



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

FACOLTÀ DI SCIENZE E TECNOLOGIE

Corso di Laurea Triennale in Fisica

**Nanoparticelle, dosimetri a gel di Fricke e
proton-terapia: studio Monte Carlo
all'interno del progetto NANOGedy**

Relatore: Dott. Salvatore GALLO

Correlatore: Dott. Yunsheng DONG

Correlatrice: Prof.ssa Cristina LENARDI

Elaborato di:
Maria Laura Ilisco
Matr. 917704

Anno Accademico 2022-2023

*Ai miei nonni
Ermanno, Lucia e Maria*

*"Morire non è nulla
Non vivere è spaventoso"*

Victor Hugo - 'Les Misérables'

Indice

Introduzione	1
1 Principi fisici della radioterapia e dosimetria	3
1.1 Interazione radiazione-materia	3
1.1.1 Interazione fotoni-materia	4
1.1.2 Interazione particelle cariche-materia	6
1.2 Radioterapia	9
1.2.1 Dose, LET e RBE	9
1.2.2 Adroterapia	11
1.3 Dosimetria	12
1.3.1 Dosimetri a gel	12
2 Il progetto NANOGedy	17
2.1 Presentazione del progetto NANOGedy	17
2.2 L'uso delle Nanoparticelle	19
2.2.1 Nanoparticelle in dosimetria	20
2.2.2 Interazione radiazione-nanoparticelle	21
2.3 Il codice FLUKA	22
2.3.1 Struttura del codice	22
2.4 Setup della simulazione	23
2.4.1 Definizione del fascio e della geometria	23

INDICE

2.4.2	Materiali	24
3	Risultati e Discussioni	27
3.1	Dose assorbita dal dosimetro	27
3.2	Particelle create nel target	29
3.2.1	Risultati gel con oro	30
3.2.2	Risultati gel con titanio	31
3.3	Energia rilasciata nel target	32
3.4	Rilascio locale di energia per particella	35
3.4.1	Rilascio energia nel canale d'ingresso	35
3.4.2	Rilascio energia nell'ottavo canale	37
3.4.3	Rilascio energia nel canale del picco	39
3.5	Frequenza d'interazione con le NPs	41
3.5.1	Risultati gel con oro	41
3.5.2	Risultati gel con titanio	43
	Conclusioni	45
	Bibliografia	48
	Ringraziamenti	49

Introduzione

La dosimetria è una branca della fisica che si inserisce nell'ambito della radioterapia (RT). Essa si occupa della determinazione della dose rilasciata dalla radiazione ionizzante in un determinato mezzo. Tali misure vengono compiute tramite appositi strumenti chiamati dosimetri e vengono impiegate in ambito radioterapico nella programmazione di piani di trattamento (TPS) per l'erogazione della terapia.

Attualmente esistono diverse tipologie di dosimetri, tra cui i più avanzati sono quelli 3D, che permettono di ottenere una distribuzione di dose tridimensionale. Tale aspetto lo rende utile in ambito radioterapico, per la verifica dei piani di trattamento.

Tra i dosimetri 3D maggiormente utilizzati vi sono quelli a gel di Fricke (FG), che sono l'oggetto di studio del progetto NANOGedy (*Shaping NANOparticle for self-assembly Fricke hydroGel Dosimeters and Radiosensitization Enhancement*). Esso si propone il triplice obiettivo di:

- Migliorare le proprietà meccanico-elastiche dei FG;
- Eliminare i processi di diffusione degli ioni ferrici al loro interno;
- Aumentare la sensibilità dosimetrica.

Al fine di raggiungere tali obiettivi, il progetto viene suddiviso in 4 *Work Packages* (WP):

- WP1: formulazione di gel di Fricke auto-assemblati;
- WP2: sintesi di nanoparticelle;
- WP3: modellazione e simulazione computazionale;
- WP4: caratterizzazione avanzata dei materiali e applicazione clinica RT.

Il presente lavoro di tesi si colloca all'interno del WP3 e si propone in particolare di studiare, tramite simulazioni Monte Carlo (MC), il possibile aumento della sensibilità dosimetrica

tramite l'aggiunta di Nanoparticelle (NPs) d'oro e di titanio a diverse concentrazioni disciolte all'interno della matrice idrogelica costituente il FG.

Nel primo capitolo vengono introdotti i principi fisici che si trovano alla base della radioterapia e della dosimetria dal punto di vista teorico.

Il secondo capitolo è dedicato al progetto NANOGedy, del quale vengono illustrati gli obiettivi e presentata in dettaglio la suddivisione delle attività tra i vari gruppi di lavoro. Viene inoltre esposto il setup simulativo, ovvero la geometria impiegata nelle simulazioni e vengono esposti i materiali utilizzati nella definizione della matrice costituente il FG.

I risultati e le discussioni riguardanti le simulazioni vengono, infine, presentati nel terzo e ultimo capitolo.

Capitolo 1

Principi fisici della radioterapia e dosimetria

Al fine di comprendere il funzionamento dei dosimetri e quindi introdurre il concetto di dosimetria, è necessario conoscere il loro principale campo di applicazione: i controlli di qualità (QA) dei macchinari per la radioterapia e l'utilizzo di questi per la verifica dei piani di trattamento (TPS). In questo capitolo vengono descritti i meccanismi d'interazione tra la radiazione ionizzante e la materia. Vengono poi approfonditi i dosimetri a gel e l'utilizzo delle nanoparticelle in tale ambito.

1.1 Interazione radiazione-materia

La radiazione ionizzante è costituita da particelle aventi energia sufficiente a ionizzare o eccitare gli atomi costituenti la materia con cui queste interagiscono.

Le particelle che costituiscono la radiazione si dividono in:

- Particelle cariche (dette anche direttamente ionizzanti): elettroni, positroni e particelle cariche pesanti;
- Particelle neutre (dette anche indirettamente ionizzanti): fotoni (raggi γ , raggi X) e neutroni.

Nel primo caso si ha trasferimento diretto di energia al mezzo grazie all'interazione delle particelle cariche con questo. Nel secondo caso invece l'energia viene trasferita tramite l'interazione tra le particelle neutre e le particelle cariche incontrate lungo il cammino [1].

1.1 Interazione radiazione-materia

1.1.1 Interazione fotoni-materia

Essendo i fotoni particelle prive di carica, esse possono ionizzare la materia solo tramite processi indiretti. La cessione di energia da parte di queste al mezzo avviene principalmente tramite tre processi [1]:

1. Effetto fotoelettrico;
2. Effetto Compton;
3. Produzione di coppie.

la cui predominanza varia al variare dell'energia della radiazione incidente e dipende fortemente dal numero atomico del mezzo interagente (Fig. 1.1).

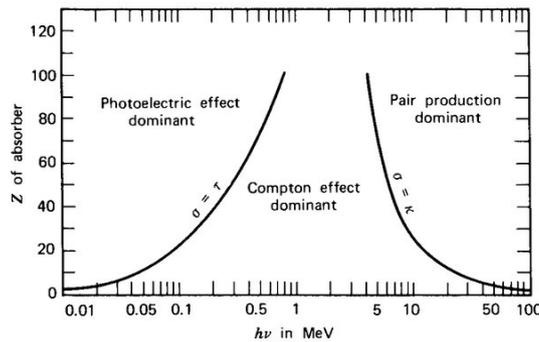


Figura 1.1: *Importanza relativa di effetto fotoelettrico, effetto compton e di produzione di coppie al variare dell'energia del fotone incidente e del numero atomico del mezzo [2].*

Per energie inferiori a 0.5 MeV l'effetto predominante è quello fotoelettrico, tra 0.5 MeV e 5 MeV prevale l'effetto Compton e ad energie ancora maggiori la produzione di coppie [2].

Effetto fotoelettrico

L'effetto fotoelettrico (PE) avviene mediante l'interazione tra un fotone e un elettrone orbitale strettamente legato di un atomo assorbitore.

Nell'interazione il fotone viene completamente assorbito e l'elettrone orbitale viene emesso con un'energia cinetica pari a:

$$E_k = h\nu - E_b \quad (1.1)$$

dove E_b è l'energia di legame del fotoelettrone, ossia la soglia di energia al di sotto della quale non può avvenire il processo e $h\nu$ è l'energia del fotone incidente.

In generale l'energia media trasferita alle particelle cariche in un processo di effetto fotoelettrico è definita come la differenza tra l'energia del fotone incidente e l'energia media di emissione per fluorescenza:

$$\bar{E}_{PE} = h\nu - \bar{X}_{PE} \quad (1.2)$$

In questo processo l'energia media trasferita alle particelle cariche è anche approssimabile all'energia media assorbita localmente nel mezzo.

La sezione d'urto atomica dell'effetto fotoelettrico, ossia la probabilità che questo si verifichi, dipende dal numero atomico e dall'energia del fotone incidente:

$$\tau(h\nu, Z) = k \frac{Z^n}{(h\nu)^m} \quad (1.3)$$

dove k è una costante, Z il numero atomico del mezzo, $h\nu$ l'energia del fotone incidente e n ed m sono due esponenti il cui valore dipende dal numero atomico [3].

Effetto Compton

L'effetto Compton è dovuto allo scattering anelastico tra un elettrone atomico debolmente legato e il fotone incidente. Parte dell'energia del fotone incidente viene trasferita all'elettrone sotto forma di energia cinetica, in tal modo è possibile che avvenga un processo di ionizzazione dell'atomo con conseguente deposizione di dose nel mezzo. Il fotone subisce quindi una deviazione, in seguito alla quale avrà energia pari a:

$$h\nu' = \frac{h\nu}{1 + \alpha(1 - \cos\theta)} \quad (1.4)$$

dove $h\nu$ è l'energia del fotone incidente, θ è l'angolo di scattering e $\alpha = \frac{h\nu}{m_0c^2}$ è il rapporto tra l'energia del fotone incidente e l'energia a riposo dell'elettrone.

L'energia trasferita agli elettroni durante questo processo dipenderà quindi dall'angolo di scattering, da α e dall'energia del fotone incidente:

$$E_{e^-} = h\nu \frac{\alpha(1 - \cos\theta)}{1 + \alpha(1 - \cos\theta)} \quad (1.5)$$

Anche per l'effetto Compton è possibile trovare una relazione tra la sezione d'urto atomica e il numero atomico Z , in particolare la dipendenza tra le due è lineare [1].

1.1 Interazione radiazione-materia

Produzione di coppie

L'effetto di produzione di coppie avviene in seguito all'interazione tra la radiazione ionizzante e il campo elettrico del nucleo atomico con conseguente scomparsa del fotone incidente e creazione di una coppia elettrone-positrone.

Al contrario di ciò che accade nell'effetto Compton, in questo processo non vi è conservazione del momento angolare. Sotto tale condizione, congiuntamente alla conservazione dell'energia totale, è possibile calcolare l'energia di soglia del fotone incidente al di sotto della quale la produzione di coppie non è visibile: 1,022 MeV.

Nel caso in cui il fotone incidente interagisca con il campo di un elettrone atomico si ha la produzione di triplette: in tale processo vengono a formarsi un elettrone, un positrone e l'elettrone atomico originario. L'energia di soglia è di 2,044 MeV (4 volte l'energia a riposo dell'elettrone, il doppio di quella per la produzione di coppie).

La probabilità di produzione di coppie è nulla per energie di fotoni inferiori all'energia di soglia e aumenta come Z^2 con energie di fotoni al di sopra di questa [1] (Fig. 1.1).

1.1.2 Interazione particelle cariche-materia

Nell'ambito dell'interazione tra radiazione direttamente ionizzante e materia è necessario fare una distinzione tra particelle cariche leggere (elettroni e positroni) e particelle cariche pesanti (protoni, ioni carbonio), in quanto producono effetti differenti all'interno del mezzo. Queste ultime giocano un ruolo importante in adroterapia e sono l'oggetto di interesse in questo elaborato.

Le particelle cariche pesanti interagiscono con quasi ogni particella che incontrano sul loro cammino, in modo che la perdita di energia avvenga in modo continuo tramite eccitazioni e ionizzazioni atomiche (*Continuous Slowing Down Approximation, CSDA*).

In ogni interazione la particella carica può venire deviata e può perdere parte della sua energia cinetica che viene così trasferita al mezzo (perdite per collisione) o ai fotoni (perdite radiative). La perdita di energia della particella carica dipende sia dalla propria natura che da quella del mezzo assorbitore [1].

Il rilascio di energia da parte delle particelle cariche nella materia avviene principalmente mediante quattro processi:

1. Collisione anelastica debole: la particella interagisce con l'intero atomo causando eccitazioni o ionizzazioni che comportano l'emissione di elettroni secondari ad energia minore rispetto agli elettroni δ ;

2. Collisione anelastica forte: la particella interagisce principalmente con il singolo elettrone atomico, il quale viene emesso con un'energia cinetica sufficiente ad allontanarsi dalla traiettoria del proiettile e produrre ulteriori ionizzazioni secondarie. Questi elettroni vengono demoninati elettroni δ ;
3. Interazione elastica: il proiettile interagisce con il nucleo dell'atomo target e viene deviato, conservando sia il momento che l'energia cinetica;
4. Interazione radiativa anelastica: nell'interazione nucleo-nucleo tra proiettile e target non viene conservata l'energia cinetica, ma si conserva solo la quantità di moto totale. Queste interazioni sono meno frequenti rispetto alle precedenti e possono portare ad una significativa perdita di energia accompagnata dall'emissione di raggi X (*Bremsstrahlung*) [4]. Le perdite radiative per Bremsstrahlung producono spettri di fotoni che vengono impiegati sia nella diagnostica che nella radioterapia [5].

