



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

FACOLTÀ DI SCIENZE E TECNOLOGIE

CORSO DI LAUREA MAGISTRALE IN FISICA

Studio Monte Carlo dell'utilizzo di PAPRICA per
inter-fractional monitoring 3D su pazienti trattati al
CNAO con adroterapia

Relatore Interno:

Dr. Salvatore GALLO

Candidato:

Alfonso BELARDO

Relatore Esterno:

Dr.ssa Ilaria MATTEI

Matricola:

984034

ANNO ACCADEMICO 2021-2022

INDICE

Introduzione	6
1 Tecniche di cura dei tumori con radiazioni ionizzanti	11
1.1 Radioterapia	12
1.1.1 Interazione dei fotoni con la materia	13
1.1.2 Effetto Fotoelettrico	14
1.1.3 Effetto Compton	14
1.1.4 Produzione di coppia	14
1.2 Adroterapia	15
1.2.1 Interazione adroni con la materia	16
1.2.2 Picco di Bragg	18
1.2.3 Range	20
1.2.4 Scattering Coulombiano Multiplo	21
1.2.5 Frammentazione nucleare	22
1.3 Effetti biologici delle radiazioni	23
1.3.1 Linear Energy Transfer	24
1.3.2 Efficacia radiobiologica relativa	25
1.3.3 Oxygen Enhancement Ratio	27
1.4 TPS ed incertezze sul range	28
1.4.1 Monitoraggio del range	29
1.4.2 Monitoraggio inter-frazione con gamma prompt	29
2 Il progetto PAPRICA	32
2.1 Il principio fisico	33
2.1.1 Produzione di coppie	33
2.1.2 Quadrimomento in PP	34
2.1.3 Interazione delle particelle cariche leggere con la materia	35
2.2 Convertitore	36
2.2.1 Efficienza e risoluzione del convertitore	36
2.3 Tracciatore	37
2.3.1 Efficienza e risoluzione del tracciatore	37
2.4 Calorimetro	38

2.4.1	Efficienza e risoluzione del calorimetro	38
2.5	Ricostruzione del vertice	39
3	Simulazioni Monte Carlo dei pazienti del Trial Clinico del CNAO	42
3.1	FLUKA	42
3.2	I dati del CNAO	43
3.2.1	PZ1 protoni non ripianificato	44
3.2.2	PZ7 protoni non ripianificato	44
3.2.3	PZ6 protoni non ripianificato	45
3.2.4	PZ0 protoni ripianificato	46
3.2.5	PZ4 C-12 non ripianificato	47
3.2.6	PZ6 C-12 ripianificato	48
4	Monitoraggio inter-frazione: Studio Monte Carlo 3D	50
4.1	Mappe 3D di emissione dei Fotoni Prompt	51
4.2	Test del gamma-index	51
4.2.1	Parametri di tolleranza	55
4.2.2	Parametri di correlazione	58
4.3	Analisi	61
4.3.1	PZ1 protoni non ripianificato	62
4.3.2	PZ7 protoni non ripianificato	66
4.3.3	PZ6 protoni non ripianificato	70
4.3.4	PZ0 protoni ripianificato	74
4.3.5	PZ4 C-12 non ripianificato	78
4.3.6	PZ6 C-12 ripianificato	82
4.4	Mappe di Gamma-Index	86
5	Conclusioni	96
	Elenco delle figure	100
	Bibliografia	103
	Sitografia	106
	Ringraziamenti	109

INTRODUZIONE

Il cancro è una patologia in costante crescita in tutto il mondo. Si stima che nel 2020 siano decedute per cancro 10 milioni di persone. L'OMS (Organizzazione Mondiale della Sanità) conferma che il cancro è una delle principali cause di morte nel mondo. In Italia, solo nel 2021, si stima che i tumori siano stati la causa di morte per circa 100.000 uomini e donne. [1]

Con cancro o lesione neoplastica si intende la riproduzione incontrollata e alterata di cellule del corpo. Ad oggi le metodologie più diffuse, e spesso combinate tra loro, per combatterlo sono:

- **Rimozione chirurgica**, più indirizzata per tumori solidi;
- **Chemioterapia** con farmaci citotossici, necessari nel caso di tumori poco localizzati, ma non in grado di distinguere cellule sane e malate, inficiando su tessuti a rapido ricambio come sangue, mucose e peli;
- **Immunoterapia**, terapia meno invasiva in quanto tenta di rafforzare le difese immunitarie del corpo malato in modo tale che riconoscano le cellule tumorali come se fossero un'infezione;
- **Radioterapia** che fa uso di radiazioni ionizzanti con l'obiettivo di danneggiare in modo irreversibile il materiale genetico delle cellule tumorali, al fine di bloccare la riproduzione cellulare ed indurle a morte programmata (apoptosi).

Per quanto riguarda la radioterapia, è possibile distinguere tecniche di radioterapia a fasci interni o esterni: la brachiterapia rientra tra una delle prime ed è caratterizzata dal posizionamento di una sorgente permanente di radiazioni all'interno o in vicinanza della zona da trattare; tra le seconde si annoverano la radioterapia convenzionale e la più recente adroterapia.

L'obiettivo principale di queste tecniche è quello di conformare il più possibile la deposizione di dose nei tessuti tumorali, cercando di salvaguardare quelli sani circostanti.

La radioterapia convenzionale fa uso di raggi X fino ad energie dell'ordine del MeV; trattamenti di adroterapia coinvolgono l'uso di particelle cariche quali protoni e ioni carbonio, fino ad energie dell'ordine di centinaia di MeV (MeV/u nel caso di ioni ^{12}C). Le modalità di interazione della radiazione con la materia sono nettamente diverse per le due tipologie di trattamento. In particolare, l'adroterapia permette di conformare con maggiore precisione e accuratezza il rilascio di dose nella regione tumorale; è possibile infatti collocare efficacemente il picco

di Bragg, massimo della deposizione di energia, in corrispondenza della lesione neoplastica. Essendo il tumore in genere delle dimensioni di alcuni centimetri, è possibile generare uno Spread Out Bragg Peak (SOBP) o picco di Bragg allargato, variando l'energia nominale del fascio o interponendo materiali di diverso spessore prima del target.

Al momento solo tre centri in Italia permettono di curare pazienti con questa tecnica: il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO, Pavia), in cui è possibile sottoporsi ad adroterapia sia con fasci di protoni che ioni carbonio; il centro di protonterapia di Trento; CATANA, Centro di AdroTerapia ed Applicazioni Nucleari Avanzate, situato a Catania presso i laboratori nazionali del Sud dell'INFN (Istituto Nazionale di Fisica Nucleare).

Nonostante le tecniche di adroterapia siano state introdotte ormai decine di anni fa, i costi e le tecnologie ne limitano l'applicabilità. Inoltre, per alcune patologie tumorali resta più indicata la radioterapia convenzionale.

Le incertezze sul range del fascio adroterapico, ovvero dove si arrestino le particelle del fascio primario all'interno del target, sono tutt'oggi materia di studio ed approfondimento. Ridurre tali incertezze, porterebbe ad una riduzione dei "safety margins" (oggi pari a $\sim 3\%$ del range), ovvero margini di sicurezza posti intorno al tumore tali da far sì che si abbia una copertura di dose massima su tutto il volume compreso entro tali margini. La riduzione dei *safety margins* gioca un ruolo chiave nel trattamento di tumori vicini ad organi a rischio e di pazienti pediatrici. Tra le principali sorgenti di errore sul range del fascio primario abbiamo:

- malposizionamento e movimenti del paziente;
- non corretta calibrazione della Computed Tomography (CT) su cui viene programmato il trattamento;
- problemi nella conversione delle Hounsfield Units (coefficiente di attenuazione dei fotoni), misura della CT, in potere frenante (Stopping Power, perdita di energia delle particelle cariche per unità di percorso) su cui si basa il treatment planning;
- variazioni morfologiche nella regione malata tra le varie frazioni, essendo la dose totale suddivisa in diverse sedute ($\sim 60 - 80\text{Gy}$ in 30-40 frazioni) come da protocollo di erogazione di un trattamento radioterapico.

Riguardo, in particolare, le variazioni morfologiche, ad oggi è solo in base alla patologia ed all'esperienza clinica pregressa che viene presa in considerazione la possibilità di fare una di CT di controllo (in genere a metà trattamento) e verificare il piano di trattamento. Laddove infatti siano intercorse variazioni morfologiche consistenti, esso dovrà essere modificato.

Avere tuttavia la possibilità di sapere per quali pazienti e quando effettuare la CT di controllo, eviterebbe un'ulteriore esposizione a dosi da radiazione ionizzante nel caso in cui la CT di controllo non fosse necessaria, mentre, al contrario, permetterebbe di valutare la ripianificazione del trattamento per quei pazienti per cui una CT di controllo non fosse prevista.

Attualmente le tecniche di monitoraggio del range, sia tra frazioni che on-line (durante l'erogazione del trattamento), non sono incluse nella pratica clinica. Alla base di tali tecniche vi è la rivelazione di particelle secondarie prodotte dall'interazione nucleare del fascio primario con i nuclei del tessuto del paziente. Tali particelle secondarie (neutre, come fotoni prompt e neutroni e cariche, come protoni secondari) hanno un'emissione che è correlabile, in termini spaziali, temporali e in energia, con il rilascio di dose nei tessuti.

In questo contesto, nel 2019, è nato da una collaborazione tra l'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN) e l'Università degli Studi "Sapienza" di Roma, il progetto PAPRICA (PAir Production Imaging Chamber). Questo si propone di dimostrare, per mezzo del prototipo di un rivelatore attualmente in costruzione, la fattibilità di una tecnica innovativa di monitoraggio inter-frazione 3D dei trattamenti adroterapici tramite rivelazione dei fotoni prompt secondari emessi, al fine di decidere, paziente per paziente, se e quando effettuare una CT di controllo.

Questo lavoro di tesi si ripropone di dimostrare la fattibilità del progetto PAPRICA attraverso delle simulazioni Monte Carlo di casi di pazienti trattati con protoni o ioni carbonio durante il trial clinico INSIDE (Innovative Solutions for Dosimetry in Hadrontherapy) effettuato al Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO, Pavia).

Nel primo capitolo di questo elaborato vengono introdotte le nozioni ed i concetti di base dell'interazione radiazione-materia e di radiobiologia in trattamenti radioterapici con fotoni ed adroterapici con particelle cariche. In questo capitolo è riportato anche il concetto di range monitoring e di monitoraggio inter-frazione di un trattamento e le varie tecniche attualmente in fase di ricerca o sperimentazione.

Il secondo capitolo presenta il progetto ed il rivelatore PAPRICA con la sua struttura ed il principio di funzionamento, il quale lo rende in grado di ricostruire il profilo di emissione dei fotoni prompt.

Nel terzo capitolo sono riportate le caratteristiche e i dettagli delle simulazioni Monte Carlo svolte con il codice FLUKA ed i casi paziente trattati. Sono state simulate due frazioni del trattamento, inviato rispettivamente sulle CT di pianificazione e controllo del paziente.

Nel quarto ed ultimo capito sono descritte le tecniche di ricostruzione della direzione di emissione dei fotoni prompt e l'analisi ed il confronto delle mappe 3D di fotoni ricostruiti nelle simulazioni dei trattamenti di ogni paziente attraverso il test del gamma-index. L'ottimizzazione dei parametri di tolleranza da cui dipende il test, sfruttando la correlazione fra le mappe di gamma-index ottenute dal test e l'effettiva variazione morfologica data dal confronto fra le CT di pianificazione e controllo, è stato oggetto di questo lavoro di tesi.

1

TECNICHE DI CURA DEI TUMORI CON RADIAZIONI IONIZZANTI

Fin dalla scoperta dei raggi X da parte di Wilhelm Conrad Röntgen (1845–1923) nel 1895 si è intuito come queste radiazioni potessero avere un utilizzo in medicina. Già l'anno successivo il medico statunitense Emil Herman Grubbe (1875-1960) li utilizzò per trattare un tumore al seno. Il loro uso incontrollato però, negli anni successivi alla scoperta, portò ai primi effetti collaterali quali formazione di altri tumori e alterazioni cutanee. Fu così che ebbe inizio lo studio approfondito dei principi e degli effetti dell'interazione della radiazione con la materia.

Tra le principali tipologie di trattamento dei tumori con le radiazioni ci sono la radioterapia e l'adroterapia: la prima fa uso di fasci di elettroni o fotoni prodotti da macchinari denominati Linac; la seconda utilizza particelle più pesanti quali protoni e ioni leggeri accelerati mediante ciclotroni e sincrotroni.

Valutiamo il danno arrecato da una particella alla materia biologica in termini di dose, quantità di energia ionizzante assorbita dE per unità di massa dm . L'unità di misura per questa grandezza nel sistema internazionale è il *Gray*:

$$D = \frac{dE}{dm}; \quad 1\text{Gy} = \frac{1\text{J}}{1\text{kg}} \quad (1)$$

Dalla ionizzazione di un atomo del target è possibile arrivare ad alterazioni del patrimonio genetico (DNA) delle cellule, inducendo mutazioni come lesioni neoplastiche (trasformazione in cellule tumorali). In linea di principio tutte le cellule sono in grado di riparare la maggior parte dei danni al DNA: nel caso di malfunzionamenti o numero eccessivo di alterazioni però, queste non riescono a recuperare andando incontro alla morte cellulare. L'obiettivo delle tecniche di cura dei tumori con radiazioni ionizzanti è quello di conformare il più possibile il

rilascio di dose prescritta dal medico al volume tumorale, preservando i tessuti sani limitrofi e cercando di minimizzare gli effetti collaterali: purtroppo non è possibile fare una distinzione netta tra le dosi rilasciate, dovendo necessariamente ricorrere ad un compromesso (fig.1). È in questo contesto che è possibile notare la differenza sostanziale tra le due tipologie di trattamento, in quanto mentre fotoni ed elettroni in radioterapia rilasciano maggiore dose in superficie, con protoni e ioni pesanti questa si mantiene bassa all'ingresso nei tessuti del paziente e raggiunge il picco di Bragg in profondità (fig.6).

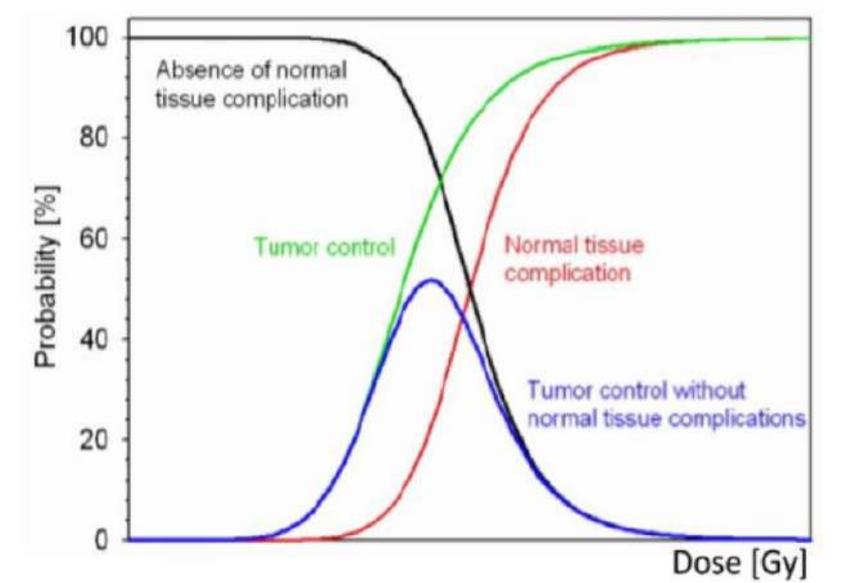


Figura 1: Andamenti, in funzione della dose depositata, delle probabilità di: controllo dell'evoluzione del tumore (curva verde), danni ai tessuti sani (curva rossa) e assenza di complicazioni (curva nera). La curva blu indica il miglior compromesso di dose tra efficacia del trattamento ed effetti collaterali. [2]

1.1 RADIOTERAPIA

Si stima che circa il 60 per cento dei malati di tumore, nel percorso di cura, sia sottoposto ad almeno un ciclo di radioterapia [3]. Dalla prima applicazione di Grubbe sono stati fatti immensi passi in avanti: a partire dagli anni '10 del '900, grazie ad un dispositivo messo a punto dal fisico William David Coolidge (1873-1975), si poterono emettere radiazioni a più alta energia, permettendo trattamenti anche dei tumori più profondi. Con lo stesso principio si è arrivati ai moderni acceleratori lineari di elettroni presenti in molti ospedali del mondo.

1.1.1 INTERAZIONE DEI FOTONI CON LA MATERIA

I trattamenti di radioterapia convenzionale si basano sull'accelerazione di elettroni in e-Linac o vengono svolti con fotoni, in grado di trasferire energia più in profondità e non solo in superficie. Uno dei recenti sviluppi della radioterapia è, ad esempio, l'Intensity Modulated Radiation Therapy (IMRT), in cui, per minimizzare gli effetti collaterali nei tessuti sani, la distribuzione di dose viene adattata al volume tumorale modulando le energie di fasci provenienti da direzioni diverse (fig.2).

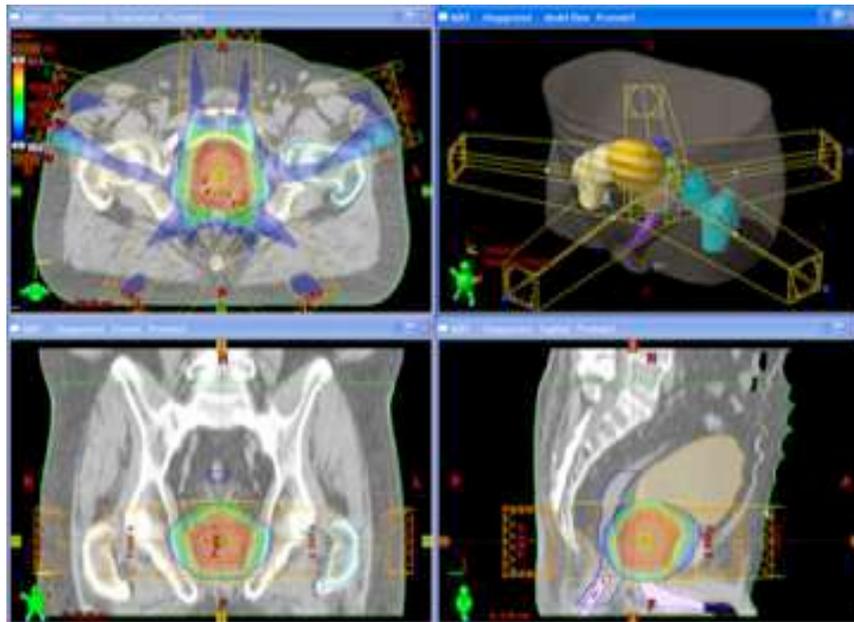


Figura 2: Riproduzione di un trattamento di IMRT per tumore alla prostata. In alto a destra sono osservabili le direzioni da cui vengono inviati cinque fasci. Nelle altre viste sono riportate le tre sezioni del paziente con gradiente relativo al rilascio di dose, da blu inferiore a rosso maggiore. [4]

I fotoni vengono prodotti dall'incidenza degli elettroni su target costituiti da materiali pesanti (come il tungsteno di numero atomico $Z = 74$): qui avviene il cosiddetto effetto di frenamento o *bremstrahlung*, da cui raggi X di energia compresa tra zero e quella iniziale dell'elettrone. Questi fotoni possono interagire con la materia secondo tre principali modalità, ognuna con la sua importanza relativa (fig.4): l'effetto fotoelettrico, l'effetto Compton e la produzione di coppia. La somma delle rispettive probabilità di interazione lungo il percorso x , espressa in termini di sezione d'urto σ , permette di calcolare il coefficiente di attenuazione μ del fascio iniziale in funzione di N_A numero di Avogadro, MM massa molare e ρ densità del target (fig 3):

$$N(x) = N_0 e^{-\mu x}; \quad \mu = \frac{\sigma_{tot} \cdot N_A \cdot \rho}{MM} \quad (2)$$

1.1.2 EFFETTO FOTOELETTRICO

Nel range energetico dei fotoni compreso tra 100keV ed 1MeV, l'effetto predominante è quello fotoelettrico. L'energia del fotone incidente nella materia viene trasferita ad un elettrone del mezzo: se tale energia è maggiore di quella di legame col nucleo, il quale riesce a liberarsi dalla shell che lo tiene in orbita attorno al nucleo atomico creando una vacanza, mentre il fotone incidente viene assorbito. Quando la vacanza viene riempita da un elettrone più esterno, la diseccitazione produce un raggio X caratteristico. Se infine questo incide di nuovo all'interno dell'atomo, è possibile che venga emesso un secondo elettrone detto Auger, in grado poi di depositare energia nelle vicinanze dell'interazione. La sezione d'urto σ per effetto fotoelettrico è proporzionale al rapporto tra numero atomico del materiale su cui incide il fotone e l'energia di quest'ultimo: $\sigma_{ph} \propto (Z^4/E^3)$.

1.1.3 EFFETTO COMPTON

Per energie comprese tra 1 e 10MeV, l'interazione prioritaria dei fotoni con la materia biologica avviene per mezzo dello scattering anelastico Compton. In questo caso la radiazione, incidendo sull'elettrone considerato fermo e libero (energia di legame molto inferiore di quella del fotone), gli cede energia (non tutta) mettendolo in moto. Dopo l'interazione si avranno un fotone ed un elettrone diffusi. In questo caso la sezione d'urto è descrivibile come $\sigma_C \propto (Z/E) \cdot \ln(2E/m_e c^2)$.

1.1.4 PRODUZIONE DI COPPIA

Per energie del fotone almeno superiori a 1.022 MeV, aumenta sempre più all'aumentare dello Z del materiale, la probabilità che avvenga il fenomeno di produzione di coppie. Un fotone, interagendo con il campo di un nucleo atomico, viene convertito nei due leptoni elettrone e positrone, ognuno di massa a riposo pari a 0.511MeV (da cui il limite precedente posto sull'energia della radiazione: se maggiore, i leptoni vengono prodotti in moto). Qui la sezione d'urto è $\sigma_{pp} \propto (Z^2 \cdot \ln E)$ in cui vengono trascurati fattori correttivi dovuti alla dimensione del nucleo finita e lo screening degli elettroni difficile da valutare, soprattutto su un ampio range energetico dei fotoni incidenti.

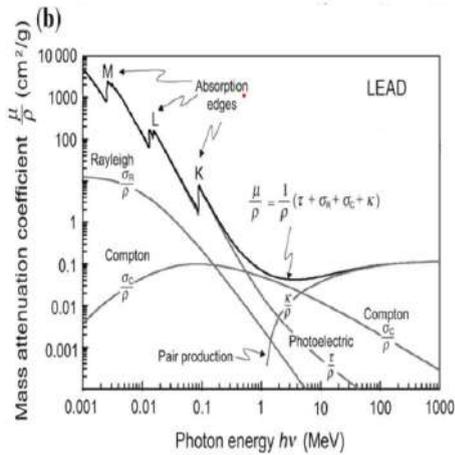


Figura 3: Esempio dell'andamento del coefficiente di attenuazione massico per il piombo vs energia del fascio di fotoni. [5]

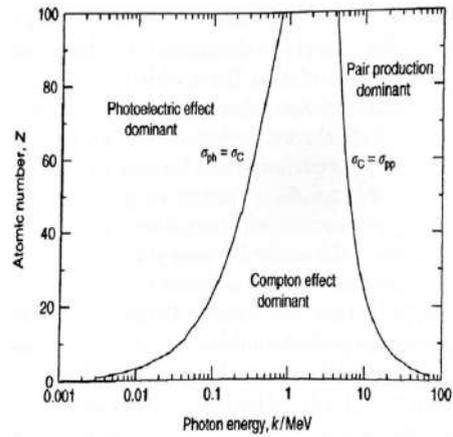


Figura 4: Predominanza relativa della modalità di interazione dei fotoni al variare di Z ed E. [6]

1.2 ADROTERAPIA

Considerata la diversa modalità di interazione delle particelle cariche con la materia rispetto ai fotoni, nel 1946 Robert Wilson (1914-2000) ne propose l'utilizzo per la cura dei tumori: nacque così l'adroterapia. Il vantaggio di una tale tecnica sta nel fatto che la deposizione di energia, aumenta man mano che le particelle rallentano nella materia biologica, fino a raggiungere il picco di Bragg (fig.6). Gli adroni utilizzati nella pratica clinica, come protoni e ioni leggeri, vengono accelerati mediante ciclotroni o sincrotroni: i protoni vengono accelerati in un range energetico tra 50 e 250MeV; gli ioni carbonio (C-12), tra 80 e 400MeV/u.

La modulazione dell'energia e delle dimensioni del fascio tramite campi elettromagnetici (*active scanning* variando radiofrequenze e magneti di bending, nel caso dei sincrotroni) o materiali posti tra macchina acceleratrice e paziente (*passive scanning*, nel caso dei ciclotroni), determina la conformità del massimo della dose rilasciata sul volume tumorale.

L'adroterapia è oggi utilizzata nel trattamento di tumori radio-resistenti e profondi e/o prossimi ad organi a rischio.

1.2.1 INTERAZIONE ADRONI CON LA MATERIA

L'interazione di particelle cariche pesanti, di massa molto maggiore rispetto a quella dell'elettrone, con la materia, segue la cosiddetta *Continuous Slowing Down Approximation* (CSDA), un modello di rallentamento e di perdita di energia continui, dettato dall'equazione di Bethe-Bloch (4). Una prima formulazione classica della (4) fu fatta da Bohr (1885-1962) nel 1913: questi considerò il trasferimento di energia di una particella di carica ($Z_p \cdot e$ con e carica elementare) incidente sull'atomo target a distanza b (parametro d'urto) dal nucleo. Dato r_a raggio atomico, si considerano quattro diversi contributi allo Stopping Power totale S_{tot} [3]:

- per $b = r_a$ ho ionizzazione per collisione "hard" (S_{col}^{hard}) e trasferimento di energia tra particella incidente ed elettrone atomico;
- per $b > r_a$ ho eccitazioni/diseccitazioni per collisione "soft" (S_{col}^{soft}), interazione del campo elettrico della radiazione incidente con quello dell'atomo target per intero. Si tratta di una modalità di perdita di energia circa dieci volte più probabile della precedente, anche se dieci volte più debole;
- per $b \ll r_a$ ho frenamento della particella incidente, soprattutto se leggera, e produzione di radiazione di *bremsstrahlung* (S_{rad}) per interazione col campo del nucleo (scattering inelastico);
- per $b \simeq 0$ posso avere urti elastici col nucleo (S_{nucl}), molto meno probabili (sezioni d'urto $\sigma_{nucl} \sim 10^{-8} \sigma_{atom}$) e riguardante trasferimenti di energia molto minori.

$$S = -\frac{dE}{dx} \quad S_{tot} = S_{col}^{hard} + S_{col}^{soft} + S_{rad} + S_{nucl} \quad (3)$$

Dalla trattazione semiclassica di Bohr, si arrivò a quella totale, quantistica e relativistica, di Bethe (1906-2005) e Bloch (1905-1983) del 1931. Alla base vi erano le stesse ipotesi, secondo cui: l'elettrone atomico è considerato libero in quanto la sua velocità di orbita è molto inferiore rispetto a quella della radiazione incidente, di massa molto maggiore ($S_{rad} \simeq 0$); l'interazione è solo di tipo elettromagnetico ed è trascurabile la componente diretta col nucleo. Considerando le energie dell'adroterapia quindi $S_{tot} \approx S_{col}$, per cui dominano ionizzazioni ed eccitazioni. La Bethe-Bloch è della forma:

$$-\frac{dE}{dx} = 4\pi N_A r_e^2 m_e c^2 \rho \cdot \frac{Z_p^2 Z_t}{\beta^2 A_t} \left[\frac{1}{2} \ln \left(\frac{2m_e c^2 \beta^2 \gamma^2 T_{max}}{I^2} \right) - \beta^2 - \frac{\delta}{2} - \frac{C}{Z_t} \right] \quad (4)$$

- N_A indica il numero di Avogadro;
- r_e e m_e sono raggio e massa dell'elettrone;
- ρ , Z_t e A_t sono rispettivamente densità, numero atomico e massa del target;
- Z_p e $\beta = \frac{v_p}{c}$ intendono numero atomico e velocità della particella incidente;
- T_{max} ed I sono energia cinetica massima trasferibile per singolo urto dal proiettile e potenziale medio di eccitazione degli elettroni atomici del target;
- $\gamma = (1 - \beta^2)^{-1/2}$ è il fattore di Lorentz;
- δ è il termine di density correction, il quale racchiude l'effetto di polarizzazione elettronica, che scherma l'influenza della radiazione incidente anche sugli elettroni più distanti, andando a ridurre lo stopping power;
- C è il termine di shell correction, significativo quando la velocità della particella incidente diventa confrontabile, o minore, di quella di orbita degli elettroni del target. In questi casi ci si imbatte in fenomeni detti di *build-up* per cui i leptoni del bersaglio si legano al proiettile, diminuendone la carica efficace Z_{eff} e di conseguenza S_{tot} .

Come osservabile in eq.4, lo stopping power in funzione della velocità del proiettile (fig. 5), ha un andamento che: sale inizialmente nella regione in cui incide la shell correction; raggiunge un massimo; decresce con andamento pari a β^{-2} ; raggiunge il minimo; ha una risalita relativistica logaritmica in cui incide la density correction.

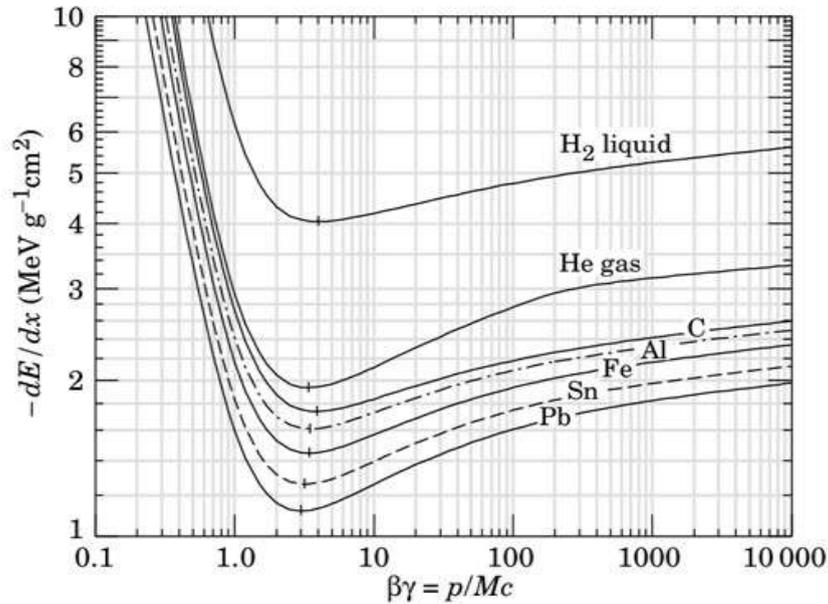


Figura 5: Confronto tra gli Stopping Power Massici (divisi per la densità del mezzo) per muoni incidenti a varie energie, su target diversi: dall'alto elio liquido, gassoso, carbonio, alluminio, ferro, stagno, piombo. Si vede come l'andamento sia simile per tutti i materiali: il valore diminuisce fino a raggiungere un minimo per poi risalire all'aumentare ulteriore della velocità a causa di effetti relativistici. [7]

1.2.2 PICCO DI BRAGG

Come visto, le modalità di interazione con la materia di fotoni, particelle cariche leggere e pesanti, sono molto diverse tra loro: i primi vengono attenuati, trasferendo energia agli atomi del target per effetto fotoelettrico, Compton e produzione di coppie (2); le seconde rispettano la Bethe-Bloch, con una leggera trattazione differente, dove assume più importanza la componente relativistica e radiativa (S_{rad}); le ultime rispettano la (4), prediligendo la componente collisionale (S_{coll}).

Come visibile in figura 6, anche il rilascio di dose nei tessuti è totalmente diverso: mentre fotoni ed elettroni hanno il massimo nei primi centimetri di profondità (utili per tumori superficiali), le particelle cariche pesanti all'ingresso nei tessuti depositano meno dose, mentre in prossimità del punto di arresto si ha il cosiddetto Bragg peak.

I fotoni, inoltre possono anche non interagire ed attraversare tutto il mezzo indisturbati; le particelle cariche decelerano sempre più finché non avviene la cattura elettronica.

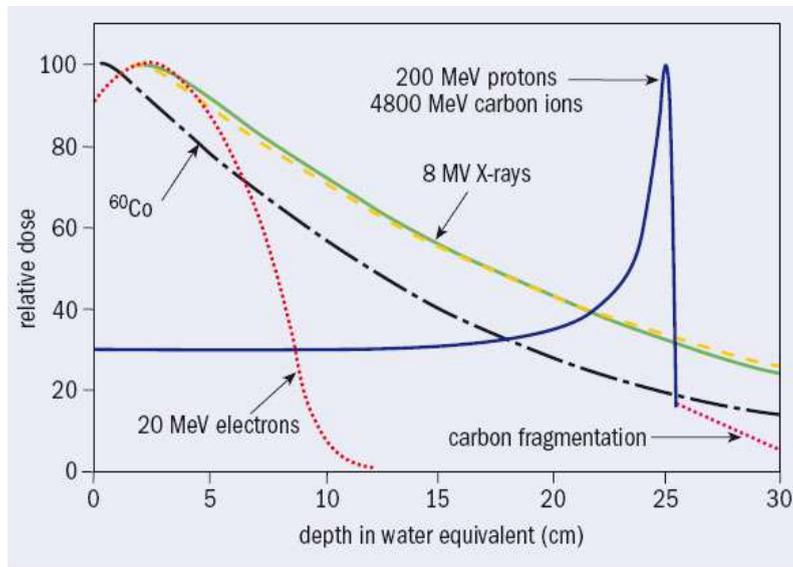


Figura 6: Andamenti delle dosi relative a fasci di radiazione diversa, in funzione della profondità in un tessuto acqua equivalente. [8]

Il picco di Bragg copre una profondità di qualche millimetro, solitamente però le regioni tumorali da trattare sono di qualche centimetro. Si è arrivati a conformare il rilascio di dose in trattamenti di adroterapia ricorrendo a più fasci di diverse energie, allargando il picco di Bragg e costruendo lo *Spread Out Bragg Peak*, (SOBP).

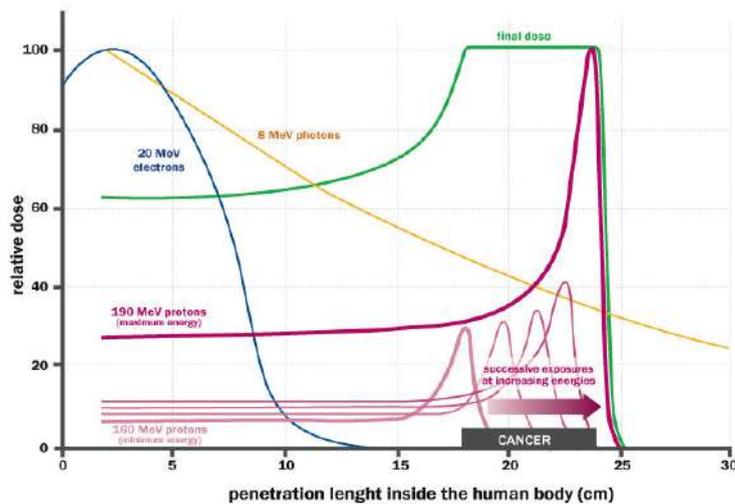


Figura 7: Confronto tra rilasci di dose per fascio di fotoni da 8MeV (linea gialla), di elettroni da 20MeV, SOBP di protoni tra 160 e 190MeV. [9]

1.2.3 RANGE

Teoricamente, integrando l'inverso dello Stopping Power tra l'energia iniziale E_0 e zero (avvenuta cattura elettronica), è possibile calcolare il range R della particella, ovvero il percorso che questa compie in un mezzo.

$$R = \int_{E_0}^0 dE \left(\frac{dE}{dx} \right)^{-1} \quad (5)$$

Riprendendo le dipendenze principali dalla (4), si ottiene una legge di scala con cui passare dal range di una particella con Z_1 ed m_1 a quello di un'altra con Z_2 ed m_2 , considerando lo stesso materiale e la stessa velocità per entrambe:

$$-\frac{dE}{dx}(E) \propto \frac{Z_p^2}{v_p^2} \propto \frac{Z_p^2}{m_p} \Rightarrow R_2 = R_1 \cdot \frac{m_2}{Z_2^2} \cdot \frac{Z_1^2}{m_1} \quad (6)$$

Sperimentalmente invece, considerato un fascio di particelle ad energia specifica, si calcola il range facendolo incidere su uno spessore crescente di materiale finché tutte terminano il loro percorso all'interno (fig.8).

