doped gelatin gel dosimeters as analyzed by MRI». en. In: *Med. Phys.* 23.1 (gen. 1996), pp. 15–23.
- [5] Francesco d’Errico et al. «Novel GTA-PVA Fricke gels for three-dimensional dose mapping in radiotherapy». In: *Radiation Measurements* 106 (lug. 2017).
- [6] J. Vedelago, F. Mattea e M. Valente. «Integration of Fricke gel dosimetry with Ag nanoparticles for experimental dose enhancement determination in theranostics». In: *Applied Radiation and Isotopes* 141 (2018), pp. 182–186. ISSN: 0969-8043.
- [7] *Diagnostic Radiology Physics*. Non-serial Publications. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2014. ISBN: 978-92-0-131010-1.
- [8] V. Patera e I. Mattei. «Nuclear interactions and medicine». In: *The European Physical Journal Plus* 134.1 (2019), p. 12. ISSN: 2190-5444.
- [9] Augusto Lombardi, Carlo Algranati e Marco Schwarz. «Proton radiation therapy in oncology: Review of present clinical indications Review Article». In: *Cancer therapy* 4 (lug. 2006), pp. 231–231.
- [10] E. B. Podgorsak. *Radiation Oncology Physics*. Non-serial Publications. Vienna: International Atomic Energy Agency, 2005. ISBN: 92-0-107304-6.
- [11] Tomas Kron, Joerg Lehmann e Peter B Greer. «Dosimetry of ionising radiation in modern radiation oncology». In: *Physics in Medicine & Biology* 61.14 (2016), R167. DOI: 10.1088/0031-9155/61/14/R167.
- [12] Yves De Deene. «Radiation Dosimetry by Use of Radiosensitive Hydrogels and Polymers: Mechanisms, State-of-the-Art and Perspective from 3D to 4D». In: *Gels* 8.9 (2022). ISSN: 2310-2861.

- [13] J C Gore e Y S Kang. «Measurement of radiation dose distributions by nuclear magnetic resonance (NMR) imaging». In: *Physics in Medicine & Biology* 29.10 (1984), p. 1189.
- [14] J.B. Davies e C. Baldock. «Sensitivity and stability of the Fricke–gelatin–xylenol orange gel dosimeter». In: *Radiation Physics and Chemistry* 77.6 (2008), pp. 690–696. ISSN: 0969-806X.
- [15] L Lazzeri et al. «Dosimetric and chemical characteristics of Fricke gels based on PVA matrices cross-linked with glutaraldehyde». In: *Physics in Medicine & Biology* 64.8 (2019), p. 085015.
- [16] Deena Titus, E. James Jebaseelan Samuel e Selvaraj Mohana Roopan. «Current scenario of biomedical aspect of metal-based nanoparticles on gel dosimetry». In: *Applied Microbiology and Biotechnology* 100.11 (2016), pp. 4803–4816. ISSN: 1432-0614.
- [17] Sandra Chapman et al. «Nanoparticles for cancer imaging: The good, the bad, and the promise». en. In: *Nano Today* 8.5 (ott. 2013), pp. 454–460.
- [18] Aaron C Anselmo e Samir Mitragotri. «Nanoparticles in the clinic». en. In: *Bioeng. Transl. Med.* 1.1 (mar. 2016), pp. 10–29.
- [19] Xiaoying Zhang. «Gold Nanoparticles: Recent Advances in the Biomedical Applications». In: *Cell biochemistry and biophysics* 72 (feb. 2015).
- [20] Riccardo Ridolfi. «Adroterapia: principi e applicazioni». Tesi di dott. Set. 2015.
- [21] Alfredo Ferrari et al. «FLUKA: a multi-particle transport code». In: *CERN Yellow report* 2005-10 (gen. 2005).
- [22] T.T. Böhlen et al. «The FLUKA Code: Developments and Challenges for High Energy and Medical Applications». In: *Nuclear Data Sheets* 120 (2014), pp. 211–214. ISSN: 0090-3752.
- [23] Carla J. Santos et al. «Evaluation of polymer gels using Monte Carlo simulations». In: *Radiation Physics and Chemistry* 167 (2020). Special issue dedicated to the 14th International Symposium on Radiation Physics, p. 108234. ISSN: 0969-806X.