Stopping Power

Si definisce in questo contesto lo *Stopping Power*:

$$S = -\frac{dE}{dx} \quad (1.6)$$

ovvero la perdita di energia dE per unità di cammino dx della particella carica. Questa quantità è costituita da tre componenti: lo *Stopping Power* collisionale, quello radiativo e quello nucleare.

$$S_{tot} = S_{col} + S_{rad} + S_{nucl} \quad (1.7)$$

Il primo termine è legato alle interazioni con gli elettroni orbitali degli atomi interagenti, mentre il secondo è dovuto alle interazioni anelastiche con il nucleo dell'assorbitore che portano al fenomeno della radiazione di Bremsstrahlung [1]. Il terzo termine invece è dovuto all'interazione elastica con il nucleo dell'assorbitore ed è trascurabile per le particelle d'interesse in ambito radioterapico.

Lo *Stopping Power* viene ampiamente utilizzato nella dosimetria delle radiazioni e si misura tipicamente in MeV/cm o J/m.

La prima formulazione di questa quantità si basa sugli studi classici compiuti da Bohr in merito all'interazione tra le particelle cariche e e gli elettroni atomici del target. Questa venne poi sostituita dalla formulazione relativistica e quantistica di Bethe-Bloch, che risulta in perfetto accordo con i dati sperimentali (Eq. (1.8)) [6].

$$-\frac{dE}{dx} = 2\pi N_a r_e^2 m_e c^2 \rho \frac{Z}{A} \frac{z^2}{\beta^2} \left[\ln \left(\frac{2m_e \gamma^2 v^2 W_{max}}{I^2} \right) - 2\beta^2 - \delta - 2 \frac{C}{Z} \right] \quad (1.8)$$

1.1 Interazione radiazione-materia

Nell'eq. (1.8) compaiono diverse quantità che identificano una dipendenza dello *Stopping Power* sia dalle proprietà della particella incidente che da quelle del mezzo assorbitore: r_e indica il raggio classico dell'elettrone ed m_e la relativa massa, N_a è la costante di Avogadro, z la carica della particella incidente, Z il numero atomico e A il peso atomico del materiale, ρ la sua densità, δ la correzione di densità, C la *shell correction*, W_{max} il trasferimento massimo di energia in una singola collisione e I il potenziale di eccitazione medio [3].

Picco di Bragg

Le particelle cariche pesanti (protoni e ioni più pesanti) che penetrano in un materiale in cui le interazioni nucleari sono trascurabili mostrano una distribuzione di dose in funzione della profondità raggiunta nel mezzo che segue la forma della classica curva di Bragg (Fig. 1.2). Questo andamento è dovuto alla dipendenza dal fattore $\frac{1}{\beta^2}$ dello *Stopping Power*, a causa del quale la particella rilascerà la maggior parte della sua energia solo in prossimità della fine del suo percorso nel mezzo [6].

Il proiettile infatti, all'aumentare della profondità, perde velocità ma aumenta il rilascio di energia ($\frac{dE}{dx}$) fino a raggiungere un massimo in corrispondenza del *Picco di Bragg* oltre al quale la particella si arresta.

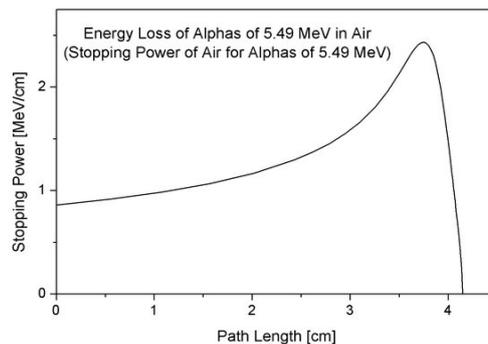


Figura 1.2: *Variazione dello Stopping Power in funzione del cammino compiuto dalla particella carica (Curva di Bragg) [2].*

Dal momento che l'estensione tipica dei picchi di Bragg è dell'ordine di pochi mm, in ambito radioterapico è necessario sovrapporre picchi di Bragg a diverse profondità al fine di

ottenere una copertura omogenea del volume tumorale, tipicamente di estensioni maggiori. Da questo processo si ottiene lo *Spread Out Bragg Peak* (SOBP) (Fig. 1.3) [7].

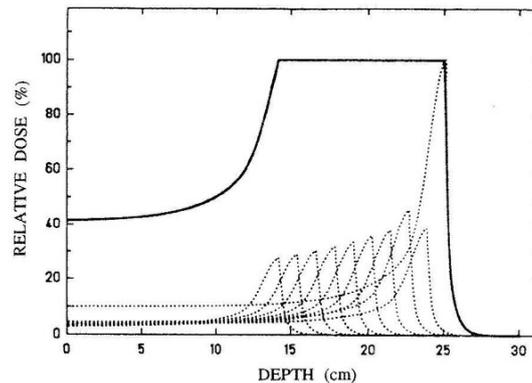


Figura 1.3: *SOBP ottenuto combinando fasci ad energie differenti* [8].

1.2 Radioterapia

La radioterapia è una branca della medicina che, insieme alla chirurgia, consente il controllo locale o l'eradicazione del tumore tramite radiazioni ionizzanti.

Si distingue quindi la radioterapia convenzionale dall'adroterapia in base alla tipologia di radiazioni impiegata nel trattamento.

Nel primo caso, radioterapia convenzionale a fasci esterni, vengono utilizzati fotoni ed elettroni prodotti da acceleratori lineari medicali (LINAC). Si parla invece di adroterapia nel caso in cui la radiazione ionizzante sia costituita da particelle cariche pesanti, ossia protoni o ioni pesanti [7].

L'obiettivo principale degli studi attuali in campo radioterapico è quello di aumentare l'efficacia della cura nell'eradicazione del tumore, preservando il più possibile i tessuti sani ed evitando possibili effetti di tossicità a breve, medio e lungo termine.

1.2.1 Dose, LET e RBE

Le più importanti quantità fisiche che riguardano la radioterapia sono la Dose, il *Linear Energy Transfer* e la *Relative Biological Effectiveness*.

1.2 Radioterapia

Dose

La dose di radiazione D è definita come:

$$D = \frac{dE}{dm} \quad (1.9)$$

che rappresenta la quantità di energia assorbita nel mezzo (dE) per unità di massa (dm) e si misura in Gray (Gy) [9], dove

$$[1Gy] = \frac{[1J]}{[1Kg]} \quad (1.10)$$

Un piano di trattamento radioterapico prevede la somministrazione di circa 40-60 Gy totali. Questo valore di dose, per motivi radiobiologici viene frazionato a step di 1-2 Gy separate da tempi definiti.

LET

Il *Linear Energy Transfer* è una quantità che esprime l'energia ceduta al mezzo (dE) da una particella ionizzante per unità di distanza percorsa (dx):

$$LET = \frac{dE}{dx} \quad (1.11)$$

Viene espresso in keV/ μ m e dipende sia dalla natura della radiazione che da quella del mezzo attraversato. È strettamente legato allo *Stopping Power*, infatti viene anche detto *restricted linear collision stopping power* (vd. Stopping Power), facendo riferimento unicamente alla perdita di energia da parte delle particelle cariche tramite collisioni forti e deboli [1]. Al contrario dello *Stopping Power* infatti non tiene conto delle perdite di energia radiative o tramite emissione di raggi δ .

Tale quantità è definita in funzione di una soglia, infatti dE indica la perdita media di energia dovuta alle collisioni con gli elettroni atomici con trasferimento di energia inferiore a un valore limite Δ . Questo esclude dal calcolo gli elettroni secondari con energia superiore a tale soglia. La ragione di questa definizione è di avere una quantità che misura solo l'energia depositata vicino alla traiettoria della particella incidente, in caso contrario infatti si parla di LET_{∞} .

È possibile inoltre distinguere radiazioni a basso LET (fotoni ed elettroni) da quelle ad alto LET (protoni, neutroni), in base alla letalità della radiazione incidente: all'aumentare del valore di tale grandezza aumenta anche la letalità della radiazione, in quanto le lesioni provocate hanno minor probabilità di venire riparate correttamente [7][10].

RBE

L'efficacia biologica relativa (*Relative Biological Effectiveness*) di una radiazione è definita come:

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

Dove D_X è la dose di radiazione legata ad un fascio di riferimento (tipicamente raggi X da 250 keV o raggi γ di ^{60}Co) necessaria a produrre un determinato effetto biologico nel tessuto e D_T è la dose di una radiazione test necessaria a produrre lo stesso effetto.

È una grandezza correlata al LET in quanto aumenta con esso fino a raggiungere un massimo in corrispondenza del valore $\text{LET} = 100 \text{ keV}/\mu\text{m}$, per poi diminuire per valori più elevati, come si può vedere in figura 1.4 [10].

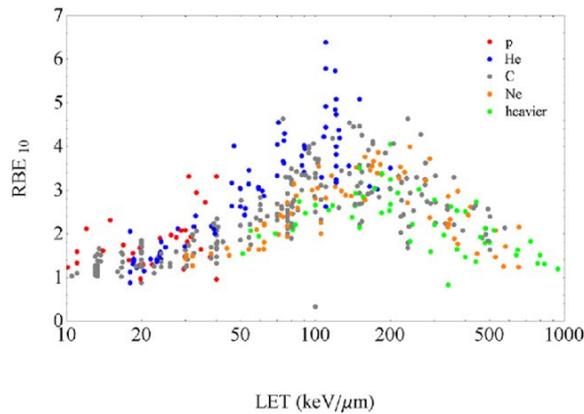


Figura 1.4: Valori di RBE in funzione del LET per diverse particelle [11].

1.2.2 Adroterapia

L'adroterapia è una particolare tipologia di radioterapia che impiega fasci di protoni o ioni pesanti (ioni carbonio) ai fini di trattare tumori solidi o radioresistenti [7].

La proprietà principale che caratterizza questo tipo di terapia è che la modalità di rilascio di energia da parte di protoni e di ioni pesanti permette di indirizzare il fascio in modo uniforme sul tumore, massimizzando la dose sul bersaglio e preservando i tessuti sani circostanti. In termini clinici, ciò significa depositare una dose elevata di radiazioni nel tumore e una bassa dose all'esterno. Un ulteriore vantaggio costituito dall'utilizzo ioni pesanti è che questi mostrano una maggiore efficacia biologica relativa (RBE) rispetto ai raggi X, che si aggira attorno al valore 1,1 [12].

1.3 Dosimetria

I trattamenti radioterapici necessitano di protocolli di verifica della dose e di programmi di garanzia della qualità [13]. A tal fine si introduce la branca della fisica chiamata dosimetria, che si occupa dei metodi per la determinazione dell'energia depositata in un determinato mezzo da radiazioni ionizzanti dirette o indirette [1].

In tale ambito vengono utilizzati i dosimetri, ossia strumenti che in modo indiretto o diretto, attivamente o passivamente, riescono a dare una stima della dose assorbita dal mezzo. Comunemente questi oggetti sono calibrati in acqua e pertanto la loro composizione chimica dovrebbe garantire una vicinanza alla proprietà di assorbimento, scattering ed attenuazione della radiazione simile all'acqua (tessuto equivalenza radiologica). Oltre all'accuratezza e alla precisione, le caratteristiche essenziali di qualsiasi sistema dosimetrico comprendono l'intervallo di linearità, la dipendenza dall'energia e dal rateo di dose, risposta angolare, risposta temporale e risoluzione spaziale [14] [1].

Nella radioterapia avanzata nasce inoltre la necessità di ottenere una distribuzione di dose tridimensionale, finalizzata alla verifica dei recenti piani di trattamento (TPS) che si basano su ipofrazionamenti della dose con elevati gradienti. A tal proposito è necessario avere un dosimetro che permetta di ottenere una mappatura tridimensionale della dose somministrata. Allo stato attuale, gli unici dosimetri che hanno queste caratteristiche sono i dosimetri a gel. Poiché la gelificazione di questi materiali avviene in contenitori, è possibile realizzare con questi dei fantocci antropomorfi tessuto-equivalenti [1] [15].

1.3.1 Dosimetri a gel

I dosimetri a gel, svolgendo la duplice funzione di fantoccio e di dosimetro, rendono possibile estrarre la distribuzione di dose 3D ai fini del trattamento radioterapico [15].

Questi si dividono in due principali categorie:

- Gel di Fricke, che saranno principale oggetto di studio di questo elaborato;
- Gel polimerici, principalmente monomeri disciolti in una matrice di gel che vengono polimerizzati in seguito all'irraggiamento.

La formulazione dei dosimetri a gel è tale per cui essi risultino radiologicamente equivalenti ai tessuti (tessuto-equivalenza) [13]. In particolare, i gel sono realizzati con sostanze chimiche sensibili alle radiazioni, che in seguito all'irraggiamento con le radiazioni ionizzanti inducono un cambiamento nelle proprietà del gel in funzione della dose assorbita [15].

Una ulteriore caratteristica che rende i dosimetri a gel ampiamente utilizzati in ambito radioterapico è che questi possono assumere una qualsiasi forma, anche antropomorfa [1]. La loro risposta inoltre è indipendente dall'orientamento, dall'intensità e dalla qualità della radiazione [13].

Dosimetri a gel di Fricke

La dosimetria a gel di Fricke (FG) deriva dagli studi iniziali di Fricke e Morse nel 1929 ed è stata proposta da Gore et al. nel 1984 [16]. In questo lavoro gli autori disperdono la soluzione di Fricke all'interno di una matrice idrogelica che ha la duplice funzione di stabilizzare la soluzione nello spazio e renderla tridimensionale. Viene qui introdotto l'uso della risonanza magnetica nucleare (NMR) per misurare i cambiamenti chimici indotti dalle radiazioni, stabilizzando al contempo le informazioni sulla dose con l'aiuto di una matrice di gel [13].