Data però la natura stocastica delle interazioni, questa quantità è affetta da numerose incertezze: come visto nella sezione 1.2.1 il potere frenante assume vesti diverse in base alla radiazione in questione (incidenza più o meno significativa di S_{rad} ad esempio), ma anche due particelle identiche, con stessa energia iniziale e stesso mezzo, possono compiere percorsi differenti. La (5) è dunque una buona approssimazione per adroni, ma non si può dire lo stesso per particelle più leggere, per cui il numero e la tipologia di interazioni è diverso e le fluttuazioni sono considerevoli. Nella parte finale dell'andamento del range (fig.8) viene sempre considerato lo *straggling*, un'incertezza in genere gaussiana sul punto di arresto del fascio.

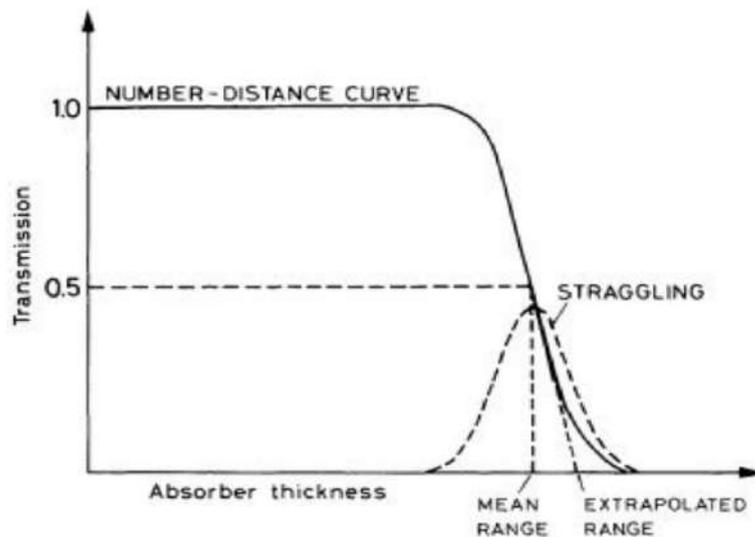


Figura 8: Andamento della frazione di particelle cariche trasmesse in funzione dello spessore che attraversano. Osservabile lo stragglings gaussiano sul range. [10]

Le incertezze sul range presenti durante il trattamento di adroterapia e derivanti da altri fattori quali, ad esempio, il posizionamento del paziente, variazioni anatomiche della regione irraggiata etc, verranno trattate più nel dettaglio nella sezione 1.4.1, in quanto subentrano con importanza notevole nei calcoli del Treatment Planning System (TPS), cioè il software che si occupa di ottimizzare la dose rilasciata al paziente. Per far fronte a queste ed altre incertezze, vengono sempre considerati dei margini di sicurezza sulla dose erogabile attorno al tumore. Minori sono i margini di sicurezza e più preciso è il trattamento.

1.2.4 SCATTERING COULOMBIANO MULTIPLO

Oltre a fluttuazioni sul range e quindi sulla profondità raggiunta dalla radiazione incidente nel mezzo, nel TPS incide fortemente anche la deviazione laterale dalla traiettoria rettilinea iniziale che questa acquisisce. A causarlo è lo scattering Coulombiano multiplo, interazione elastica tra la particella proiettile carica ed i nuclei del bersaglio che dipende, dalla profondità attraversata, dal mezzo, dalle caratteristiche delle particelle incidenti e dall'energia del fascio (fig.9). L'allargamento laterale del fascio può essere problematico nel caso in cui siano presenti organi a rischio (OAR) in prossimità, ma, allo stesso modo, può essere sfruttato per garantire una copertura completa del tumore.

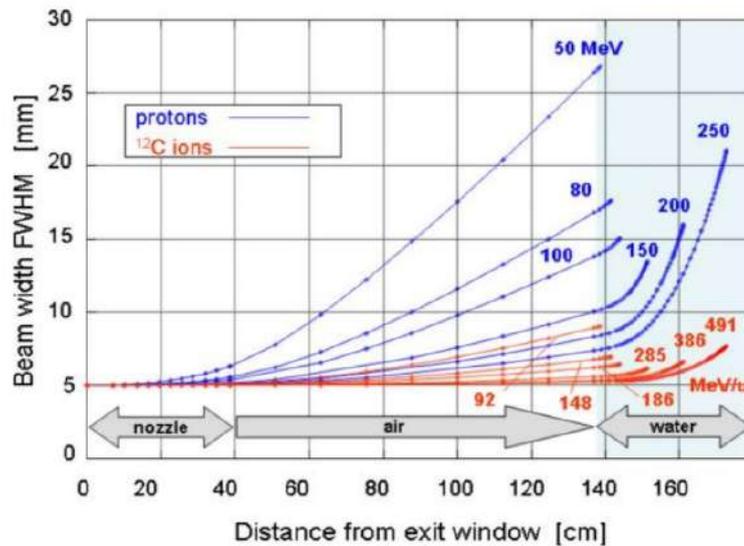


Figura 9: Allargamento laterale per fasci di protoni e ioni carbonio in acqua, in funzione della profondità raggiunta. Si può constatare che la deviazione è molto inferiore per i secondi rispetto ai primi, in quanto diminuisce all'aumentare di Z, densità del mezzo attraversato ed energie del fascio. [11]

1.2.5 FRAMMENTAZIONE NUCLEARE

Alle energie utilizzate in adroterapia è possibile che nelle collisioni si oltrepassi la barriera coulombiana dando luogo a reazioni nucleari come la frammentazione.

Il modello che sta alla base di questo processo è quello di abrasione - ablazione (fig.10): nella prima fase di abrasione (10^{-23} - 10^{-21} s) si ha l'interazione tra i nucleoni del proiettile e nucleo target; si viene a formare una zona fortemente reattiva chiamata *fireball*; nella fase successiva di ablazione (10^{-21} - 10^{-16} s), avviene la diseccitazione della *fireball* e dei frammenti di proiettile e target per evaporazione di neutroni, protoni, nuclei leggeri e raggi γ .

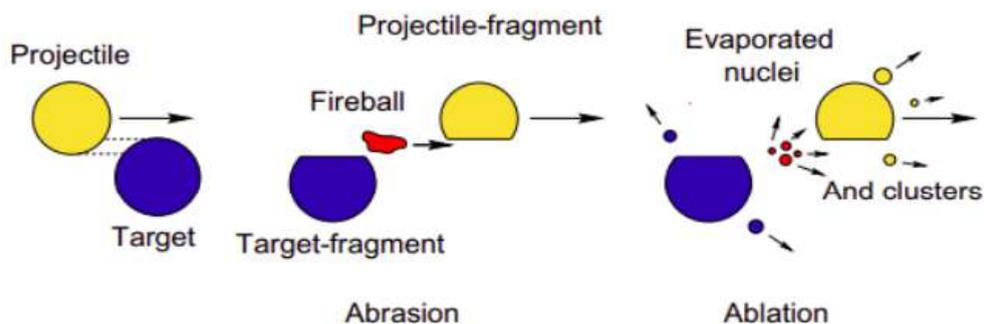


Figura 10: Rappresentazione del modello abrasione-ablazione con interazione tra proiettile e target, formazione della *fireball*, evaporazione di questa e dei frammenti. [11]

Nel caso di fasci di protoni può avvenire solo la frammentazione del bersaglio, mentre per ioni leggeri anche questi possono dividersi. I frammenti secondari, maggiormente prodotti all'aumentare della massa della particella proiettile, sono preferenzialmente emessi in avanti, lungo la direzione del fascio, a piccoli angoli.

A causa del minor Z dei frammenti rispetto allo Z del fascio, le particelle evaporate sono in grado poi di propagarsi oltre il Bragg Peak del fascio primario, formando una coda nella curva di rilascio della dose (fig.11).

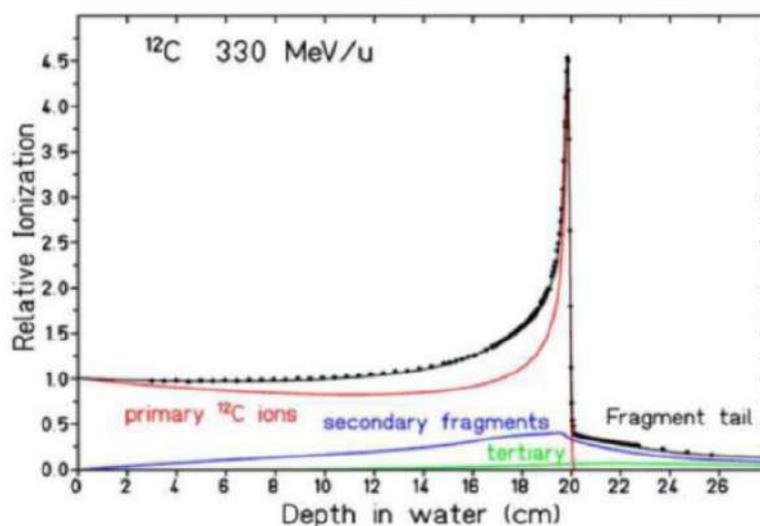


Figura 11: Profilo di rilascio di dose complessivo in funzione della profondità: alla totalità partecipano gli ioni primari (linea rossa), frammenti secondari (linea blu) e terziari (linea verde). [11]

1.3 EFFETTI BIOLOGICI DELLE RADIAZIONI

In tecniche di cura con radiazioni ionizzanti, il bersaglio effettivo è la doppia elica del DNA. È possibile inficiare sul patrimonio genetico e sulla proliferazione cellulare in due modi: arrestando un danno diretto, rompendo singolo o doppio filamento di DNA; con danno indiretto, per via della radiolisi dell'acqua e quindi della creazione di radicali H^+ ed OH^- in grado di stabilizzarsi solo sottraendo elettroni agli atomi vicini (fig.12).

L'efficacia di un trattamento a fasci esterni dipende da molteplici fattori: dalla maggiore o minore radio-resistenza del tessuto alle radiazioni; dalle dimensioni, dalla locazione e dal tipo di tumore; dalla capacità dei tessuti sani limitrofi di resistere e recuperare dagli effetti tossici. Ad oggi, la dose è somministrata in frazioni, su periodi di diverse settimane anziché in un'unica sessione, sfruttando la maggiore capacità di rigenerazione del tessuto sano.

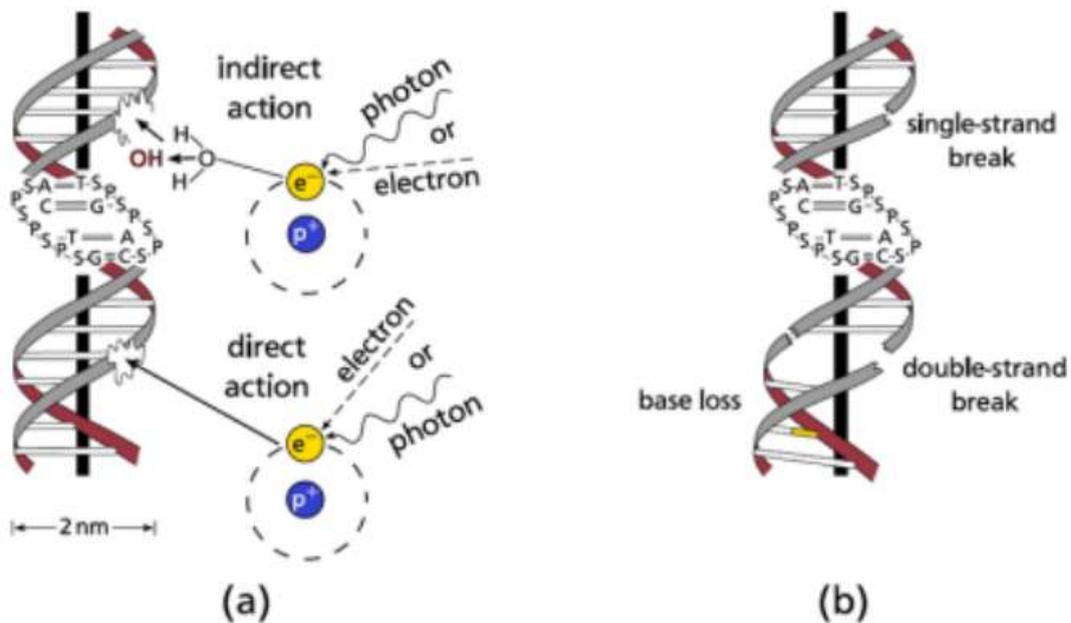


Figura 12: Impatto delle radiazioni sulla doppia elica del DNA: in (a) è possibile distinguere le tipologie di danno diretto ed indiretto; in (b) gli effetti. [11]

1.3.1 LINEAR ENERGY TRANSFER

Come detto, il danno biologico è associato alla capacità di ionizzare nei pressi del DNA: il maggior danno si avrà grazie ad una radiazione con una densità di ionizzazione tale per cui due ionizzazioni successive avvengano ad una distanza pari alla dimensione della doppia elica (circa $2nm$). Definendo il Linear Energy Transfer (LET):

$$LET_{\Delta} = -\frac{dE_{\Delta}}{dx} \quad [LET] = \frac{keV}{\mu m} \quad (7)$$

si va a vedere come la radiazione impartisce energia media per unità di cammino a livello locale, nelle vicinanze della traccia primaria. È proprio il termine Δ che sancisce l'intorno della particella inviata che si vuole valutare. Si può quantificare Δ in termini sia energetici che spaziali, in modo da escludere dal totale l'energia depositata da elettroni secondari (raggi δ) oltre soglia. Nel caso in cui Δ , ad esempio, venga posto pari ad un valore infinito, il LET corrisponderà esattamente al potere frenante (eq.3).

In conclusione si può dire che il LET è un indice della densità di ionizzazione del fascio primario, a cui consegue una differente tipologia di danno biologico. Avendo le stesse dipendenze dallo Stopping Power:

- particelle leggere, come fotoni ed elettroni, vengono dette sparsamente ionizzanti in quanto non in grado di ionizzare più di una volta tra le due eliche del DNA, dando la possibilità alla cellula di recuperare e sopravvivere;
- particelle più pesanti, come protoni e ioni leggeri, vengono invece detti densamente ionizzanti, in grado di apportare danni diretti e multipli da cui la cellula non si ristabilizza, andando incontro alla morte.

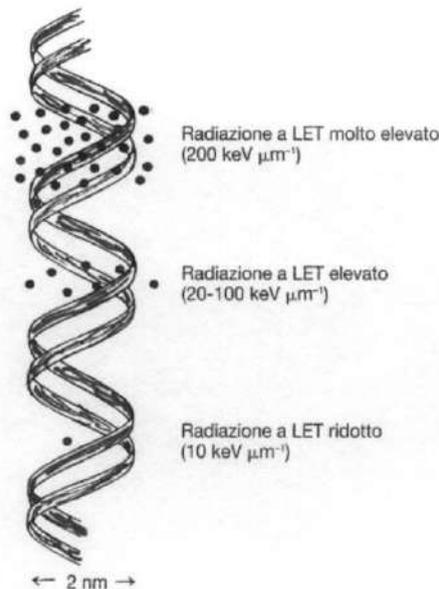


Figura 13: Eventi di ionizzazione per radiazioni di diverso LET. [12]

1.3.2 EFFICACIA RADIOBIOLOGICA RELATIVA

Una seconda quantità in grado di qualificare l'effetto della deposizione di energia nel target per diverse radiazioni è l'RBE, Relative Biological Effectiveness. Considerato lo stesso effetto biologico, l'RBE corrisponde al rapporto tra dose "di riferimento", rilasciata da raggi X da 250kV, e dose da radiazione in oggetto, da voler confrontare:

$$RBE_{iso} = \frac{D_{ref}}{D_{ion}} \quad (8)$$

Per intendere meglio questo numero puro, rapporto di dosi in *Gray*, è necessario introdurre il concetto ed il calcolo di effetto biologico $E(D)$ e sopravvivenza. Considerata una specie biologica costituita da un determinato numero di cellule, se ne valuta la frazione di sopravvissute $S(D)$ in seguito ad irraggiamento con dose D , nel rispetto del modello lineare-quadratico:

$$S(D) = e^{-(\alpha D + \beta D^2)} \quad E(D) = -\ln S(D) \quad (9)$$

α e β sono parametri empirici derivanti dalla tipologia di cellule che si sta irraggiando. Calcolata quindi la sopravvivenza, in percentuale (iso ad 1% o 10% ad esempio), alla dose di riferimento, si ricava la dose di radiazione incognita necessaria ad arrecare lo stesso effetto e quindi l'RBE.

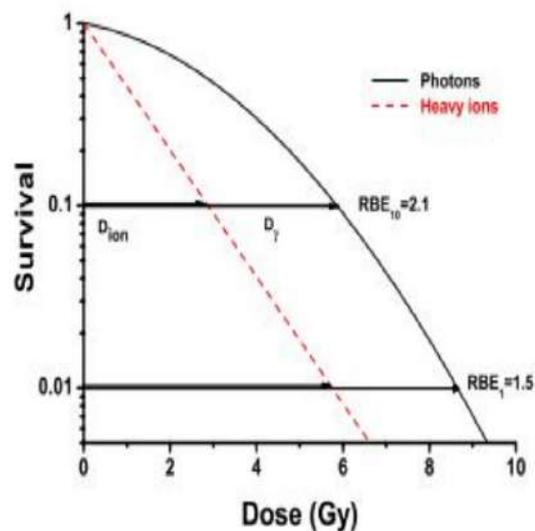


Figura 14: Andamenti della sopravvivenza per radiazione di riferimento (nero) e ioni pesanti (rosso), in funzione della dose. Posta la linea di isoeffetto (stessa percentuale di sopravvivenza), RBE_1 ed RBE_{10} i fattori che permettono di passare da una curva all'altra. [10]

Il valore dell'RBE è in genere maggiore di 1 considerando la radiazione di riferimento sparsamente ionizzante. C'è da dire però che l'RBE non necessariamente aumenta col potere ionizzante della radiazione incognita: oltre un certo LET ($100 - 150 \text{ keV}/\mu\text{m}$), l'RBE scende a causa dell'overkilling, inducendo uno spreco della radiazione.

In adroterapia si considerano diversi RBE in funzione del percorso nel target: si passa da 1 nel plateau iniziale a 1.1 per protoni e 2-3 per ^{12}C al picco di Bragg.

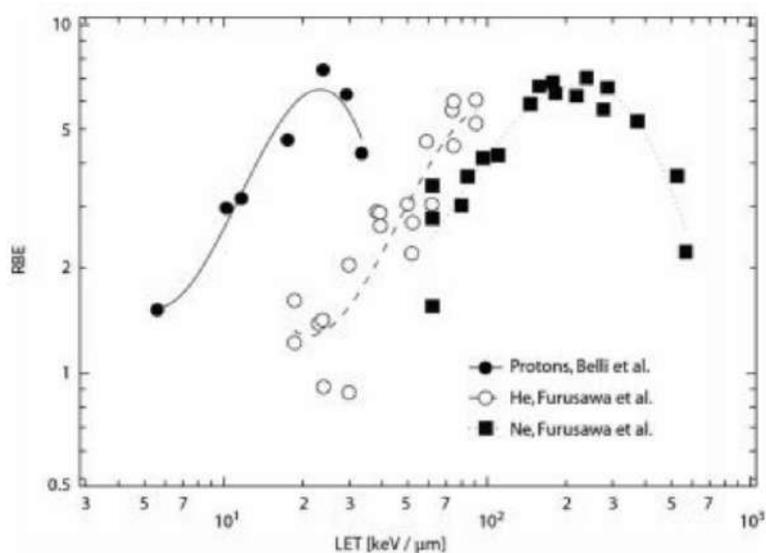


Figura 15: Andamenti dell'RBE al variare del LET, per protoni, ioni Elio e Neon. [10]

1.3.3 OXYGEN ENHANCEMENT RATIO

Ultimo fattore che entra nella valutazione del rilascio di dose e nella programmazione del TPS è l'OER, Oxygen Enhancement Ratio. Anche in questo caso, a partire dallo stesso tasso di sopravvivenza, si valuta il rapporto tra dosi derivanti dall'irraggiamento di una coltura cellulare in assenza e presenza di ossigeno:

$$OER = \frac{D_{deox}}{D_{oxy}} \quad (10)$$

Lo studio dell'OER deriva dal fatto che l'ossigeno svolge un ruolo importante durante il trattamento, subentrando quasi in tutte le reazioni di radiolisi e danno indiretto. Data la riproduzione cellulare incontrollata e lo stesso apporto di ossigeno di un tessuto sano, nella zona centrale del tumore si viene a creare una regione ipossica e difficile da estinguere. Anche per questo motivo si fraziona il trattamento, in modo da permettere la riossigenazione del tumore.

1.4 TPS ED INCERTEZZE SUL RANGE

Tutte le parti descritte finora giocano un ruolo importante nella pianificazione di un trattamento tumorale e nel monitoraggio del range delle particelle. Ponendo particolare attenzione al caso di interesse, ovvero quello adroterapico, l'efficienza sta nella possibilità di indirizzare il picco di Bragg sul volume tumorale. Allo stesso modo però, come già accennato in sezione 1.2.3, una minima variazione morfologica, di posizionamento, di densità del materiale attraversato, porta al rilascio del massimo della dose in una regione differente, portando con sé non pochi rischi.

Attualmente il TPS tiene conto di tutte le fonti di incertezza elencate: si passa dal CTV (Clinical Target Volume) al PTV (Planning Target Volume) con l'ottica di evitare il sottodosaggio della regione tumorale e salvaguardare organi sani limitrofi (OAR, Organs At Risk). Nei limiti concordati con l'oncologo, vengono introdotti dei margini di sicurezza (3.5% del range $\pm 3mm$) che abbassano l'efficienza netta del trattamento ed aumentano il rischio di effetti collaterali (importante in pazienti a lunga aspettativa di vita e in tumori vicini ad organi a rischio).

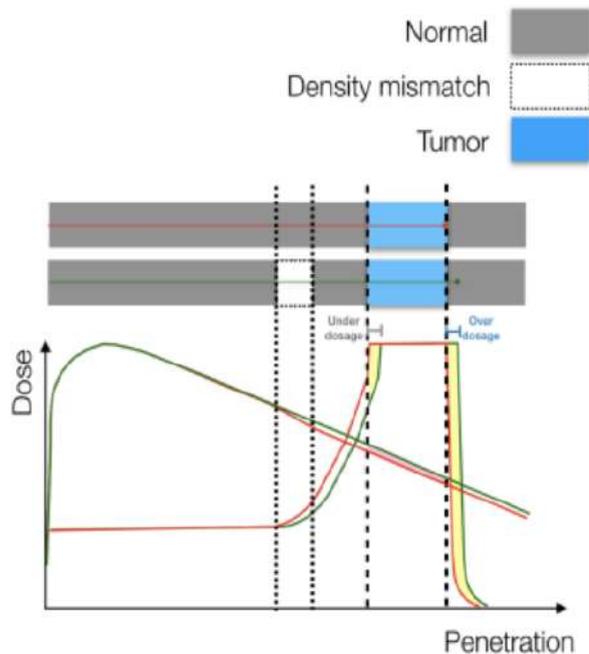


Figura 16: Errori nella stima del range e del rilascio di dose. A causa di una modifica di densità del target (box bianco) si può osservare uno shift nella distribuzione di dose (area in giallo), differenza tra quella pianificata (in rosso) e quella effettivamente assorbita (in verde). [11]

1.4.1 MONITORAGGIO DEL RANGE

Per sfruttare al meglio trattamenti con radiazioni ionizzanti e ridurre i margini di sicurezza, sarebbe necessario un monitoraggio online del trattamento, ovvero un controllo diretto sulla dose erogata durante le sedute, da cui, in caso di errori, interrompere e ripianificare il TPS. È dunque in questo contesto che si inseriscono diverse proposte di range monitoring.

Mentre in radioterapia si può più facilmente tenere sotto controllo variazioni del volume target, valutando differenze nell'attenuazione del fascio, in adroterapia ciò non è possibile perché la particella conclude il suo percorso all'interno del bersaglio. Si vanno quindi a rintracciare le particelle secondarie prodotte dalle interazioni nucleari del fascio iniziale col target, in grado di fuoriuscire dal corpo. Tra queste si possono avere [13] :

- Isotopi emettitori di β^+ : la produzione di un positrone permette di rintracciare la posizione dell'interazione primaria in quanto questo annichilisce con un elettrone, generando due fotoni γ da $511keV$ emessi in direzioni opposte (rivelabili con 2 teste PET, Positron Emission Tomography) [14];
- Particelle secondarie cariche derivanti da processi di frammentazione nucleare (esclusivamente per proiettili di numero atomico $Z > 1$) [15] ;
- Fotoni prompt (PG) da diseccitazione dei nuclei interessati dalle interazioni nucleari, emessi in tempi $< 1ns$ dall'interazione.

Il rivelatore delle particelle secondarie per essere utilizzato in clinica deve: avere dimensioni adatte alla sala di trattamento; rispettare i protocolli di sicurezza; non interferire con il fascio primario; non rilasciare dose extra; non aumentare il tempo del trattamento; avere una risoluzione spaziale di qualche mm [16] .

1.4.2 MONITORAGGIO INTER-FRAZIONE CON GAMMA PROMPT

Considerando che i trattamenti di cura del tumore durano diverse settimane e sono frazionati, possono presentarsi variazioni nella zona da irraggiare: ad oggi però, è solo in base alla patologia e l'esperienza clinica pregressa che si decide di fare una CT di controllo ed eventualmente modificare il piano di trattamento.

Ad oggi, tra le varie tecniche innovative di monitoraggio del range in trattamenti adroterapici [14][15] vi è quello inter-frazione 3D con gamma prompt. Tale tecnica permetterebbe di valutare paziente per paziente la necessità o meno di eseguire una CT di controllo, evitando

di dare dose non necessaria al paziente. La rivelazione dei fotoni prompt è indicata per fare monitoring inter-frazione in quanto: non sono intaccati dal *wash-out* metabolico, ovvero dalla perdita di intensità della radiazione emessa e captabile, tipico della radiazione PET; permettono il monitoraggio in trattamenti di protonterapia, in cui non vi sono frammenti carichi secondari emessi dalla frammentazione del proiettile.

Si stanno studiando le correlazioni tra spettro energetico, distribuzione spaziale e di tempo di volo per gamma prompt, con la penetrazione del fascio primario ed il rilascio di dose.

I fotoni di diseccitazione possono avere un'energia compresa tra 0 e 10MeV, circa pari l'altezza del potenziale nucleare. In figura 17 è riportato lo spettro energetico in cui si contraddistinguono picchi a specifiche energie di diseccitazione.

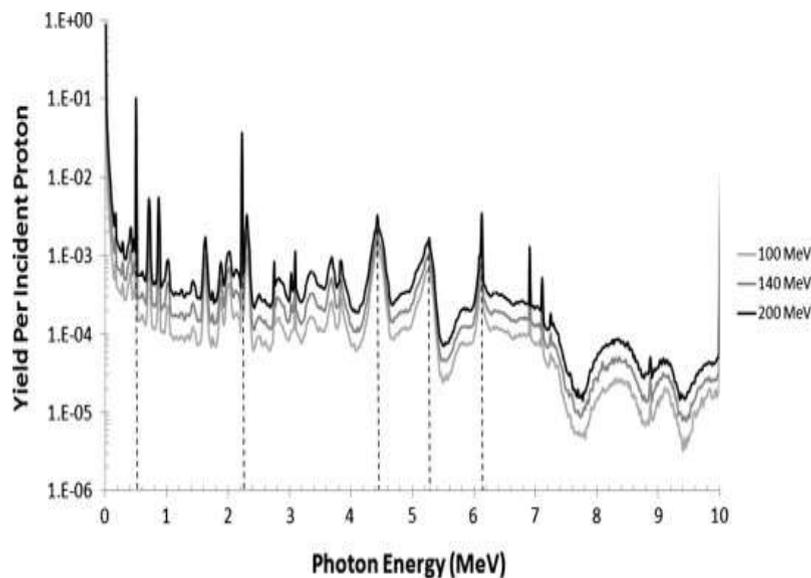


Figura 17: Conteggio di fotoni prompt emessi alle varie energie di diseccitazione, per fascio primario di protoni ad energia di 100, 140 e 200MeV. [17]

Ponendo il rivelatore di particelle secondarie a grandi angoli (90°) rispetto alla direzione, è possibile ridurre il fondo di neutroni e frammenti carichi (nel caso di trattamenti con fasci con $Z > 1$) emessi a piccoli angoli. I gamma prompt sono caratterizzati da una emissione isotropa.

Andando ad analizzare infine le distribuzioni di emissione spaziali, ovvero i conteggi di fotoni prompt in funzione del percorso nel target, per le varie energie di diseccitazione riportate in figura 17, è possibile riscontrare una correlazione tra le profondità di fall-out di queste e della dose.

In figura 18 sono riportate le distribuzioni spaziali per le diverse componenti dello spettro (fig. 17), ottenute variando ogni volta la posizione del detector.

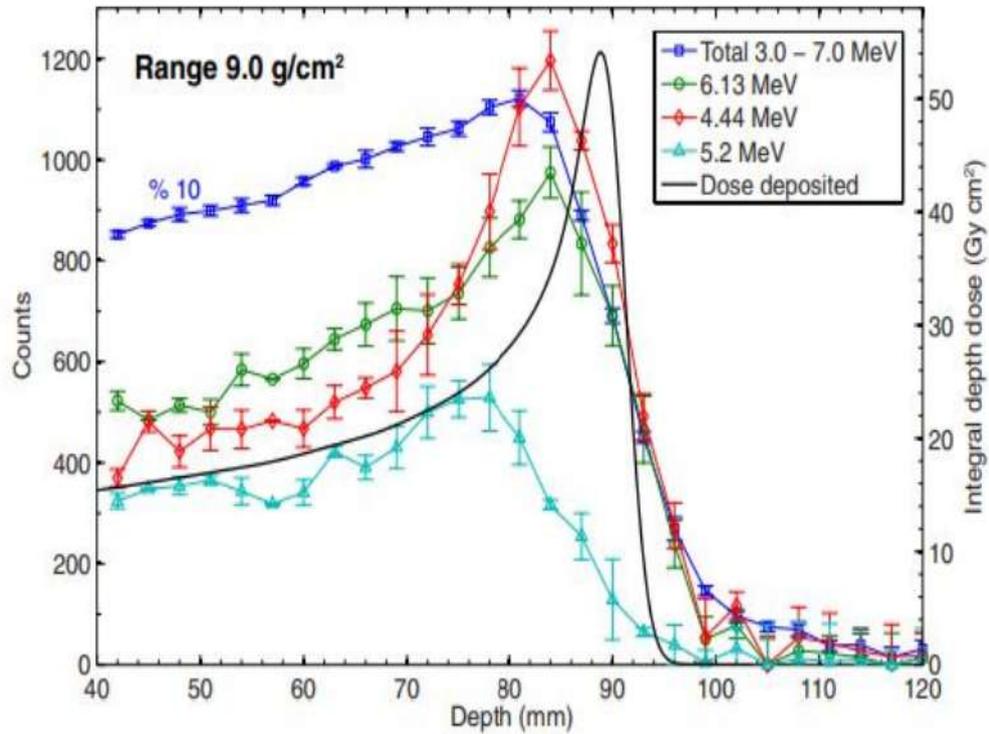


Figura 18: Distribuzioni di emissioni di prompt gamma a diverse energie di diseccitazione (punti colorati) e rilascio di dose (linea nera) per un fascio di protoni con range di 9 cm in acqua. [10]

Nel caso riportato si nota come la componente dello spettro a 4.4MeV (in rosso in figura 18) abbia la maggior correlazione con il picco di Bragg. A partire da questi risultati riportati, nel prossimo capitolo verrà introdotto il detector PAPRICA per inter-fractional monitoring 3D del range in trattamenti adroterapici.

IL PROGETTO PAPRICA

PAPRICA (PAir PRoduction Imaging ChAmber) è un rivelatore ideato al fine di dimostrare la fattibilità di una tecnica innovativa per il monitoraggio inter-frazione del range delle particelle in adroterapia. Lo scopo del rivelatore PAPRICA è quello di ricostruire il profilo di emissione dei gamma prompt (PG) secondari sfruttando il meccanismo di produzione di coppie prodotti di questi nel rivelatore stesso.

Più nel dettaglio, come riportato in figura 18, si cerca di rivelare i fotoni di energie superiori a $4MeV$, la quale distribuzione spaziale risulta fortemente correlata al picco di Bragg. PAPRICA è costituito da un convertitore, il cui materiale e spessore massimizzano l'effetto di produzione di coppia elettrone-positrone; un tracciatore costituito da tre piani pixellati di silicio necessari a ricostruire le tracce delle coppie di leptoni e^+e^- prodotti; infine viene quantificata l'energia residua di e^+ ed e^- grazie ad un calorimetro. La struttura di PAPRICA è riportata in figura 19, dove sono presentati il piano convertitore, tre piani di tracciatore ed il calorimetro.

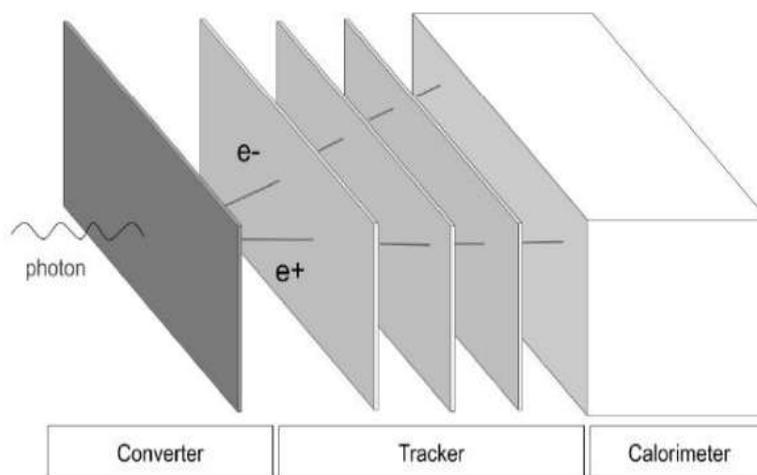


Figura 19: Sketch del rivelatore PAPRICA distinto nelle tre componenti. [10]

PAPRICA, a partire dal calcolo del quadrimomento, ricostruisce la direzione di provenienza dei due leptoni e del PG che li ha prodotti. L'utilizzo della produzione di coppie per fare imaging dei fotoni non è una tecnica di per sé nuova, in quanto già sfruttata negli esperimenti in astrofisica per la ricostruzione dei fotoni cosmici, di energie dell'ordine dei GeV. Tuttavia, l'applicabilità in adroterapia è totalmente nuova: si stanno concludendo le simulazioni mentre il rivelatore, la cui geometria è stata ottimizzata per la rivelazione tramite produzione di coppie di fotoni prompt di energie inferiori a $10MeV$, è in fase di costruzione.

2.1 IL PRINCIPIO FISICO

Alla base del funzionamento di PAPRICA ci sono tutte le informazioni riportate nelle sezioni 1.1 ed 1.2, in particolare quelle sull'interazione di fotoni e particelle cariche con la materia. In questa sezione verranno approfonditi gli esperimenti, i calcoli e le approssimazioni che hanno condotto all'utilizzo di PAPRICA, dalla reazione e la conservazione del quadrimomento nella produzione di coppia, allo scattering ed il frenamento di elettrone e positrone.

2.1.1 PRODUZIONE DI COPPIE

Come descritto in 1.1.4, per energie dei fotoni superiori ad $1.022MeV$ (predominante oltre gli $8-10MeV$), l'interazione col nucleo del target può portare alla produzione di una coppia (Pair Production, PP) elettrone-positrone. La teorizzazione di questo effetto deriva dalle teorie e gli esperimenti di Carl Anderson (1905-1991) del 1932, di Patrick Blackett (1897-1974) e Giuseppe Occhialini (1907-1993) del 1933: il primo osservò, nelle interazioni di raggi cosmici in una camera a nebbia, una particella che ionizzava come un elettrone, ma con carica opposta; gli altri due completarono la scoperta analizzando la reazione e confermando l'esistenza di un'antiparticella dell'elettrone formulata da Paul Dirac qualche anno prima.

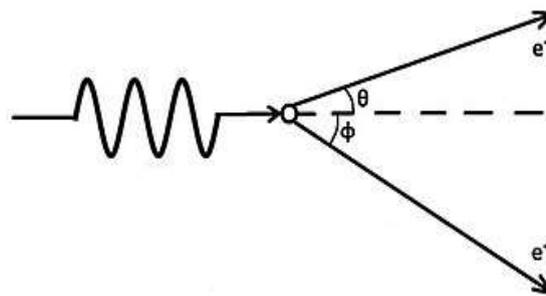


Figura 20: Riproduzione del fenomeno di produzione di coppia. L'angolo e l'energia con cui vengono emessi i leptoni dipendono dal fotone incidente. [18]

Nella sezione successiva verrà illustrato il procedimento matematico che ha condotto all'inclusione del nucleo target nella reazione di produzione di coppia, condizione necessaria nel rispetto delle leggi di conservazione di energia ed impulso.

2.1.2 QUADRIMOMENTO IN PP

"Nulla si crea, nulla si distrugge, tutto si trasforma" [19]. Citando Lavoisier, possiamo notare come, nella reazione di Pair Production, se includessimo solo fotone γ interagente e leptoni prodotti e^+ ed e^- , la massa totale del sistema non verrebbe conservata. Valutando quantità di moto ed energia totale relativistica prima e dopo la reazione (fig.20):

$$p_\gamma = p_+ \cos(\varphi) + p_- \cos(\theta) \quad (11)$$

$$p_+ \sin(\varphi) = p_- \sin(\theta) \quad (12)$$

$$p_\gamma = \sqrt{m_e^2 c^2 + p_+^2} + \sqrt{m_e^2 c^2 + p_-^2} \quad (13)$$

$$\Rightarrow p_+ \cos(\varphi) + p_- \cos(\theta) = \sqrt{m_e^2 c^2 + p_+^2} + \sqrt{m_e^2 c^2 + p_-^2} \quad (14)$$

Come facilmente osservabile però, la (14) non può essere mai realizzata in queste condizioni in quanto il termine di destra risulta sempre maggiore di quello di sinistra. Ecco che subentra la necessità di considerare un'altra componente che partecipa alla reazione, al quale il fotone incidente cede l'energia mancante necessaria per realizzare l'equazione.

Tale corpo può essere sia un nucleo che un elettrone degli atomi bersaglio: tuttavia la probabilità di avere una produzione di coppia nel campo di un elettrone è trascurabile rispetto a quella nel campo del nucleo. Ecco che effettivamente la legge di conservazione della quantità di moto diventa della forma:

$$p_\gamma = p_N + p_+ + p_- \quad (15)$$

dove p_N identifica la quantità di moto che assume il nucleo. Questo inoltre, essendo molto più pesante delle altre particelle in gioco, assume un'energia cinetica che non ne modifica significativamente la posizione. PAPRICA però trascura totalmente questa quantità, riducendo significativamente le risoluzioni spaziali e limitandone l'applicabilità e le performance.

Infatti, supponendo che l'angolo di emissione dell'elettrone e del positrone siano uguali ($\theta =$

φ), queste risulterebbero avere un'energia pari ad $E_\gamma/2$. Per ψ considerato quindi tra le due direzioni, la (15) diventa:

$$p_N = p_\gamma - 2p \cos\left(\frac{\psi}{2}\right) = \frac{E_\gamma}{c} - 2\sqrt{\left(\frac{E_\gamma^2}{4} - m_e^2 c^4\right)} \cos\left(\frac{\psi}{2}\right) \quad (16)$$

Da questa espressione si può dunque notare come il rinculo del nucleo sia direttamente proporzionale all'angolo di emissione ψ tra i due leptoni ed inversamente proporzionale all'energia iniziale del fotone.

2.1.3 INTERAZIONE DELLE PARTICELLE CARICHE LEGGERE CON LA MATERIA

Riprendendo la definizione di Stopping Power (3), e contestualizzando al caso dei leptoni prodotti per Pair Production, bisogna fare alcune valutazioni.

Mentre la sezione d'urto nucleare, essendo migliaia di volte inferiore rispetto a quella atomica, permette anche in questo caso di trascurare la componente nucleare dal totale ($S_{nucl} \simeq 0$), ciò non vale per la componente radiativa, se consideriamo particelle cariche leggere come elettrone e positrone. Queste infatti, in seguito all'interazione con i più pesanti nuclei del target, sono soggette a significative deviazioni dalla loro traiettoria iniziale, sfociando in consistenti emissioni di radiazione di frenamento (*bremstrahlung*). La S_{rad} è della forma:

$$-\left(\frac{dE}{dx}\right)_{rad} = \frac{e^4}{137m_e^2 c^4} \cdot E \cdot \rho \cdot Z_t(Z_t + 1) \left[4 \ln\left(\frac{2E}{m_e c^2}\right) - \frac{4}{3}\right] \quad (17)$$

dove e e m_e sono carica e massa dell'elettrone, E energia iniziale del proiettile, ρ e Z_t densità e numero atomico del target.

Più facilmente si segue la relazione empirica secondo cui:

$$\frac{S_{coll}}{S_{rad}} = \frac{-\left(\frac{dE}{dx}\right)_{coll}}{-\left(\frac{dE}{dx}\right)_{rad}} = \frac{800}{E \cdot Z_t} \quad (18)$$

dove E è l'energia della radiazione incidente espressa in *MeV*. Considerando i valori di interesse per PAPRICA riguardanti i leptoni prodotti ($E_{e^+e^-} < 8MeV$) possiamo considerare trascurabile ancora una volta il contributo radiativo dello stopping power ($S_{rad} \simeq 0$).

Nelle sezioni che seguono verranno distinte e descritte le parti che costituiscono PAPRICA, in termini di materiali, spessori, risoluzioni angolari ed efficienze. Le quantità riportate sono già state ottimizzate in studi precedenti [20].

2.2 CONVERTITORE

La prima componente di PAPRICA su cui il prompt gamma incide è il convertitore. Il materiale e lo spessore del convertitore sono ottimizzati all'ottenimento del massimo numero di coppie prodotte. Riprendendo la sezione d'urto per Pair Production descritta nella sezione 1.1.4, si è scelto un materiale ad alto numero atomico Z . Per quanto riguarda lo spessore dello strato, invece, si è scelto un compromesso tra la profondità necessaria a far reagire quanti più fotoni possibili per produzione di coppia, e quella oltre la quale i leptoni prodotti vengono riassorbiti. Questi ultimi infatti, dalla 1.2.4, sono particolarmente soggetti a scattering multiplo, per cui deviazioni significative dalle traiettorie ed energie iniziali (nel peggiore dei casi le particelle vanno incontro ad un totale assorbimento) sfociano in notevoli complicazioni nella ricostruzione del punto di emissione del fotone.

Il convertitore di PAPRICA è costituito da 133 fibre di cristallo scintillante LYSO (Ortosilicato di Lutezio ed Ittrio drogato al Cerio, $Z = 66$) ricoperte di materiale riflettente (EJ-510), delle dimensioni di $(1.5 \times 1.5 \times 50)mm^3$ ciascuna; si ottiene così una superficie totale su cui il PG incide di $(5 \times 19.5)cm^2$ ($1.5mm$ di spessore).

2.2.1 EFFICIENZA E RISOLUZIONE DEL CONVERTITORE

L'efficienza di produzione (ϵ_{prod}) di coppie del piano convertitore del rivelatore PAPRICA è pari a circa il 10%, mentre l'efficienza del piano convertitore intesa come numero di coppie e^+e^- che riescono ad uscire dal piano stesso (ϵ_{conv}) è pari a $\sim 5\%$.

$$\epsilon_{prod} = \frac{\text{coppie prodotte nel convertitore}}{\text{numero di gamma incidenti}} \sim 10^{-1} \quad (19)$$

$$\epsilon_{conv} = \frac{\text{coppie uscenti dal convertitore}}{\text{numero di gamma incidenti}} \sim 5 \cdot 10^{-2} \quad (20)$$

Per quanto riguarda la risoluzione angolare, sulla direzione del fotone ricostruito intervengono due contributi: il rinculo del nucleo, che partecipa alla produzione di coppie e che degrada la direzione del gamma ricostruito rispetto alla direzione vera di produzione ($\Delta\theta \sim 3^\circ$, eq.21); lo scattering multiplo dei leptoni prima di uscire dal convertitore, che contribui-

sce a peggiorare la risoluzione angolare aumentando l'errore e facendolo arrivare in media a $\Delta\theta \sim 13^\circ$ (eq.22).

$$p_\gamma^{true} \neq p_\gamma^{prod} = p_{e^+}^{prod} + p_{e^-}^{prod} \quad (21)$$

$$p_\gamma^{true} \neq p_\gamma^{conv} = p_{e^+}^{conv} + p_{e^-}^{conv} \quad (22)$$

È possibile infine isolare il contributo dello scattering multiplo, valutando l'angolo $\Delta\theta$ tra la direzione di p_γ^{conv} e p_γ^{prod} .

2.3 TRACCIATORE

La seconda componente di PAPRICA consiste in un modulo tracciatore. All'uscita dal convertitore, le traiettorie delle coppie di leptoni vengono ricostruite per mezzo di tre piani di silicio pixellati. Più nel dettaglio, alla base della tecnica di scanning vi sono sensori ALPIDE (ALice PIXel DEtector), sviluppati per l'Inner Tracker di ALICE al CERN (Conseil Européen Pour la Recherche Nucléaire) e costituiti da MAPS (Monolithic Active Pixel Sensor) realizzati con tecnologia CMOS [21]. Le dimensioni delle componenti sono state ottimizzate in modo che i leptoni attraversino il minimo spessore, senza andare incontro ad effetti significativi derivanti dal multiple scattering: ogni piano del tracciatore, chiamato HIC (Hybrid Integrated Circuit) è una matrice di 7×2 ALPIDES da $(15 \times 30)mm^2$, costituiti a loro volta da un array di 512×1024 pixels di $(27 \times 29)\mu m^2$. Si arriva a coprire una superficie totale di $(21 \times 3)cm^2$. Anche la distanza tra i piani è stata ottimizzata e impostata a $2cm$, sempre nel rispetto di limiti geometrici e fisici imposti dagli elementi meccanici ed elettronici dei piani di ALPIDE [20].

2.3.1 EFFICIENZA E RISOLUZIONE DEL TRACCIATORE

I sensori ALPIDE rappresentano lo stato dell'arte tra tutte le tecniche di tracking di particelle cariche: la risoluzione spaziale ottenibile è maggiore di quella intrinseca legata alla ricostruzione del punto di emissione del fotone nel convertitore; quest'ultima infatti è affetta da un errore non trascurabile dovuto agli effetti riportati in precedenza (rinculo del nucleo e scattering multiplo nel convertitore).

Sono stati fatti diversi test con fasci di protoni in cui gli ALPIDE hanno riportato un'efficienza di tracking superiore al 99%, un rateo di false rivelazioni inferiore a 10^6 eventi per pixel e una

risoluzione spaziale di $\sim 5\mu m$.

In PAPRICA, nonostante le spinte caratteristiche dei sensori, la ricostruzione delle traiettorie di elettrone e positrone nei tre piani HIC è affetta da errori dovuti allo scattering coulombiano. Si può quantificare l'inferenza di queste interazioni in termini di deviazione angolare totale media in questo caso di $\Delta\theta \sim 3^\circ$.

$$p_\gamma^{HIC} = p_{e^+}^{HIC} + p_{e^-}^{HIC} \quad (23)$$

2.4 CALORIMETRO

Completato il loro percorso attraverso i tre piani del tracciatore, i leptoni arrivano al calorimetro, ultima sezione del rivelatore PAPRICA. Qui materiale e spessore sono stati ottimizzati in modo che le particelle concludano il rilascio di energia e si arrestino nel modulo: in questo modo è possibile completare le equazioni di conservazione del quadrimomento e ricostruire le loro traiettorie e quella del gamma prompt.

Per una più accurata ricostruzione è necessario evitare effetti di backscattering sulla superficie del calorimetro. Quest'ultimo infatti può andare ad inficiare sulla ricostruzione delle tracce da parte degli ALPIDE del tracciatore.

Il materiale (EJ-200) è a basso numero atomico proprio per minimizzare il backscattering. Lo spessore ($5cm$) è stato scelto in modo da favorire l'arresto di elettrone e positrone prodotti fino ad un'energia di $\sim 8MeV$. Si è scelto di dividere in pixel il calorimetro, in modo da rivelare e caratterizzare separatamente i leptoni nel loro percorso finale. Si è pensato ad una matrice da 256 pixel (32×8) delle dimensioni $(6 \times 6)mm^2$, raggiungendo così una superficie totale di $(19.2 \times 4.8)cm^2$. Come per le fibre del convertitore, per evitare il cross-talk tra i pixel della matrice, ogni unità è stata rivestita con materiale riflettente (EJ-510).

2.4.1 EFFICIENZA E RISOLUZIONE DEL CALORIMETRO

L'efficienza di questo modulo, come anticipato, sta tutta nella capacità di arresto e ricostruzione dei rilasci di energia delle coppie di leptoni che hanno superato i tre piani del tracciatore. La configurazione del calorimetro appena descritta permette di intercettare un numero di coppie $> 98\%$. Si può considerare l'efficienza di arrivo al calorimetro ε_{calo} rapportando il numero di coppie che hanno rilasciato energia e quello di PG incidenti sul convertitore:

$$\varepsilon_{calo} = \frac{\text{coppie rivelate dal calorimetro}}{\text{numero di gamma incidenti}} \sim 2 \cdot 10^{-3} \quad (24)$$

Per quanto riguarda la risoluzione angolare, lo studio specifico dei tre livelli di ricostruzione del fotone (produzione, attraversamento del convertitore e attraversamento di un piano del tracciatore) [20], ha riportato che i segnali migliori, soggetti ad errori più contenuti, corrispondono alle coppie di elettrone e positrone maggiormente collimate, con un angolo totale compreso tra le loro traiettorie $\psi_{e^+e^-} < 10^\circ$.

2.5 RICOSTRUZIONE DEL VERTICE

In questa sezione viene descritto il metodo di ricostruzione della traccia del fotone prompt: riportando più nel dettaglio la tecnica utilizzata per ottenere le distribuzioni dei punti ricostruiti dal detector.

Al fine di ricostruire i punti di emissione dei PG e correlarli così al rilascio di dose nel paziente, si fa uso di tutte le informazioni acquisite nei moduli di PAPRICA: calcolato il quadrimomento dei leptoni, grazie alle informazioni ottenute dal tracciatore e dal calorimetro, viene valutato il punto in cui le tracce dei leptoni si intersecano, ovvero il vertice in cui viene prodotta la coppia. Infine viene ricostruita la direzione di emissione del fotone. vertici di produzione della coppia, come riportato in figura 21, sono i POCA (Point Of Closest Approach), e corrispondono ai valori medi delle DOCA (Distance Of Closest Approach), distanza tra la direzione dell'elettrone e del positrone (v_1 e v_2).

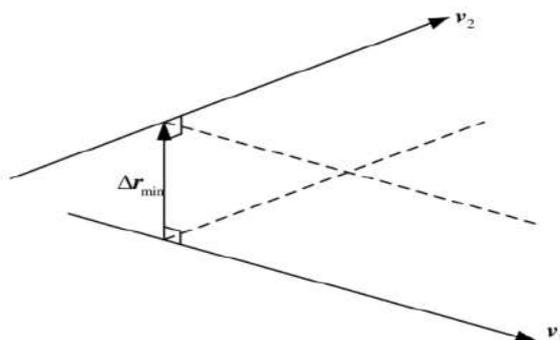


Figura 21: Illustrazione del metodo del POCA. Le traiettorie dei leptoni sono v_1 e v_2 , da cui Δr_{min} equivalente al DOCA. [10]

Le direzioni vengono considerate rettilinee; effetti come lo scattering multiplo nei piani del tracciatore e nel convertitore però modificano il punto in cui è stato generato il vertice: risulterà degradata la risoluzione angolare e spaziale di questo e di conseguenza del punto di produzione del fotone ricostruito.

Per ricostruire le tracce dei leptoni viene utilizzato un algoritmo combinatorio che considera gli hit nei piani di ALPIDE, ovvero i rilasci di energia di una o più particelle in una delle regioni attive del rivelatore. Hit adiacenti, rivelati nello stesso piano, vengono raggruppati in clusters: la media aritmetica relativa alla loro distribuzione spaziale viene presa come posizione di passaggio della particella attraverso il piano in questione.

A questo punto l'algoritmo ricostruisce le tracce t_1 e t_2 considerando tutte le combinazioni dei clusters raccolti su ogni piano HIC del tracciatore e distinti per ogni leptone.

Come da figura 22, per entrambe le particelle si considerano gli angoli $\theta_{ab}^{t_1}$ e $\theta_{ab}^{t_2}$ tra i segmenti a e b che uniscono i cluster rispettivamente di primo e secondo HIC e di secondo e terzo: la traccia più plausibile è quella che minimizza tali angoli.

Ottenute le tracce dei leptoni, le posizioni dei vertici in cui avvengono le reazioni di produzione di coppia vengono stimate col metodo POCA anticipato.

Anche in questo caso si può definire l'efficienza (ϵ_{reco}) dell'algoritmo di ricostruzione delle tracce come un rapporto tra il numero di tracce ricostruite correttamente e il numero di quelle totali [20].

$$\epsilon_{reco} = \frac{\text{numero di tracce ricostruite correttamente}}{\text{numero di tracce totali}} \sim 0.9 \quad (25)$$

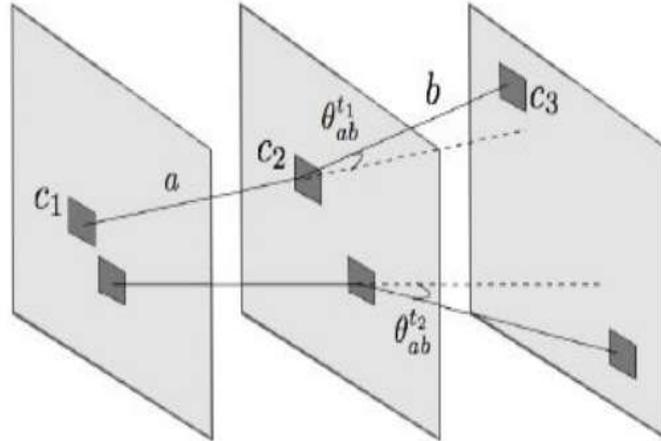


Figura 22: Schema pittorico della ricostruzione delle tracce dei leptoni: i piani di MAPS sono rappresentati in grigio chiaro, i clusters in grigio scuro. c_1 , c_2 e c_3 sono i cluster della stessa traccia t_1 : il segmento a lega i primi due; il b gli ultimi due. Sono riportati anche gli angoli $\theta_{ab}^{t_1}$ e $\theta_{ab}^{t_2}$ tra le proiezioni dei segmenti, per entrambe le tracce t_1 e t_2 . [10]

Una volta scelte due tracce di leptoni, si vanno a valutare i pixels del calorimetro che si sono accesi, in modo da valutare l'energia depositata e completare le equazioni di conservazione di energia ed impulso per ricostruire la traiettoria del PG. Più nel dettaglio il rilascio nell'ultimo modulo di PAPRICA viene valutato a partire dalla misura della barra scintillante presente entro un raggio di 2.5cm dalla proiezione della traccia uscente dall'ultimo MAPS sul calorimetro stesso. A tale misura viene applicata una risoluzione in energia pari a $\sim 5\%$, definita in studi precedenti [20].

A livello di segnale acquisito, è possibile settare un trigger di acquisizione in caso di coincidenza temporale tra il segnale nel convertitore e nel calorimetro. Per considerare un evento valido almeno una barra del calorimetro deve aver registrato una deposizione di energia superiore a 500keV in coincidenza temporale con una stecca del piano convertitore. Un trigger software, di secondo livello, prevede invece che ogni piano del tracciatore abbia registrato due rilasci di energia.

3

SIMULAZIONI MONTE CARLO DEI PAZIENTI DEL TRIAL CLINICO DEL CNAO

In questo lavoro di tesi si è andato a verificare la fattibilità dell'utilizzo di PAPRICA per inter-fractional monitoring 3D in pazienti trattati al CNAO con protoni e ioni carbonio.

A tale scopo si è eseguito uno studio tramite **simulazioni Monte Carlo** in cui è stato simulato il detector, **in una configurazione geometrica che prevede una copertura angolare clinica ($\sim 1sr$)**. Il trattamento eseguito sui pazienti trattati è stato interamente simulato ed inviato **sulla CT di pianificazione e sulla CT di controllo** acquisita circa a metà trattamento, come fossero due frazioni del trattamento.

Ricostruendo e confrontando le mappe 3D di gamma prompt emessi (metodo POCA introdotto in precedenza) relative ad ogni frazione, si è cercato di valutare quanto PAPRICA sia in grado di individuare variazioni morfologiche inter-frazione nella regione irraggiata.

Nelle sezioni che seguono verranno introdotti: il codice Monte Carlo FLUKA ed i report clinici forniti dal CNAO in cui sono riportate le informazioni più importanti relative ai TPS, come tipologia di tumore e di particelle utilizzate, dose totale e numero di frazioni del trattamento.

3.1 FLUKA

Simulare la realtà è diventato, col passare del tempo, sempre più importante: cercare di anticipare cosa si andrà ad ottenere permette di strutturare esperimenti sempre più mirati e realistici, ridurre i rischi che ne derivano, testarne l'efficienza e la validità.

In fisica, ad esempio, algoritmi Monte Carlo iterano una serie di realizzazioni possibili dei fenomeni in studio, fornendo alla fine quella più probabile.

Da una collaborazione tra l'European Organization for Nuclear Research (CERN) e l'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN) è nato FLUKA (FLUktuierende KAskade), un codice

Monte Carlo totalmente integrato per la simulazione del trasporto e interazione con la materia di particelle elementari e nuclei [22]. FLUKA trova molte applicazioni nel campo della fisica delle particelle elementari, nel calcolo di radioprotezione, per la progettazione di rivelatori di particelle, fisica dei raggi cosmici, dosimetria, fisica medica e in particolare radioterapia. Una recente linea di sviluppo riguarda l'adroterapia.

In quest'ultimo ambito infatti, simulare ciò che avviene in una sala di trattamento diventa un presupposto fondamentale per lo studio, l'erogazione ed eventualmente la modifica del TPS.

Grazie alla capacità di seguire ogni step dell'interazione tra particelle, codici come FLUKA ci permettono di avere informazioni anche dove non è possibile ottenerne sperimentalmente, mantenendo comunque correlazioni realistiche ed una buona attendibilità: in seguito si farà riferimento a questi dati con l'appellativo di verità Monte Carlo.

Inoltre, grazie all'interfaccia grafica FLAIR di FLUKA, è stata resa possibile la visualizzazione 3D delle complesse geometrie di simulazione in cui sono stati inseriti CT e PAPRICA.

Più nel dettaglio, per valutare le prestazioni delle componenti implementate nelle simulazioni delle frazioni dei trattamenti adroterapici, sono stati sviluppati dei codici ad hoc per seguire tutti gli step di interazione di una particella che attraversa la materia, in quanto i modelli di base sono integrati e non modificabili.

Per ogni evento studiato, FLUKA genera un output personalizzato e diviso in tre blocchi: uno in cui si valuta il passaggio della particella tra due regioni distinte della geometria; uno riguardante le informazioni fisiche della singola particella; l'ultimo in cui vengono quantificati i rilasci di energia nei diversi elementi attivi del rivelatore.

3.2 I DATI DEL CNAO

Il materiale necessario per simulare le frazioni dei trattamenti è stato acquisito dal database del CNAO relativo al trial clinico INSIDE (INnovative Solution for In-beam DosimEtry in hadrontherapy) del 2019. [23]

Nel database, per ogni paziente (anonimizzato), è disponibile: la tipologia di tumore; i file DICOM (standard internazionale per immagini mediche) relativi alle CT di pianificazione e controllo (dove acquisita); il numero, la tipologia e le energie dei fasci di particelle utilizzati per i trattamenti; una riproduzione, su software per TPS, di come questi ultimi depositano dose nel paziente; la dose totale programmata ed il numero di sedute in cui è stato frazionato

il trattamento; la presenza o meno di un range shifter, spessore in grado di modificare il profilo di rilascio di energia della radiazione incidente.

3.2.1 PZ1 PROTONI NON RIPIANIFICATO

Nel report di questo paziente è indicata la diagnosi di un carcinoma squamocellulare rinofaringeo (SCC). La dose totale prescritta dal medico oncologo era di 54GyE suddivisa in 27 frazioni. Si è scelto di provare a curare il paziente mediante l'utilizzo di due campi di protoni: uno (B1) proveniente dall'alto del capo, con range shifter (RS), da $2.3 \cdot 10^{10}$ particelle in un range energetico di (77.5-169)MeV; l'altro (B2) senza RS, dalla sinistra del volto, di $2.2 \cdot 10^{10}$ particelle, in un range di (62.3-117)MeV. La CT di rivalutazione era prevista ed è stata eseguita alla 12^a seduta, ma non ha rivelato alcuna variazione nella regione irraggiata, per cui si è proseguito con l'erogazione del TPS iniziale. In virtù della collocazione e delle dimensioni del tumore (fig. 23), in questo lavoro di tesi si è scelto di simulare il campo B1 per valutare la fattibilità dell'utilizzo di PAPRICA per inter-fractional monitoring 3D.

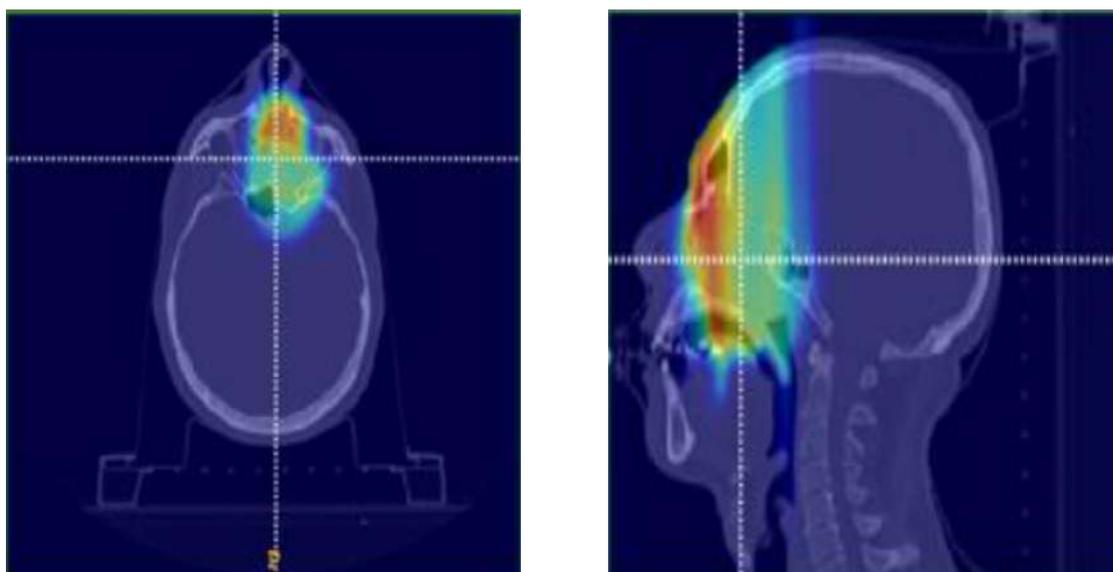


Figura 23: Illustrazione rappresentante le viste assiale/trasversa (a sinistra) e sagittale (a destra) del rilascio di dose relativo al campo B1 in PZ1 trattato con protoni.

3.2.2 PZ7 PROTONI NON RIPIANIFICATO

Per questo paziente il tumore era un carcinoma adenoide cistico (ACC). La dose totale prescritta era di 74GyE suddivisa in 37 frazioni. Anche in questo caso sono stati utilizzati i pro-

toni. I campi erano tre: il primo (B1) senza range shifter e dalla sinistra del capo, da $4.4 \cdot 10^{10}$ particelle in un range energetico di $(62.3-157.4)MeV$; il secondo (B2) con RS, da destra, di $5 \cdot 10^{10}$ particelle, in un range di $(66.3-154.2)MeV$; il terzo (B3) senza RS, dall'alto, di $1.7 \cdot 10^{10}$ particelle, in un range energetico di $(62.3-149.9)MeV$. In questo caso sono state svolte due CT di rivalutazione, una alla 16^a ed una 25^a seduta, riportando una lieve variazione morfologica del tumore, senza però condurre ad una ripianificazione del TPS. È stato scelto il campo B1 (fig. 24) per il confronto tra le mappe di emissione dei gamma prompt relative alle due frazioni del trattamento, in quanto irradiante tutto il tumore, in questo caso molto esteso.

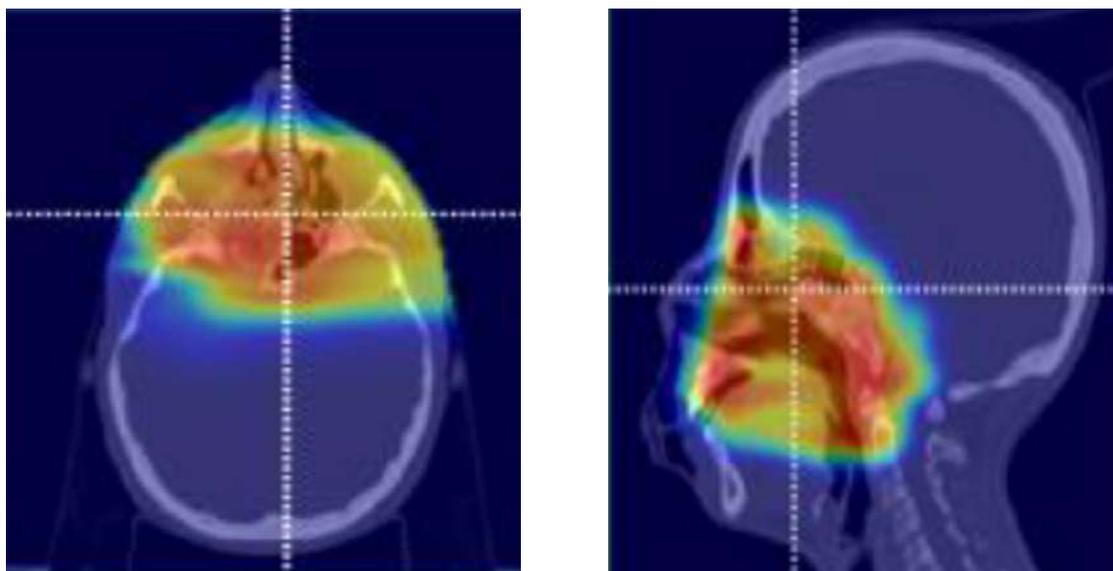


Figura 24: Illustrazione rappresentante le viste assiale/trasversa (a sinistra) e sagittale (a destra) del rilascio di dose programmato, relativo al campo B1 in PZ7 trattato con protoni.

3.2.3 PZ6 PROTONI NON RIPIANIFICATO

I dati relativi a questo paziente sono stati analizzati in [10]. Si trattava anche in questo caso di un ACC trattato con protoni. Il piano di trattamento prevedeva 35 frazioni di 2GyE ciascuna, erogate in 5 frazioni a settimana per un totale di 70GyE. Ogni seduta coinvolgeva due campi, a 15° e 175°: a causa di un'incompatibilità del primo (B1), solo il secondo (B2) è stato monitorato ($5.64 \cdot 10^{10}$, range $(64.3-151)MeV$). La CT di controllo è stata acquisita dopo 20 frazioni dall'inizio del trattamento, permettendo di individuare un parziale svuotamento delle cavità nasali, non portando ad una modifica del TPS [24].

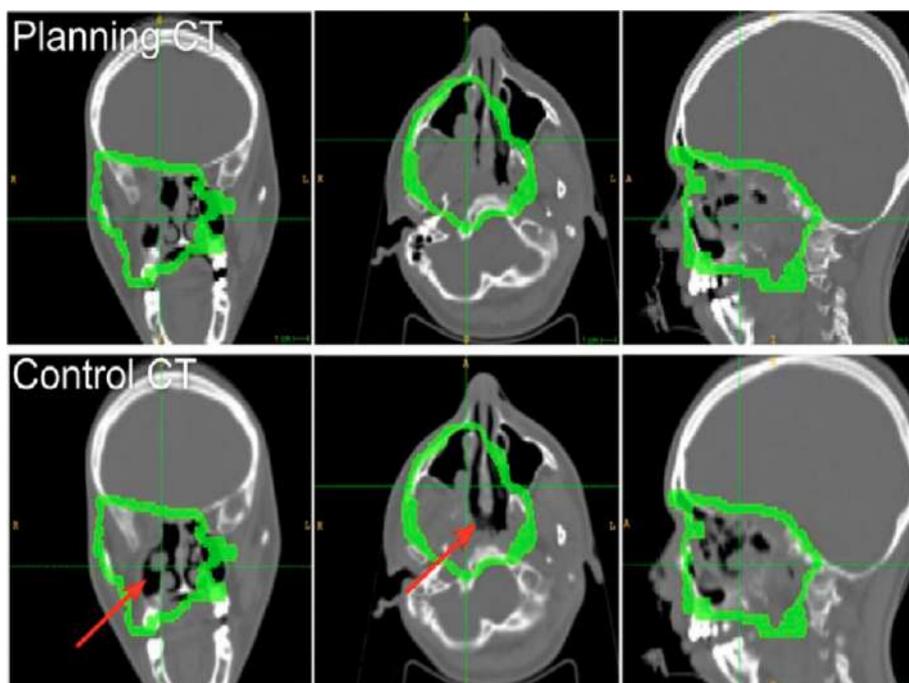


Figura 25: Sovrapposizione tra regione irradiata (in verde) e CT di pianificazione (sopra) e controllo (sotto) in PZ6 trattato con protoni: nella CT di controllo si può notare lo svuotamento della cavità nasale rispetto alla CT di pianificazione (indicata in rosso).

3.2.4 PZ0 PROTONI RIPIANIFICATO

Anche questo paziente è stato analizzato e simulato nel progetto INSIDE [24]. A differenza del precedente, alla 22^a frazione di 33, la CT di rivalutazione ha permesso di diagnosticare una consistente riduzione dell'SCC e ripianificare il trattamento. Il TPS pensato sulla base della CT di pianificazione considerava la deposizione di 60-66GyE mediante tre campi di protoni ad intensità modulata (IMPT, Intensity Modulated Proton Therapy): il primo (B1) dall'alto del capo, di $2.13 \cdot 10^{10}$ particelle ed un range energetico di (66.3–167.7)MeV; il secondo (B2) dalla sinistra del paziente, di $2.62 \cdot 10^{10}$ particelle ed un range energetico di (67.3–136.5)MeV; l'ultimo (B3) dalla destra, di $2.14 \cdot 10^{10}$ particelle ed un range energetico di (66.3–144.4)MeV. Il campo simulato per questo paziente è stato il primo (B1), riportante in [24] risultati affidabili riguardanti l'identificazione della significativa differenza morfologica.

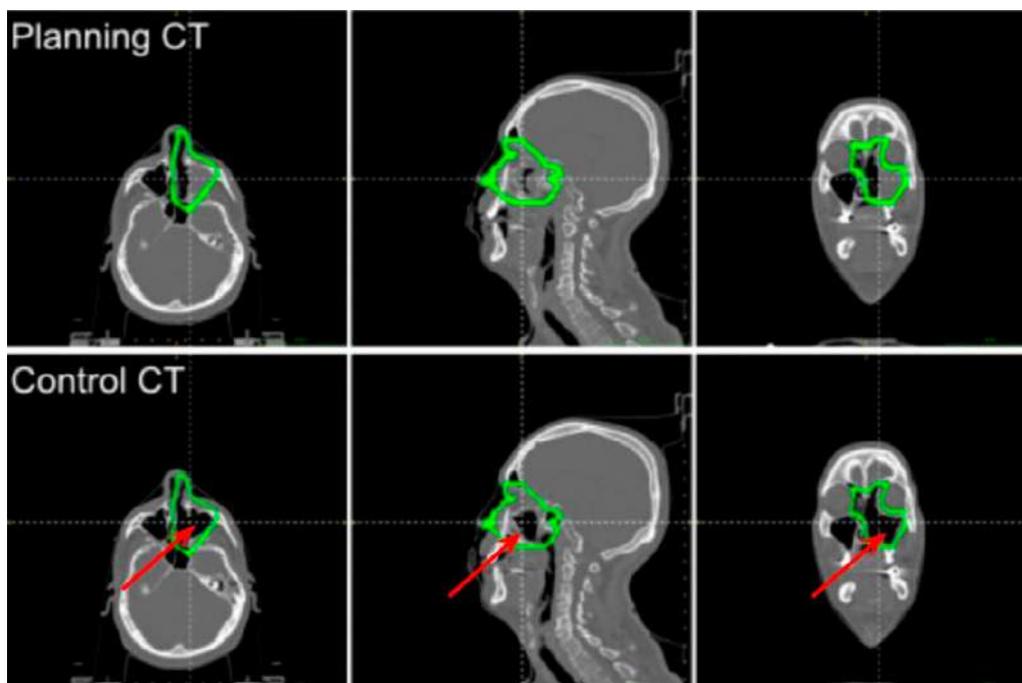


Figura 26: Sovrapposizione tra regione irradiata (in verde) e CT di pianificazione e controllo in PZ0 trattato con protoni: osservabile la consistente riduzione della zona tumorale (indicata in rosso).