Nei primi gel di Fricke, gli ioni Fe^{2+} disciolti in soluzioni di solfato ferroso si disperdono nella matrice a base di gelificante naturale quale l'alcool polivinilico (PVA¹). In seguito all'esposizione del gel alle radiazioni si innesca una "cascata" di radicali radio-indotti con la conseguente ossidazione degli ioni ferrosi Fe^{2+} in ioni ferrici Fe^{3+} . La concentrazione degli ioni Fe^{3+} radio-indotti è proporzionale alla dose impartita. Questa proporzionalità permette di ricavare informazioni riguardo alla dose assorbita e alla sua distribuzione tramite opportune tecniche di lettura quali la risonanza magnetica nucleare (MRI) o la tomografia ottica (OCT).

Un'altra caratteristica dei dosimetri a FG è la tessuto-equivalenza radiologica. Le radiazioni, infatti, interagiscono quasi esclusivamente con la componente acquosa degli idrogel creando radicali liberi. Poiché l'acqua è il principale costituente dei tessuti molli biologici, i FG sono quasi perfettamente equivalenti ai tessuti [17].

Una delle principali limitazioni dei FG che non ha permesso ad oggi l'applicazione routinaria di questi in ambito clinico è la diffusione degli ioni in seguito all'irradiazione, con conseguente sfocatura della distribuzione di dose [1]. Tra le varie strategie messe in atto negli anni per attenuare questo effetto viene aggiunto nei FG lo *Xylenol Orange* (XO) [15], un agente radiocromico e chelante del ferro costituito da molecole che possono formare due

¹Il PVA è un polimero con una struttura chimica semplice, è solubile in acqua, non tossico e poco costoso [17].

1.3 Dosimetria

o più legami con uno ione metallico (Fig. 1.5) [17].

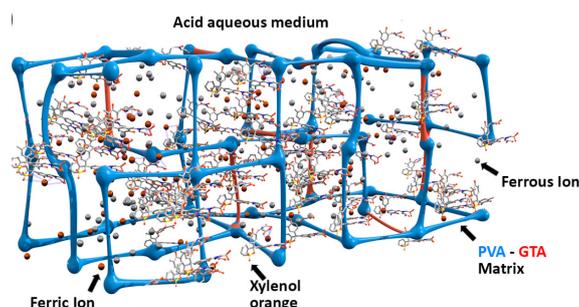


Figura 1.5: *Composizione chimica del gel di Fricke con PVA e XO [13].*

Il gel di Fricke con l'aggiunta di XO a seguito di esposizione a radiazioni ionizzanti cambia il suo colore da giallo-arancio a viola scuro all'irradiazione (Fig. 1.6). Pertanto, lo XO consente di misurare le dosi assorbite mediante spettrofotometria UV-VIS e di scansionare i gel con la OCT [17].



Figura 1.6: *Dosimetro a gel di Fricke con XO irradiato a diversi valori di dose [17].*

I dosimetri a FG presentano un'ulteriore limitazione: la sensibilità alla radiazione che dipende dal trasferimento di energia lineare (LET). Tutti i dosimetri 3D, oltre a quelli FG, come i dosimetri a film, a scintillazione e a semiconduttore, hanno anche una dipendenza dal LET [14].

Gli studi attuali in ambito dosimetrico sono volti al superamento delle problematiche discusse: sensibilità del dosimetro, dipendenza temporale a causa dell'autossidazione e conseguente sfocatura della distribuzione di dose. L'obiettivo principale è quello di aumentare la sensibilità del gel, in modo da poter discriminare con meno errore i valori di dose ed in particolare per valori inferiori alla frazione del Gy (basse dosi). Un dosaggio

mirato e meglio regolato permetterebbe quindi di somministrare la massima dose alle cellule tumorali e minima ai tessuti normali minimizzando gli effetti di tossicità a breve o a lungo termine. Lo sforzo dei ricercatori è volto al superamento delle problematiche che non hanno permesso l'uso in clinica dei FG. In tale contesto, il gruppo di ricerca all'interno del quale ho svolto questo elaborato sta portando avanti il progetto NANOGedy, che sarà dettagliato nel prossimo capitolo (Cap. 2).

Capitolo 2

Il progetto NANOGedy

Shaping NANOparticle for self-assembly Fricke hydroGel Dosimeters and Radiosensitization Enhancement (NANOGedy) [18] è il progetto di ricerca nel quale si inserisce questo lavoro di tesi. L'obiettivo generale di tale studio è lo sviluppo di innovative matrici idrogeliche per la dosimetria 3D a gel di Fricke (FG) ad alta sensibilità, basate su molecole auto-assemblanti arricchite con nanoparticelle metalliche, che verranno approfondite in una sezione dedicata (Sez. 2.2). Viene poi presentato in dettaglio il codice FLUKA utilizzato per condurre tale studio (Sez. 2.3).

2.1 Presentazione del progetto NANOGedy

NANOGedy si propone di fornire ai medici e ai fisici medici nuovi materiali rilevanti per un'erogazione sicura ed efficace dei trattamenti di radioterapia (RT) con diversi fasci clinici. Questi materiali sono fondamentali per produrre fantocci antropomorfi che imitano l'elasticità e la risposta radiologica dei tessuti umani, garantendo una misurazione 3D affidabile senza perdita di informazioni dosimetriche temporali e spaziali.

Il progetto consiste nella realizzazione di un innovativo dosimetro 3D attraverso il miglioramento del sistema FG in termini di stabilità e sensibilità, rivelandone il potenziale uso clinico.

Tale miglioramento avverrà integrando il PVA come agente gelificante e nanoparticelle d'oro (AuNPs) per raggiungere il triplice obiettivo di:

- Migliorare le proprietà meccanico-elastiche: viene proposta una nuova matrice in PVA basata sull'incorporazione di derivati della difenilalanina in grado di auto-assemblarsi

2.1 Presentazione del progetto NANOGedy

in strutture fibrose deformabili per stress meccanico;

- Eliminare i processi di diffusione del Fe: vengono sviluppati nuovi agenti chelanti per le specie Fe^{3+} , che consentono la funzionalizzazione covalente del PVA, per bloccare la diffusione degli ioni;
- Aumentare la sensibilità dosimetrica: l'aumento della sensibilità dosimetrica sarà ottenuto con l'incorporazione nella matrice idrogelica di nanoparticelle su misura e nanosistemi ibridi.

Al fine di raggiungere tali obiettivi, il progetto è stato creato in collaborazione tra diverse Unità di Ricerca (RU), presentate in figura 2.1.

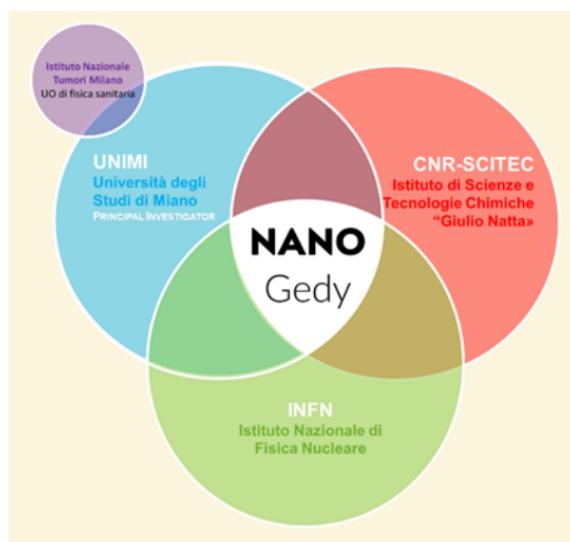


Figura 2.1: Collaborazioni del progetto NANOGedy

Ogni RU   responsabile di un *Work Package* (WP), in base alle proprie competenze principali:

- **WP1**, Formulazione di gel di Fricke auto-assemblati (UNIMI): questa parte del progetto si basa sull'incorporazione di peptidi auto-assemblati in FG per aumentarne le propriet  meccaniche e sull'aggiunta di ligandi per ridurre la diffusione di ioni ferrici;
- **WP2**, Sintesi di nanoparticelle (SCITEC-CNR): pacchetto incentrato sulla sintesi di nanoparticelle (NPs) con l'obiettivo di sviluppare una linea di produzione adattata per essere inclusa nella matrice FG;

- **WP3**, Modellazione e simulazione computazionale (INFN): la modellazione dell'interazione radiazione-materia mediante una simulazione Monte Carlo (MC) basata sul codice FLUKA fornirà informazioni sui meccanismi di rilascio di energia da parte di diverse particelle primarie (fotoni, protoni) all'interno del dosimetro proposto. È in tale pacchetto che si inserisce il presente lavoro di tesi, che verrà esposto in dettaglio nel seguente capitolo (Cap. 3);
- **WP4**, Caratterizzazione avanzata dei materiali e applicazione clinica RT: una volta preparato l'idrogel autoassemblante caricato con NPs, verranno eseguite le analisi di caratterizzazione per studiare le caratteristiche meccaniche, elastiche, chimiche, fisiche e dosimetriche di queste matrici idrogel innovative.

2.2 L'uso delle Nanoparticelle

Le nanoparticelle (NPs) giocano un ruolo centrale nello sviluppo del presente progetto. Vengono pertanto introdotte le caratteristiche principali di tali materiali e il loro impiego in ambito clinico e dosimetrico.

Le NPs hanno per definizione una dimensione compresa tra 1 e 100 nm e sono una scoperta della scienza moderna particolarmente rilevante in diversi studi biomedici [19].

Diverse tipologie di nanomateriali (Fig. 2.2) sono stati valutati in base alle loro proprietà:

- Le nanoparticelle d'oro (Au) sono risultate essere un promettente anti-fungino e grazie alla non tossicità e alla stabilità vengono impiegate in ambito radioterapico [15]. Il costo elevato del materiale ne limita però l'utilizzo [20].
- Le nanoparticelle di titanio (Ti) presentano una capacità di assorbimento dei raggi X superiore all'acqua pura. La quantità di assorbimento aumenta con l'aumentare della percentuale di Ti NPs [19].
- Le nanoparticelle di bismuto (Bi), essendo un elemento pesante, hanno rivelato attività battericida contro un elevato numero di microorganismi patogeni.
- Le nanoparticelle di metallo come il silicone, il biossido di titanio, silicio (Si), ossido di zinco, ossido di rame, ossido di magnesio e ossido di calcio sono state identificate anche per la loro attività antimicrobica [15].

Con il loro ampio utilizzo in medicina, farmaceutica, terapie e diagnosi, le NPs si adattano perfettamente allo scopo di accrescere la dose assorbita in ambito dosimetrico [15].

2.2 L'uso delle Nanoparticelle

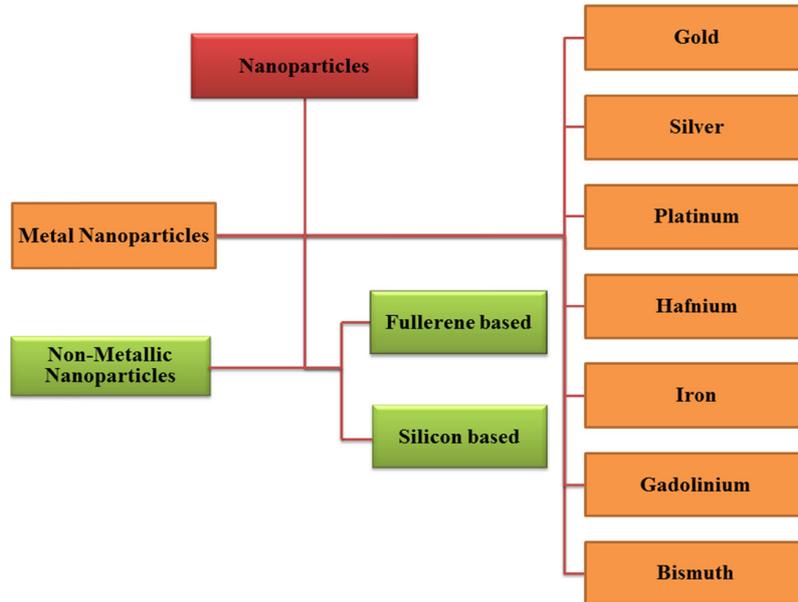


Figura 2.2: Tipologie di nanoparticelle [15].

In particolare, all'aumentare del numero atomico dei materiali si ottiene un conseguente aumento della dose assorbita dal dosimetro.

La quantità calcolata al fine di determinare questo incremento è il DEF (Fattore di potenziamento della dose, *Dose Enhancement Factor*), valutato secondo la seguente definizione: il rapporto tra le dosi medie depositate nel volume del tumore con e senza nanoparticelle dopo l'irradiazione [19].

2.2.1 Nanoparticelle in dosimetria

Ai fini radioterapici si utilizzano materiali a più alto numero atomico come l'oro ($Z=79$), il bismuto ($Z=83$) e il platino ($Z=78$), che fungono da potenziatori della dose assorbita [15]. In ambito dosimetrico sono state studiate diverse tipologie di nanoparticelle a differenti concentrazioni. È stato così possibile definire le caratteristiche di ciascun materiale in relazione alla risposta dosimetrica.

I più comuni nanomateriali introdotti nelle matrici idrogeliche dei dosimetri sono:

- Oro (Au): le caratteristiche di questo materiale, come l'elevato numero atomico $Z = 79$, la biocompatibilità e l'inerzia alle interazioni con i tessuti lo rendono favorevole per le reazioni di fotosensibilizzazione. L'applicazione di nanoparticelle

d'oro come radiosensibilizzante è una strategia promettente per aumentare l'efficacia della radioterapia. Il rischio di tossicità è maggiore quando si utilizzano concentrazioni d'oro più elevate, mentre l'uso di concentrazioni più basse può ridurre il DEF [15].