3.2.5 PZ4 C-12 NON RIPIANIFICATO

Nel caso di trattamenti con ioni carbonio, il PZ4 è rientrato anche in studi precedenti [11] e [25]. Nel report di questo paziente il TPS prevedeva la cura di un ACC con 68.3GyE in 16 frazioni mediante l'uso di ioni ^{12}C . Dopo la seduta 8 è stata svolta una CT di rivalutazione da cui si è osservato un leggero svuotamento dei seni frontali, senza ripianificazione del trattamento. I campi erano tre, di cui due monitorati: uno a 0° ed uno a 310° . È stato simulato quest'ultimo (B2), da $1.77 \cdot 10^9$ particelle in un range energetico compreso tra 126.6MeV e 277.8MeV. In realtà però ci si è interessati alla zona in cui i due campi si andavano a sommare, come in figura 27.

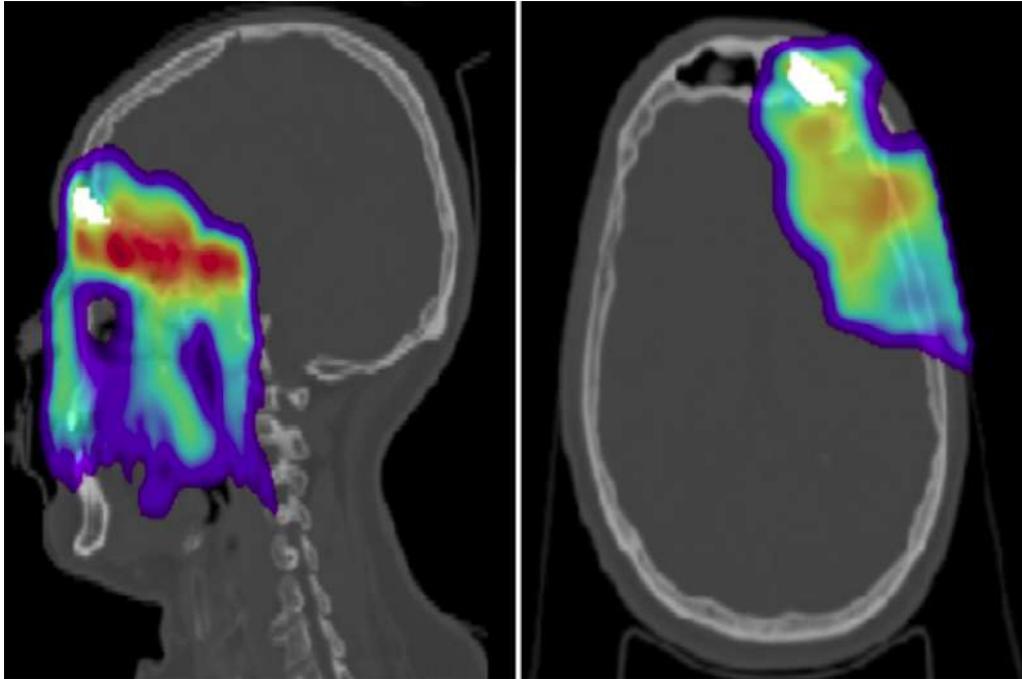


Figura 27: Distribuzione di dose relativa al campo di vista B2 sovrapposta al volume discrepante rilevato in [11].

3.2.6 PZ6 C-12 RIPIANIFICATO

Infine, l'ultimo paziente simulato, decisivo per questo progetto, è stato il PZ6, considerato anche in [11]. Tale paziente era affetto da un Intestinal Type Adeno Carcinoma (ITAC), rivalutato e ripianificato in seguito ad una CT di rivalutazione alla 7^a seduta. Il piano di trattamento indicava 16 frazioni per un totale di 65.5GyE. La dose derivava dalla deposizione di energia di tre campi composti, di cui due monitorati: uno a 15° ed uno a 270°, ovvero derivante da sopra la testa. Quest'ultimo (B3, $5.98 \cdot 10^8$, range (164.4-301.4)MeV) è stato simulato in questo lavoro di tesi.

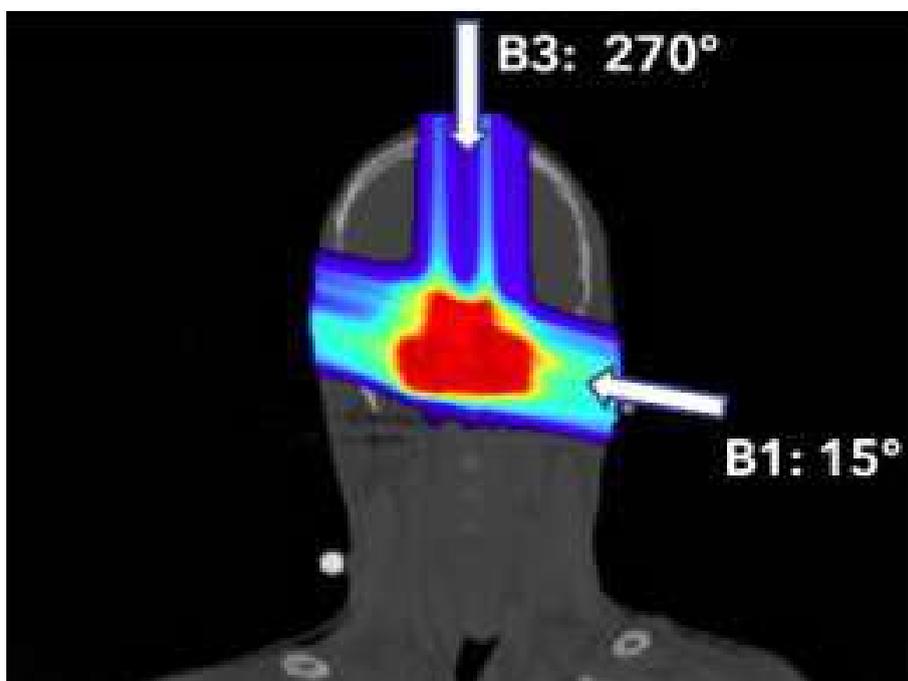


Figura 28: Illustrazione riportante il rilascio di dose composito di due campi sul PZ6 trattato con ioni carbonio: il B1 a 15° ed il B3, simulato, a 270°.

Per ricapitolare i diversi pazienti, con i rispettivi TPS:

Nome paziente	PZ1	PZ7	PZ6-p	PZ0	PZ4	PZ6-C
Patologia	SCC	ACC	ACC	SCC	ACC	ITAC
fascio	p	p	p	p	¹² C	¹² C
n° frazioni	27	37	35	33	16	16
CT controllo (fraction)	12	16-25	20	22	8	7
Ripianificazione	no	no	no	sì	no	sì
Campo B1 (angolo)	270°	0°	15°	270°	0°	15°
Campo B2 (angolo)	0°	180°	175°	0°	310°	//
Campo B3 (angolo)	//	270°	//	180°	//	270°
Dose (GyE)	54	74	70	60-66	68.3	65.5

Tabella 1: Elenco dei pazienti trattati in questo lavoro di tesi. Per ognuno di questi sono riportati patologia, numero di frazioni, campi e tipologia di particelle utilizzate, seduta CT di rivalutazione ed eventuale ripianificazione, dose totale.

4

MONITORAGGIO INTER-FRAZIONE: STUDIO MONTE CARLO 3D

Come anticipato, in questo progetto di tesi si è valutata la fattibilità dell'utilizzo del rivelatore PAPRICA per range monitoring inter-frazione in trattamenti adroterapici. Più nello specifico, si è andati a valutare la correlazione tra i gamma prompt secondari ed il rilascio di dose del fascio primario (sez. 1.4.2). Sono stati ricostruiti i punti di emissione dei PG a partire dalle traiettorie di elettrone e positrone derivanti dalla reazione di produzione di coppia dei fotoni stessi nel detector (capitolo 2).

In ambiente di simulazione FLUKA, data l'emissione isotropa dei fotoni prompt, è stato possibile inserire PAPRICA in modo compatibile con l'utilizzo clinico: per rivelare un numero sufficiente di PG, si è deciso di disporre **il rivelatore, costituito da quattro moduli identici ed adiacenti, ad una distanza di 20cm dall'isocentro (0, 0, 0), in modo da coprire un angolo solido di $\sim 1sr$** . Per ogni paziente, come visibile nelle illustrazioni riportate per ogni paziente di seguito, nelle geometrie di simulazione si è sempre posto **il detector perpendicolarmente (a 90°) rispetto la direzione dei fasci primari** (simulati sempre diretti lungo l'asse z).

In questo capitolo verranno descritti i vari step dell'analisi effettuata: nella sezione 4.1 si mostra il procedimento per la ricostruzione delle mappe di emissione 3D dei fotoni prompt; nella sezione 4.2 si presenta il test del gamma-index, che ha permesso di confrontare le mappe 3D ottenute dalla simulazione di due diverse frazioni del trattamento su CT di pianificazione e CT di controllo; dalla sezione 4.4 in poi sono riportati i risultati ottenuti per ogni paziente della sezione 3.2.

4.1 MAPPE 3D DI EMISSIONE DEI FOTONI PROMPT

A partire dalla ricostruzione delle coordinate x,y,z dei punti di emissione dei gamma prompt ricostruiti tramite il metodo del POCA (vedi sez. 2.5), per mezzo di uno script in C++, è stato possibile ottenere delle mappe 3D dei punti di emissione dei fotoni ricostruiti. A queste mappe viene associata una scala cromatica grazie alla quale distinguere, voxel per voxel, il numero di PG generati in una determinata posizione. Sovrapponendo queste mappe alle CT di pianificazione e controllo convertite da formato DICOM in formato MHD, tramite software ITK-SNAP [26] è possibile rintracciare la correlazione tra i fotoni secondari generati ed il rilascio di dose alla regione tumorale.

I punti di emissione vengono di fatto sostituiti da sfere con determinato raggio, detto di *smearing*, da definire per meglio visualizzare le mappe di emissione. Aumentare il raggio di *smearing* comporta la costruzione di una mappa più omogenea e meno rumorosa, in cui quindi la transizione tra i diversi livelli di colore è continua. Il valore di tale raggio è correlato con la risoluzione spaziale dei punti ricostruiti, dell'ordine di alcuni centimetri [24][27].

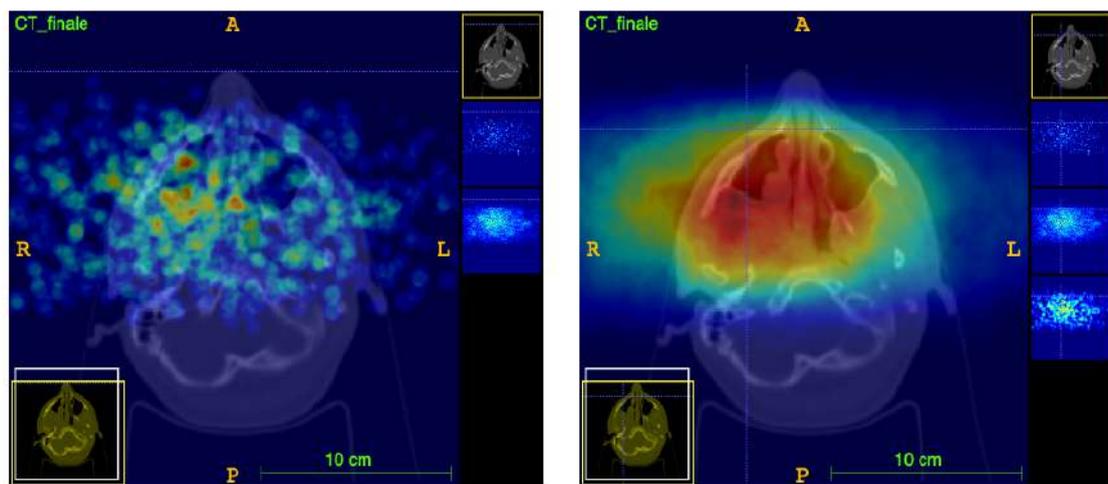


Figura 29: Mappe 3D sovrapposte alla stessa CT: a sinistra è stato utilizzato un raggio di *smearing* pari a 0.5cm; a destra uno di 2cm. Notevole la differenza in termini di densità dei punti ricostruiti. [10]

4.2 TEST DEL GAMMA-INDEX

Ottenute le mappe 3D di ricostruzione dei punti di emissione, possiamo introdurre la tecnica sfruttata in questo lavoro di tesi per testare la fattibilità dell'utilizzo di PAPRICA per inter-fractional monitoring 3D in trattamenti adroterapici.

Per capire con quale affidabilità il rivelatore è in grado di identificare e localizzare, le differenze morfologiche nelle regioni irraggiate, si sono confrontate le mappe relative a due diverse frazioni mediante **il test del gamma-index**.

Il gamma-index viene solitamente utilizzato in ambito clinico per valutare il grado di accordo tra due mappe di distribuzione di dose, una di riferimento ed un'altra da testare: i valori dei voxels corrispondono quindi alla dose depositata in uno specifico punto di entrambe le mappe.

Analiticamente la funzione Γ è della forma che segue, di cui le varie componenti sono di seguito descritte:

$$\Gamma(\vec{r}_e, \vec{r}_r) = \sqrt{\frac{|\vec{r}_e - \vec{r}_r|^2}{\Delta d^2} + \frac{D_e(\vec{r}_e) - D_r(\vec{r}_r)^2}{\Delta D^2}} \quad (26)$$

- \vec{r}_r corrisponde alla posizione della mappa di riferimento che si sta considerando;
- \vec{r}_e corrisponde alla posizione sulla mappa che si vuole esaminare;
- $D(\vec{r}_r)$ è la dose relativa alla posizione nella mappa di riferimento;
- $D(\vec{r}_e)$ è la dose relativa alla posizione che si sta considerando sulla mappa da esaminare;
- Δd è un valore di tolleranza inserito per confrontare le posizioni;
- ΔD è un valore di tolleranza inserito per confrontare le dosi;

Più nel dettaglio, **il test del gamma-index consiste nel trovare i valori di tolleranza che minimizzano la funzione appena scritta. Fissato un voxel i-esimo \vec{r}_e della mappa sotto indagine, tale funzione viene calcolata per tutti i voxels \vec{r}_r della mappa di riferimento. L'output del test, per il voxel i-esimo, è dato dal valore minimo tra tutti quelli restituiti dalla funzione Γ :**

$$\gamma(\vec{r}_e) = \min\{\Gamma(\vec{r}_r, \vec{r}_e)\} \quad \forall \vec{r}_r \quad (27)$$

Qualora il valore minimo $\gamma(\vec{r}_e)$ superi l'unità si può concludere che il voxel i-esimo sia variato significativamente rispetto alla condizione di riferimento [11]. Chiaramente, l'esito del test è strettamente dipendente dalla scelta dei valori di tolleranza, della quale si discuterà approfonditamente in seguito.

In clinica lo standard è 3mm per Δd e 3% per ΔD [28]. Si può pensare a questa prova anche graficamente (fig. 30), considerando uno spazio bidimensionale in cui: l'origine corrisponde alla dose nel punto scelto della mappa di riferimento $[\vec{r}_r, D(\vec{r}_r)]$; dall'origine viene tracciato un intorno con raggio pari ai valori di tolleranza, in termini di dose δD e di spazio δr ; la linea blu sono i punti della mappa di emissione da valutare $[\vec{r}_e, D(\vec{r}_e)]$. I punti di questa linea passano il test (ed i voxels delle due mappe vengono identificati uguali) se cadono dentro la circonferenza (intorno), ovvero hanno una distanza dal punto di riferimento, sia spaziale che in termini di dose, inferiore ai parametri di tolleranza.

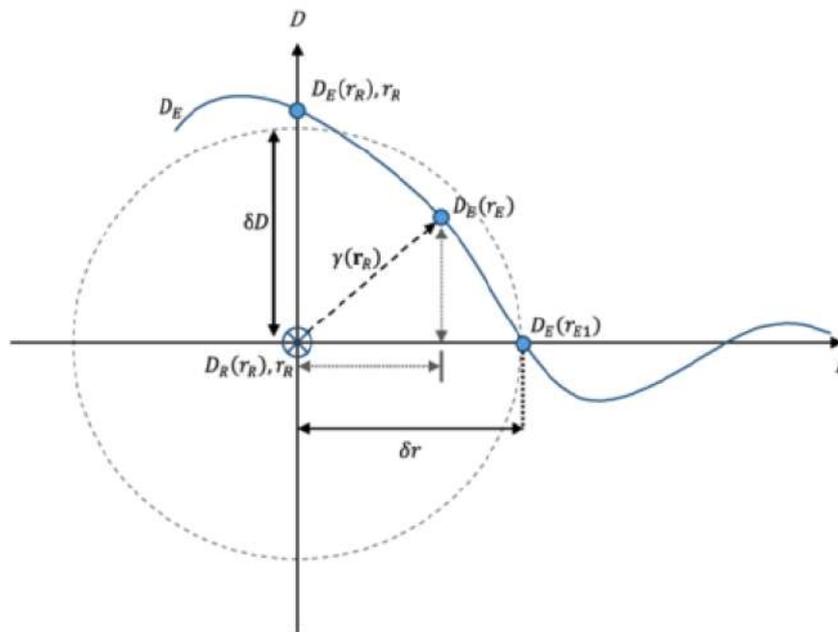


Figura 30: Rappresentazione del test del gamma-index. In un grafico 2D in cui un asse riporta posizioni \vec{r} e l'altro le relative dosi $D(\vec{r})$ si può pensare: l'origine come ai valori della mappa di riferimento; δr e δD equivalenti alle tolleranze che definiscono l'intorno del punto di riferimento; la linea blu che rappresenta i valori della mappa da esaminare. In questo caso, ad esempio, $D_E(\vec{r}_E)$ passa il test, ovvero i due punti relativi alle due mappe R di riferimento ed E da esaminare vengono considerati uguali.

È possibile inoltre fare valutazioni differenti per le mappe di gamma-index grazie a due diverse modalità di visualizzazione:

- **GammaMode:** per ogni voxel viene riportato il risultato del test, per cui viene associata una scala di colori continua pari alla magnitudine del test gamma ottenuto nel confronto fra due mappe.

- **PassRateMode**: viene posta una soglia pari ad 1 con la quale distinguere la significatività del test: se il gamma assume un valore $\gamma \leq 1$ allora si assegna un valore pari a 0 al voxel corrispondente, il quale viene visualizzato in rosso; altrimenti per valori $\gamma > 1$ si assegna un valore pari ad 1 ed il voxel viene marchiato in verde. **Questa modalità del test è stata scelta per questo studio in quanto è più facile interpretare l'interfaccia grafica: essendoci solo due colori** è più facile stabilire se il test con un parametro diverso sia più o meno efficace nell'identificare le differenze morfologiche.

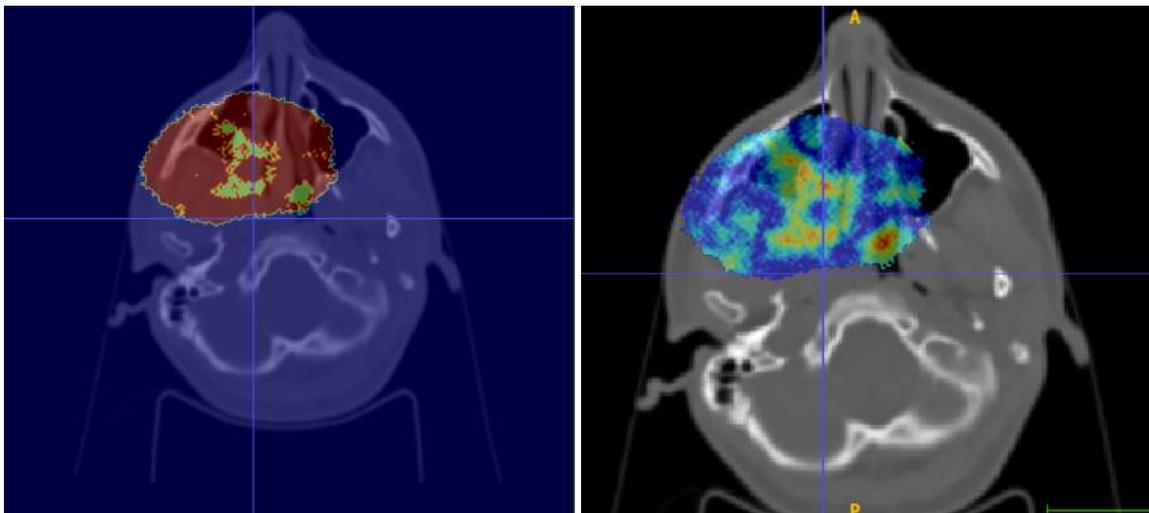


Figura 31: Visualizzazione del test del gamma-index, in PassRateMode (a sinistra) e GammaMode (a destra), per PZ6 trattato con protoni, con DD=6%, DTA=15mm e DTH=75%.

In questo lavoro di tesi le mappe confrontate non sono state quelle di dose, bensì quelle dei punti di emissione dei fotoni riportate nella sezione precedente. Considerate infatti le mappe relative alle simulazioni dei trattamenti su CT di pianificazione e controllo, i valori dei voxels corrispondono al numero di gamma prompt il cui punto di emissione è stato ricostruito all'interno di quel voxel.

Attuando il test del gamma-index tra queste mappe di POCA si arriva ad un file di estensione MHD, sovrapponibile in ITK-SNAP alle CT create, in cui il valore contenuto nel voxel è pari al valore del gamma-index e che se visualizzata la mappa in pass-rate mode, permette di distinguere i voxels diversi.

4.2.1 PARAMETRI DI TOLLERANZA

I test di gamma-index volti all'identificazione delle eventuali variazioni morfologiche tra le frazioni del trattamento simulate, sono stati svolti ottimizzando i parametri di tolleranza dati in input.

I parametri di tolleranza sono tre:

- **DTA, Distance To Agreement [mm]**: indica il parametro di tolleranza spaziale, ovvero la distanza entro cui due punti della mappa di emissione vengono considerati uguali. Più è grande questo parametro, meno punti saranno considerati diversi dal test del gamma-index;
- **DD, Dose Difference [%]**: è la differenza di dose (nel nostro caso densità di emissione) percentuale, rispetto al valore massimo della mappa, entro cui due punti vengono considerati uguali. Maggiore è la DD e maggiore è il numero di punti considerati uguali;
- **DTH, Dose THreshold [%]**: parametro incidente sul numero totale di voxels analizzati. Inserendo infatti un DTH in percentuale, viene impostata una soglia rispetto al valore massimo di densità della mappa tale per cui i voxels che differiscono meno del valore di DTH scelto non vengono considerati nell'analisi. A differenza dei parametri precedenti, aumentando il DTH, vengono esclusi dal computo sempre più voxels: aumentare la soglia può essere utile per definire la regione costituita dai voxels statisticamente significativi, trascurando eventuali punti di emissione dovuti a rumore. Per mezzo del DTH, ad esempio, è possibile trascurare i voxels posizionati esternamente alla CT, che avranno valori di densità di emissione bassi a causa della scarsa risoluzione spaziale di PAPRICA nella ricostruzione.

In questo progetto di tesi si sono ottimizzati i valori di tolleranza DD e DTA, al fine di trovare una coppia di valori utilizzabile per tutti i pazienti, utilizzabili per tutti i pazienti, in grado di permettere l'identificazione di variazioni morfologiche laddove considerevoli.

Lo studio qui riportato è stato eseguito su 6 pazienti affetti da diversi tumori nella regione testa-collo, trattati con protoni o con ioni carbonio, riportati nella prossima sezione. Trovare una coppia DD-DTA valida per tutti i pazienti, renderebbe possibile eseguire un test del gamma-index fra mappe di emissione di fotoni prompt acquisite in frazioni successive, che sia affidabile a prescindere dalla tipologia di tumore o di fascio adroterapico utilizzato.

perchè???? da giustificare

In questo studio, si è scelto di eseguire il test del gamma-index fissando il DTH = 0% e restringendo il test alla zona maggiormente irraggiata, contornata a mano basandosi sulla mappa di

deposizione di dose del fascio primario (vedi sezione 3.2).

Il valore di DD è stato variato in un range tra 2 e 20% a passi del 2%, mentre il valore di DTA è stato variato tra 10 e 50mm a passi da 5mm.

Le immagini riportate di seguito permettono di apprezzare le modifiche riguardanti visualizzazioni e valutazioni che è possibile compiere sulle mappe di gamma-index al variare dei parametri in input.

Per prima, come riportato in figura 32, viene resa nota la differenza dei voxels considerati al variare del parametro DTH. Da quanto riportato poco sopra, si è scelto di tenere $DTH=0\%$ nell'analisi delle mappe di gamma-index, non imponendo alcun vincolo sulle zone a più bassa densità di punti di emissione di fotoni prompt ricostruiti. Di seguito è riportato per PZ6 protoni, non ripianificato (sez. 3.2.3), la differenza nella regione valutata dal gamma-index per $DTH=0\%$ (sinistra) e $DTH=75\%$ (destra).

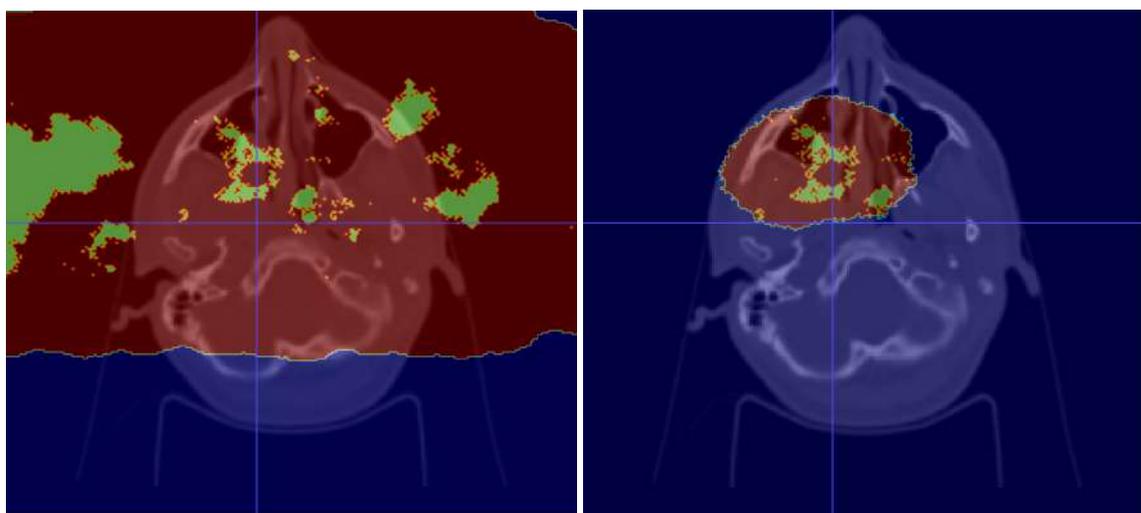


Figura 32: Mappe di gamma-index per PZ6 protoni, in PassRateMode, con parametri $DTA=15\text{mm}$, $DD=6\%$, $DTH=0\%$ (a sinistra) e $DTH=75\%$ (a destra). Si può osservare come nell'immagine di destra venga confinata la trattazione al volto.

Per quanto riguarda i valori di DD e DTA, differenze più o meno significative della regione tumorale vanno osservate con tolleranze pertinenti: aumentare questi valori porta ad avere mappe di gamma-index in PassRateMode quasi del tutto rosse (voxels considerati uguali); al contrario, valori troppo piccoli rischiano di rendere diversi voxels che non identificano la variazione morfologica.

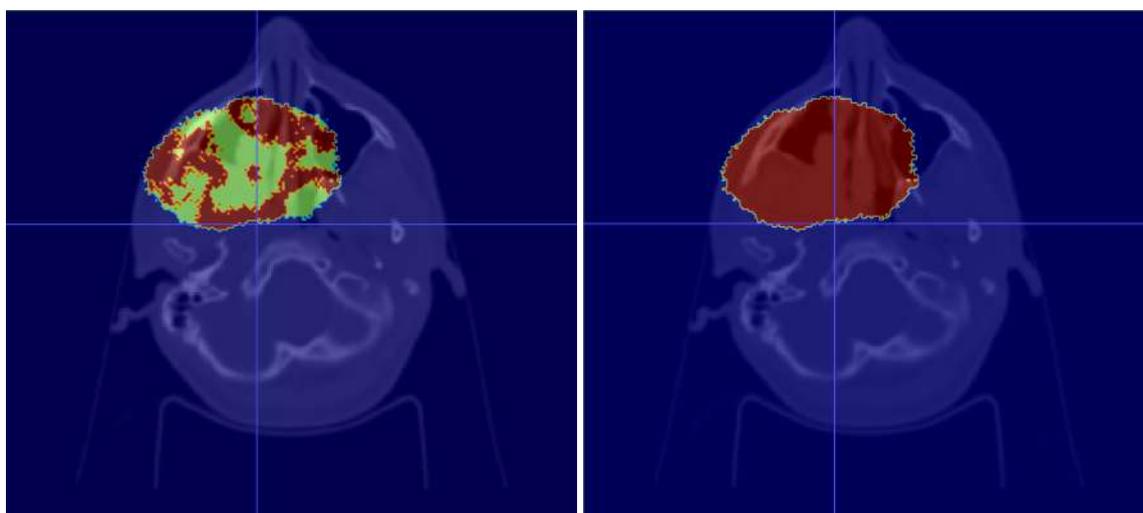


Figura 33: Mappe di gamma-index per PZ6 protoni, in PassRateMode, con parametri DTA=15mm, DTH=75%, DD=2%, (a sinistra) e DD=20% (a destra). Anche qui si può notare che all'aumentare del valore di DD, meno voxels vengono considerati diversi.

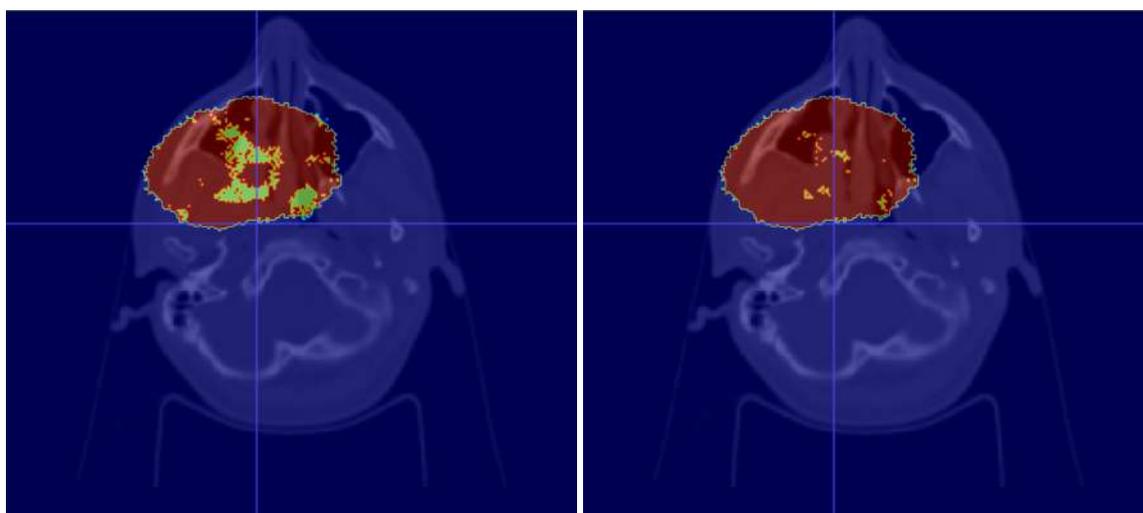


Figura 34: Mappe di gamma-index per PZ6 protoni, in PassRateMode, con parametri DTH=75%, DD=6%, DTA=10mm (a sinistra) e DTA=50mm (a destra). Come all'aumentare di DD, anche aumentando DTA più voxels vengono considerati uguali.

4.2.2 PARAMETRI DI CORRELAZIONE

Per trovare i parametri di tolleranza che per ogni paziente identificassero la variazione morfologica, sono stati definiti altri parametri detti di correlazione.

Grazie a questi è stato possibile associare le mappe di gamma-index a quelle di variazione fra le due CT in termini di Hounsfield Units (mappa di ΔHU), in modo che le differenze riguardanti le regioni tumorali fossero evidenziate al meglio dal test del gamma-index e coincidessero il più possibile con l'effettiva variazione morfologica fra le CT, dove presente e significativa (paziente ripianificato).

Le mappe di ΔHU derivano dalla sottrazione voxel per voxel fra la per CT di pianificazione e controllo. Le Hounsfield Units sono infatti il valore presente in ogni voxel della CT: dato μ_{acqua} coefficiente di attenuazione dell'acqua distillata, μ_{aria} quello dell'aria e quella del mezzo in esame μ in condizioni standard (0°C di temperatura ed 1bar di pressione):

$$HU = 1000 \times \frac{\mu - \mu_{acqua}}{\mu_{acqua} - \mu_{aria}} \quad (28)$$

Acquisiti dunque i valori relativi alle CT su cui si sono svolte le simulazioni (fig. 35), chiamati per esempio HU_1 ed HU_2 , si calcola per ogni voxel la differenza $|\Delta HU_i| = |HU_{1,i} - HU_{2,i}|$ e si costruisce la mappa di ΔHU (fig. 36).

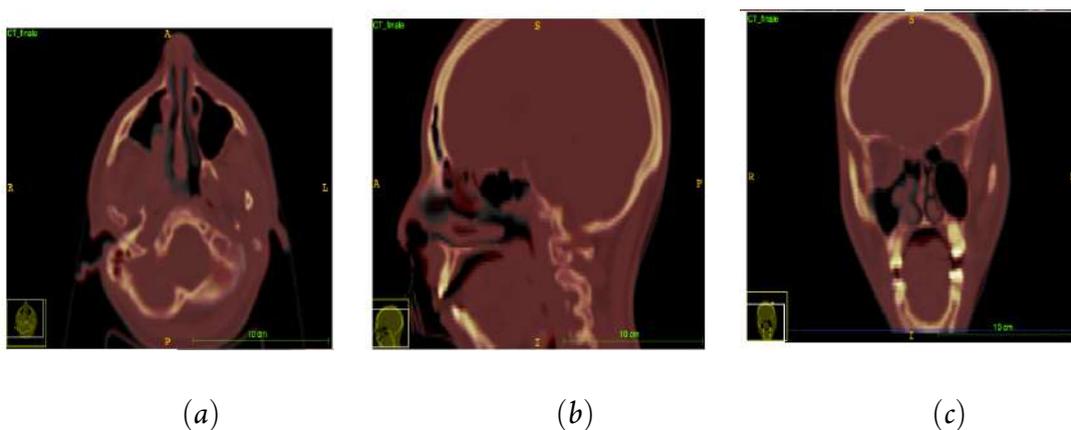


Figura 35: Esempio di CT acquisite e visualizzate sovrapposte in ITK-SNAP nelle tre viste trasverso (a), sagittale (b) e coronale (c). In grigio è riportata la CT di pianificazione mentre in rosso quella di controllo per il PZ6 protoni (sez 3.2.3).

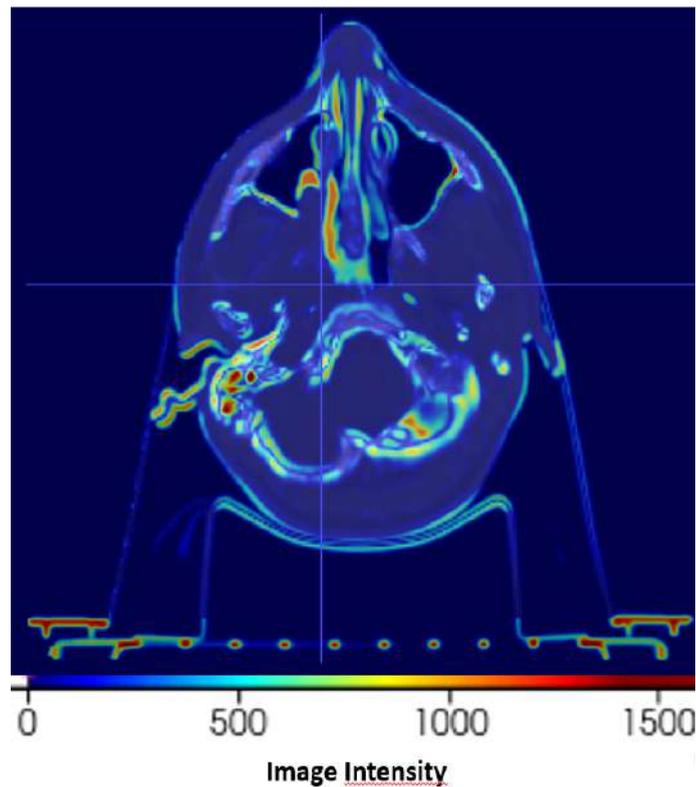


Figura 36: Mappa di ΔHU tra le CT di fig. 35. È osservabile una non perfetta coregistrazione fra le CT data da $\Delta HU \neq 0$ in regioni lontane dall'effettiva variazione morfologica.

Anche in virtù dello studio compiuto in [10], si è scelto di impostare una soglia di significatività per la mappa di $|\Delta HU|$ intorno a 600HU. Questo valore è volto ad escludere dall'individuazione delle variazioni morfologiche, le regioni affette da un'errata coregistrazione tra le due CT. Questo fenomeno deriva dal fatto che tra le TAC non vengono mantenute invariate determinate strutture anatomiche, come le ossa del cranio per trattamenti alla testa: due immagini non perfettamente coregistrate quindi, avranno dei voxels che presenteranno differenze in termini di HU dovute al non perfetto allineamento. Per questo motivo, se le simulazioni vengono inviate su CT non esattamente sovrapposte, le mappe di gamma-index riveleranno delle variazioni in realtà inesistenti e fuori dalla regione trattata (vedere fig.36).

Per valutare la capacità di PAPRICA di identificare le differenze morfologiche, si sono formulati dei parametri di correlazione ad hoc in grado di valutare ed accordare diverse proprietà delle mappe di gamma-index (in PassRateMode) e di ΔHU . I parametri sono così definiti:

$$\varepsilon = \frac{\text{numero di voxels con } \Delta HU > l \mid \text{numero di voxels con } \gamma > 1}{\text{numero di voxels con } \gamma > 1} \quad (29)$$

ε equivale alla purezza. Questa ci indica quanti voxels tra quelli identificati diversi dal test ($\gamma > 1$) hanno effettivamente un ΔHU superiore alla soglia $l = 600HU$.

$$\delta = \frac{\text{numero di voxels con } \gamma > 1 \mid \text{numero di voxels con } \Delta HU > l}{\text{numero di voxels con } \Delta HU > l} \quad (30)$$

δ è anche detta efficienza. Questa ci indica quanti dei voxels significativamente diversi (ΔHU superiore alla soglia $l = 600HU$), sono stati identificati diversi dal test ($\gamma > 1$).

$$\eta = \frac{\text{numero di voxels con } \Delta HU > l \mid \text{numero di voxels con } \gamma < 1}{\text{numero di voxels con } \gamma < 1} \quad (31)$$

η è definito come errore. η ci dice quanti dei voxels identificati uguali dal test ($\gamma < 1$) erano invece diversi, ovvero avevano un ΔHU oltre soglia $l = 600HU$.

$$\rho = \frac{\text{numero di voxels con } \gamma > 1 \mid \text{numero di voxels con } \Delta HU < l}{\text{numero di voxels con } \Delta HU < l} \quad (32)$$

ρ infine consiste nei falsi positivi. Ci dice quanti dei voxels non significativamente diversi (ΔHU inferiore alla soglia $l = 600HU$), per il test invece erano diversi ($\gamma > 1$).

4.3 ANALISI

In sintesi, come visibile di seguito per tutti i pazienti analizzati, il procedimento seguito per valutare la fattibilità dell'utilizzo di PAPRICA per inter-fractional monitoring 3D in trattamenti adroterapici è stato:

- Ottenuti i file DICOM (sez. 3.2) relativi alle CT di pianificazione e controllo, sono stati convertiti in formato MHD, visualizzabile in ITK-SNAP, al fine di applicare il codice per la costruzione delle mappe di ΔHU (sez. 4.2.2);
- Inserite le CT nelle simulazioni FLUKA (sez. 3.1), insieme ai quattro moduli di PAPRICA, è stato simulato il piano di trattamento come fosse inviato su due frazioni differenti, inviandolo una volta sulla CT di pianificazione e un'altra su quella di controllo;
- Utilizzando il codice di ricostruzione dei punti di emissione dei fotoni prompt, sono state generate le mappe 3D di POCA per entrambe le "frazioni" (sez. 4.1);
- Per capire se PAPRICA sia in grado di rivelare differenze nelle emissioni di PG, riconducibili a variazioni morfologiche fra due frazioni del trattamento, sono state confrontate le due mappe di POCA con il test del gamma-index (sez. 4.2);
- I parametri di tolleranza DD e DTA sono stati variati nei range scritti sopra (2-20% a passi da 2% per DD; 10-50mm a passi da 5mm per DTA), lasciando invariato DTH = 0% (sez. 4.2.1);
- Si sono ottimizzati i valori di DD e DTA studiando gli andamenti dei parametri di correlazione, calcolati solo nella regione contornata al rilascio di dose con valori di $|\Delta HU| > 600$ (sez. 4.2.2).
- Si è visto dapprima il grafico di purezza ε in funzione di DD e DTA, in quanto questo parametro risulta maggiormente sensibile alle variazioni delle tolleranze;
- A partire dai risultati ottenuti nello step precedente, si è arrivati all'analisi di un range più ristretto di DD e DTA per cui si sono valutati anche gli altri parametri di correlazione;
- Per come definiti, δ (eq.30) e ρ (eq.32) dipendono molto dai parametri di DD e DTA: al diminuire dei parametri di tolleranza, δ aumenta in quanto otterremo una mappa di gamma-index che considera diversi numerosi voxel, anche quelli in corrispondenza dei voxel di effettiva variazione morfologica. Tuttavia il valore dei falsi positivi (ρ) associato ad alte efficienze (δ) sarà anch'esso grande, mostrando un peggioramento in termini

di segnale-rumore: per piccoli DD e DTA vengono evidenziati numerosi voxels con $\gamma > 1$ anche in regioni in corrispondenza delle quali non si è osservata un'effettiva variazione morfologica ($\Delta HU = 0$). Pertanto i valori di δ e ρ non sono stati utilizzati per l'ottimizzazione dei parametri di tolleranza, ma sono stati calcolati per i valori di DD e DTA scelti così da dare una maggiore informazioni sulle potenzialità del rivelatore PAPRICA nel monitoring inter-frazione 3D;

- Nella parte finale di questo scritto verranno riportati i due parametri di tolleranza, input delle mappe di gamma-index, che meglio caratterizzano le differenze (o meno) tra le frazioni del trattamento (cap. 5).

4.3.1 PZ1 PROTONI NON RIPIANIFICATO

Come riportato in sezione 3.2, il paziente rinominato PZ1 era affetto da un carcinoma squamocellulare rinofaringeo (SCC) ed è stato trattato con protoni. È stato sperimentato l'utilizzo di PAPRICA per inter-fractional monitoring 3D simulando il campo B1 dall'alto del capo. In questo caso tra CT di pianificazione e controllo non è stata osservata alcuna variazione morfologica nella zona irraggiata.

Di seguito sono riportate le CT acquisite, convertite in formato MHD e sovrapposte in ITK-SNAP (fig.37). Realizzata la mappa di ΔHU (fig.38), si è confinata la trattazione dei dati alla regione maggiormente irraggiata (fig.23), identificata da un parallelepipedo bianco.

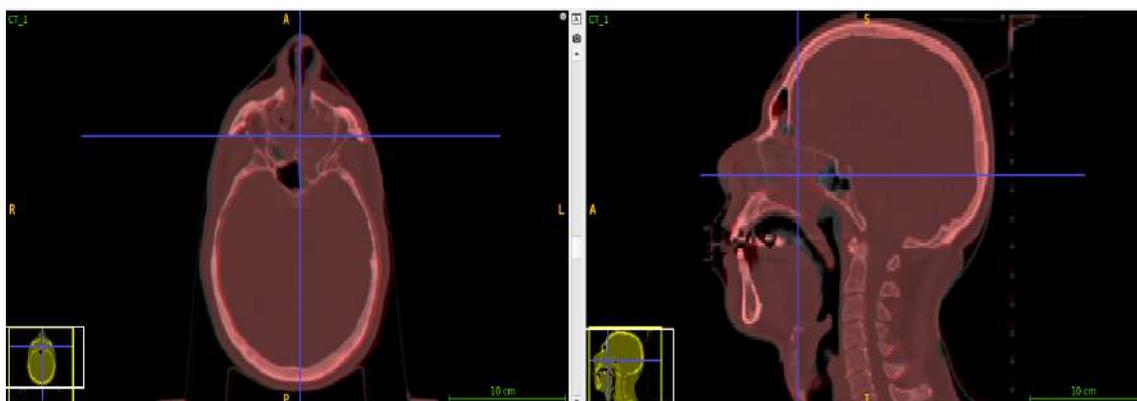


Figura 37: CT di pianificazione (sotto in grigio) e di controllo (sopra in rosso) in ITK-SNAP. Si può osservare come la testa del paziente non sia perfettamente sovrapposta.

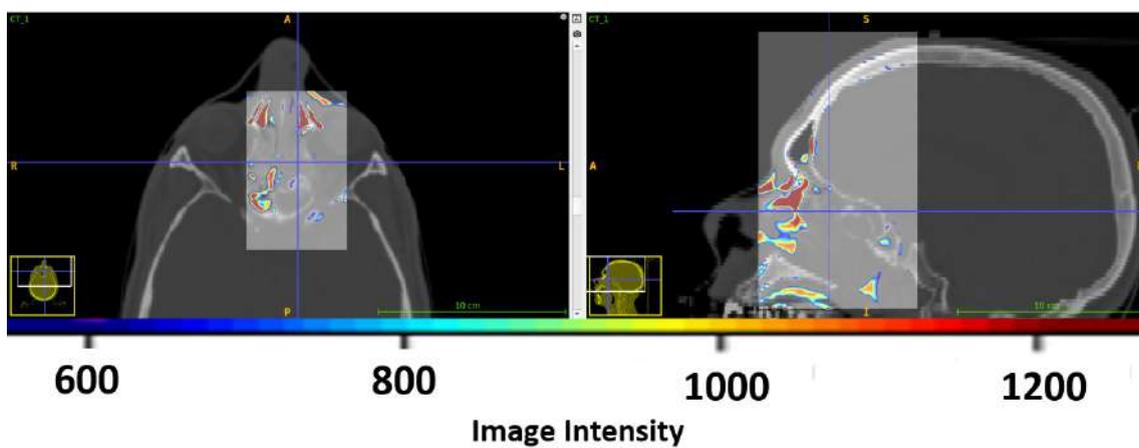


Figura 38: Mappa di ΔHU tra le CT di fig.37. È stata settata la soglia minima di 600HU: nella regione contornata seguendo fig.23 (in bianco), sono presenti variazioni morfologiche causate da coregistrazione delle immagini, e quindi non imputabili ad effettive variazioni morfologiche del paziente intercorse fra la CT di pianificazione e quella di controllo.

Sono state simulate le frazioni del trattamento (fig.39) inviandole su CT di pianificazione e CT di controllo. Acquisite le mappe 3D (fig.40) dei punti di emissione dei fotoni prompt ricostruiti, sono state create le mappe di gamma-index.

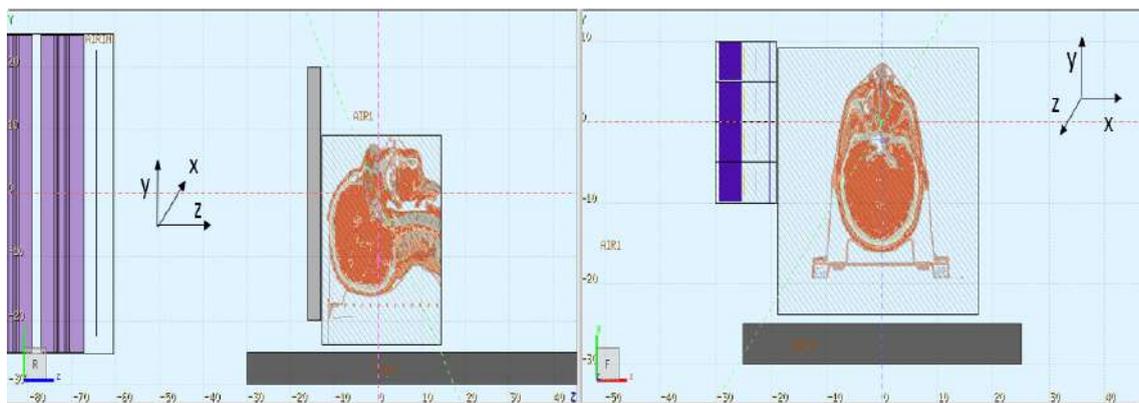


Figura 39: Visualizzazione della geometria della simulazione del PZ1 tramite il software FLAIR di FLUKA. Il fascio è inviato lungo l'asse z positivo ed incidente dall'alto del capo del paziente. Nella visualizzazione a sinistra del piano y-z è visibile il nozzle dell'acceleratore (box a sinistra, in viola), il range shifter (in verde), la CT del paziente e il tavolo dove il paziente è sdraiato (in grigio). I 4 moduli di PAPRICA sono posti alla sinistra della CT, visibile nel piano x-y a 20cm dall'isocentro (a destra).

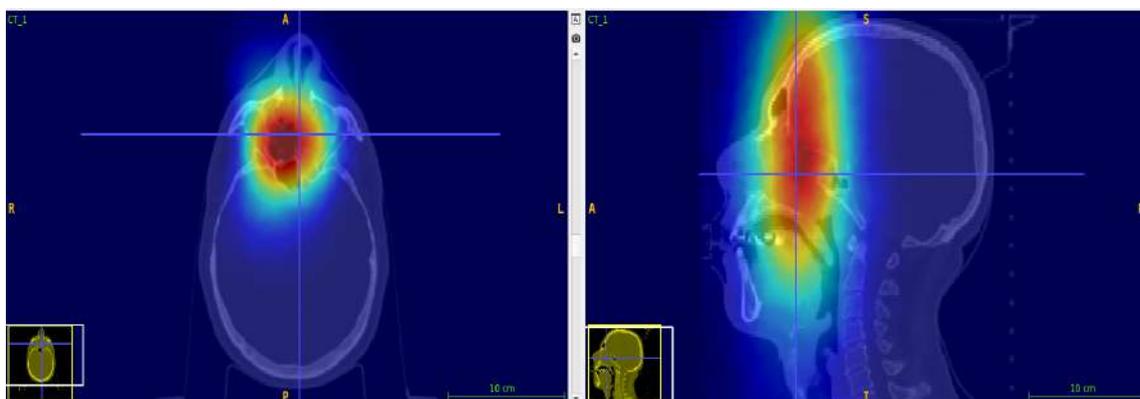


Figura 40: Mappa 3D dei POCA sovrapposta alla CT di pianificazione di PZ1. La mappa è stata ottenuta con raggio di smearing pari a 2.5 cm: è possibile osservare la corrispondenza con il rilascio di dose di fig.23.

Si sono analizzati i parametri di correlazione per ottimizzare quelli di tolleranza, a partire da ϵ vs DD (fig.41) ed ϵ vs DTA (fig.42), poi osservando i valori ottenuti per δ , η , ρ .

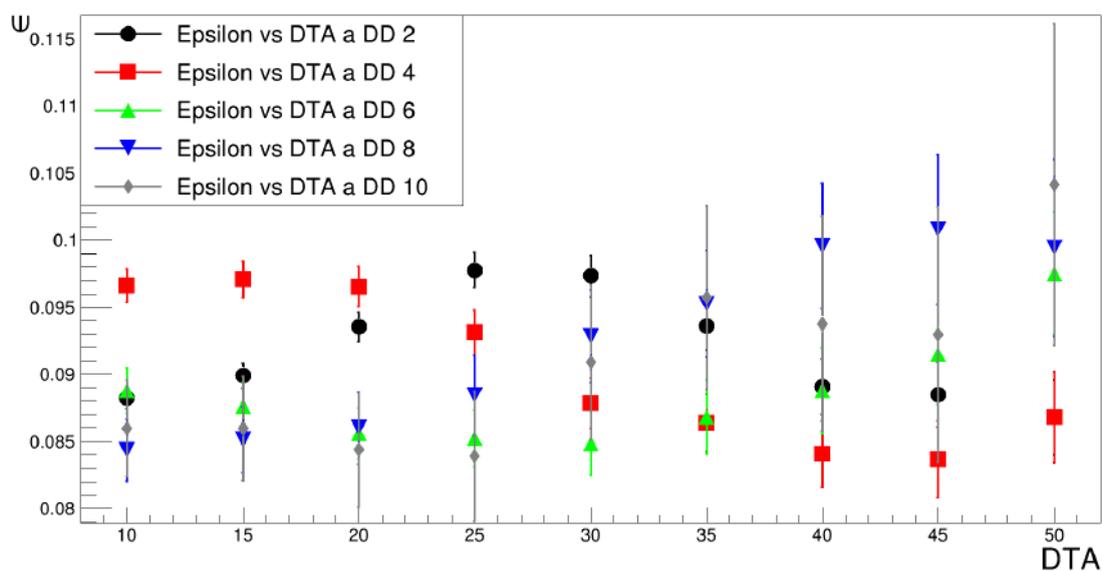


Figura 41: Andamento della purezza ϵ per PZ1, in funzione della tolleranza spaziale DTA ed al variare dei valori di DD. Sono riportati gli andamenti di ϵ fino a DD=10%, ma per tutti i valori di DTA in quanto compatibili tra loro.

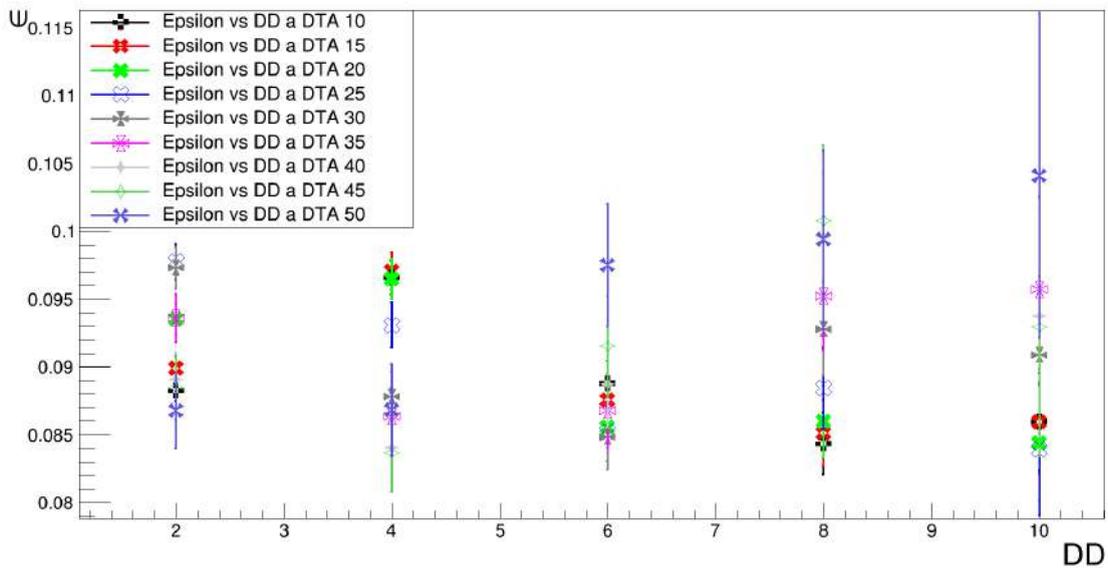


Figura 42: Andamento della purezza ϵ per PZ1, in funzione della tolleranza DD, al variare di DTA. Sono stati esclusi valori oltre DD=12% perché non significativi.

Dall'andamento di ϵ vs DTA (fig.41), si può constatare che per DD compreso tra 2 e 10%, i valori di ϵ sono compresi tra l'8 e l'11%. Lo stesso risultato è confermato dal grafico di ϵ vs DD (fig.42), in cui si può osservare che le purezze sono tutte circa compatibili tra loro al variare di DTA.

Dai risultati ottenuti, si sono valutati anche gli altri parametri di correlazione in un range di DD=[2-10]%, per tutti i DTA.

$$\epsilon = [8.4 \pm 0.3, 10.4 \pm 1.2]\% \quad (33)$$

$$\delta = [0.20 \pm 0.02, 26.1 \pm 0.2]\% \quad (34)$$

$$\eta = [9.01 \pm 0.05, 9.26 \pm 0.06]\% \quad (35)$$

$$\rho = [0.174 \pm 0.007, 34.96 \pm 0.08]\% \quad (36)$$

4.3.2 PZ7 PROTONI NON RIPIANIFICATO

Il paziente rinominato PZ7 era affetto da un carcinoma adenoide cistico (ACC) ed è stato anche lui trattato con protoni. In questo caso si è scelto di simulare il campo B1 dalla sinistra del capo. Per PZ7, tra la CT di pianificazione e quella di controllo alla 16^a seduta, è stato registrato un minimo svuotamento della zona irraggiata.

Come per il PZ1, di seguito è possibile osservare: le CT acquisite (fig.43); la mappa di ΔHU (fig.44) con, sovrapposta, la regione a cui si è confinata la trattazione (in bianco, in accordo con fig.24). In figura 45 è riportata la geometria di simulazione visualizzata con FLAIR, mentre in figura 46) si può osservare la mappa di POCA relativa alla CT di pianificazione. Si sono quindi studiati gli andamenti della purezza ϵ vs DD (fig.47) ed ϵ vs DTA (fig.48).

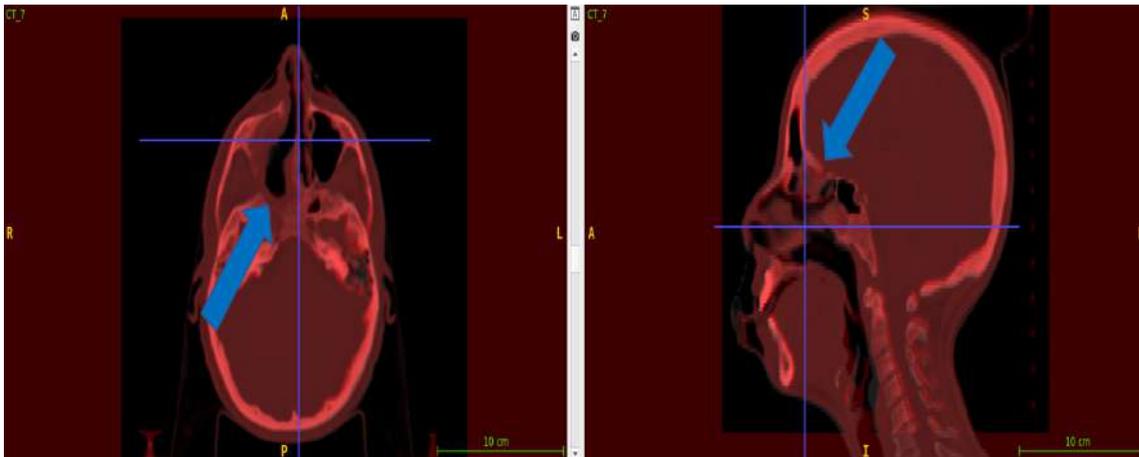


Figura 43: CT di pianificazione (sotto in grigio) e di controllo (sopra in rosso) in ITK-SNAP. Si può osservare come la regione delle ghiandole salivari, soprattutto nella direzione di provenienza del fascio, non sia esattamente sovrapposte nelle due immagini.

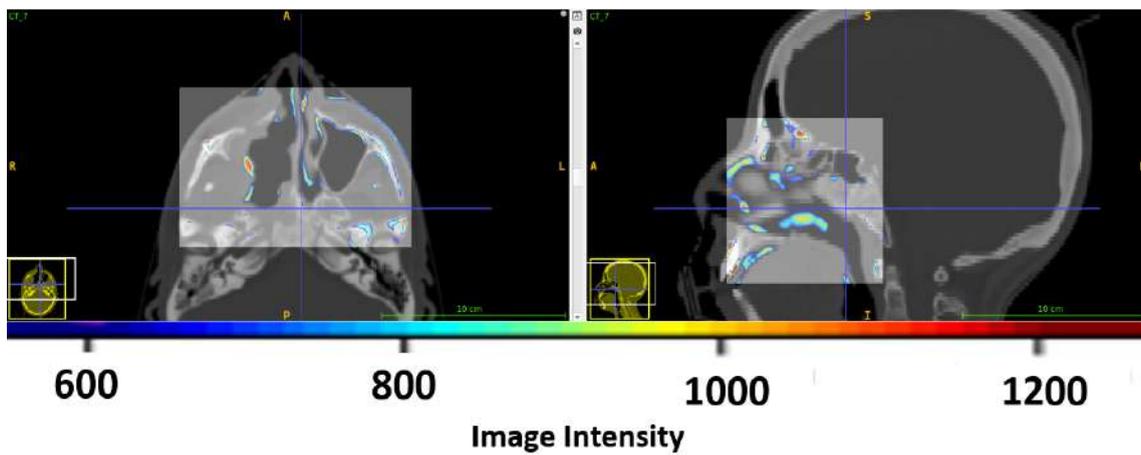


Figura 44: Mappa di ΔHU tra le CT di fig.43 con la soglia minima di 600HU: nella regione contornata (in bianco) sono presenti variazioni morfologiche di circa 870HU (in rosso).

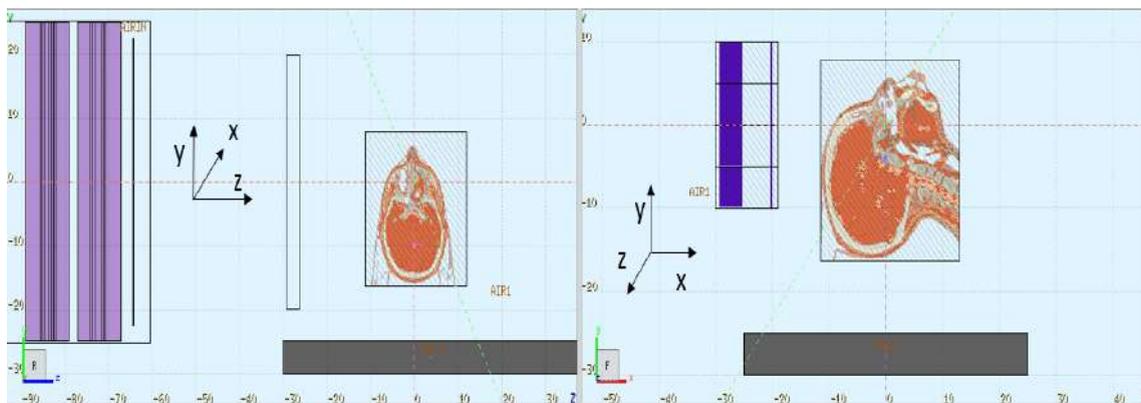


Figura 45: Visualizzazione della geometria della simulazione del PZ7. Il fascio è inviato lungo la direzione dell'asse z positivo ed incidente dalla destra del paziente. PAPRICA è posto sopra il capo della CT, a 20cm dall'isocentro.

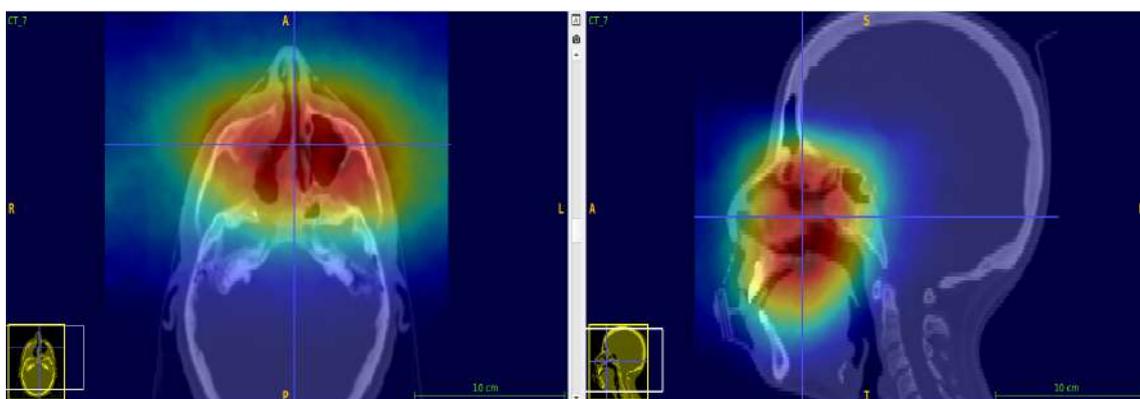


Figura 46: Viste trasversale (sinistra) e sagittale (destra) della mappa 3D dei POCA per PG ricostruiti nella simulazione sulla CT di pianificazione del PZ7.

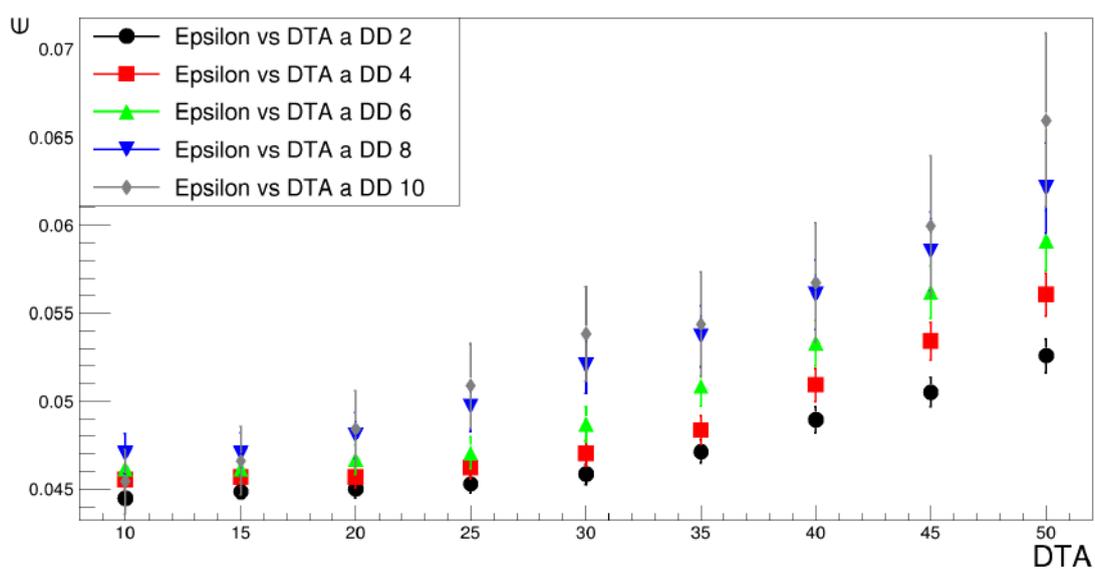


Figura 47: Andamento della purezza ϵ per PZ7, in funzione della tolleranza spaziale DTA ed al variare dei valori di DD. A causa degli errori crescenti, si è limitata la trattazione a valori di DD compresi tra 2 e 10%.

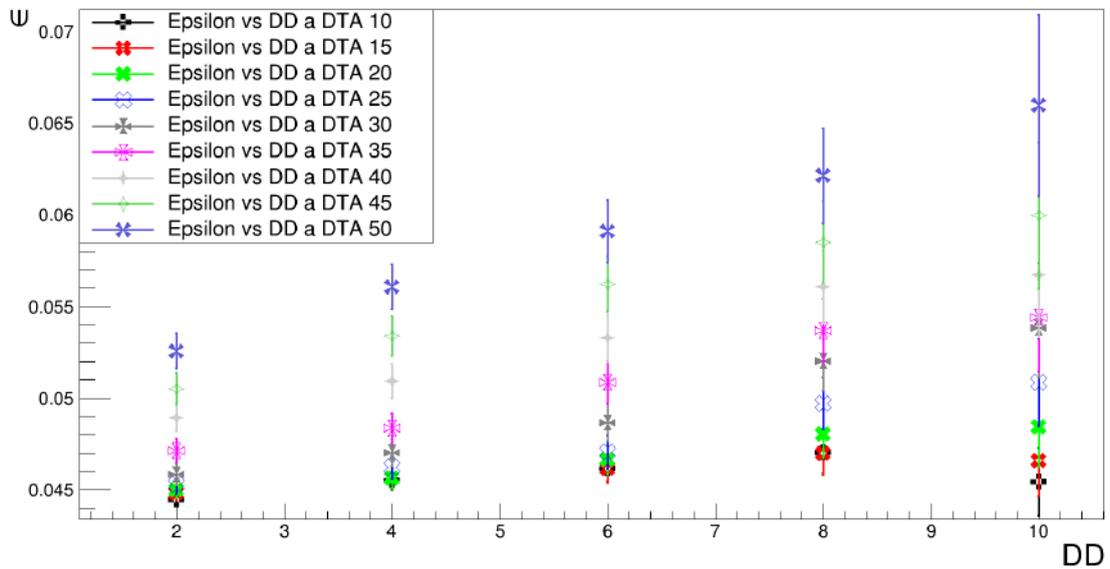


Figura 48: Andamento della purezza ϵ per PZ7, in funzione della tolleranza DD, al variare di DTA. Sono riportati i valori ottenuti per tutte le tolleranze spaziali, fino a DD=10%.

Dall'andamento di ϵ vs DTA (fig.47), si può constatare che per DD compreso tra 2 e 10%, i valori di ϵ sono compresi tra il 4 ed il 7%. Lo stesso risultato è confermato dal grafico di ϵ vs DD (fig.42), in cui si può osservare che le purezze sono tutte circa compatibili tra loro al variare di DTA.

Di seguito sono riportati dunque, i valori minimi e massimi di tutti gli altri parametri di correlazione, in un range di DD=[2-10]% e per tutti i DTA.

$$\epsilon = [4.45 \pm 0.04, 6.6 \pm 0.5]\% \quad (37)$$

$$\delta = [0.74 \pm 0.06, 55.9 \pm 0.3]\% \quad (38)$$

$$\eta = [4.35 \pm 0.03, 4.44 \pm 0.03]\% \quad (39)$$

$$\rho = [0.484 \pm 0.009, 55.63 \pm 0.07]\% \quad (40)$$

4.3.3 PZ6 PROTONI NON RIPIANIFICATO

Un altro dei pazienti analizzati, rinominato PZ6 e trattato con protonterapia, è stato argomento di una precedente analisi dell'utilizzo di PAPRICA [10] e del Dose Profiler di INSIDE [24]. La neoplasia era anche in questo caso un ACC. Il campo monitorato è stato il B2, a 175° (circa dalla destra del capo). In clinica tra CT di pianificazione e controllo è stato osservato un parziale svuotamento delle cavità nasali (fig.25), senza però condurre ad una ripianificazione del trattamento.

Di seguito sono visibili: le CT acquisite e sovrapposte in ITK-SNAP (fig.49); la mappa di ΔHU (fig.50) con la regione di contorno quanto più simile a ciò riportato in figura 25; la geometria di simulazione (fig.51); la mappa di POCA sovrapposta alla CT di pianificazione (fig.52); gli andamenti della purezza in funzione dei parametri di tolleranza (fig.53 e 54).

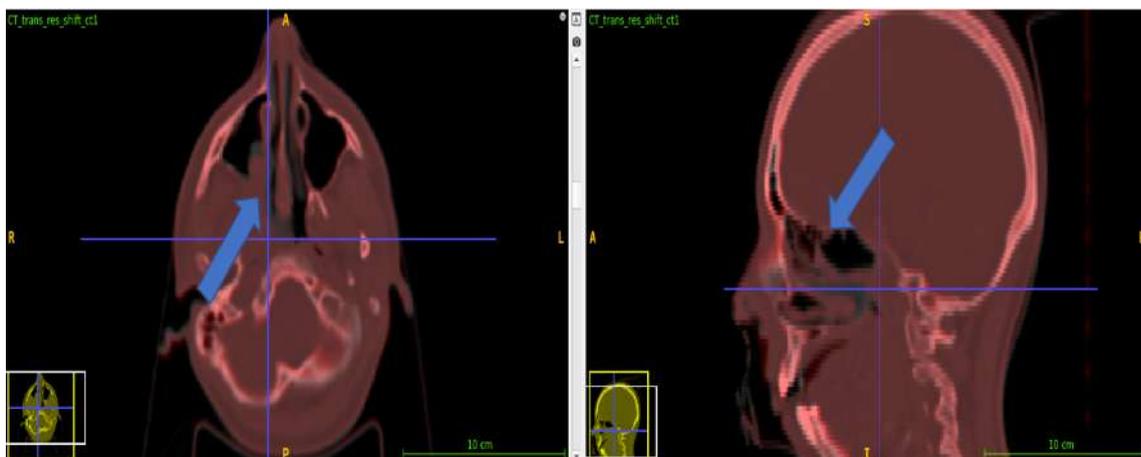


Figura 49: CT di pianificazione (sotto in grigio) e di controllo (sopra in rosso) in ITK-SNAP. Rispetto ai file originali ottenuti dal database del CNAO, è stata eseguita una coregistrazione tale da rendere le immagini sovrapponibili al meglio. In corrispondenza della freccia blu è osservabile la differenza morfologica osservata in clinica.