- Bismuto (Bi): ha numero atomico più elevato di quello dell'oro ($Z = 83$), di conseguenza il valore del DEF associato sarà maggiore. La natura meno tossica e la maggiore economicità rispetto all'oro lo rendono più efficace nel campo terapeutico [15].
- Platino (Pt): caratterizzato da un alto numero atomico ($Z = 78$) è dimostrato essere un materiale adatto all'utilizzo in ambito dosimetrico. La combinazione di nanoparticelle di platino con radiazioni ioniche (terapia adronica) migliora notevolmente i protocolli radioterapici [15].
- Argento (Ag): le nanoparticelle d'argento sono comunemente utilizzate in ambito terapeutico e diagnostico per la loro attività antimicrobica e antinfiammatoria. Esse hanno inoltre mostrato un'attività antitumorale [13]. I metodi chimici e fisici di produzione delle nanoparticelle di argento sono però tediosi e tossici [15].
- Titanio (Ti): viene utilizzato in radioterapia solo per tumori superficiali. È caratterizzato da un numero atomico inferiore rispetto all'oro ($Z = 22$) [20]. Si trova principalmente in forma di TiO_2 , ossia biossido di titanio in quanto presenta un numero atomico superiore e proprietà antibatteriche [19].

In conclusione, le nanoparticelle studiate svolgono la principale funzione di DE, migliorando così l'efficacia terapeutica della radioterapia.

2.2.2 Interazione radiazione-nanoparticelle

L'inserimento di nanoparticelle ad elevato numero atomico all'interno del dosimetro ha la funzione principale di aumentare la produzione di particelle secondarie, quali elettroni, grazie alla dipendenza dello *Stopping Power* dal numero atomico Z del materiale. Come conseguenza di tali effetti, ci si aspetta un aumento del rilascio di dose da parte della radiazione incidente all'interno del materiale arricchito con NPs rispetto al gel base, a parità di energia del fascio.

La fisica dell'interazione tra la radiazione incidente e le NPs inserite nella matrice idrogelica segue quella delle interazioni nucleo-nucleo.

Come introdotto nella sezione 1.1.2, l'introduzione delle nanoparticelle ad alto Z in un materiale porta ad un aumento delle collisioni nucleari, che possono essere suddivise in

2.3 Il codice FLUKA

elastiche e anelastiche. Nel primo caso l'energia cinetica si conserva e contribuisce alla propagazione laterale del fascio soprattutto a grandi angoli. Nel secondo caso si conserva solo la quantità di moto totale e possono portare alla produzione di particelle secondarie. I frammenti possono derivare dallo ione incidente a causa dell'effetto di frammentazione del proiettile e dagli atomi del materiale bersaglio, con conseguente effetto di frammentazione di questo. L'obiettivo del presente lavoro di tesi è quello di studiare l'effetto dell'aggiunta di varie tipologie di NPs a diverse concentrazioni in un dosimetro a FG irradiato con un fascio di protoni. Al fine di simulare questa tipologia di interazioni è stato utilizzato il software di simulazione FLUKA (sezione 2.3 [21, 22, 23]), impiegato in vari ambiti della fisica.

2.3 Il codice FLUKA

Per lo svolgimento del presente lavoro di tesi è stato usato il codice di simulazione MC FLUKA (*FLUktuierende Kaskade*), che è uno strumento adottato per la produzione di dati simulati tramite il metodo Monte Carlo (MC), utilizzato per eseguire gli studi preliminari sul nuovo dosimetro introdotto dal progetto NANOGedy.

FLUKA è uno strumento sviluppato congiuntamente dal Laboratorio Europeo di Fisica delle Particelle (CERN) e dall'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare [21]. Esso viene generalmente utilizzato per simulare il trasporto delle particelle e le interazioni di queste con la materia e copre un'ampia gamma di applicazioni fisiche.

FLUKA è in grado di simulare con elevata precisione l'interazione e la propagazione nella materia di circa 60 particelle diverse, tra cui fotoni ed elettroni da 100 eV-1 keV a migliaia di TeV, neutrini, muoni di qualsiasi energia, adroni di energie fino a 20 TeV e tutte le corrispondenti antiparticelle.

2.3.1 Struttura del codice

Il processo di simulazione su cui si basa il codice FLUKA viene rappresentato in figura 2.3. FLUKA in prima istanza legge un file ASCII di "input standard" con estensione .inp. L'input consiste in una serie di schede che definiscono tutte le condizioni ed i parametri della simulazione (e.g.: tipo di fascio incidente, modelli di fisica considerati).

Oltre alle schede FLUKA, il file di input contiene anche la descrizione della geometria del setup di simulazione. Il setup sperimentale viene simulato definendo e combinando tra loro vari elementi geometrici (e.g.: sfera, parallelepipedo).

Ad ogni volume viene poi assegnato un materiale che può essere definito dall'utente specificandone le proprietà fisiche come densità e numero atomico.

C'è anche la possibilità di combinare tra loro vari materiali definendone la composizione atomica o in massa o in volume, ottenendo in tal modo un composto omogeneo costituito da vari elementi.

Un ulteriore elemento costituente il codice di simulazione FLUKA sono le ROUTINES, ossia un insieme di moduli che coprono lo stesso campo della fisica o che appartengono alla stessa classe di funzionalità. Queste possono essere modificate dall'utente purchè non sostituiscano, aggiungano o modifichino le funzioni del codice centrale di FLUKA.

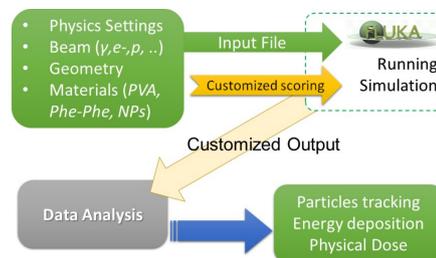


Figura 2.3: *Diagramma di simulazione FLUKA.*

2.4 Setup della simulazione

Il setup simulativo è stato sviluppato definendo sia la geometria che i materiali. È stato sviluppato inoltre l'output specifico per l'analisi dati sfruttando le ROUTINES di FLUKA.

2.4.1 Definizione del fascio e della geometria

In tutte le simulazioni è stato impiegato un fascio monoenergetico costituito da protoni di 115 MeV e raggio 1 cm. Tale fascio è stato posizionato alla coordinata (0, 0, -1 cm) sull'asse z, ad una distanza di 1 cm dall'inizio del target costituito dal FG. Quest'ultimo è stato definito come un parallelepipedo con una lunghezza di 20 cm lungo l'asse z e 10 cm lungo gli assi x e y (da $x/y = -5$ a $x/y = 5$ cm). Ai fini dell'analisi dati, tale dosimetro è stato suddiviso lungo l'asse z in 20 *layer* da 1 cm ciascuno. Il primo strato si estende quindi dalla coordinata $z = 0$ cm a $z = 1$ cm e l'ultimo dalla coordinata $z = 19$ cm a $z = 20$ cm. Attorno al target è poi stata inserita una regione chiamata *void* e costituita d'aria di raggio 40 cm (fig. 2.4).

2.4 Setup della simulazione

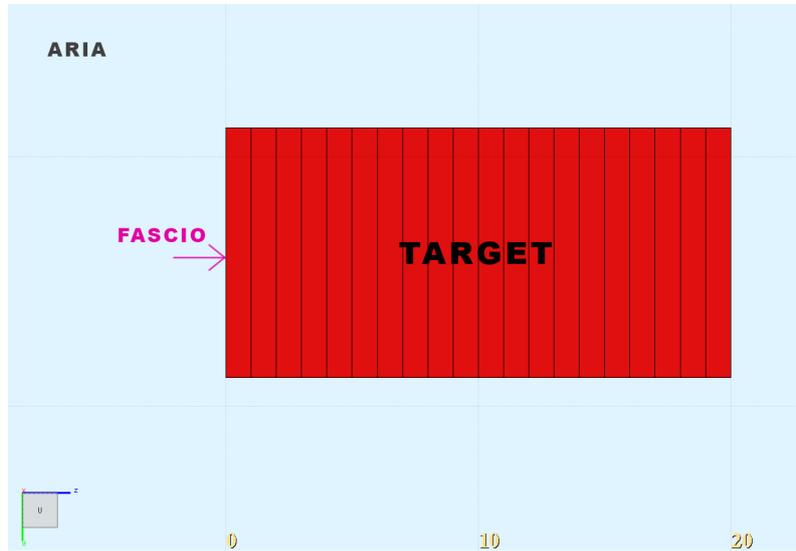


Figura 2.4: *Geometria della simulazione.*

2.4.2 Materiali

Le simulazioni che verranno presentate in dettaglio nel prossimo capitolo riguardano la diversa risposta dosimetrica di una matrice idrogelica utilizzabile per la realizzazione di FG al variare della concentrazione di NPs d'oro (Au) e di titanio (Ti) all'interno del target. È stata simulata innanzitutto la matrice base partendo dalla definizione del gel puro, costituito da acqua (H_2O), alcool polivinilico (PVA, C_2H_4O), glutaraldeide (GTA, $C_5H_8O_2$) e acido solforico (SA, H_2SO_4). Vengono successivamente definite le matrici utilizzate per le altre simulazioni, ossia quelle costituite dal gel base arricchito con NPs di Au e Ti a differenti concentrazioni.

È importante sottolineare che l'inserimento delle NPs nella matrice idrogelica dal punto di vista della simulazione si traduce in una dispersione omogenea di queste all'interno del gel base. Non essendo quindi in grado di simulare le NPs come cluster all'interno del dosimetro, la variazione della concentrazione delle NPs all'interno del gel comporta una modifica della densità del materiale e della composizione percentuale delle diverse componenti sopra riportate. Tali differenze vengono riportate nella tabella 2.1.

	Gel base	NPs 0,2%	NPs 0,5%	NPs 1%	NPs 1,5%	NPs 2%
ACQUA	90,14%	89,97%	89,69%	89,24%	88,79%	88,35%
PVA	9,40%	9,37%	9,35%	9,31%	9,26%	9,21%
GTA	0,24%	0,24%	0,24%	0,24%	0,24%	0,23%
SA	0,22%	0,22%	0,22%	0,22%	0,22%	0,21%
NPs	0,00%	0,20%	0,50%	1,00%	1,50%	2,00%

Tabella 2.1: *Differenza di composizione percentuale in massa della matrice idrogelica al variare della concentrazione d'oro.*

Non è stata esplicitata la tipologia di nanoparticelle il quanto tali percentuali valgono sia per l'oro che per il titanio.

Per quanto riguarda la variazione della densità del gel in relazione alla concentrazione di NPs nella matrice idrogelica, i risultati vengono presentati nelle tabelle 2.2 e 2.3.

	Gel base	Au 0,2%	Au 0,5%	Au 1%	Au 1,5%	Au 2%
DENSITÀ [g/cm^3]	1,0164	1,0183	1,0212	1,0261	1,0310	1,0360

Tabella 2.2: *Densità del gel al variare della concentrazione di NPs d'oro.*

	Gel base	Ti 0,2%	Ti 0,5%	Ti 1%	Ti 1,5%	Ti 2%
DENSITÀ [g/cm^3]	1,0164	1,0179	1,0203	1,0243	1,0283	1,0324

Tabella 2.3: *Densità del gel al variare della concentrazione di NPs di titanio.*

Capitolo 3

Risultati e Discussioni

In questo lavoro di tesi è stata studiata la variazione del rilascio energetico in una matrice idrogelica con l'aggiunta di NPs in seguito ad irradiazione con un fascio di protoni.

Sono state eseguite simulazioni con la geometria esposta nella sezione 2.4, simulando un fascio di protoni da 115 MeV costituito da 10^5 particelle. All'interno del gel base sono state introdotte NPs d'oro e di titanio alle concentrazioni in massa dello 0,2%, 0,5%, 1%, 1,5% e 2%.

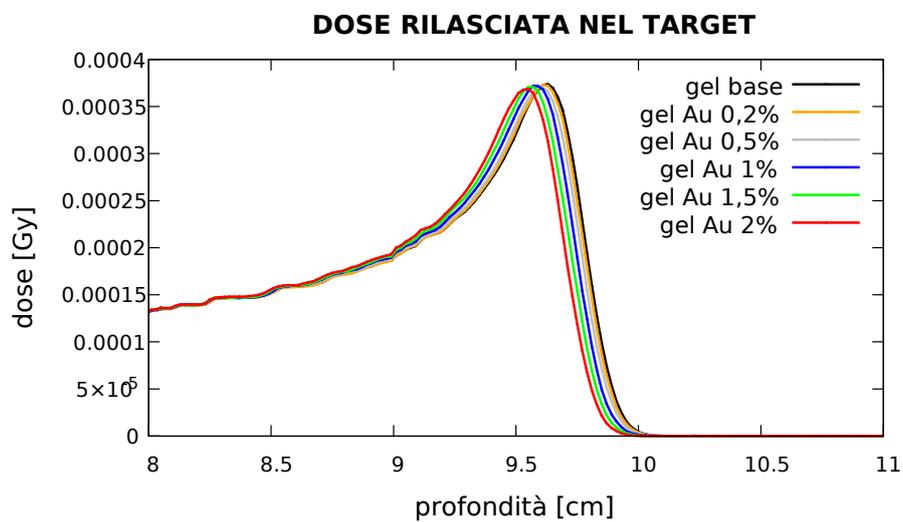
3.1 Dose assorbita dal dosimetro

Attraverso il software di simulazione FLUKA è stato possibile ottenere l'andamento del rilascio di dose in funzione della profondità nel target per le varie tipologie di gel definite. La curva di dose ottenuta segue la distribuzione attesa, producendo la curva di Bragg illustrata nella sezione 1.1.2.