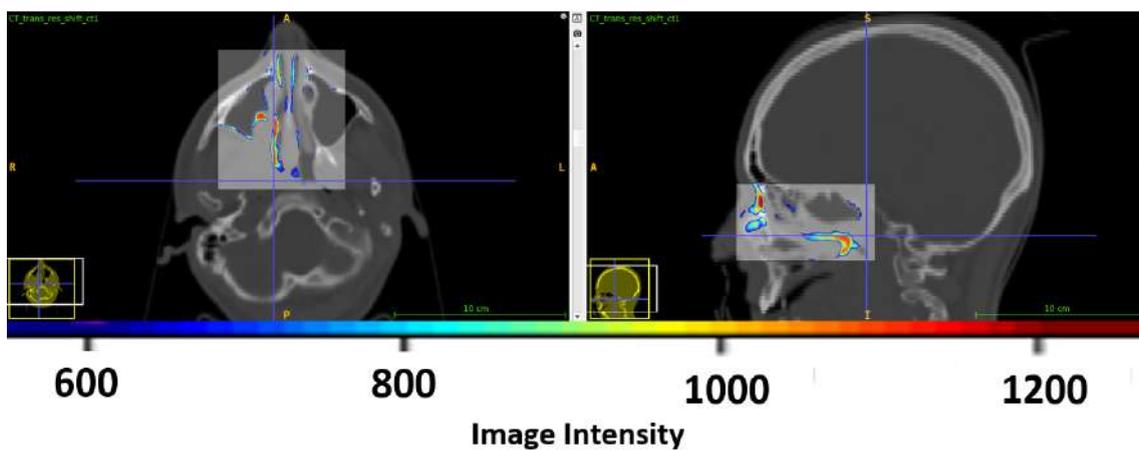


Figura 50: Mappa di ΔHU tra le CT di fig.49, con soglia minima di 600HU. Nella regione contornata seguendo la figura 25 si può osservare la variazione morfologica in corrispondenza della cavità nasale, dovuta allo sgonfiamento accennato in precedenza.

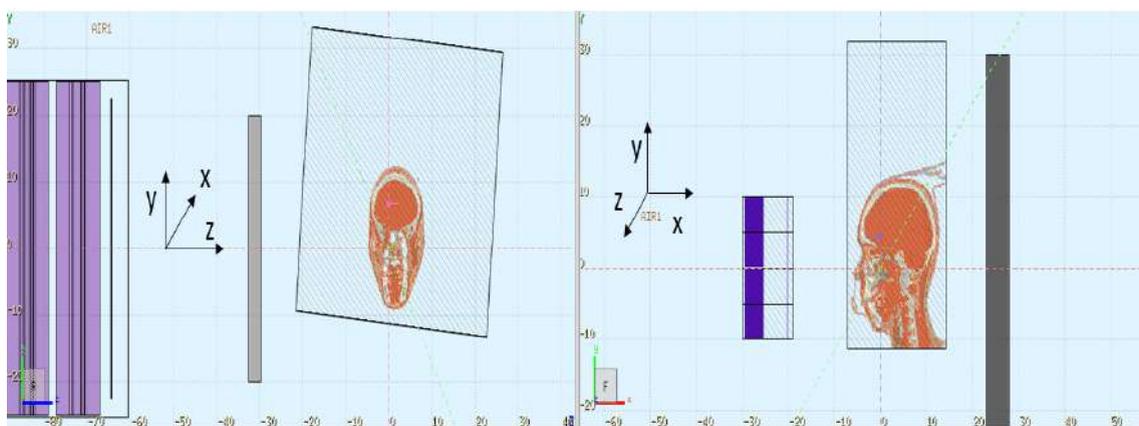


Figura 51: Visualizzazione della geometria della simulazione del PZ6 trattato con protoni. Il fascio è inviato lungo la direzione dell'asse z positivo ed incidente dalla destra del paziente. PAPERICA è posto di fronte il capo della CT, a 20cm dall'isocentro.

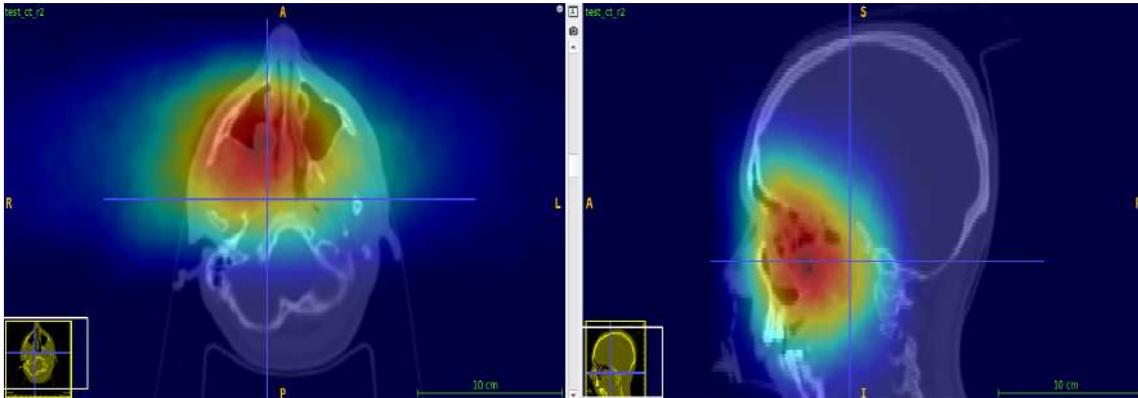


Figura 52: Viste trasversale (sinistra) e sagittale (destra) della mappa 3D dei POCA per PG ricostruiti nella simulazione sulla CT di pianificazione del PZ6 trattato con protoni.

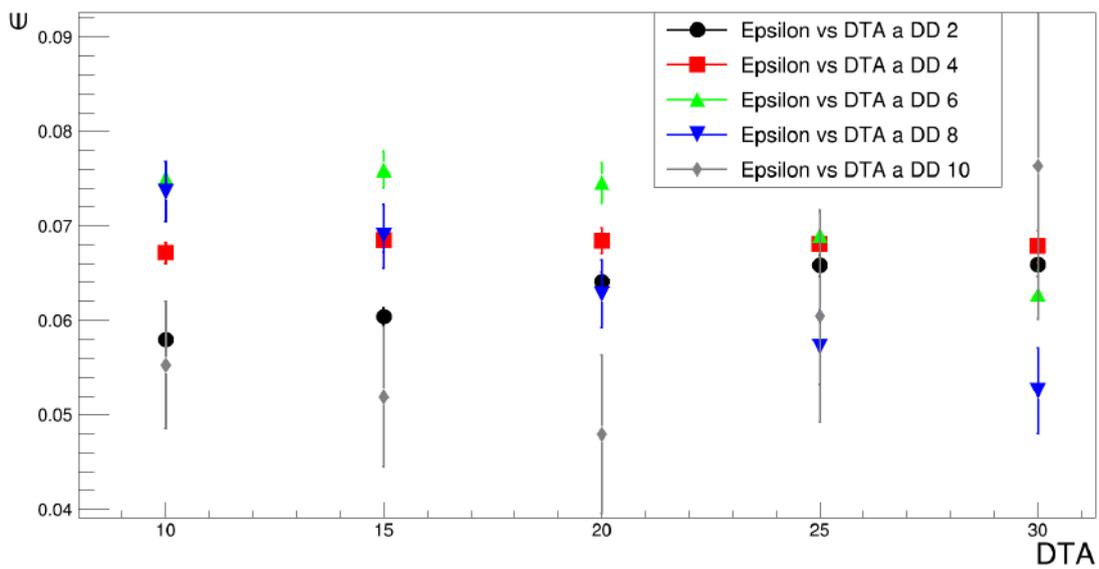


Figura 53: Andamento della purezza ϵ per PZ6 trattato con protoni, in funzione della tolleranza spaziale DTA, al variare del parametro DD. A causa degli errori associati alle misure, sono stati esclusi valori oltre DTA=30mm e DD=10%.

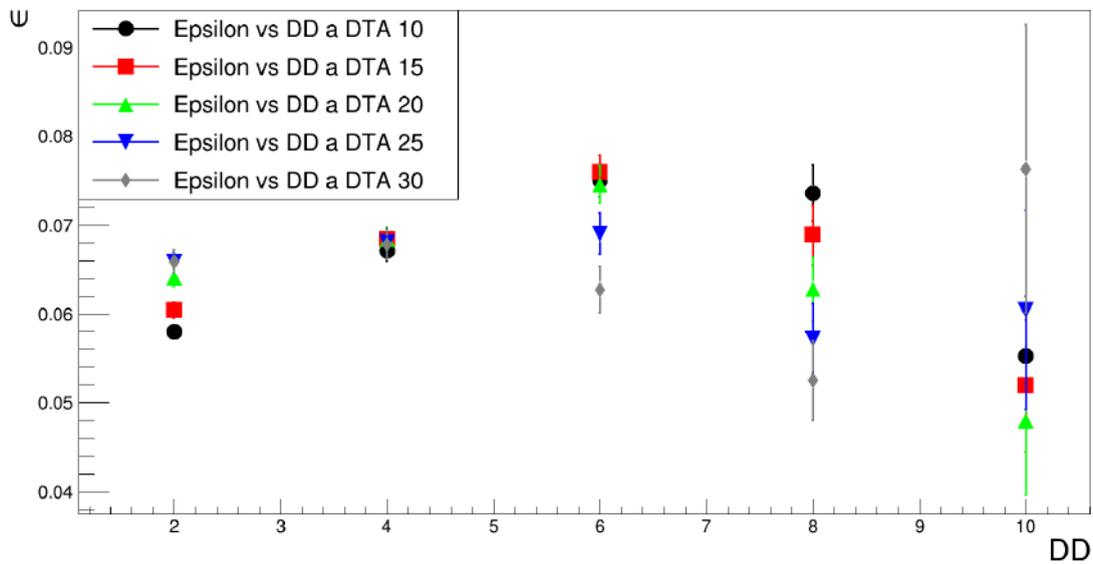


Figura 54: Andamento della purezza ε per PZ6 trattato con protoni, in funzione della tolleranza DD, al variare di DTA. Anche qui sono stati esclusi valori oltre DD=10% per lo stesso principio riportato nel grafico precedente.

Dall'andamento di ε vs DTA (fig.53), si può constatare che per DD compreso tra 2 e 10%, i valori di ε sono compresi tra 4 e 9%. Lo stesso risultato è confermato dal grafico di ε vs DD (fig.42), in cui si può osservare che le purezze sono tutte circa compatibili tra loro al variare di DTA.

Dai risultati ottenuti, si sono valutati anche gli altri parametri di correlazione in un range di DD=[2-10]% e DTA tra 10 e 30mm.

$$\varepsilon = [4.8 \pm 0.8, 7.6 \pm 1.6]\% \quad (41)$$

$$\delta = [0.28 \pm 0.06, 65.6 \pm 0.5]\% \quad (42)$$

$$\eta = [3.97 \pm 0.08, 5.01 \pm 0.06]\% \quad (43)$$

$$\rho = [1.64 \pm 0.03, 56.0 \pm 0.1]\% \quad (44)$$

4.3.4 PZO PROTONI RIPIANIFICATO

Per concludere l'analisi dei pazienti trattati con protonterapia, ne è stato scelto uno il cui piano di trattamento è stato ripianificato. Si tratta del soggetto rinominato PZO, analizzato anche col Dose Profiler in [24]. Anche in questo caso, la patologia trattata era un SCC. In clinica, nella CT di rivalutazione alla 22^a frazione, è stato osservato un notevole sgonfiamento della regione tumorale, che ha condotto ad una modifica del TPS. Come anticipato in sezione 3.2.4, il campo simulato è stato il B1 dall'alto del capo.

Di seguito si può osservare la riduzione del volume tumorale già dalla sovrapposizione delle CT (fig.55). Sono riportati anche: mappa di ΔHU (fig.56), confinata alla regione selezionata, in bianco; la geometria della simulazione su CT di pianificazione (fig.57); la mappa 3D dei POCA ricostruiti dalla simulazione sulla CT di pianificazione (fig.58); gli andamenti della purezza ϵ in funzione della tolleranza sulla densità di punti DD (fig.59) e spaziale DTA (fig.60).

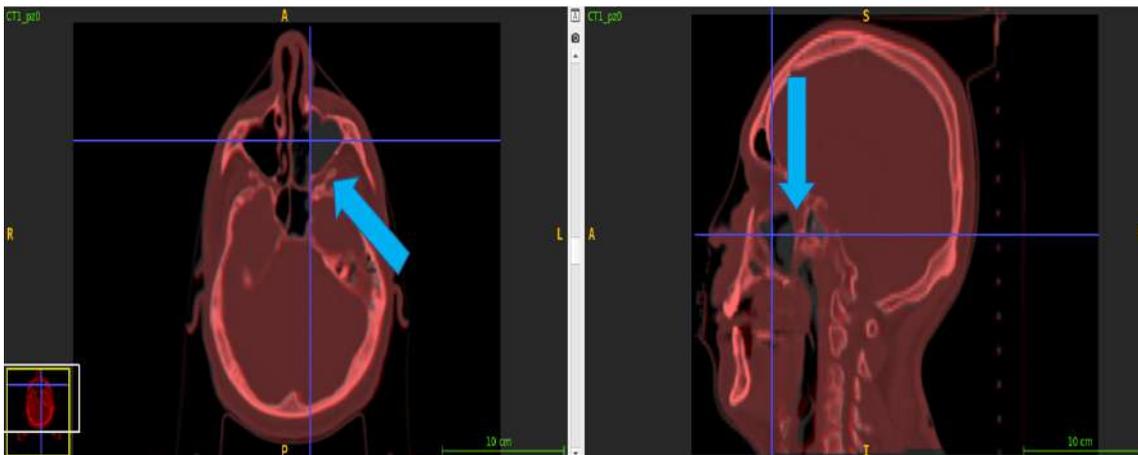


Figura 55: CT di pianificazione (sotto in grigio) e di controllo (sopra in rosso) in ITK-SNAP. Si noti lo sgonfiamento del volume tumorale nella parte sinistra del volto (in corrispondenza della freccia blu).

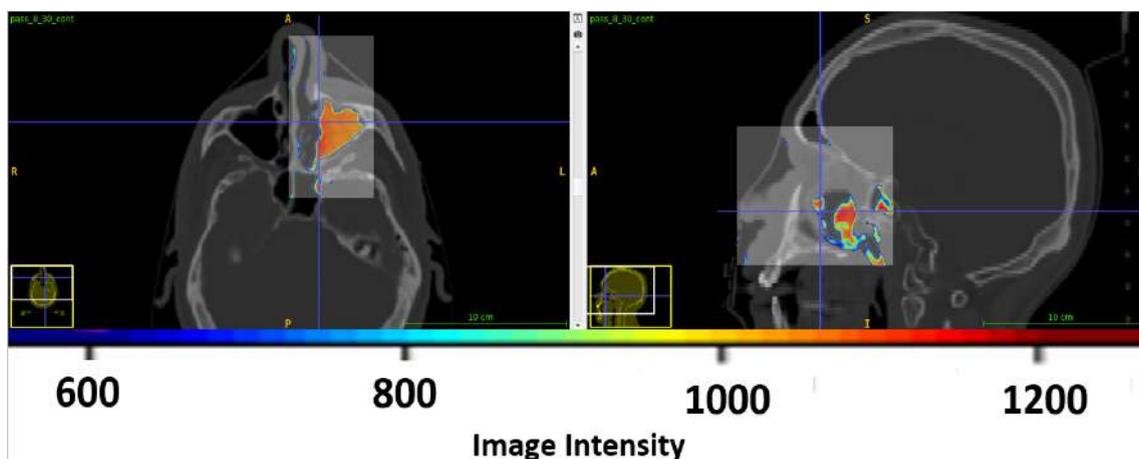


Figura 56: Mappa di ΔHU tra le CT della figura precedente. È stata fissata la soglia minima di 600HU: nella regione contornata, seguendo fig.26, è presente la consistente variazione morfologica (in arancione) di circa 1080HU.

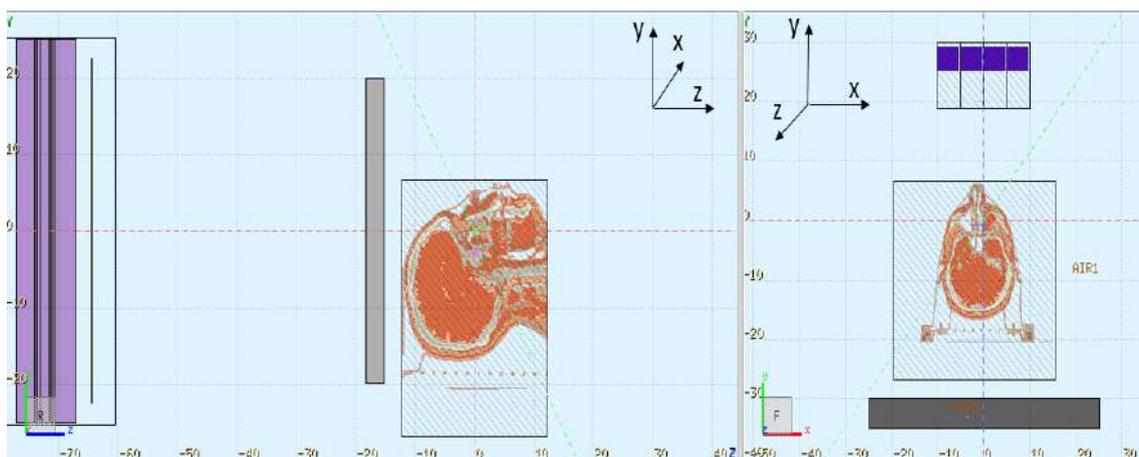


Figura 57: In questa illustrazione è riportata la geometria della simulazione del PZO. Anche qui, come in precedenza, il fascio è inviato lungo l'asse z positivo, incidente dall'alto del capo del paziente. PAPRICA è stato posizionato di fronte al volto del paziente, a una distanza di 20cm dall'isocentro.

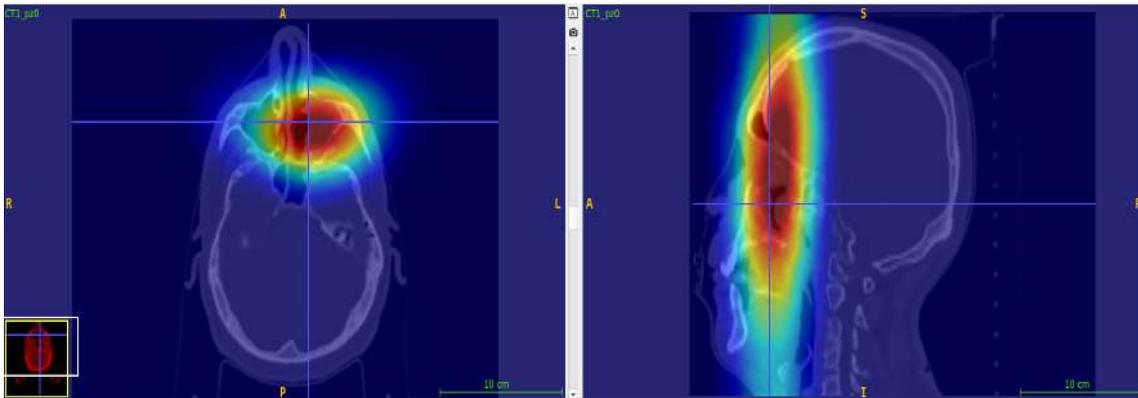


Figura 58: Viste trasversale (sinistra) e sagittale (destra) della mappa 3D dei POCA per PG ricostruiti nella simulazione sulla CT di pianificazione del PZO trattato con protoni.

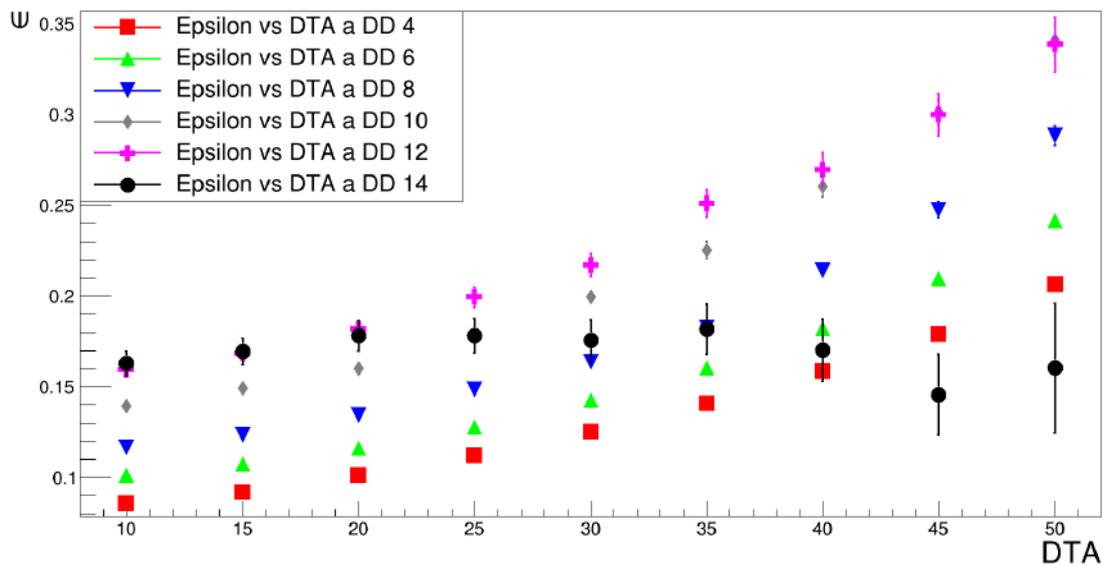


Figura 59: Andamento della purezza ϵ per PZO, in funzione della tolleranza spaziale DTA, al variare del parametro DD compreso tra 4 e 14%.

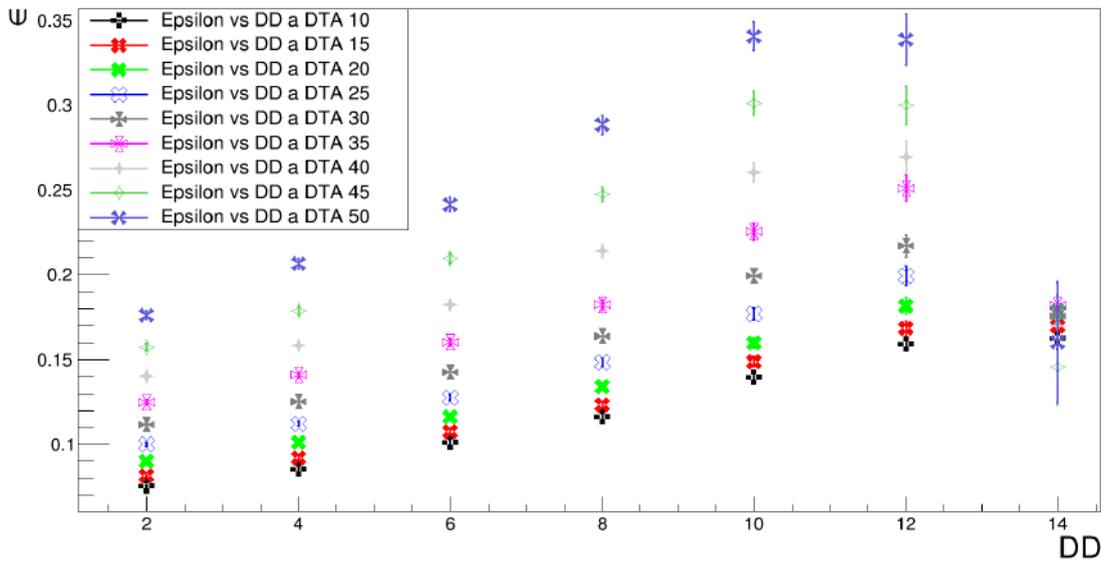


Figura 60: Andamento della purezza ϵ per PZ0, in funzione della tolleranza DD, al variare di tutti i valori di DTA.

Dall'andamento di ϵ vs DTA (fig.53), si può osservare che per DD fino al 14%, i valori di purezza crescono proporzionali a quelli di DTA. Dal grafico di ϵ vs DD (fig.54) invece, si può osservare che le purezze sono tutte circa compatibili tra loro al variare di DTA, e massime per DD=(10-12)%.

Di seguito sono riportati dunque, i valori minimi e massimi di tutti i parametri di correlazione, in un range di DD=[10-12]% e DTA=[45-50]mm, i parametri di correlazione assumono i seguenti valori:

$$\epsilon = [30.1 \pm 0.7, 34.1 \pm 0.8]\% \quad (45)$$

$$\delta = [2.7 \pm 0.1, 10.5 \pm 0.3]\% \quad (46)$$

$$\eta = [4.96 \pm 0.05, 5.32 \pm 0.05]\% \quad (47)$$

$$\rho = [0.39 \pm 0.01, 1.49 \pm 0.03]\% \quad (48)$$

4.3.5 PZ4 C-12 NON RIPIANIFICATO

Seguendo lo stesso procedimento di analisi eseguito per i pazienti precedenti trattati con protonterapia, si è passati alla valutazione della fattibilità dell'utilizzo di PAPRICA per inter-fractional monitoring 3D in trattamenti con ioni carbonio.

In questa sezione si riporta lo studio sul PZ4 affetto da carcinoma adenoide cistico (ACC). Come anticipato in sezione 3.2.5, nella CT di rivalutazione fatta all'8^a seduta, è stata diagnosticata una riduzione della regione tumorale in corrispondenza dei setti paranasali, che però non è stata giudicata tale da portare alla ripianificazione del trattamento. Il campo simulato in questo progetto di tesi è stato quello a 310° (B2), dall'angolo in alto a sinistra rispetto al volto del soggetto.

Di seguito è possibile osservare: le CT acquisite e sovrapposte in ITK-SNAP (fig.61); la mappa di ΔHU ottenuta da queste (fig.62) e la regione a cui si è confinata la trattazione (in accordo con fig.27); la geometria di simulazione (fig.63); la mappa di POCA ottenuta dalla simulazione sulla CT di pianificazione (fig.64); gli andamenti della purezza ϵ vs DD (fig.65) e vs DTA (fig.66).

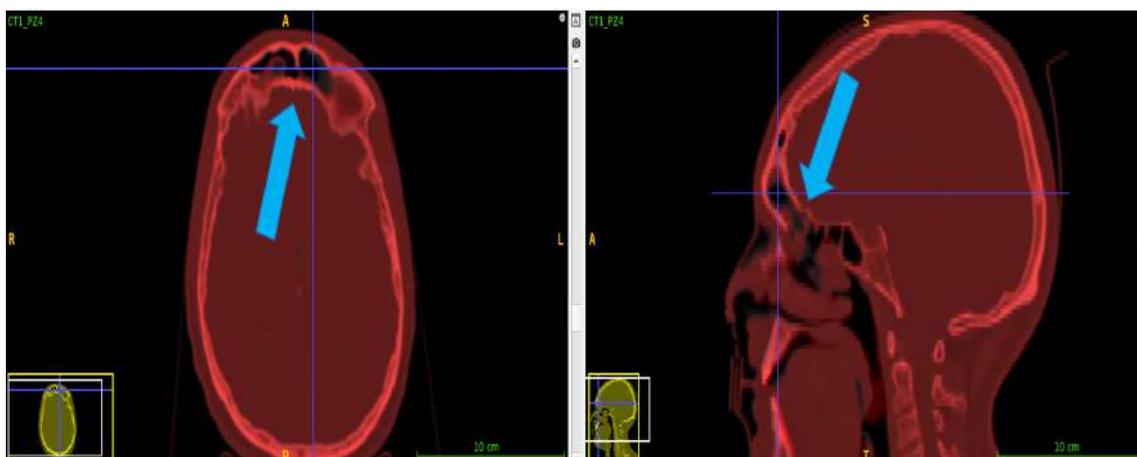


Figura 61: CT di pianificazione (sotto in grigio) e di controllo (sopra in rosso) per PZ4, sovrapposte in ITK-SNAP. In questo caso, lo svuotamento dei setti paranasali è visibile in corrispondenza della freccia blu.

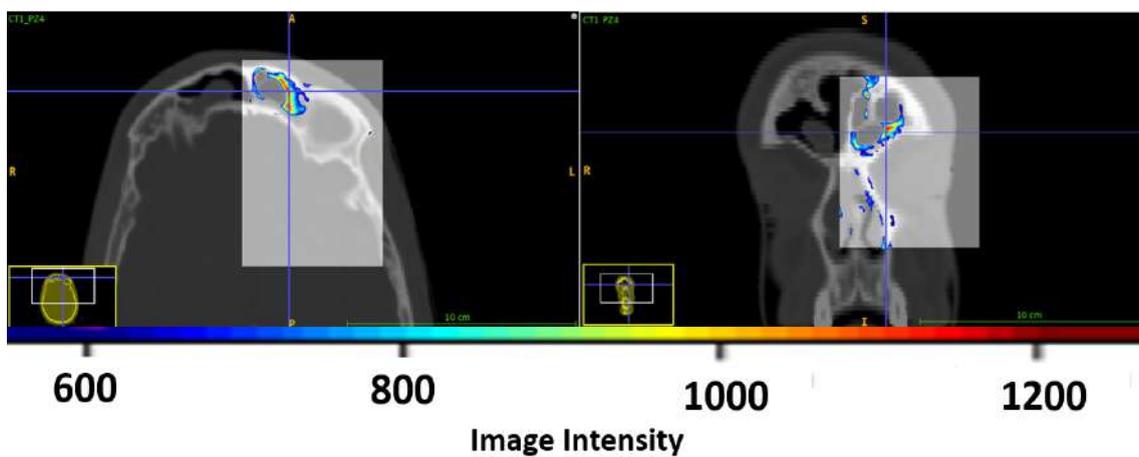


Figura 62: Visualizzazioni trasversa (sinistra) e coronale (destra) della mappa di ΔHU tra le CT di figura 61, nella zona contorta in bianco, con soglia a 600HU.

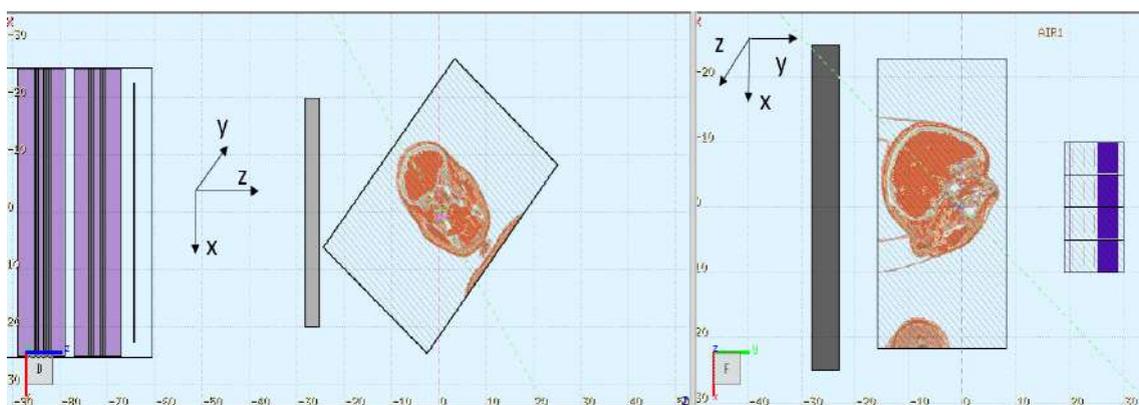


Figura 63: Visualizzazione della geometria della simulazione del PZ4. Il fascio è inviato lungo la direzione dell'asse z positivo ed incidente dalla sinistra del paziente. PAPRICA è posto di fronte il capo della CT, a 20cm dall'isocentro.

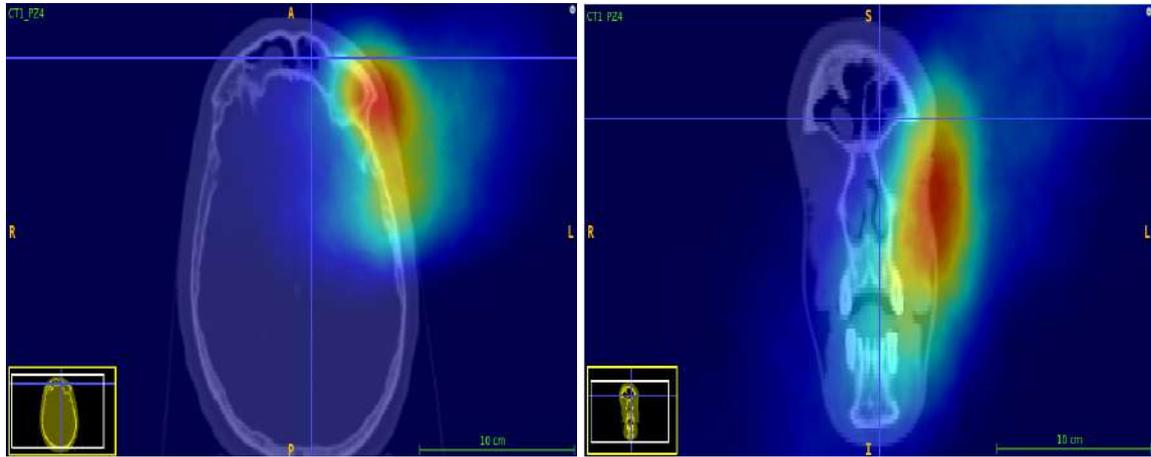


Figura 64: Visualizzazioni trasversa (sinistra) e coronale (destra) della mappa dei POCA ottenuta per la simulazione sulla CT di pianificazione del PZ4.

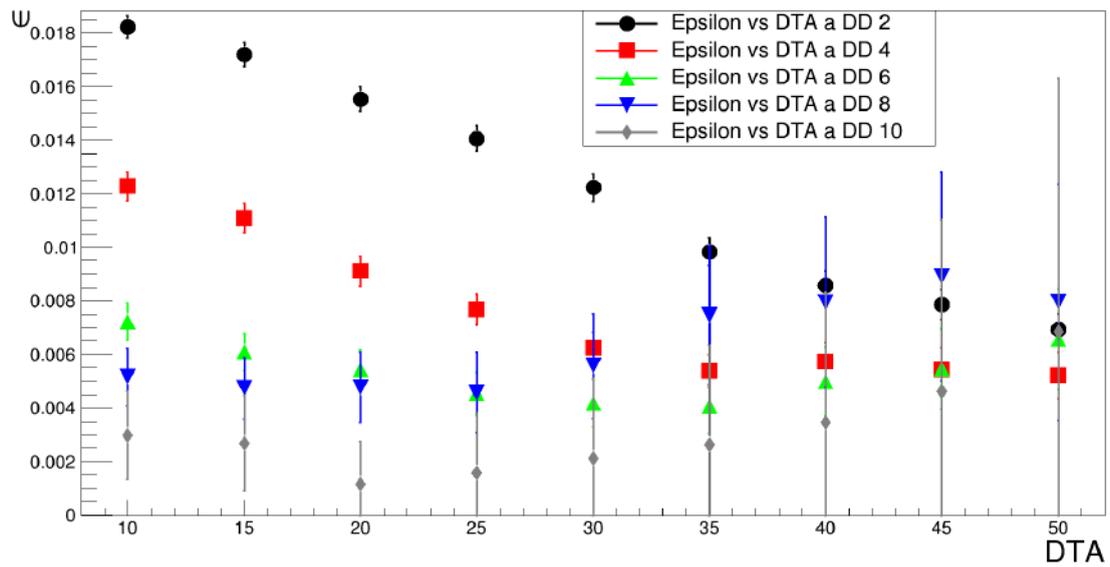


Figura 65: Andamento della purezza ϵ per PZ4, in funzione della tolleranza spaziale DTA, al variare dei valori di DD. A causa degli errori crescenti non sono riportati i dati ottenuti per DD oltre il 10%.