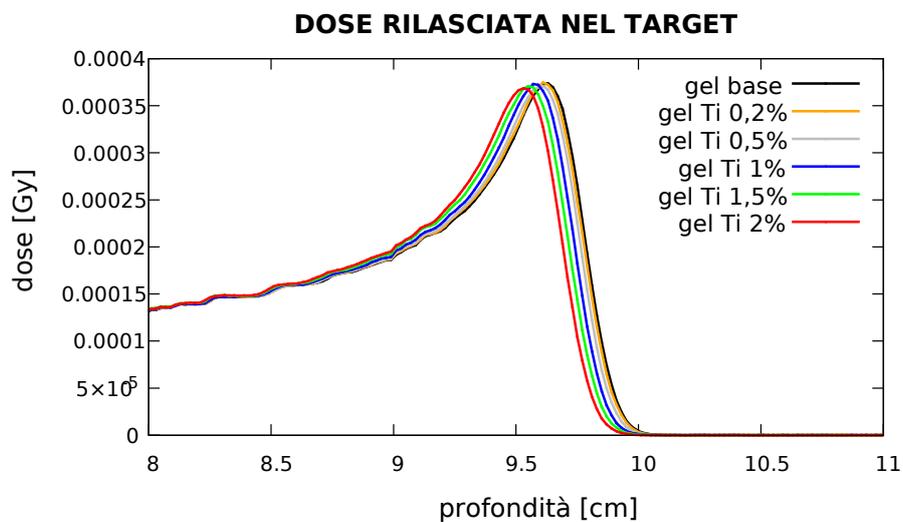
Tale andamento è analogo a tutte le matrici idrogeliche simulate. In particolare, il rilascio di dose globale nel target alle diverse concentrazioni di NPs d'oro e titanio non presenta una differenza apprezzabile, come si può osservare nel dettaglio relativo alla zona del picco di Bragg rappresentato nei grafici in figura 3.1. Le curve ottenute associate alle varie concentrazioni di NPs, infatti, si sovrappongono parzialmente.

Si osserva inoltre che l'aumento della concentrazione di NPs all'interno del target corrisponde ad uno spostamento del picco di Bragg verso sinistra. In particolare, si nota uno spostamento di 0,07 mm tra il gel base e il gel con NPs allo 0,2%, che aumenta fino a 0,9 mm per il titanio al 2%. Tale effetto è conseguenza dell'aumento della densità del materiale e vale per entrambe le tipologie di NPs studiate.

3.1 Dose assorbita dal dosimetro



(a) Gel con oro



(b) Gel con titanio

Figura 3.1: Andamento della dose in funzione della profondità nel target per tutte le concentrazioni d'oro (a) e di titanio (b).

Al fine di ottenere una stima numerica della dose rilasciata in ciascuna tipologia di gel è stato quindi eseguito un fit gaussiano nell'intorno del picco di Bragg (centrandosi sul picco e prendendo un intervallo di 0,7 mm a destra e a sinistra).

In tabella 3.1 vengono presentati l'integrale del fit gaussiano nell'intorno del picco con il relativo errore.

Tali risultati confermano il fatto che il valore della dose rilasciata all'interno del target è paragonabile per tutte le concentrazioni di NPs.

	DOSE $\pm \sigma$ (Gy)		DOSE $\pm \sigma$ (Gy)
Gel base	$4,88 * 10^{-4} \pm 1,8 * 10^{-5}$		
Au 0,2%	$4,86 * 10^{-4} \pm 1,8 * 10^{-5}$	Ti 0,2%	$4,87 * 10^{-4} \pm 1,8 * 10^{-5}$
Au 0,5%	$4,84 * 10^{-4} \pm 1,8 * 10^{-5}$	Ti 0,5%	$4,84 * 10^{-4} \pm 1,8 * 10^{-5}$
Au 1%	$4,85 * 10^{-4} \pm 1,8 * 10^{-5}$	Ti 1%	$4,85 * 10^{-4} \pm 1,8 * 10^{-5}$
Au 1,5%	$4,83 * 10^{-4} \pm 1,8 * 10^{-5}$	Ti 1,5%	$4,81 * 10^{-4} \pm 1,8 * 10^{-5}$
Au 2%	$4,77 * 10^{-4} \pm 1,8 * 10^{-5}$	Ti 2%	$4,81 * 10^{-4} \pm 1,8 * 10^{-5}$

Tabella 3.1: Dose assorbita dal target per le diverse composizioni del gel arricchito con NPs di Au e di Ti e relativi errori.

Si nota che i risultati integrali del fit gaussiano sono compatibili per le varie concentrazioni di NPs d'oro e titanio all'interno della matrice idrogelica, infatti rientrano tutti in una σ di errore dal valore del gel base.

3.2 Particelle create nel target

L'interazione tra la radiazione incidente e la materia comporta una produzione di particelle secondarie all'interno del target. Al fine di comprendere quale tra le tipologie di particelle presenti nel dosimetro contribuisce maggiormente al rilascio di dose, è stato condotto uno studio sul numero di particelle create nel target e sulla loro tipologia.

Vengono di seguito presentati i risultati per il gel con diverse concentrazioni d'oro e di titanio.

3.2 Particelle create nel target

3.2.1 Risultati gel con oro

In base alla concentrazione d'oro all'interno del gel ci si aspetta un aumento del numero di particelle prodotte dovuto all'aumento del numero atomico medio del materiale. É stato quindi compiuto uno studio sul numero medio di particelle create all'interno del target per ogni protone incidente, i cui risultati vengono presentati in tabella 3.2.

	ELETTRONI	PROTONI	FOTONI	POSITRONI
Gel base	$179,5 \pm 0,2$	$1,247 \pm 0,003$	$0,407 \pm 0,003$	$0,0011 \pm 0,0001$
Au 0,2%	$179,8 \pm 0,2$	$1,257 \pm 0,003$	$0,416 \pm 0,003$	$0,0010 \pm 0,0001$
Au 0,5%	$180,2 \pm 0,2$	$1,259 \pm 0,003$	$0,424 \pm 0,003$	$0,0010 \pm 0,0001$
Au 1%	$180,7 \pm 0,2$	$1,257 \pm 0,003$	$0,438 \pm 0,003$	$0,0010 \pm 0,0001$
Au 1,5%	$180,9 \pm 0,2$	$1,263 \pm 0,003$	$0,444 \pm 0,003$	$0,0010 \pm 0,0001$
Au 2%	$181,7 \pm 0,2$	$1,263 \pm 0,003$	$0,456 \pm 0,003$	$0,0012 \pm 0,0001$

Tabella 3.2: *Numero medio di particelle create nel target dall'interazione tra un singolo protone incidente e il gel differenziato per tipologia di particella e per concentrazione di Au.*

Si nota che gli elettroni sono le particelle presenti in numero maggiore all'interno del target, risultato visibile anche dal grafico di figura 3.2. In particolare, il contributo degli elettroni sul numero totale di particelle prodotte nel target risulta essere del 99%. I risultati confermano che ad un aumento del numero atomico medio del materiale corrisponde un aumento del numero di interazioni tra la radiazione incidente e le particelle costituenti la matrice idrogelica, con conseguente creazione di un numero maggiore di particelle secondarie che contribuiscono al rilascio di energia nel target.

Si osserva dal grafico riportato in figura 3.2 che il numero medio di particelle create all'interno del target per ogni evento, ovvero per ogni protone incidente sul target, ha un andamento che conferma i risultati esposti nella tabella 3.2: si ha una prevalenza di elettroni secondari all'interno del target rispetto alle altre tipologie di particelle. Gli esiti per le altre concentrazioni sono equivalenti.

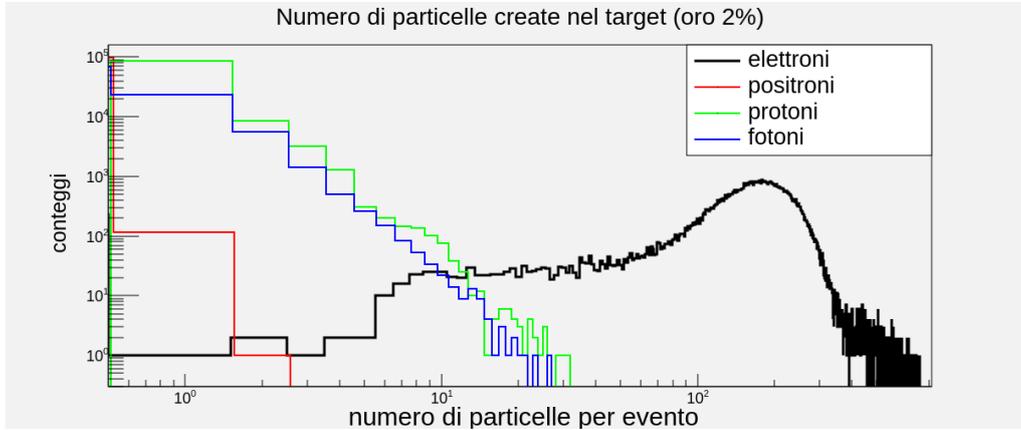


Figura 3.2: Grafico log-log del numero di particelle create per ogni protone incidente per gel con Au al 2%.

3.2.2 Risultati gel con titanio

Lo stesso studio condotto per il gel arricchito con NPs d'oro è stato condotto anche per il titanio. I risultati vengono riportati in tabella 3.3.

	ELETTRONI	PROTONI	FOTONI	POSITRONI
Gel base	179,5 ± 0,2	1,247 ± 0,003	0,407 ± 0,003	0,0011 ± 0,0001
Ti 0,2%	179,5 ± 0,2	1,250 ± 0,003	0,412 ± 0,003	0,0010 ± 0,0001
Ti 0,5%	179,7 ± 0,2	1,256 ± 0,003	0,416 ± 0,003	0,0010 ± 0,0001
Ti 1%	179,8 ± 0,2	1,257 ± 0,003	0,425 ± 0,003	0,0009 ± 0,0001
Ti 1,5%	180,6 ± 0,2	1,255 ± 0,003	0,424 ± 0,003	0,0010 ± 0,0001
Ti 2%	180,5 ± 0,2	1,261 ± 0,003	0,440 ± 0,003	0,0012 ± 0,0001

Tabella 3.3: Numero medio di particelle create nel target dall'interazione tra un singolo protone incidente e il gel differenziato per tipologia di particella e per concentrazione di Ti.

Anche in questo caso il contributo maggiore è dato dagli elettroni prodotti all'interno del target, che risultano costituire il 99% del totale delle particelle.

È possibile inoltre osservare una correlazione tra l'aumento della produzione di elettroni e la concentrazione di NPs di titanio all'interno del target. Tale incremento diventa significativo a partire dalla concentrazione di titanio allo 0,5%, con un aumento dello 0,1% rispetto alla

3.3 Energia rilasciata nel target

produzione di elettroni secondari nel gel base.

3.3 Energia rilasciata nel target

Analogamente a quanto presentato nella sezione 3.1, viene studiato l'andamento dell'energia rilasciata dal fascio di protoni nel detector in funzione della profondità (fig. 3.3). Anche in questo caso si osserva l'andamento tipico della curva di Bragg per tutte le tipologie di gel simulate e viene focalizzata l'attenzione sulla zona di maggior rilascio energetico.

Si osserva anche in questo caso una sovrapposizione parziale degli andamenti del rilascio energetico nelle varie tipologie di gel simulate e uno spostamento del picco di Bragg verso sinistra al crescere del numero di NPs disciolte nella matrice idrogelica.

Al fine di stimare la variazione del valore dell'energia rilasciata all'interno del target al variare della concentrazione di NPs è stato eseguito un fit gaussiano nell'intorno del picco di Bragg ($\pm 0,7$ mm), dal quale sono stati estratti l'integrale con il relativo errore.

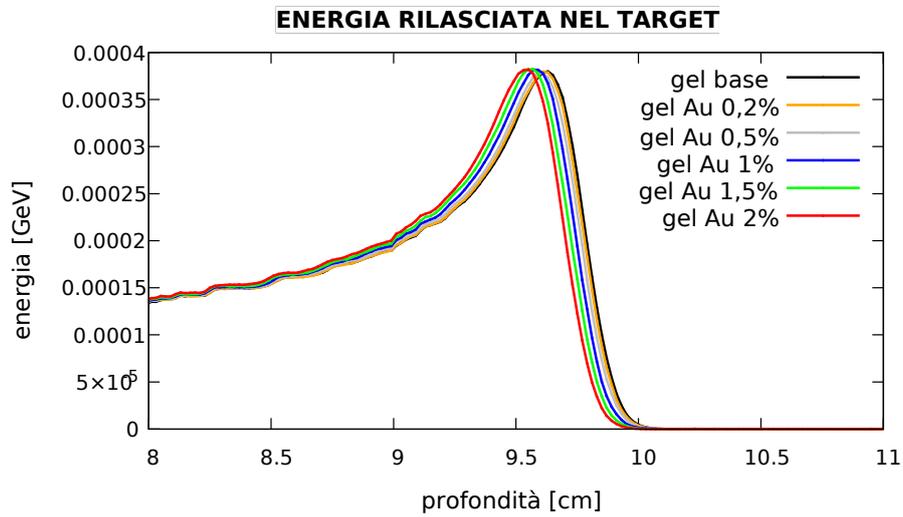
Tali risultati vengono riportati in tabella 3.4.