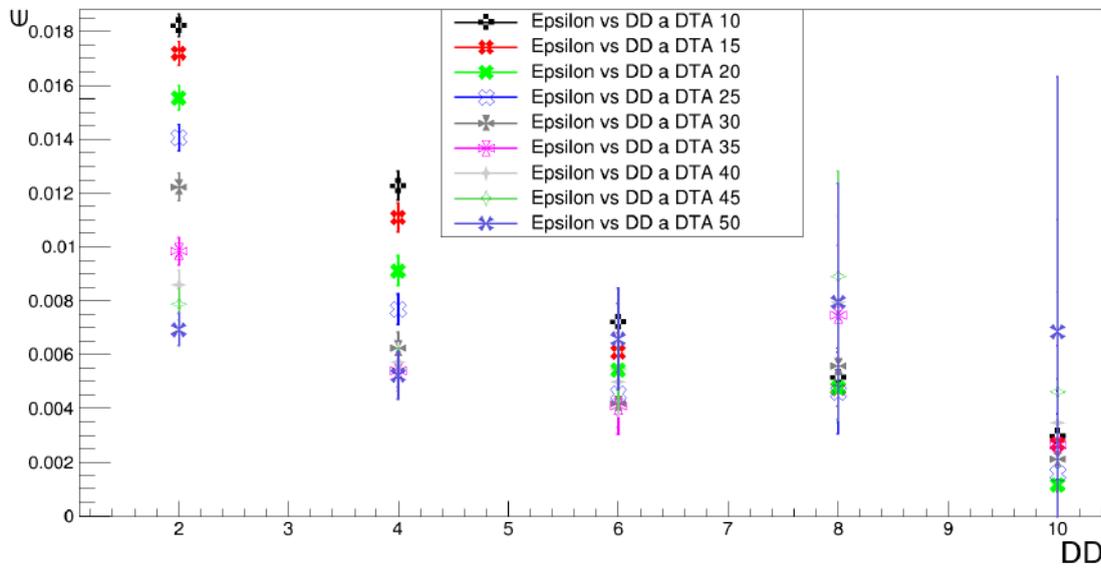


Figura 66: Andamento della purezza ε per PZ4, in funzione della tolleranza DD, al variare di DTA. Sono riportati i valori ottenuti per tutte le tolleranze spaziali, fino a DD=10%.

Per il PZ4 i valori della purezza sono inferiori al 2% per tutti i valori di DD e DTA. Sono calcolati quindi i valori ottenuti per l'analisi di PZ4, anche per gli altri parametri di correlazione, nel range DD=[2,10]% e tutti i DTA.

$$\varepsilon = [0.1 \pm 0.2, 1.82 \pm 0.04]\% \quad (49)$$

$$\delta = [0.02 \pm 0.03, 35.5 \pm 0.6]\% \quad (50)$$

$$\eta = [2.38 \pm 0.03, 2.85 \pm 0.05]\% \quad (51)$$

$$\rho = [0.066 \pm 0.005, 46.5 \pm 0.1]\% \quad (52)$$

4.3.6 PZ6 C-12 RIPIANIFICATO

Per concludere l'analisi singola di ogni paziente, è riportato di seguito il paziente rinominato PZ6 C-12, trattato con ioni carbonio. Qui la patologia era un Intestinal Type Adeno Carcinoma (ITAC), che, nella CT di rivalutazione svolta alla 7^a seduta, ha riportato un notevole rigonfiamento e condotto alla ripianificazione del TPS. Il campo simulato per valutare l'utilizzabilità di PAPRICA è stato il B3 dall'alto del capo.

Come per le precedenti analisi, di seguito è possibile vedere: CT di pianificazione e controllo acquisite e sovrapposte (fig.67); la mappa di ΔHU relativa (fig.68), confinata alla regione dove, da figura 28, la deposizione di dose è maggiore; la geometria FLAIR per la simulazione della prima CT (fig.69); la mappa di POCA per la stessa simulazione (fig.70); gli andamenti della purezza ε in funzione delle tolleranze DD (fig.71) ed DTA (fig.72).

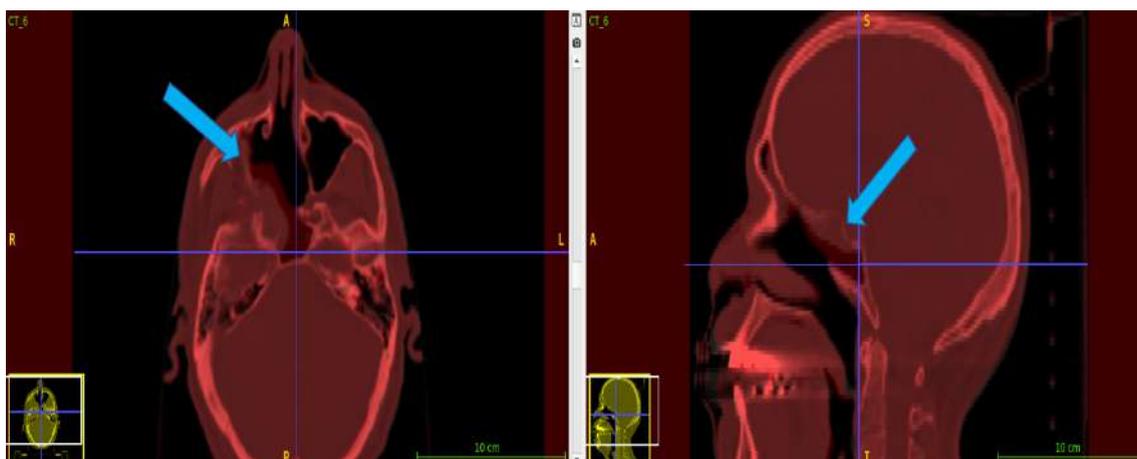


Figura 67: CT di pianificazione (sotto in grigio) e di controllo (sopra in rosso) per PZ6 trattato con ^{12}C . Si può osservare l'incremento della regione tumorale alla destra del paziente, presso i seni nasali (in corrispondenza della freccia blu).

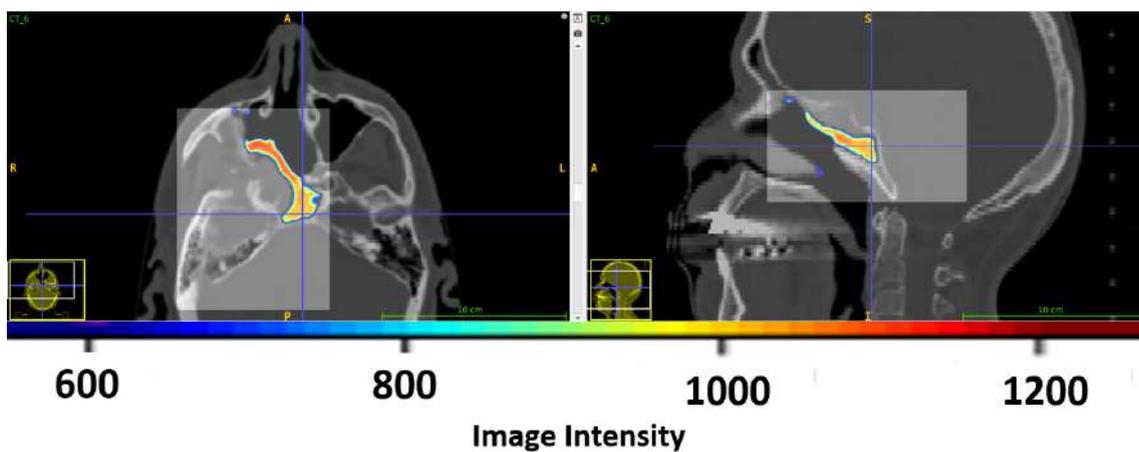


Figura 68: Mappa di ΔHU tra le CT di figura 67. In questo caso, all'interno della zona con-
 tornata secondo figura 28, si riscontra una differenza piuttosto definita, intorno ai 1100HU,
 riconducibile all'aumento delle dimensioni della massa tumorale.

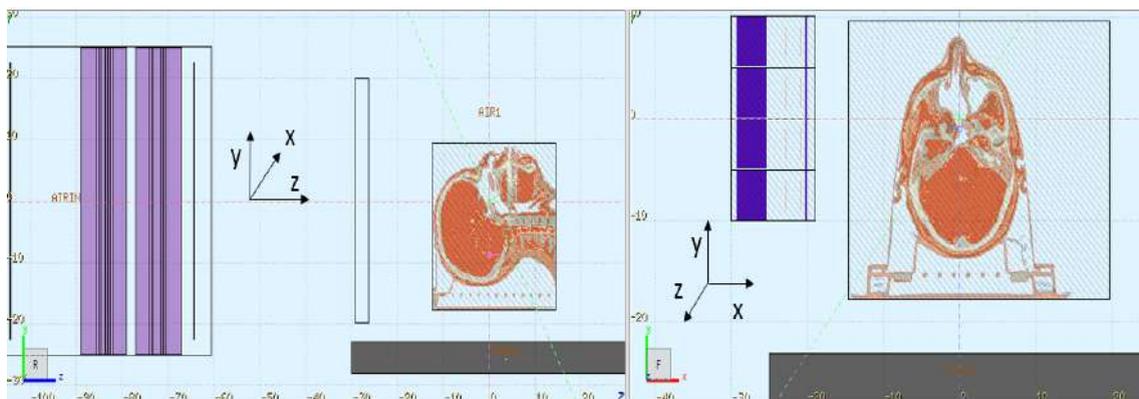


Figura 69: Visualizzazione della geometria della simulazione del PZ6 trattato con ^{12}C . Il fascio
 è inviato lungo la direzione dell'asse z positivo ed incidente dalla destra del paziente. PAPRI-
 CA è posto alla sinistra del capo della CT, a 20cm dall'isocentro.

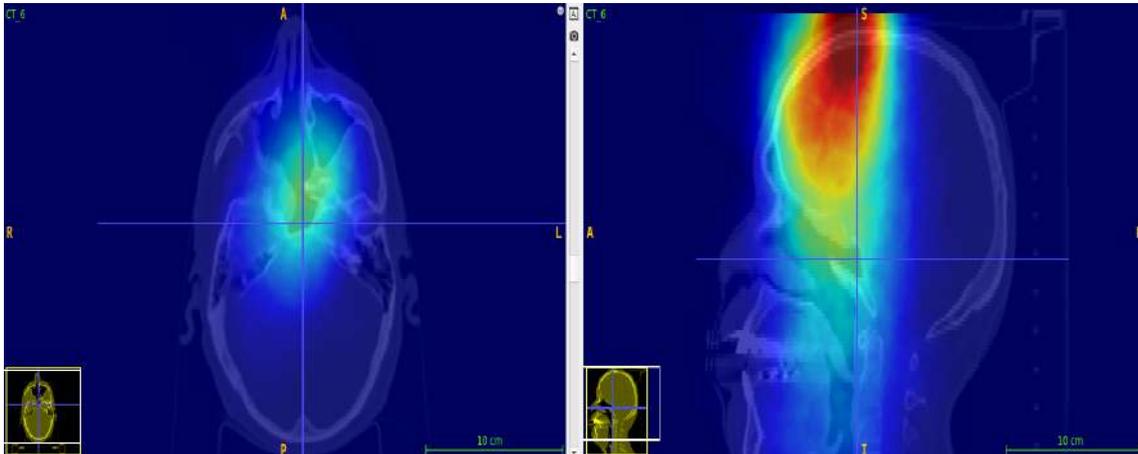


Figura 70: Visualizzazioni trasversa (sinistra) e sagittale (destra) della mappa dei POCA ottenuta per la simulazione sulla CT di pianificazione del PZ6 trattato con ^{12}C .

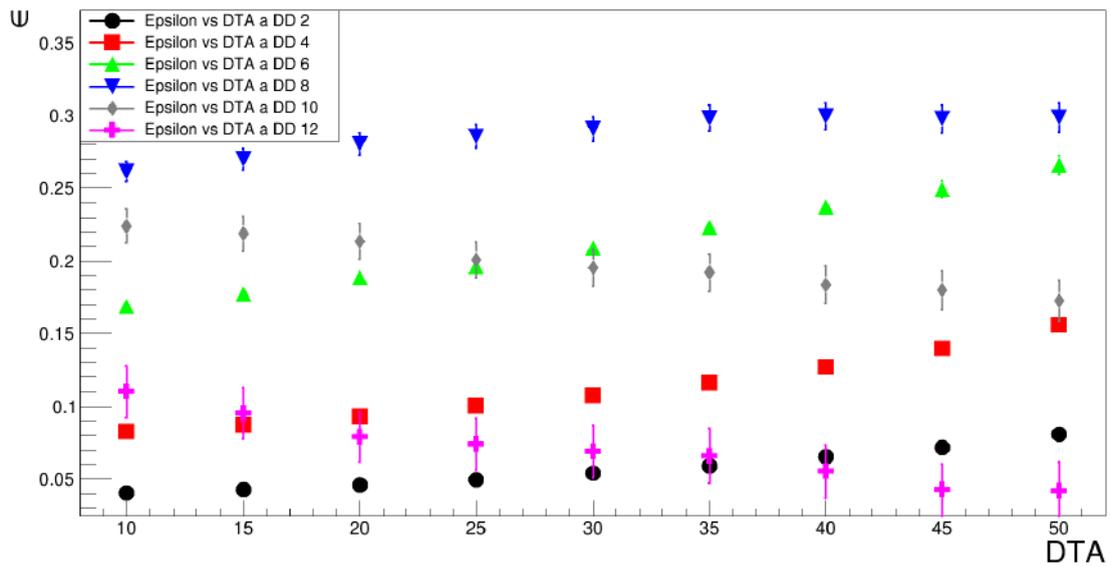


Figura 71: Andamento della purezza ϵ per PZ6 C-12, in funzione della tolleranza spaziale DTA, al variare dei valori di DD. Anche in questo caso, a causa degli errori crescenti e riduzione dei valori, si è sono riportati andamenti fino a DD=12%.

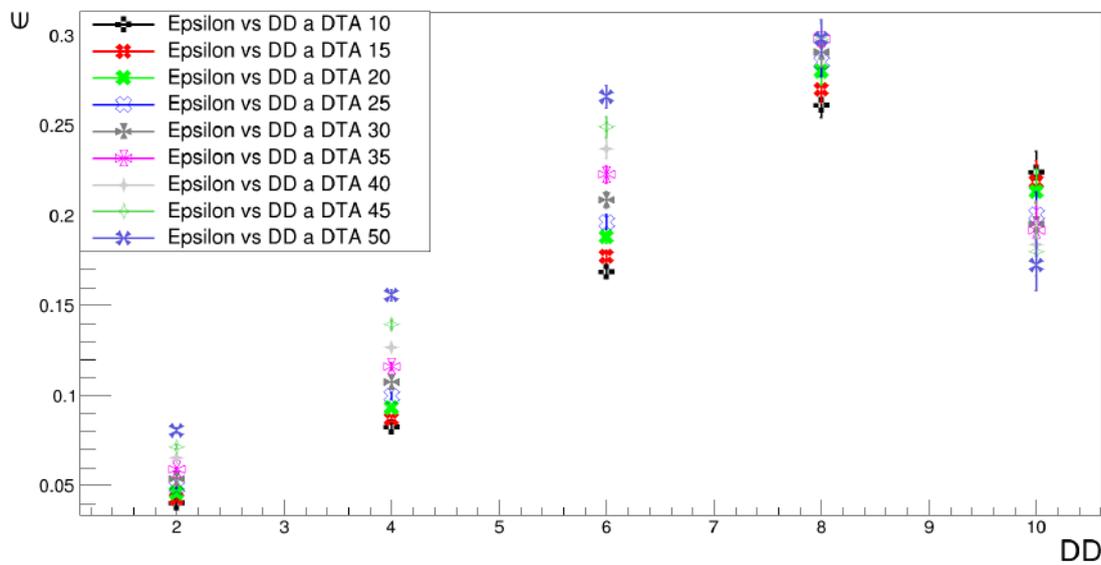


Figura 72: Andamento della purezza ε per PZ6 C-12, in funzione della tolleranza DD, al variare di DTA. Sono riportati i valori ottenuti per tutte le tolleranze spaziali, fino a DD=10%.

Negli andamenti della purezza riportati, è presente il valore DD=8% che ne massimizza il valore, mentre i valori di DTA danno tutti risultati di purezza compatibili fra loro.

Come riportato poi nelle conclusioni, a partire da questi risultati ottenuti, ci si è messi alla ricerca di parametri di tolleranza in grado di permettere l'identificazione di una differenza morfologica significativa, tale da condurre ad una ripianificazione del trattamento.

Di seguito sono riportati dunque, i valori minimi e massimi di tutti i parametri di correlazione, per DD=8% e DTA qualsiasi.

$$\varepsilon = [26.1 \pm 0.7, 29.9 \pm 0.9]\% \quad (53)$$

$$\delta = [9.8 \pm 0.4, 17.1 \pm 0.5]\% \quad (54)$$

$$\eta = [1.76 \pm 0.02, 1.91 \pm 0.02]\% \quad (55)$$

$$\rho = [0.61 \pm 0.01, 1.15 \pm 0.02]\% \quad (56)$$

4.4 MAPPE DI GAMMA-INDEX

Come anticipato nella sezione 4.3, a conclusione di questo lavoro di tesi si è passati allo studio delle mappe di gamma-index. Per valutare la fattibilità dell'utilizzo di PAPRICA per inter-fractional monitoring, si è andata a verificare la sovrapposizione dei voxels identificati diversi dal test (in GammaMode e PassRateMode) con quelli che effettivamente indicano una variazione morfologica nelle mappe di DeltaHU ($\Delta HU > 600$).

Una volta ultimata l'analisi per ogni paziente, per cui per mezzo dei parametri di correlazione $\varepsilon, \delta, \eta, \rho$ sono stabilite le combinazioni migliori delle tolleranze DD e DTA, se ne è cercata un'unica in grado di caratterizzare tutti i casi. Questo perché in clinica sarà necessario applicare il test del gamma-index, con una data combinazione di DD e DTA, direttamente su due mappe di emissione di fotoni ottenute dall'irraggiamento del paziente in due frazioni diverse, proprio per verificare, indirettamente, la presenza o meno di variazioni morfologiche nel paziente, che non si conoscono a priori, e far sì che il radioterapista prenda la decisione di acquisire una CT di controllo.

Di seguito sono raccolti i risultati del capitolo precedente: per ogni paziente studiato sono riportati i range di DD e DTA migliori in cui sono stati calcolati i relativi parametri di correlazione minimi e massimi (sezione 4.3).

Nome paziente	PZ1	PZ7	PZ6-p	PZ0	PZ4	PZ6-C
fascio	p	p	p	p	^{12}C	^{12}C
riplanificazione	no	no	no	sì	no	sì
DD range [%]	2-10	2-10	2-10	10-12	2-10	8
DTA range [mm]	10-50	10-50	10-30	45-50	10-50	10-50

Tabella 2: Elenco dei risultati ottenuti. Per ogni paziente sono specificati: la tipologia di particella utilizzata per il fascio primario; la ripianificazione o meno del piano di trattamento; il range relativo ai parametri di tolleranza DD e DTA.

Possiamo osservare che per i pazienti ripianificati, PZ0 e PZ6-C, si hanno range di DTA e/o DD ristretti rispetto a quelli in cui la CT di controllo non ha portato ad un re-planning del trattamento.

Escludendo inizialmente il PZ0, in tutti i range del parametro di tolleranza DD è incluso il valore DD=8%. Per quanto riguarda i valori riguardanti la tolleranza spaziale DTA invece, nella maggior parte dei casi non si hanno discriminazioni in quanto tutti i risultati appaiono compatibili. È solo per il PZ6 trattato con protoni che il range è ristretto ai valori 10-30mm.

Per la valutazione delle mappe di gamma-index al fine di identificare le differenze morfologiche in tutti i pazienti, si sono considerati gli input DD=8% e DTA=30mm, quest'ultimo valor medio nel range 10-50mm.

Di seguito sono riportate le suddette mappe, sovrapposte a quelle di ΔHU , nella regione contornata, per i PZ6-C (fig.73), PZ1 (fig.74), PZ7 (fig.75), PZ6-p (fig.76), PZ4 (fig.77).

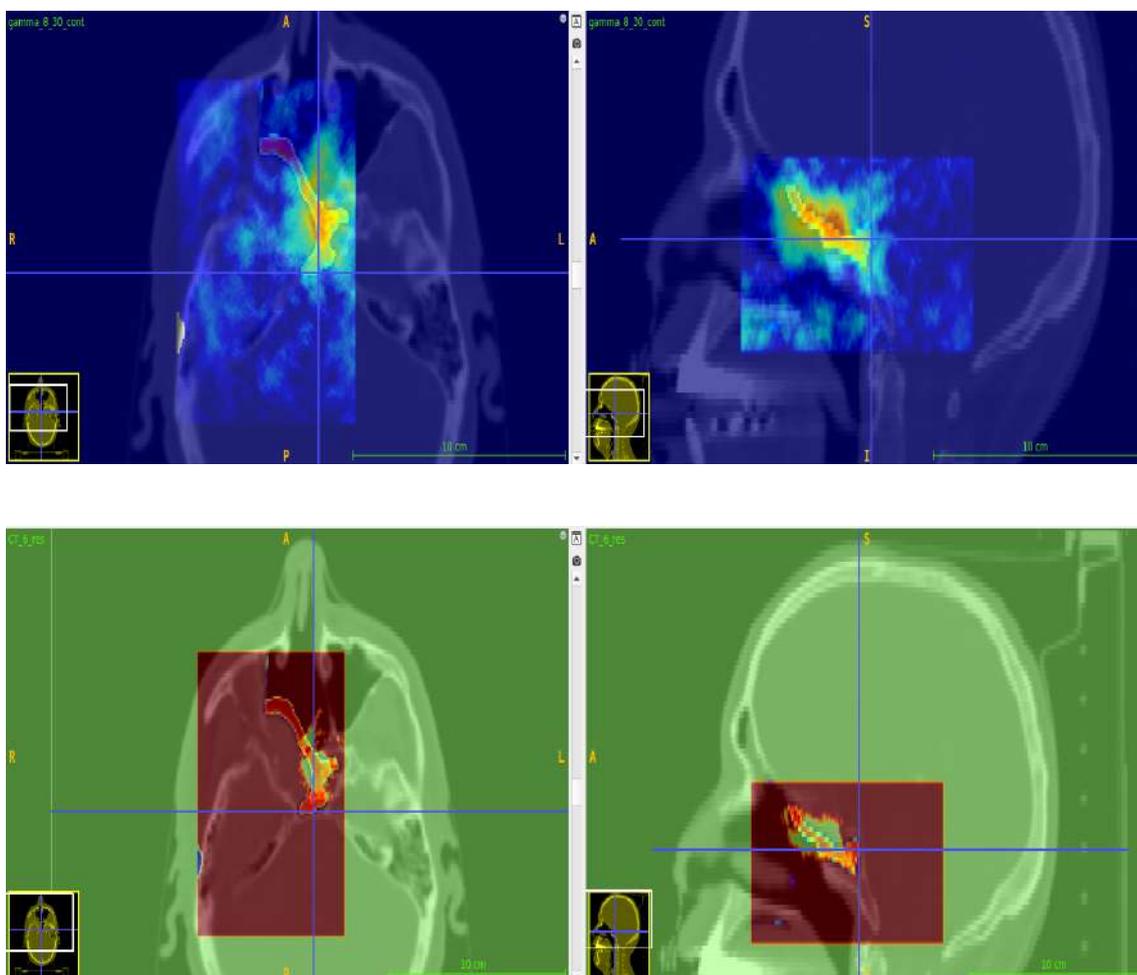


Figura 73: Mappa di ΔHU con soglia minima di 600HU con sovrapposta la mappa di gamma-index con DD=8% e DTA=30mm, nella regione contornata, per il PZ6-C, visualizzata in GammaMode (sopra) e PassRateMode (sotto).

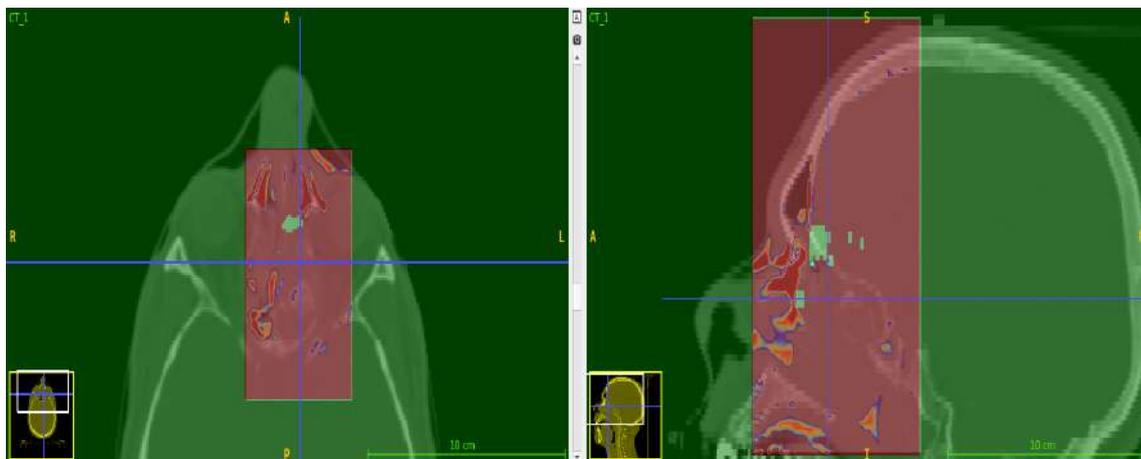
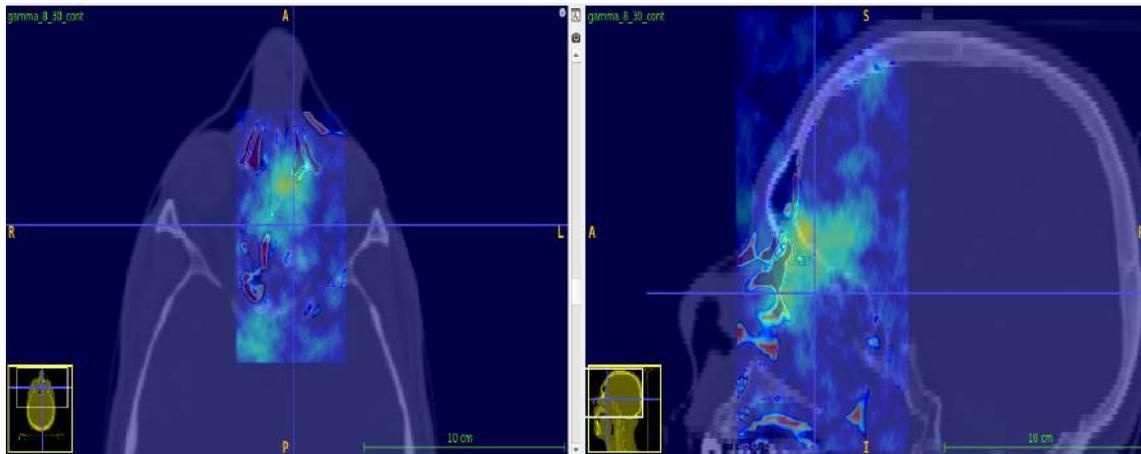


Figura 74: Mappa di ΔHU con soglia minima di 600HU con sovrapposta la mappa di gamma-index con DD=8% e DTA=30mm, nella regione contornata, per il PZ1, visualizzata in GammaMode (sopra) e PassRateMode (sotto).

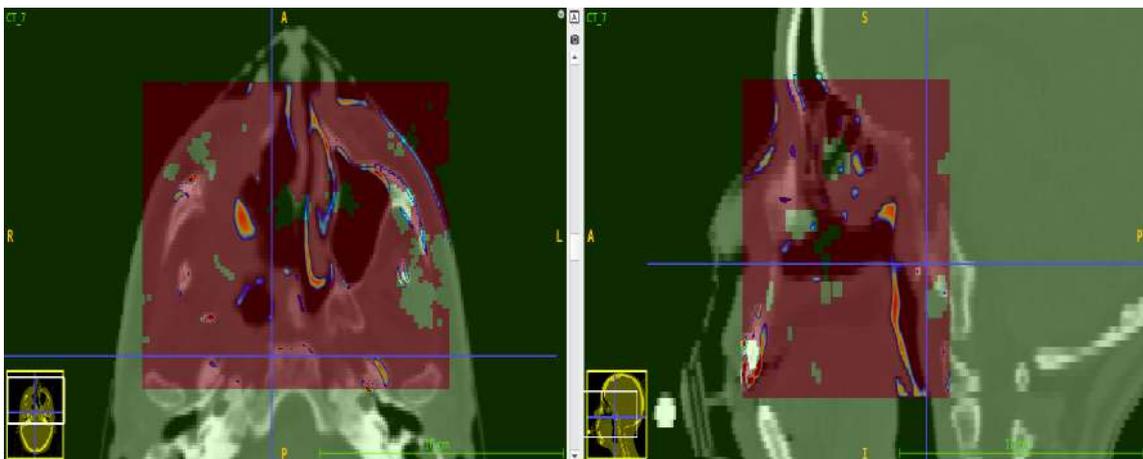
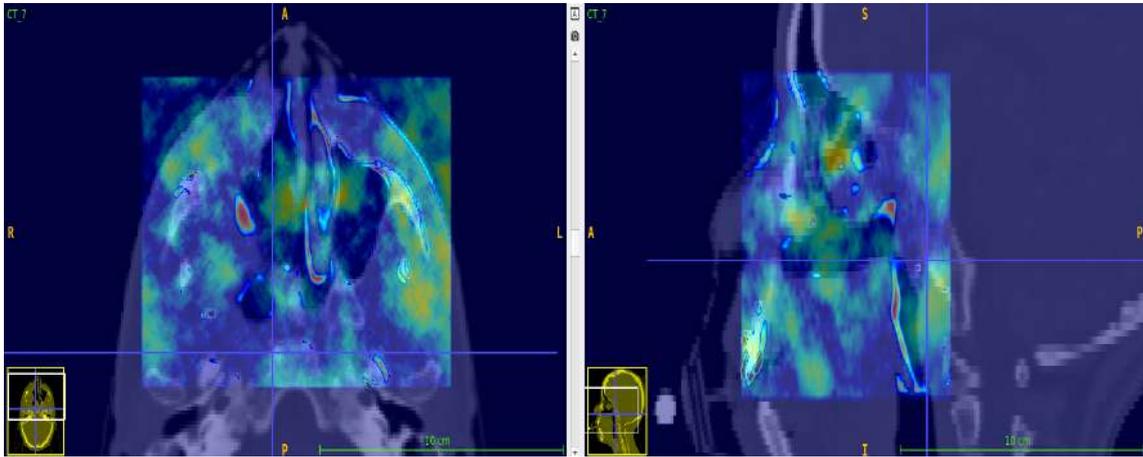


Figura 75: Mappa di ΔHU con soglia minima di 600HU con sovrapposta la mappa di gamma-index con DD=8% e DTA=30mm, nella regione contornata, per il PZ7, visualizzata in GammaMode (sopra) e PassRateMode (sotto).

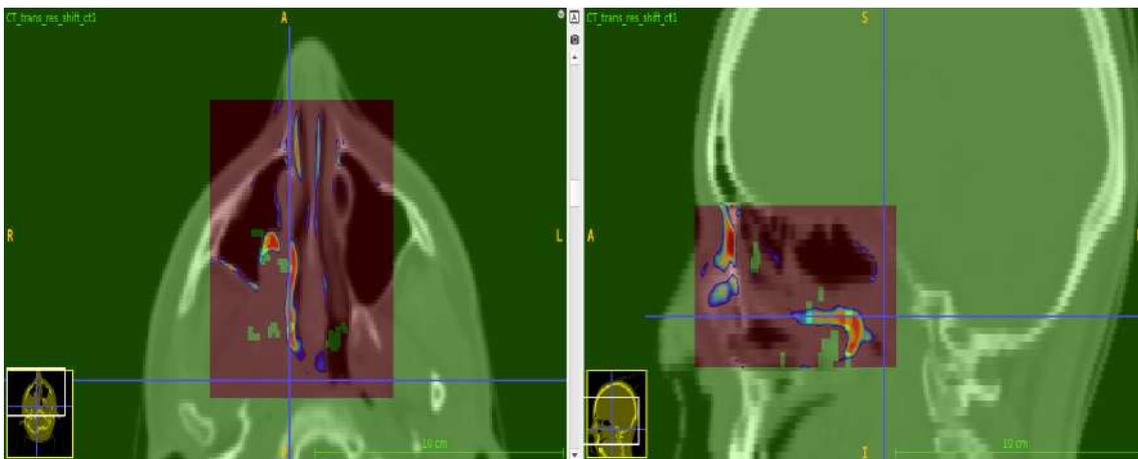
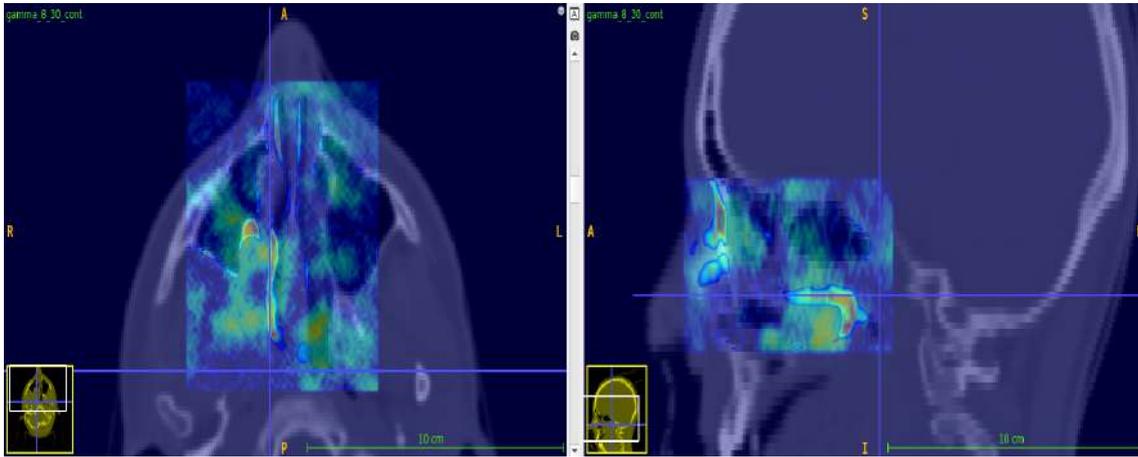


Figura 76: Mappa di ΔHU con soglia minima di 600HU con sovrapposta la mappa di gamma-index con DD=8% e DTA=30mm, nella regione contornata, per il PZ6-p, visualizzata in GammaMode (sopra) e PassRateMode (sotto).

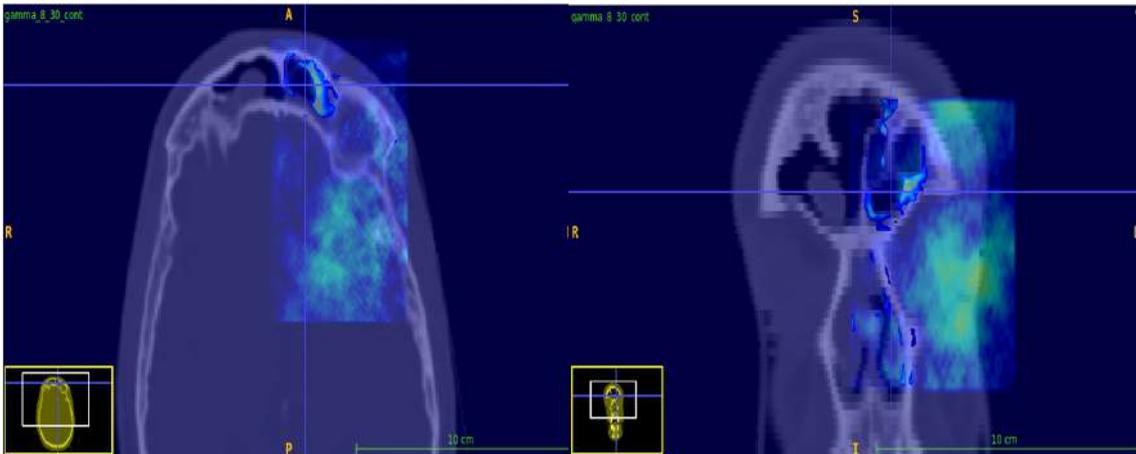


Figura 77: Mappa di ΔHU con soglia minima di 600HU con sovrapposta la mappa di gamma-index con DD=8% e DTA=30mm, nella regione contornata, per il PZ4, visualizzata in GammaMode (sopra) e PassRateMode (sotto).