	ENERGIA $\pm \sigma$ (MeV)		ENERGIA $\pm \sigma$ (MeV)
Gel base	$4,96 * 10^{-4} \pm 6 * 10^{-6}$		
Au 0,2%	$4,95 * 10^{-4} \pm 6 * 10^{-6}$	Ti 0,2%	$4,96 * 10^{-4} \pm 6 * 10^{-6}$
Au 0,5%	$4,94 * 10^{-4} \pm 6 * 10^{-6}$	Ti 0,5%	$4,94 * 10^{-4} \pm 6 * 10^{-6}$
Au 1%	$4,97 * 10^{-4} \pm 6 * 10^{-6}$	Ti 1%	$4,97 * 10^{-4} \pm 6 * 10^{-6}$
Au 1,5%	$4,98 * 10^{-4} \pm 6 * 10^{-6}$	Ti 1,5%	$4,95 * 10^{-4} \pm 6 * 10^{-6}$
Au 2%	$4,94 * 10^{-4} \pm 6 * 10^{-6}$	Ti 2%	$4,97 * 10^{-4} \pm 6 * 10^{-6}$

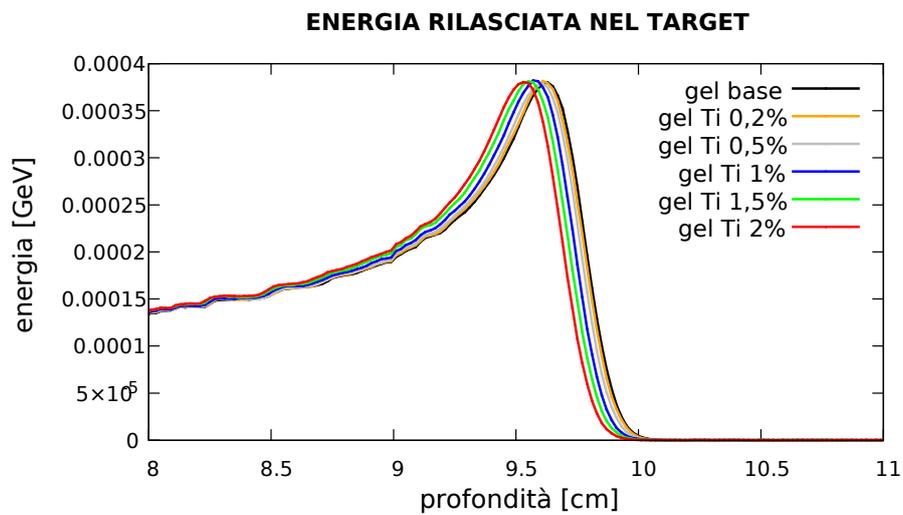
Tabella 3.4: *Energia rilasciata nel target in prossimità del picco per le diverse composizioni del gel arricchito con NPs di Au e di Ti e relativi errori.*

Anche nel caso dell'energia rilasciata nel target è possibile fare considerazioni analoghe a quelle riguardanti la dose assorbita dal detector. I risultati numerici confermano la compatibilità dei valori del rilascio energetico al variare della concentrazione di NPs, in quanto la loro differenza rientra nell'errore associato.

È stato quindi compiuto uno studio generale riguardo al contributo delle differenti tipologie di particelle al rilascio totale di energia nel target. Si osserva dal grafico riportato in figura 3.4 un contributo principale al rilascio totale di energia dovuto agli elettroni e ai protoni nel gel con oro al 2%.



(a) Gel con oro



(b) Gel con titanio

Figura 3.3: *Andamento dell'energia rilasciata in funzione della profondità nel target per tutte le concentrazioni d'oro (a) e di titanio (b).*

Gli andamenti relativi alle altre concentrazioni di oro e a quelle di titanio vengono omesse in quanto risultano analoghe.

3.3 Energia rilasciata nel target

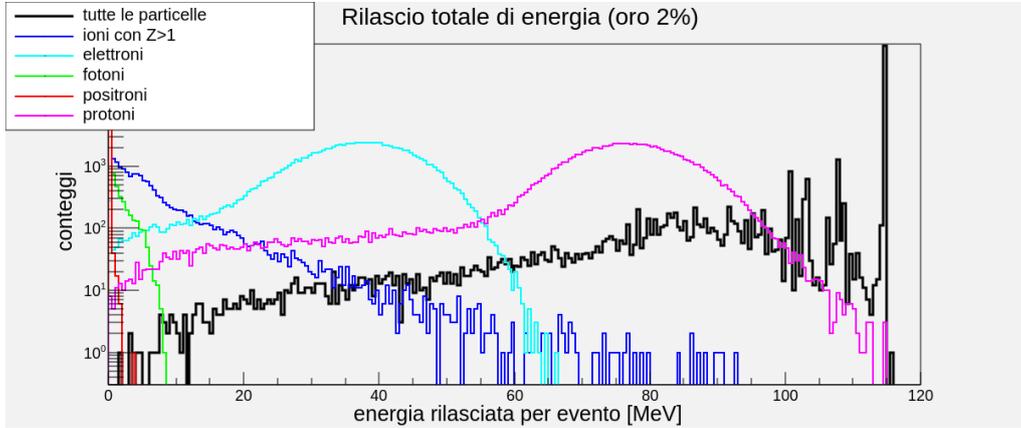


Figura 3.4: Energia totale rilasciata per evento nel target per il gel con oro al 2%.

Al fine di confermare quanto osservato graficamente, vengono riportati in tabella 3.5 i valori dell'energia media rilasciata suddivisi per tipologia di particella e concentrazione di NPs nel target.

Energia media rilasciata per evento (MeV)			
	TOTALE	ELETTRONI	PROTONI
Gel base	$111,82 \pm 0,04$	$35,66 \pm 0,03$	$74,48 \pm 0,04$
Gel oro 2%	$111,75 \pm 0,04$	$35,91 \pm 0,04$	$74,13 \pm 0,04$
Gel Ti 2%	$111,71 \pm 0,04$	$35,83 \pm 0,03$	$74,15 \pm 0,04$

Tabella 3.5: Energia media rilasciata nel canale del picco di Bragg per evento, considerando il gel base, gel con Au e Ti al 2%.

Vengono presentati i risultati relativi al gel base e ad una concentrazione per tipologia di NPs in quanto per le altre concentrazioni i valori ottenuti sono compatibili e le considerazioni sono equivalenti.

Da tale studio si è visto che il contributo maggioritario al rilascio totale di energia è dovuto ai protoni costituenti il fascio (al 67%) e agli elettroni secondari prodotti nel target (al 31%), risultato che conferma quanto osservato nel grafico 3.4: i protoni e gli elettroni sono responsabili del 98% del rilascio totale di energia nel target. La restante percentuale è dovuta al rilascio energetico da parte delle particelle con carica maggiore di 1, che si attesta all'1% per tutte le tipologie di gel.

Contributi inferiori all'1% e quindi trascurabili sono dovuti ai positroni e ai fotoni, che, come visto nella sezione 3.2, sono le particelle prodotte in numero minore all'interno del target.

3.4 Rilascio locale di energia per particella

È stato in seguito eseguito uno studio più approfondito sulla variazione del rilascio energetico all'interno del target. In particolare, si è studiato l'andamento del rilascio di energia all'interno del target tra l'ingresso e il picco di Bragg. Sono stati presi in considerazione tre posizioni (canali) di riferimento al fine di studiare la variazione del contributo relativo a ciascuna tipologia di particella al rilascio locale di energia: il canale d'ingresso nel target, il canale di salita del picco (compreso tra gli 8 e i 9 cm) e il canale riferito al picco di Bragg, che si trova tra i 9 e i 10 cm. Si sono pertanto confrontati i risultati relativi ai tre canali.

3.4.1 Rilascio energia nel canale d'ingresso

Il primo canale preso in considerazione è quello d'ingresso nel target, che si estende da $z = 0$ a $z = 1$ cm. È stato studiato il rilascio di energia differenziato per tipologia di particella ed è stata calcolata la relativa energia media rilasciata nel target per ogni evento. Lo stesso studio viene condotto sia per il gel con oro che per il gel con titanio.

Nel grafico riportato in figura 3.5 si osservano i contributi al rilascio totale di energia nel primo canale relativi ad ogni tipologia di particella considerata. In media, i contributi principali sono dovuti a protoni (58%) ed elettroni (39%). Tuttavia, c'è una parte di energia rilasciata dovuta ai frammenti delle particelle del target che hanno carica maggiore di uno. Tali particelle, sono generalmente prodotte con un'energia ed un range molto basso, dell'ordine di pochi micrometri. Anche se il loro contributo medio all'energia persa è di circa 1.5% rispetto al totale, si nota dal grafico che lo spettro energetico di tali particelle ha un endpoint paragonabile a quello dei protoni. Sono particelle che, se prodotte, possono rilasciare una grande quantità di energia.

I grafici relativi all'energia rilasciata nel canale d'ingresso per i gel con le altre concentrazioni di NPs d'oro e titanio presenta gli stessi andamenti mostrati in figura 3.5.

Si nota in tutti i casi un contributo predominante a tale rilascio dovuto ai protoni, costituenti il fascio incidente, e agli elettroni secondari. Tale esito viene confermato anche dai risultati numerici esposti nelle tabelle 3.6 e 3.7.

3.4 Rilascio locale di energia per particella

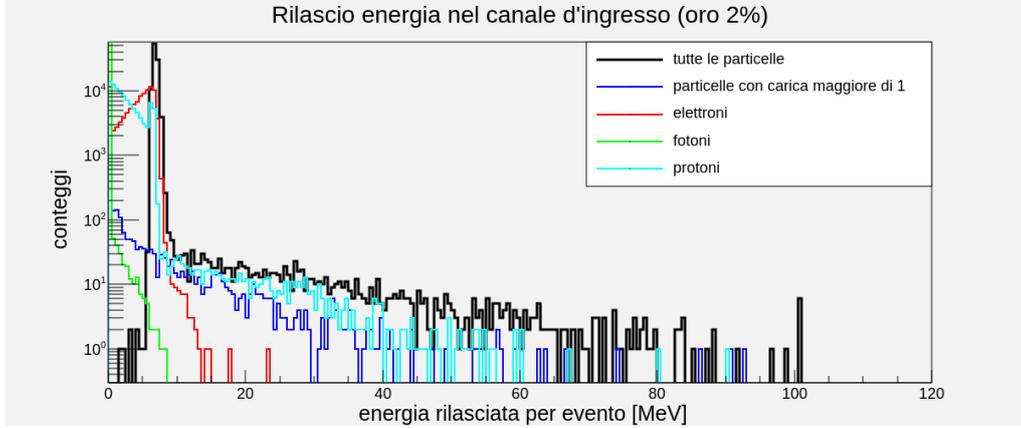


Figura 3.5: Energia rilasciata per evento nel canale d'ingresso del target per il gel con Au al 2%.

Energia media rilasciata per evento (MeV)			
	TOTALE	ELETTRONI	PROTONI
Gel base	7,064 ±0,010	4,132 ±0,007	2,794 ±0,008
Gel Au 0,2%	7,100 ±0,010	4,143 ±0,007	2,806 ±0,009
Gel Au 0,5%	7,098 ±0,010	4,153 ±0,007	2,799 ±0,009
Gel Au 1%	7,111 ±0,009	4,170 ±0,007	2,799 ±0,009
Gel Au 1,5%	7,123 ±0,010	4,178 ±0,007	2,797 ±0,009
Gel Au 2%	7,153 ±0,010	4,202 ±0,007	2,802 ±0,009

Tabella 3.6: Energia media rilasciata nel primo canale del target per evento per tutte le concentrazioni di Au.

Si osserva pertanto che il contributo maggiore è dato dagli elettroni, che rilasciano il 58% dell'energia totale nel primo layer e dai protoni, che contribuiscono per il 39% al rilascio di energia in tutte le tipologie di gel studiate.

Tali esiti sono compatibili con quanto ottenuto nello studio sul numero di particelle secondarie create nel target (sez. 3.2), che mostrano un aumento della produzione di elettroni all'aumentare della concentrazione di NPs corrispondente ad un aumento dell'energia rilasciata nel dosimetro.

I risultati ottenuti dalle simulazioni del gel arricchito con NPs di Ti vengono presentati in tabella 3.7 e portano a considerazioni analoghe.

Energia media rilasciata per evento (MeV)			
	TOTALE	ELETTRONI	PROTONI
Gel base	7,064 ±0,009	4,132 ±0,007	2,794 ±0,008
Gel Ti 0,2%	7,097 ±0,010	4,151 ±0,007	2,793 ±0,009
Gel Ti 0,5%	7,110 ±0,010	4,145 ±0,007	2,815 ±0,009
Gel Ti 1%	7,121 ±0,010	4,176 ±0,007	2,789 ±0,009
Gel Ti 1,5%	7,156 ±0,010	4,188 ±0,007	2,811 ±0,009
Gel Ti 2%	7,155 ±0,010	4,181 ±0,007	2,824 ±0,009

Tabella 3.7: *Energia media rilasciata nel primo canale del target per evento per tutte le concentrazioni di Ti.*

In tale canale è possibile notare un incremento dell'energia totale rilasciata in corrispondenza di un aumento della densità del materiale (tramite l'aggiunta di NPs). In particolare, la variazione percentuale del rilascio energetico tra gel base e gel con NPs varia tra lo 0,5% e l'1,3% per concentrazioni di NPs crescenti.

3.4.2 Rilascio energia nell'ottavo canale

Il secondo canale preso in considerazione si estende da $z = 8$ a $z = 9$ cm ed è stato selezionato in quanto si trova nella zona di salita del picco di Bragg. In figura 3.6 viene presentato il grafico dell'energia media rilasciata per tipologia di particella all'interno dell'ottavo canale. Si può notare una variazione dei contributi degli elettroni e dei protoni al rilascio energetico nel passaggio tra il primo e l'ottavo canale. In particolare, in tale zona l'apporto maggiore al rilascio energetico nel target è dovuto ai protoni, che contribuiscono al 99%. A questo aumento corrisponde quindi una diminuzione del contributo dato dagli elettroni, con valori che vengono riportati in tabella 3.8.

Nel grafico in figura 3.6 si osserva infatti che l'andamento relativo ai protoni segue quello del rilascio totale di energia nel canale considerato.

Viene riportato unicamente il grafico relativo al gel arricchito con NPs d'oro al 2% in quanto i risultati corrispondenti alle altre concentrazioni d'oro e di titanio presentano il medesimo andamento.

3.4 Rilascio locale di energia per particella

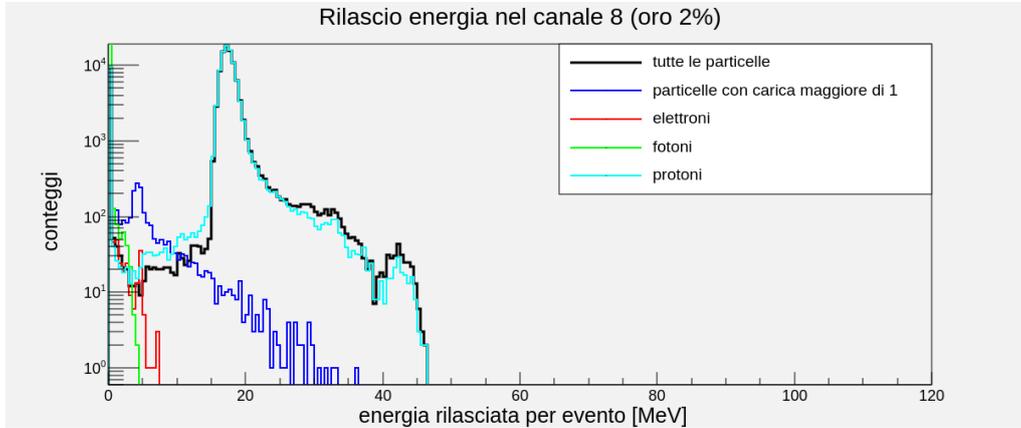


Figura 3.6: Energia rilasciata per evento nell’ottavo canale del target per il gel con oro al 2%.

Come illustrato nella sezione sezione 1.1.2, il rilascio massimo di energia da parte della radiazione incidente avviene in corrispondenza del picco di Bragg. Trovandosi in questo caso nel canale precedente al picco, si ha una predominanza dei protoni tra i vari contributi al rilascio energetico.

In tabella 3.8 viene esposta una stima numerica di quanto osservato.

Energia media rilasciata per evento (MeV)			
	TOTALE	ELETTRONI	PROTONI
Gel base	15,83 ±0,02	0,0102 ±0,0006	15,65 ±0,02
Gel Au 0,2%	15,80 ±0,02	0,0104 ±0,0006	15,63 ±0,02
Gel Au 0,5%	15,95 ±0,02	0,0087 ±0,0006	15,77 ±0,02
Gel Au 1%	16,08 ±0,02	0,0080 ±0,0005	15,91 ±0,02
Gel Au 1,5%	16,23 ±0,02	0,0068 ±0,0005	16,07 ±0,02
Gel Au 2%	16,40 ±0,02	0,0060 ±0,0005	16,23 ±0,02

Tabella 3.8: Energia media rilasciata nell’ottavo canale del target per evento per tutte le concentrazioni di Au.

Calcolando il peso relativo delle diverse particelle al rilascio di energia si ottiene che il contributo degli elettroni risulta variare dallo 0,06% per il gel base allo 0,04% per il gel

con oro al 2%. L'apporto percentuale relativo ai protoni invece aumenta, passando dal 39% del primo canale al 99% nel canale considerato. Si osserva anche in questo caso un contributo dovuto al riascio di energia da parte delle particelle con carica maggiore di uno, che contribuiscono allo 0.9% del rilascio totale di energia per tutte le concentrazioni di NPs.

Tali considerazioni valgono anche per lo studio fatto con le NPs di titanio, i cui risultati vengono presentati in tabella 3.9.

Energia media rilasciata per evento (MeV)			
	TOTALE	ELETTRONI	PROTONI
Gel base	15,83 ±0,02	0,0102 ±0,0006	15,65 ±0,02
Gel Ti 0,2%	15,87 ±0,02	0,0106 ±0,0006	15,69 ±0,02
Gel Ti 0,5%	15,93 ±0,02	0,0087 ±0,0006	15,75 ±0,02
Gel Ti 1%	16,06 ±0,02	0,0069 ±0,0005	15,90 ±0,02
Gel Ti 1,5%	16,29 ±0,02	0,0064 ±0,0005	16,12 ±0,02
Gel Ti 2%	16,43 ±0,02	0,0055 ±0,0004	16,27 ±0,02

Tabella 3.9: *Energia media rilasciata nell'ottavo canale del target per evento per tutte le concentrazioni di Ti.*

Si osserva da entrambe le tabelle sopra riportate che in tale canale si ha un aumento del rilascio energetico in corrispondenza di una maggiore concentrazione di NPs.

Tale aumento in termini percentuali risulta essere compreso tra lo 0,3% per concentrazioni di NPs minori, a partire dalla concentrazione dello 0,5% per l'oro, e il 3,8 % per concentrazioni maggiori (2% di titanio). É possibile ricollegare tali risultati allo spostamento del picco di Bragg verso sinistra correlato all'aumento della densità della matrice idrogelica.

3.4.3 Rilascio energia nel canale del picco

Come mostrato in sezione 1.1.2, in prossimità del picco di Bragg i protoni rilasciano la maggior parte dell'energia. Questo aspetto viene studiato nell'ultimo canale preso in considerazione, ossia quello relativo al picco di Bragg.

Nel grafico presentato in figura 3.7 si osserva infatti una sovrapposizione tra l'andamento relativo al rilascio energetico dei protoni e quello relativo a tutte le particelle nel canale

3.4 Rilascio locale di energia per particella

considerato, che corrisponde ad un contributo predominante da parte delle particelle costituenti la radiazione incidente all'energia rilasciata.

L'andamento riportato in figura 3.7 è stato ottenuto anche per le altre matrici.

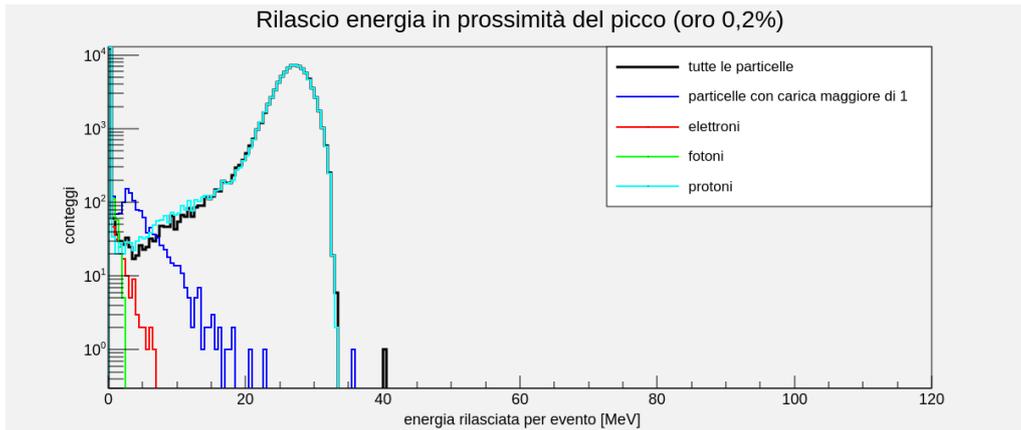


Figura 3.7: *Energia rilasciata per evento nel canale del picco di Bragg per il gel con oro al 2%.*

I risultati numerici presentati in tabella 3.10 confermano quanto osservato nel grafico riportato in figura 3.7: il contributo maggiore al rilascio energetico in prossimità del picco di Bragg è dovuto ai protoni costituenti il fascio incidente.

Energia media rilasciata per evento (MeV)			
	TOTALE	ELETTRONI	PROTONI
Gel base	23,25 ±0,03	0,0026 ±0,0003	23,19 ±0,03
Gel Au 0,2%	23,03 ±0,02	0,0030 ±0,0003	22,97 ±0,03
Gel Au 0,5%	22,79 ±0,02	0,0025 ±0,0002	22,73 ±0,03
Gel Au 1%	22,45 ±0,02	0,0028 ±0,0003	22,40 ±0,03
Gel Au 1,5%	22,05 ±0,02	0,0032 ±0,0003	21,99 ±0,03
Gel Au 2%	21,62 ±0,03	0,0028 ±0,0003	21,57 ±0,03

Tabella 3.10: *Energia media rilasciata nel canale del picco di Bragg per evento, considerando il gel base e il gel con Au a tutte le concentrazioni.*

Si nota un contributo del 99,7% al rilascio totale di energia dovuto ai protoni, mentre

gli elettroni in questo canale contribuiscono solo per lo 0,01%. Il restante è dovuto alle particelle con carica maggiore di 1, che in questo canale rilasciano lo 0,2% dell'energia totale. Contributi minoritari sono dovuti invece ai positroni e ai fotoni.

Si osserva inoltre una diminuzione dell'energia media totale rilasciata in questo canale all'aumentare della concentrazione di NPs dovuta all'effetto di spostamento del picco. Tali risultati sono stati ottenuti anche per il gel con titanio e vengono riportati in tabella 3.11.

Energia media rilasciata per evento (MeV)			
	TOTALE	ELETTRONI	PROTONI
Gel base	23,25 ±0,03	0,0026 ±0,0003	23,19 ±0,03
Gel Ti 0,2%	23,10 ±0,03	0,0032 ±0,0003	23,04 ±0,03
Gel Ti 0,5%	23,79 ±0,03	0,0025 ±0,0002	22,73 ±0,03
Gel Ti 1%	22,34 ±0,03	0,0031 ±0,0003	22,28 ±0,03
Gel Ti 1,5%	21,97 ±0,03	0,0033 ±0,0003	21,91 ±0,03
Gel Ti 2%	21,44 ±0,03	0,0028 ±0,0003	21,39 ±0,03

Tabella 3.11: *Energia media rilasciata nel canale del picco di Bragg per evento, considerando il gel base e il gel con Ti a tutte le concentrazioni.*

3.5 Frequenza d'interazione con le NPs

È stato infine condotto uno studio sulla frequenza d'interazione tra i protoni costituenti il fascio incidente e le NPs disciolte nel gel. Questo aspetto della fisica della simulazione gioca un ruolo fondamentale in quanto permette di comprendere meglio i risultati presentati fino ad ora.

3.5.1 Risultati gel con oro

Nel grafico riportato in figura 3.8 viene rappresentato il numero di interazioni medie che un singolo protone incidente può avere con i nuclei del target in funzione del loro numero atomico.

Si osserva un picco in corrispondenza del numero atomico $Z = 79$, ossia quello relativo all'oro, nel gel con oro al 2% che è assente nel gel base. Tale risultato è dovuto all'interazione tra il fascio incidente e i nuclei d'oro disciolti nella matrice idrogelica.

3.5 Frequenza d'interazione con le NPs

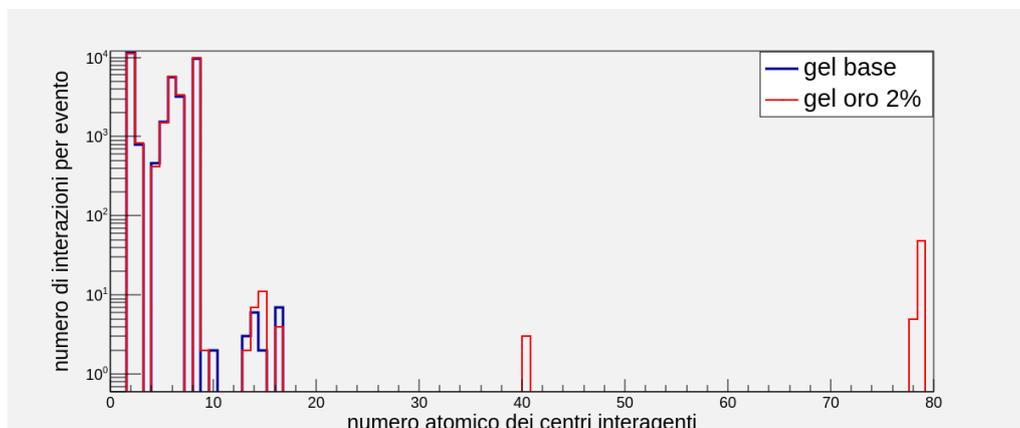


Figura 3.8: Numero medio di interazioni tra un protone e i nuclei del target (differenziati per numero atomico), costituito dal gel con oro al 2%.

Il picco diminuisce al decrescere della concentrazione delle NPs presenti nel gel. Nel gel con oro al 2% si osserva, infatti, un numero di conteggi pari a 48, che diminuisce a 4 nel gel con oro allo 0,2%. Dal punto di vista numerico, queste interazioni non possono però essere considerate sufficienti al fine di aspettarsi un aumento della produzione di particelle secondarie date dall'interazione della radiazione incidente con le NPs.

In particolare, il rapporto tra il numero di interazioni del proiettile con una NP di oro ed il numero totale di particelle secondarie interagenti che hanno rilasciato energia nel target è presentato nella seguente tabella:

	Au 0,2%	Au 0,5%	Au 1%	Au 1,5%	Au 2%
$\frac{\text{Numero interazioni con Np}}{\text{Numero interazioni totali}}$	0,01	0,02	0,07	0,08	0,14

Tabella 3.12: Rapporto tra il numero di interazioni del proiettile con una NP di oro ed il numero totale di particelle secondarie interagenti che hanno rilasciato energia nel target, al variare della loro concentrazione.

Si osserva sia dai grafici che dai risultati numerici che l'interazione tra la radiazione incidente e le NPs disciolte all'interno della matrice è molto bassa rispetto al numero di interazioni tra il protone incidente e le altre particelle costituenti il gel. In tutti i casi studiati, il rapporto di queste due quantità è sempre inferiore all'1%.

3.5.2 Risultati gel con titanio

È stato compiuto il medesimo studio per il gel con titanio. Vengono presentati i risultati nella tabella 3.13 e nel grafico in figura 3.9.

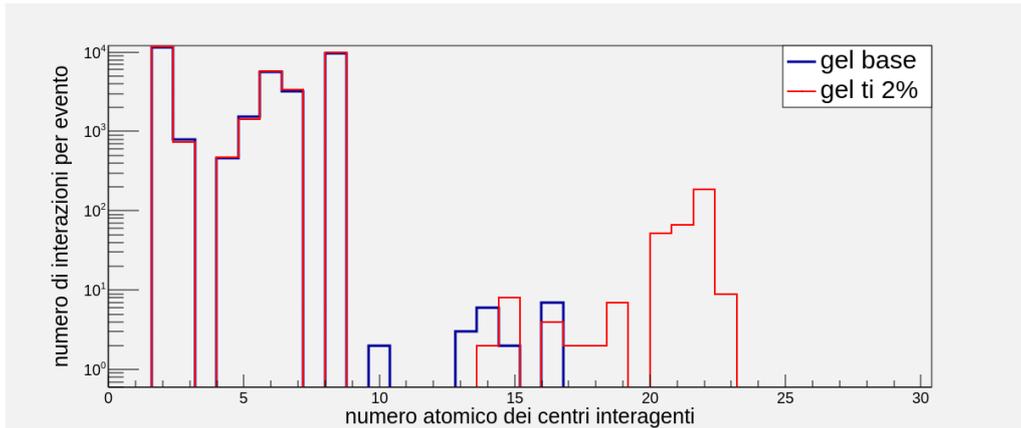


Figura 3.9: Numero medio di interazioni tra un protone e i nuclei del target (differenziati per numero atomico), costituito dal gel con titanio al 2%.

	Ti 0,2%	Ti 0,5%	Ti 1%	Ti 1,5%	Ti 2%
$\frac{\text{Numero interazioni con Np}}{\text{Numero interazioni totali}}$	0,04	0,13	0,24	0,27	0,55

Tabella 3.13: Rapporto tra il numero di interazioni del proiettile con una NP di titanio ed il numero totale di particelle secondarie interagenti che hanno rilasciato energia nel target, al variare della loro concentrazione.

Si osserva anche in questo caso un incremento della frequenza d'interazione tra il protone costituente il fascio incidente e le NPs di titanio disciolte nella matrice idrogelica all'aumentare della loro concentrazione. In particolare, in questo caso il conteggio maggiore si ha in corrispondenza della concentrazione di titanio al 2%, pari a 186, che diminuisce a 13 per la concentrazione minore. Il rapporto tra il numero di interazioni del proiettile con una NP di titanio ed il numero totale di particelle secondarie interagenti che hanno rilasciato energia nel target rimane comunque inferiore all'1% e ciò giustifica la compatibilità dei risultati relativi al rilascio di energia nel target per tutte le concentrazioni di titanio.

Conclusioni

Il presente lavoro si inserisce all'interno del progetto NANOGedy, che ha lo scopo di sviluppare una nuova generazione di matrici idrogeliche per la dosimetria 3D a gel di Fricke ad alta sensibilità. In questa tesi, tramite il codice di simulazione Monte Carlo FLUKA, è stata studiata la variazione della risposta dosimetrica di una matrice idrogelica all'aggiunta di Nanoparticelle (NPs) di oro e di titanio con concentrazioni in massa allo 0,2%, 0,5%, 1%, 1,5%, 2%.

È stato simulato un fascio costituito da 10^5 protoni con energia cinetica di 115 MeV incidente su un target costituito dalla matrice arricchita con NPs.

È stato studiato il rilascio di dose all'interno del target per tutte le tipologie di gel definite e si è ottenuto che l'intensità del valore numerico della dose rilasciata sul picco di Bragg è compatibile per tutte le simulazioni.

È stato quindi fatto uno studio più approfondito sul numero e tipologia di particelle prodotte all'interno della matrice e di come queste quantità varino a seconda della concentrazione di NPs al suo interno. Si è osservato che gli elettroni costituiscono il 99.0% del numero totale di particelle secondarie create dall'interazione tra i protoni e il target. Al crescere della concentrazione di NPs all'interno del gel si è inoltre notato un aumento della produzione di elettroni secondari dello 0.2% tra gel base e gel con AuNPs allo 0.2% che raggiunge 1.2% per gel con AuNPs al 2.0%. Per quanto riguarda il gel arricchito con NPs di Ti l'aumento percentuale è minore, raggiungendo lo 0.6% per la concentrazione maggiore.

È stato poi studiato il contributo delle varie tipologie di particelle al rilascio energetico in 3 posizioni differenti all'interno del dosimetro: nel canale d'ingresso, nel canale di salita del picco e nel canale in corrispondenza al picco di Bragg. I risultati ottenuti mostrano che, nella posizione d'ingresso del fascio sul target, il contributo al rilascio energetico da parte degli elettroni è dominante (58%) e quello dei protoni è del 39%. Tali percentuali sono comparabili per tutte le matrici simulate. Nel punto di salita del picco il contributo degli elettroni diminuisce e diventa minoritario, con valori compresi tra 0.07% e 0.03% al crescere della quantità di AuNPs. In questa posizione, invece, è dominante il contributo

dovuto ai protoni (99% per tutte le matrici). Sul picco di Bragg si osserva un ulteriore aumento del contributo al rilascio totale dell'energia relativo ai protoni rispetto ai canali precedentemente considerati e per tutte le tipologie di gel definite: pari al 99.7%.

Nei tre canali considerati è stato inoltre fatto uno studio sulla variazione di energia rilasciata nel target, dal quale risulta un aumento di tale valore nel canale precedente al picco di Bragg, dovuto ad uno spostamento spaziale di quest'ultimo al variare della densità del gel attribuibile alle concentrazioni crescenti di NPs. In particolare, si ha un aumento percentuale per tutte le concentrazioni di NPs, fino ad un massimo del 3.6% in corrispondenza di una concentrazione di NPs del 2.0%, fatta eccezione per l'Oro allo 0.2% a cui corrisponde una diminuzione dello 0.2% rispetto al valore relativo al gel base.

A giustificazione di quanto ottenuto, è stata studiata in seguito la probabilità d'interazione tra il singolo protone incidente e le NPs disperse nel gel. Si nota per tutte le concentrazioni di NPs una limitata interazione (inferiore all'1%). Questo permette di comprendere meglio il mancato aumento del valore dell'energia totale rilasciata nel target all'aumentare della concentrazione di NPs. Globalmente, dallo studio condotto si nota però un aumento del rilascio energetico prima del picco di Bragg.

Dai risultati ottenuti dalle simulazioni è possibile concludere che l'effetto più importante dato dall'introduzione di NPs nella matrice idrogelica è relativo allo spostamento del curva di Bragg all'interno del target. Si è quindi ottenuto un aumento del rilascio energetico nella parte antecedente il picco di Bragg. Tali considerazioni sono però limitate dal fatto che il codice di simulazione impiegato per condurre tale studio non permette di definire le NPs all'interno del gel come cluster, ma la loro introduzione corrisponde ad una variazione della densità e della composizione della matrice.

A partire da tali osservazioni è possibile ipotizzare uno studio futuro in ambito clinico: simulare un set-up sperimentale clinico permetterebbe di apprezzare lo spostamento spaziale del picco al variare della concentrazione di NPs nel dosimetro.

Bibliografia

- [1] Ervin B Podgorsak. *Radiation oncology physics: a handbook for teachers and students*. Agency IAE, 2005.
- [2] Giuseppe Baldazzi e Riccardo Ridolfi. “Adroterapia: principi e applicazioni”. In: (2015).
- [3] DR Dance et al. “Diagnostic radiology physics”. In: *International Atomic Energy Agency* 299 (2014).
- [4] Eberhard Haug e Werner Nakel. *The elementary process of bremsstrahlung*. Vol. 73. World Scientific, 2004.
- [5] F Salvat et al. “Monte Carlo simulation of bremsstrahlung emission by electrons”. In: *Radiation Physics and Chemistry* 75.10 (2006), pp. 1201–1219.
- [6] Frank Herbert Attix. *Introduction to radiological physics and radiation dosimetry*. John Wiley & Sons, 2008.
- [7] Maria Giuseppina Bisogni e Fabio Di Martino. “Le moderne tecniche di radioterapia”. In: *Ithaca: Viaggio nella Scienza* 2021.18b (2021), pp. 123–138.
- [8] Daniele Davino. “Theory, Design and Tests on a Prototype Module of a Compact Linear Accelerator for Hadrontherapy”. In: (2002).
- [9] 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), p. 599.
- [10] Michael C Joiner e Albert J van der Kogel. *Basic clinical radiobiology*. CRC press, 2018.
- [11] Marco Durante et al. “Applied nuclear physics at the new high-energy particle accelerator facilities”. In: *Physics Reports* 800 (2019), pp. 1–37.
- [12] Maurizio Amichetti et al. “Proton radiation therapy in oncology: Review of present clinical indications”. In: *Cancer Therapy* 4 (2006), pp. 231–240.

BIBLIOGRAFIA

- [13] Micaela A Macchione et al. “Chemical overview of gel dosimetry systems: a comprehensive review”. In: *Gels* 8.10 (2022), p. 663.
- [14] Eslam Aboelezz e Brian W Pogue. “Review of nanomaterial advances for ionizing radiation dosimetry”. In: *Applied Physics Reviews* 10.2 (2023).
- [15] 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 (2016), pp. 4803–4816.
- [16] JC Gore, YS Kang e RJ Schulz. “Measurement of radiation dose distributions by NMR imaging”. In: *Magnetic Resonance Imaging* 2.3 (1984), p. 244.
- [17] Maurizio Marrale e Francesco d’Errico. “Hydrogels for three-dimensional ionizing-radiation dosimetry”. In: *Gels* 7.2 (2021), p. 74.
- [18] CNR UniMi INFN. “NANOGedy”. In: *Prin* (2022).
- [19] Asma M Alturki e Rachid Ayad. “Synthesis and characterization of titanium dioxide nanoparticles with a dosimetry study of their ability to enhance radiation therapy using a low energy X-ray source”. In: *Indian Journal of Science and Technology* 12 (2019), pp. 1–5.
- [20] Deep Kwatra, Anand Venugopal e Shrikant Anant. “Nanoparticles in radiation therapy: a summary of various approaches to enhance radiosensitization in cancer”. In: *Transl Cancer Res* 2.4 (2013), pp. 330–342.
- [21] TT Böhlen et al. “The FLUKA code: developments and challenges for high energy and medical applications”. In: *Nuclear data sheets* 120 (2014), pp. 211–214.
- [22] Alfredo Ferrari et al. *FLUKA: A multi-particle transport code (Program version 2005)*. CERN-2005-10. Cern, 2005.
- [23] G. Battistoni et al. “The FLUKA Code: An Accurate Simulation Tool For Particle Therapy”. In: *Front. Oncol.* 6 (2016), p. 116. DOI: [10.3389/fonc.2016.00116](https://doi.org/10.3389/fonc.2016.00116).

Ringraziamenti

Vorrei ringraziare innanzitutto il mio relatore Salvatore Gallo per avermi seguito in questo percorso sia dal punto di vista accademico che umano, la prof.ssa Lenardi per la disponibilità e i consigli ricevuti, Yun per la pazienza, il grande sostegno e il tempo dedicatomi durante questi mesi e Ilaria per essere stata sempre presente e attenta agli sviluppi del progetto fornendo il suo prezioso aiuto.

Grazie alla mia famiglia, che mi ha sempre supportato ed è sempre stata presente. Ai miei genitori per avermi appoggiato in ogni mia scelta e per avermi aiutato con ogni mezzo a loro disposizione.

Grazie a mia sorella Anna per essere la mia compagna di vita. Grazie per avermi sopportato ed essermi sempre stata accanto, anche quando sembrava impossibile farlo.

Grazie alle mie amiche Amanda, Anna, Chiara, Claudia, Paola e Valentina per le sedute del venerdì sera alla base, per le partite perse a calcetto (io e Cla, squadra che perde non si cambia). Grazie per essere il mio punto di riferimento.

Grazie al fantastico gruppo pranzo: Becca, Bonnie, Eli, Enzo, Franci, Luke, Marta, Mitch, Tino e TD per aver reso questo ultimo anno in università più spensierato. Grazie per i pranzi sul corrimano di legno, per le birrette in piazza Leo e per aver migliorato tutte le giornate passate con voi. Grazie per avermi fatto scoprire la bellezza della gentilezza e della sincerità.

Grazie a Della per essere sempre presente, grazie per il limite di sopportazione ∞ che hai, ma grazie soprattutto per essere l'amico che augurerei a chiunque di avere nella propria vita.

Grazie Mati e Sofi, perché sapete sempre come sorprendermi. Grazie per i regali inaspettati, grazie per le domande a cui non so rispondere e grazie per la vostra genuinità.

Grazie ad Arianna e Riccardo, che dal primo anno di università hanno addolcito questo percorso tra gite a Varese e svariate ricette di dolci.

Grazie a Carmen, Odalys e Tiziana per l'allegria che portate con voi e per tutte le piantine e le cipolle che mi avete regalato. Senza dimenticare che le battute sul francese di Becca con voi sono più divertenti.

Grazie a tutti voi, perché siete la mia forza. Grazie per essere sempre al mio fianco, per sopportarmi e per aiutarmi a migliorare ogni giorno. Grazie per essere un costante esempio da seguire, perché senza una via mi sarei già persa da un pezzo. Grazie di tutto, siete una parte di me.