Quanto riportato è piuttosto significativo, in quanto:

- per il PZ6 trattato con ^{12}C , ripianificato, la differenza tra le mappe di POCA, identificata dalla mappa di gamma-index in colore verde nella regione contornata, è ben sovrapposta alla regione della differenza morfologica effettiva, una regione estesa con intensità di $\Delta HU \sim 1000$;
- per il PZ1, non ripianificato ed in cui non sono state osservate variazioni tra CT di pianificazione e controllo, le regioni con voxels diversi sono ristrette, sparse e riconducibili alla coregistrazione fra le CT: in figura 74 sono infatti osservabili (in rosso) ΔHU derivanti da forme delle CT identiche, ma non ben sovrapposte (fig.37);
- per il PZ7, anch'esso non ripianificato e con un lieve sgonfiamento della regione irraggiata (contornata), la coregistrazione fra le CT è piuttosto significativa: la mappa di gamma-index rivela infatti differenze tra le mappe di punti ricostruiti in diverse regioni del volto, che però restano poco estese e sparse, come nel caso di PZ1 (si veda l'immagine di sinistra in figura 75 in cui, il fascio proveniente dalla sinistra del capo, incide diversamente sulla maschera che indossa il paziente);
- il PZ6 trattato con protoni, non è stato ripianificato ma anch'esso con una leggera riduzione del volume tumorale diagnosticata nella CT di controllo. La mappa di gamma-index è stata in grado di associare i voxels che non passano il test allo sgonfiamento, ma non con una densità tale da suggerire una ripianificazione del trattamento;
- nel PZ4 trattato con ^{12}C , in clinica la variazione morfologica nella zona dei seni frontali, essendo poco significativa, non ha condotto ad una ripianificazione del piano di trattamento. Con i parametri DD e DTA scelti, la mappa di gamma-index non segnala voxels diversi nella zona contornata, a meno dei pochi e non significativi al centro della testa, nella figura a destra in 77.

Per quanto riguarda il PZ0, trattato con protoni e ripianificato, i parametri di tolleranza migliori, secondo quanto riportato in sezione 4.3.4, sono DD=10-12% e DTA=45-50mm. Con il valore in input di DD=10% e DTA=45mm, la mappa di gamma-index sovrapposta a quella di ΔHU è mostrata in figura 78:

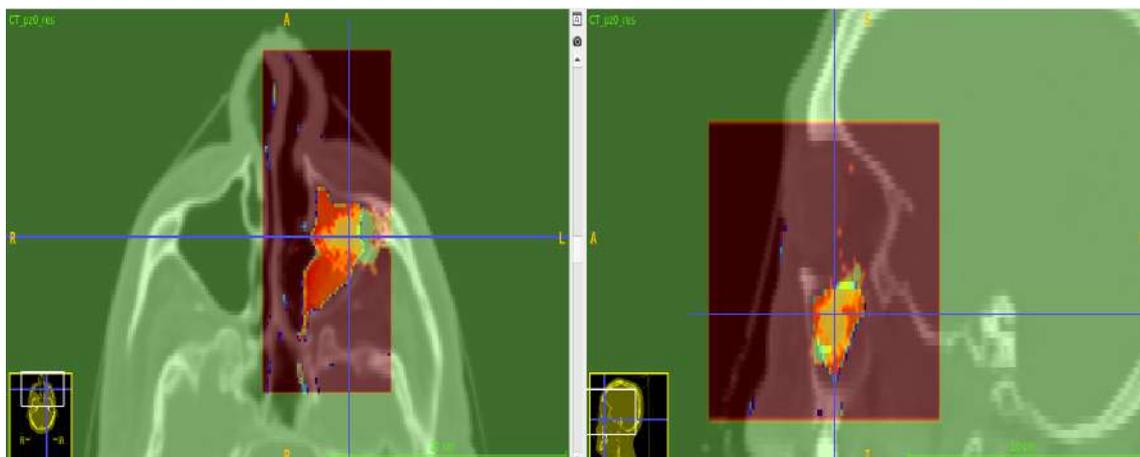
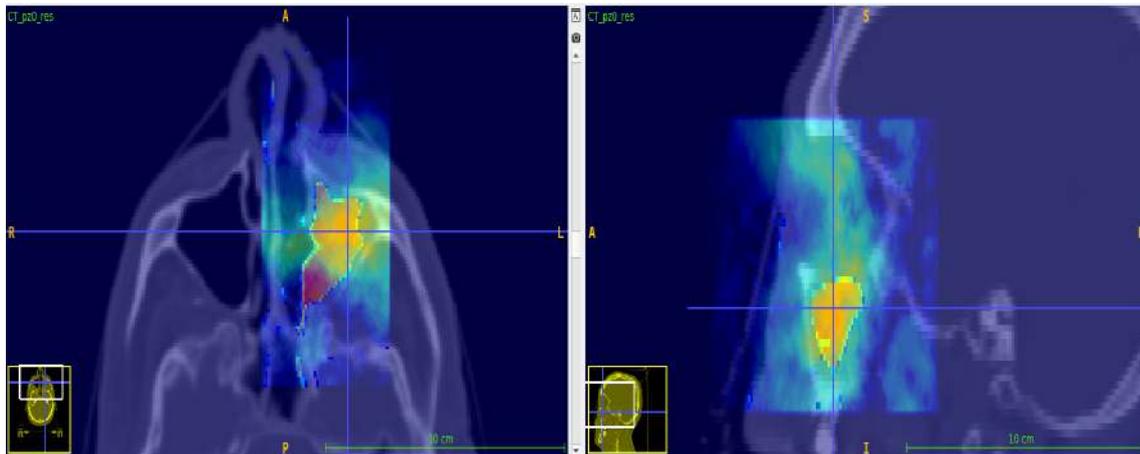


Figura 78: Mappa di ΔHU con soglia minima di 600HU con sovrapposta la mappa di gamma-index con DD=10% e DTA=45mm, nella regione contornata, per il PZO, visualizzata in GammaMode (sopra) e PassRateMode (sotto).

Nell'immagine appena illustrata, i voxels classificati come diversi dal test del gamma-index, che risaltano nella regione contornata, sono tutti ben sovrapposti alla zona riconducibile allo sgonfiamento del tumore ($\Delta HU \sim 1000$).

Con l'obiettivo però di ottenere due unici parametri di tolleranza DD e DTA, in modo che vengano identificate le più o meno significative variazioni morfologiche di tutti i pazienti, si è andati ad osservare la mappa di gamma-index di PZ0 con DD=8% e DTA=30mm. Il risultato è riportato in figura 79:

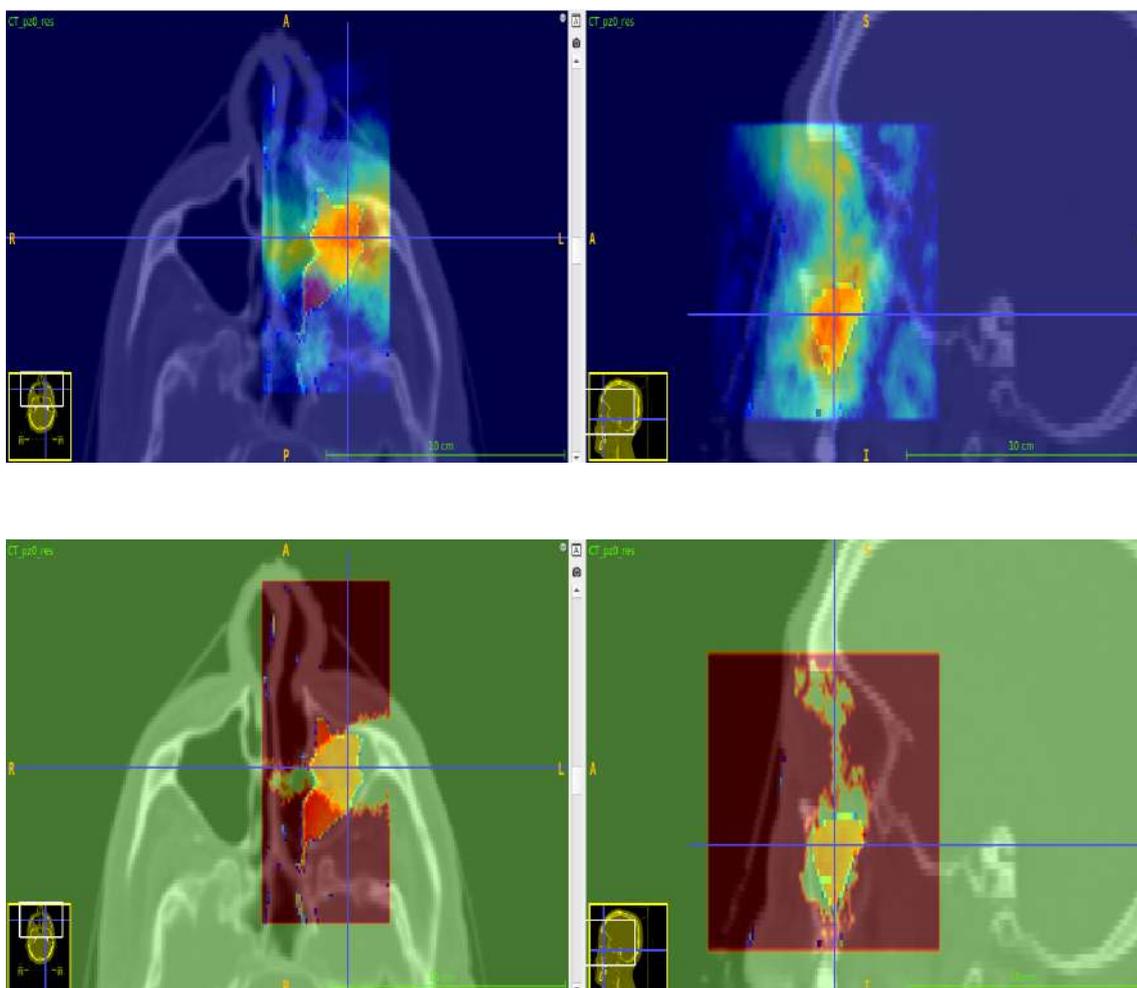


Figura 79: Mappa di ΔHU con soglia minima di 600HU con sovrapposta la mappa di gamma-index con DD=8% e DTA=30mm, nella regione contornata, per il PZ0, visualizzata in GammaMode (sopra) e PassRateMode (sotto).

Avendo diminuito le tolleranze, tra le figure 78 e 79, è possibile osservare come il numero di voxels diversi aumenta, restando comunque nella regione circoscritta allo svuotamento del volume tumorale.

Si può dunque constatare che il test del gamma-index con DD=8% e DTA=30%:

- nel caso di pazienti ripianificati, riesca a fornire una buona corrispondenza tra i voxels che non passano il test e le regioni contraddistinte da variazione morfologica significativa in termini di estensione ed intensità e circoscritta, non dovuta alla coregistrazione delle immagini CT;
- per quanto riguarda i pazienti non ripianificati, vengono identificati più o meno voxels diversi, non concentrati in un'unica regione, dovuti alla non ottimale coregistrazione fra le immagini CT.

In Tabella 3 e Tabella 4 sono riportati i valori dei parametri di correlazione ottenuti per la combinazione DD=8% e DTA=30mm per tutti i pazienti.

Nome paziente	PZ1	PZ7	PZ6-p
fascio	p	p	p
riplanificazione	no	no	no
ϵ , purezza [%]	9.3 ± 0.3	5.2 ± 0.2	5.2 ± 0.4
δ , efficienza [%]	1.96 ± 0.08	4.5 ± 0.1	1.7 ± 0.1
η , errore [%]	9.11 ± 0.05	4.41 ± 0.03	5.01 ± 0.06
ρ , falsi positivi [%]	1.92 ± 0.02	3.81 ± 0.03	1.11 ± 0.03

Tabella 3: Elenco dei risultati ottenuti. Per PZ1, PZ7 e PZ6 trattato con protoni è specificato: la tipologia di particella utilizzata per il fascio primario; la ripianificazione o meno del TPS; i valori dei parametri di correlazione per gamma-index con DD=8% e DTA=30mm.

Nome paziente	PZ0	PZ4	PZ6-C
fascio	p	^{12}C	^{12}C
riplanificazione	sì	no	sì
ϵ , purezza [%]	16.4 ± 0.3	0.6 ± 0.2	29.1 ± 0.8
δ , efficienza [%]	25.6 ± 0.4	0.17 ± 0.06	13.8 ± 0.4
η , errore [%]	4.43 ± 0.04	2.39 ± 0.03	1.83 ± 0.02
ρ , falsi positivi [%]	7.58 ± 0.06	0.74 ± 0.02	0.84 ± 0.02

Tabella 4: Elenco dei risultati ottenuti. Per PZ0 trattato con protoni, PZ4 e PZ6 trattato con ioni carbonio è specificato: la tipologia di particella utilizzata per il fascio primario; la ripianificazione o meno del TPS; i valori dei parametri di correlazione per gamma-index con DD=8% e DTA=30mm.

CONCLUSIONI

L'obiettivo di questo lavoro di tesi è stato quello di verificare la fattibilità dell'utilizzo del rivelatore PAPRICA per inter-fractional monitoring 3D in trattamenti adroterapici, attraverso simulazioni Monte Carlo con il codice FLUKA.

Sfruttando le performance del rivelatore nel ricostruire il profilo di emissione dei fotoni prompt (gamma prompt o PG), correlati alla deposizione di dose del fascio primario e rivelati da PAPRICA in seguito alla conversione in elettrone e positrone per mezzo del meccanismo di produzione di coppie nel rivelatore stesso.

Lo studio è stato condotto su pazienti trattati al CNAO durante il trial clinico INSIDE. Il trattamento, eseguito con protoni o ioni carbonio, è stato simulato in questo lavoro di tesi ed inviato sulla CT di pianificazione e su quella di controllo, eseguita sui pazienti in studio. In questo modo si sono effettuate due simulazioni, come fossero le simulazioni di due frazioni diverse del trattamento. Dei sei pazienti studiati, quattro (PZ0, PZ1, PZ6-p, PZ7) sono stati trattati con protoni; gli altri due sono stati curati con ioni carbonio (PZ4 e PZ6-C). Un paziente trattato con protoni (PZ0) ed uno trattato con ioni carbonio (PZ6-C) sono stati ripianificati in seguito ad una significativa variazione della lesione neoplastica.

Per ogni paziente, sono state simulate interamente le due frazioni del trattamento con codice Monte Carlo FLUKA. Per il monitoraggio inter-frazione sono state confrontate le mappe 3D di emissione dei fotoni prompt, ricostruiti da PAPRICA attraverso un algoritmo di ricostruzione *data-like*.

Le mappe 3D di emissione dei fotoni prompt, relative alla CT di pianificazione e a quella di controllo, sono state confrontate attraverso il test del gamma-index, attualmente in uso nella routine clinica per confrontare mappe di distribuzioni di dose. Il test permette il confronto tra mappe, voxel per voxel, al variare di due parametri di tolleranza in input: Dose Difference (DD[%]) e Distance To Agreement (DTA [mm]). Il primo è il parametro di tolleranza in termini di densità percentuale di punti di emissione dei fotoni ricostruiti; il secondo è il

parametro di tolleranza in termini spaziali. Per ogni paziente si è scelto di restringere l'analisi delle mappe a delle regioni contornate, contraddistinte dal maggior rilascio di dose.

Attraverso le mappe di gamma-index, ottenute a seguito del test del gamma-index, è possibile visualizzare quindi le differenze fra le mappe di emissione 3D dei fotoni ricostruiti nella simulazione del trattamento inviato sulla CT di pianificazione e sulla CT di controllo. Poiché le mappe di gamma-index dipendono dai due parametri di tolleranza sopra descritti, è stato necessario, in questo lavoro di tesi, trovare un metodo che ottimizzasse la scelta dei parametri DD e DTA e che questi fossero comuni a tutti i pazienti.

A tale scopo, è stato necessario correlare le mappe di gamma-index con le mappe di differenza fra le due CT di pianificazione e controllo, ovvero le mappe di ΔHU , al fine di verificare la correlazione fra la differenza fra mappe in termini di fotoni emessi e la differenza fra le due CT, in termini quindi di effettiva variazione morfologica. Sono stati quindi definiti quattro parametri di correlazione: purezza (ε), efficienza (δ), errore (η), falsi positivi (ρ). Gli andamenti in particolare del parametro di purezza in funzione di DD e DTA hanno permesso di valutare la combinazione di DD e DTA ottimale per tutti i pazienti, correlando le mappe di gamma-index e quelle di ΔHU oltre una soglia, impostata per l'analisi pari a 600HU, in modo da escludere variazioni non significative dovute ad una non perfetta coregistrazione fra le CT.

Il parametro DD è stato variato fra il 2-20%, mentre il parametro DTA fra 10-50 mm. Studiando i risultati ottenuti per la purezza ε , più sensibile a variazioni dei parametri di tolleranza, si è osservato come, per i pazienti ripianificati, la scelta delle combinazioni di DD fosse ristretta a pochi valori: PZ0 DD = 10-12%; PZ6-C DD=8%. Per i pazienti non ripianificati si è trovato invece un range ottimale per DD (2-12%). Per quanto riguarda DTA, non si è identificata una dipendenza significativa del test del gamma-index per diversi DTA, tranne che per PZ6-p DTA = 10-30mm e PZ0 DTA=45-50mm.

In conclusione, la combinazione risultata più efficiente nell'identificazione delle variazioni del volume tumorale è stata DD=8% e DTA=30mm.

I valori di purezza inferiori al 10% e di efficienza inferiori al 5% per i pazienti non ripianificati derivano da un grande limite all'applicabilità della tecnica messa a punto di ottimizzazione dei parametri del gamma-index, dato dagli errori di coregistrazione fra le CT di pianificazione e controllo, in particolare presenti per PZ1 e PZ7 in cui nella CT di controllo non sono state diagnosticate variazioni morfologiche, seppur presenti dalle mappe di ΔHU .

Al fine di rendere robusto questo studio sarà necessario aumentare la statistica dei pazienti osservati, sia in termini di casi considerati (tipologia neoplastica, localizzazione ed estensione della neoplasia, fascio adroterapico utilizzato – protoni o ioni carbonio) che di entità della variazione morfologica.

PAPRICA in uno scenario clinico permetterebbe di:

- non effettuare una CT di controllo laddove non porterebbe alla ripianificazione del trattamento;
- limitare la dose assorbita dai pazienti a seguito di indagini diagnostiche non necessarie;
- dare al fisico medico o radioterapista uno strumento che lo aiuti nella decisione del protocollo di cura del paziente.

Questo lavoro di tesi pone le basi per ulteriori sviluppi futuri volti alla possibilità effettiva di utilizzare la tecnica proposta dal progetto PAPRICA per il monitoring inter-frazione 3D dei trattamenti di adroterapia nella pratica clinica.

ELENCO DELLE FIGURE

1	Probabilità di danni a tessuti sani e tumorali in funzione della dose	12
2	IMRT	13
3	Coefficiente di attenuazione per fotoni	15
4	Importanza relativa delle modalità di interazione dei fotoni con la materia .	15
5	Andamenti Stopping Power per diversi materiali target	18
6	Andamenti dose nel tessuto per diverse sorgenti di radiazioni	19
7	Costruzione del SOBP	19
8	Andamento del range	21
9	Deviazione laterale fasci	22
10	Modello abrasione-ablazione	22
11	Rilascio di dose frammenti	23
12	Effetti delle radiazioni sul DNA	24
13	LET	25
14	RBE	26
15	RBE vs LET	27
16	Variazioni Range	28
17	Spettro prompt gamma	30
18	Distribuzione spaziale di prompt gamma	31
19	PAPRICA	32
20	Produzione di coppia	33
21	Principio POCA	39
22	Ricostruzione POCA	40
23	Rilascio dose B1 per PZ1 protoni	44
24	Rilascio dose B1 per PZ7 protoni	45
25	Regione irraggiata per PZ6 protoni	46
26	Regione irraggiata per PZ0 protoni	47
27	Regione irraggiata per PZ4 C-12	48
28	Regione irraggiata per PZ6 C-12	49
29	Mappe 3D ottenute dalla simulazione del PZ6 trattato con protoni, per di- verso raggio di smearing	51
30	Rappresentazione del test del gamma-index	53
31	Mappe di gamma-index in PassRateMode e GammaMode	54

32	Confronto mappe gamma-index in funzione di DTH	56
33	Confronto mappe gamma-index in funzione di DD	57
34	Confronto mappe gamma-index in funzione di DTA	57
35	CT di pianificazione e controllo sovrapposte	58
36	Mappa ΔHU	59
37	CT PZ1 sovrapposte	62
38	Mappa ΔHU PZ1 con contorno	63
39	Visualizzazione interfaccia FLAIR PZ1	63
40	Mappa di POCA PZ1	64
41	ε vs DTA PZ1	64
42	ε vs DD PZ1	65
43	CT PZ7 sovrapposte	66
44	Mappa ΔHU PZ7 con contorno	67
45	Visualizzazione interfaccia FLAIR PZ7	67
46	Mappa di POCA PZ7 CT	68
47	ε vs DTA PZ7	68
48	ε vs DD PZ7	69
49	CT PZ6 protoni sovrapposte	70
50	Mappa ΔHU PZ6 protoni con contorno	71
51	Visualizzazione interfaccia FLAIR PZ6 protoni	71
52	Mappa di POCA PZ6 protoni	72
53	ε vs DTA PZ6 protoni	72
54	ε vs DD PZ6 protoni	73
55	CT PZ0 sovrapposte	74
56	Mappa ΔHU PZ0 con contorno	75
57	Visualizzazione interfaccia FLAIR PZ0	75
58	Mappa di POCA PZ0	76
59	ε vs DTA PZ0	76
60	ε vs DD PZ0	77
61	CT PZ4 sovrapposte	78
62	Mappa ΔHU PZ4 con contorno	79
63	Visualizzazione interfaccia FLAIR PZ4	79
64	Mappa di POCA PZ4	80
65	ε vs DTA PZ4	80
66	ε vs DD PZ4	81

67	CT PZ6 C-12 sovrapposte	82
68	Mappa ΔHU PZ6 C-12 con contorno	83
69	Visualizzazione interfaccia FLAIR PZ6 C-12	83
70	Mappa di POCA PZ6 C-12	84
71	ϵ vs DTA PZ6 C-12	84
72	ϵ vs DD PZ6 C-12	85
73	Mappa di gamma-index sovrapposta a quella di ΔHU per PZ6 C-12	87
74	Mappa di gamma-index sovrapposta a quella di ΔHU per PZ1	88
75	Mappa di gamma-index sovrapposta a quella di ΔHU per PZ7	89
76	Mappa di gamma-index sovrapposta a quella di ΔHU per PZ6 con protoni	90
77	Mappa di gamma-index sovrapposta a quella di ΔHU per PZ4	91
78	Mappa di gamma-index sovrapposta a quella di ΔHU per PZ0	93
79	Mappa di gamma-index con DD=8% e DTA=30mm, per PZ0	94

BIBLIOGRAFIA

[2] Balconi L., *Studio di fattibilità di una tecnica innovativa per range monitoring con fotoni prompt in adroterapia*, Corso di Laurea Triennale in Fisica, Università degli Studi di Milano, A.A. 2019/2020. [TCP]

[5] Veronese I., *Introduzione alla Fisica Medica e Sanitaria*, lezione 4, A.A.2020/2021.
[Attenuazione]

[6] Veronese I., *Introduzione alla Fisica Medica e Sanitaria*, lezione 2, A.A.2020/2021.
[Predominanza]

[9] Ridolfi R., *Adroterapia: principi e applicazioni*, Corso di Laurea Magistrale in Fisica, Università di Bologna, A.A. 2014/2015. [SOBP]

[10] Ciancia V., *Studio Monte Carlo del range monitoring inter-frazione 3D in un trattamento di protonterapia con il rivelatore PAPRICA*, Corso di Laurea Magistrale in Fisica, Università degli Studi di Milano, A.A.2020/2021.
[Straggling] [RBE] [RBE vs LET] [PG vs Dose] [PAPRICA] [POCA] [Ricostruzione]
[PZ6 Ciancia] [Mappe POCA] [Soglia] [Analisi]

[11] Giacchi G., *Monitoraggio 3D inter-frazione delle variazioni morfologiche in trattamenti con ioni ^{12}C al CNAO tramite rivelazione di frammenti secondari carichi*, Corso di Laurea Magistrale in Ingegneria Biomedica, Università Sapienza di Roma, A.A.2020/2021.
[Scattering Coulombiano] [Frammentazione] [Dose secondari] [Effetti] [Range]
[PZ4 C-12] [PZ6 C-12] [Gamma Index]

[12] Magro I., *Effetti letali, subletali e "non-targeted" dell'esposizione in vitro di cellule umane normali a fasci di particelle cariche accelerate*, Corso di Laurea di Biologia, Università degli Studi di Napoli Federico II, A.A.2011/2012. [LET]

[13] Agodi C., Battistoni G., Bellini F., Cirrone G. A. P., Collamati F., Cuttone G., De Lucia E., De Napoli M., Di Domenico A., Faccini R., Ferroni F., Fiore S., Gauzzi P., Iarocci E., Marafini M., Mattei I., Muraro S., Paoloni A., Patera V., Piersanti L., Romano F., Sarti A., Sciubba

A., Vitale E., Voena C.; *Charged particle's flux measurement from PMMA irradiated by 80 MeV/u carbon ion beam*; Physics in Medicine and Biology; 57(18):5667–5678; 2012. [Secondari]

[14] Parodi K, *Pet monitoring of hadrontherapy*, Nuclear Medicine Review, 15(C):37–42, 2012. [Annichilazione]

[15] Muraro S., Battistoni G., Collamati F., De Lucia E., Faccini R., Ferroni F., Fiore S., Frallicciardi P., Marafini M., Mattei I., Morganti S., Paramatti R., Piersanti L., Pinci D., Rucinski A., Russomando A., Sarti A., Sciubba A., Solfaroli-Camillocchi E., Toppi M., Traini G., Voena C., Patera V.; *Monitoring of hadrontherapy treatments by means of charged particle detection*; Frontiers in oncology, 2016. [Cariche]

[16] Pausch G., Berthold J., Enghardt W., Römer K., Straessner A., Wagner A., Werner T. and Kögler T., *Detection systems for range monitoring in proton therapy: Needs and challenges*, Nuclear instruments and methods in physics research, Section A: Accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment, 2020. [Detector secondari]

[17] Zarifi M., Guatelli S., Bolsta D., Hutton B., Rosenfeld A., Qia Y., *Characterization of prompt gamma-ray emission with respect to the Bragg peak for proton beam range verification: A Monte Carlo study*; 2017. [Spettro Prompt]

[20] Calvi G., *A feasibility study of an innovative imaging technique for range monitoring in particle therapy*, Corso di Laurea in Fisica Magistrale, Università degli Studi di Milano, A.A.2018/2019. [Ottimizzazione] [Tracciatore] [Calorimetro] [Risoluzione]

[21] Rinella A. G., *The ALPIDE pixel sensor chip for the upgrade of the ALICE Inner Tracking System*, Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment, Volume 845; 2017. [ALPIDE]
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168900216303825>

[23] Marafini M., Attili A., Battistoni G., Belcari N., Bisogni M. G., Camarlinghi N., Cappucci F., Cecchetti M., Cerello P., Ciciriello F., Cirrone G. A. P., Coli S., Corsi F., Cuttone G., De Lucia E., Ferretti S., Faccini R., Fiorina E., Frallicciardi P. M., Giraudo G., Kostara E., Kraan A. C., Licciulli F., Liu B., Marino N., Marzocca C., Matarrese G., Morone C., Morrocchi M., Muraro S., Patera V., Pennazio F., Peroni C., Piersanti L., Piliero M. A., Pirrone G., Rivetti A.,

Romano F., Rosso V., Sala P., Sarti A., Sciubba A., Sportelli G., Voena C., Wheadon R., Del Guerra A.; *The INSIDE project: Innovative solutions for in-beam dosimetry in hadrontherapy*; Acta Physica Polonica A, 127:1465–1467, 2015. [INSIDE]

[24] Fiorina E., Ferrero V., Baroni G., Battistoni G., Belcari N., Camarlinghi N., Cerello P., Ciocca M., De Simoni M., Donetti M., Dong Y., Embriaco A., Fischetti M., Franciosini G., Giraud G., Kraan A., Laruina F., Luongo C., Maestri D., Magi M., Magro G., Malekzadeh E., Terracciano C. M., Marafini M., Mattei I., Mazzoni E., Mereu P., Mirabelli R., Mirandola A., Morrocchi M., Muraro S., Patera A., Patera V., Pennazio F., Retico A., Rivetti A., Da Rocha Rolo M. D., Rosso V., Sarti A., Schiavi A., Sciubba A., Camillocci E. S., Sportelli G., Tampellini S., Toppi M., Traini G., Valle S. M., Valvo F., Vischioni B., Vitolo V., Wheadon R., Bisogni M.G.; *Detection of interfractional morphological changes in proton therapy: A simulation and in vivo study with the inside in-beam pet*; Frontiers in Physics, 8:660, 2021. [PZ6 protoni] [PZO protoni] [Smearing][Analisi PZ6] [Analisi PZO]

[25] Locatelli G., *Studio di una tecnica per il monitoraggio inter frazione di un trattamento di adroterapia con ioni carbonio al CNAO*, Corso di Laurea Triennale in Fisica, Università degli Studi di Milano, A.A. 2020/2021. [PZ4]

[27] Calvi G., Avanzolini I., Balconi L., Battistoni G., Toppi M., De Simoni M., Dong Y., Fantoni A., Franciosini G., Marafini M., Fischetti M., Muraro S., Muccifora V., Patera V., Ronchetti F., Sarti A., Sciubba A., Traini G., Valle S. M., Mattei I.; *PAPRICA: The PAir PRoduction Imaging ChAmber*; Il nuovo cimento C, Società Italiana di Fisica; 44(4-5):1-4,2021. [Smearing]

[28] Li H., Dong L., Zhang L., Yang J. N., Gillin M. T., Zhu X. R.; *Toward a better understanding of the gamma index: Investigation of parameters with a surface-based distance method*; Medical Physics, 38(12):6730–6741, 2011. [Standard Clinici]

Visitato in data 18/10/2022. [FLUKA]

[26] Sito internet itksnap.org:

<http://www.itksnap.org/docs/fullmanual.php>

Visitato in data 30/10/2022. [ITK-SNAP]

RINGRAZIAMENTI

Ooooooooooh!!! Ce l'ho fatta? Sicuri?

Giuro che sono arrivato ad un punto tale che stavo per dimenticare di fare questi ringraziamenti. Sono quasi agli sgoccioli e continuo a chiedermi se sia stato a causa mia o funziona proprio così. Forse è un po' insito in me, spesso me la vado a cercare: mi informo, rompo le scatole, chiedo agli altri pareri e risposte che forse non hanno o non vogliono darmi. Questo non è cambiato negli anni, e non so se lo cambierò: per ora fortunatamente ho trovato più persone disponibili che non. Sono una spugna (chi vuole intendere intenda).

Sono arrivato alla fine del mio percorso accademico. È stata tosta, è tosta ed immagino lo sarà: ovviamente spero non di più. Posso dire con certezza che un'esperienza del genere è stata più che formativa: ho avuto la fortuna di conoscere tantissime persone, di scoprire mie sfaccettature che assolutamente non sapevo di avere e di ritrovarmi a fare cose che nemmeno concepivo. Ho capito una cosa però, che credo sia importante: si può stare bene con tutti, restando sempre sé stessi e credendo davvero in quello che si dice. Iterazione, forse questo termine può descrivere la mia mente. Ovviamente è difficile che chiunque lo concepisca e lo accetti, soprattutto le persone meno pazienti, ma continuerò a lavorarci cercando di velocizzare il più possibile questo processo, renderlo compatibile a quante più situazioni possibili ed evitare di "farmi odiare" (un po' difficile).

Dall'ultima volta in cui mi ero ritrovato a fare dei ringraziamenti sono cambiate tantissime cose. Sento di dire che sono entrambi sentiti: sono un po' un resoconto del mio essere, sui punti di svolta della nostra vita, come le letterine a Babbo Natale che facevamo io e mia sorella fino ad un paio di anni fa (solo che poi arrivavo sempre tardi alla cena della Vigilia con la famiglia e per ora ho smesso).

Voglio ringraziare tutti, tra poco lo faccio, ma prima permettetemi di ringraziare me stesso (sì, un po' come Snoop Dogg). Potrà esser sembrato che esitassi molte volte, che volessi mollare tutto, che stessi pretendendo troppo da me stesso e dagli altri: non ho mai perso di vista l'obiettivo principale ed ho sempre trovato un motivo per tirarmi, per farmi tirare su, andare avanti.

La mia famiglia sento di doverla ringraziare sempre per prima. Negli ultimi mesi sono cambiate davvero tante cose: forse non potrò dire più che sono un apicoltore, mestiere, fa-

coltà, di cui forse quotidianamente vesto i panni, più di quelli da fisico (l'avevo scritto in cima al mio CV ed è la prima cosa che dico ai colloqui). Nonostante tutto credo di poter dire che siamo un blocco unico, quasi un transformer, in continua evoluzione, e che davvero abbiamo la testa ed il cuore per poter affrontare il mondo a testa alta. Grazie mamma, papà, Marti, non smetterò mai di imparare da voi.

Poi c'è Ilaria, sì, la mia relatrice. Chiedete a mia madre quanto può fare strano chiamarla per nome. Beh Ilaria credo sia la persona più professionale ed affettuosa che io abbia mai conosciuto finora, una combinazione certo non facile da trovare. Ci sono stati alti e bassi, ma proprio in questo momento, mentre scrivo queste parole, continua a farmi da guida perché ha potuto conoscermi e sa come e cosa dirmi. Grazie mille Ila: senza di te questo lavoro, di cui sarò eternamente fiero, non sarebbe stato possibile.

Grazie mille anche al professor Salvatore Gallo, per i consigli utilissimi e per farmi capire che determinate critiche, indipendentemente da come fatte, possono sempre avere un risvolto positivo.

Ora fermi tutti, faccio un po' più lo sdolcinato, anche se ho iniziato già forte...

Peppe, oh Peppe, ma che ne sapete voi?! Incredibile come un rapporto già avviato possa avere un'impennata positiva così. Peppe, sei una delle persone migliori di cui mi sia potuto circondare: sei il mio amico, consigliere, chef (perché poi io si sa che sono più bravo a pulire). Grazie Pe perché con te anche un trilocale di 70m² per me è molto più che casa.

Grazie Virgi, tu becchi sempre una parte importante nei miei ringraziamenti e nel mio cuore (schifo, ma forse ci stava, perché è vero): mi auguro tu possa continuare a condividere i miei obiettivi di vita, ma viaggiando sempre più in alto di me, vedendola da un altro punto di vista, così poi ci confrontiamo.

Grazie a Giammi che è l'unico che mi ha sempre ascoltato e consigliato, ma sono sicuro che in realtà è anche il contrario.

Grazie Rob, Giò, Anto, Fabri, Dessa, Pietro: sembra che Trieste (e l'ex Ospedale Militare) ci abbia legato quanto una effettiva leva militare. Mi fa bene al cuore vederci in giro per il mondo: spero sarà così per sempre.

Poi ci stanno un sacco di pazzi che devo ringraziare: il Covid mi ha cambiato ed ha cambiato tantissime cose. Forse è brutto a dirsi, ma Trieste stava davvero lontana ed in pratica tre anni della mia vita, in cui stavo crescendo, li ho passati lontano da tutti, quasi con le orecchie tappate sulle situazioni di giù, di casa, della parte più profonda di me. Perdonatemi ragazzi,

spero mi abbiate o mi possiate perdonare.

La mia famiglia allargata ha qualche difettuccio, diciamocelo, ma siamo sette più uno nipoti uniti ed in grado di tirare fuori solo il meglio l'uno dall'altro. Per ogni cosa ci stanno Peppe e Assunta Veloce tanto. Grazie di esistere e di esserci.

Il più uno è tale solo per genealogia, ma credo abbia sempre giocato un ruolo fondamentale per tutti noi: grazie Millo, perché per me sei origini, "Ar Capann", Palombaro ed ora Milano. Grazie per avermi fatto entrare nella splendida famiglia di Germi, in cui sento di poter essere me stesso e da cui spero poter imparare tantissimo.

Siamo sempre stati i quattro moschettieri, e credo e spero sarà difficile che ci allontaneremo (Jacopo era il fratellino più piccolo dai, anche se ora mette scopa a tutti): quando stiamo insieme mi sembra ancora di giocare ai beyblade, di potervi raccontare tutto e di essere puro. Grazie ragazzi.

Grazie Ale, Chiara, Giada, Siria, Nati: tutto il mondo deve sapere che le femmine "toscte" sono un bene da preservare e valorizzare.

Grazie Pierfrancesco, per tutto: hai fatto cose per me, gesti generosi, che mi hanno aiutato in periodi difficili. Spero di poter contare su di te, o meglio di averti capito un po', e di continuare a sentirci sempre perché mi fai venire in mente cose che altrimenti non mi passerebbero mai per l'anticamera del cervello.

Grazie Marco, Luca, MaryGiando, Giampiero, Sofi, Gius, Fede, Fra: siete quanto più di originale, ed allo stesso tempo nuovo, che io potessi trovare (e ritrovare).

Grazie Bel, Meli, Laura, Davide, Giulia, Gibi, Cha: penso che solo un anno di frequenza in uni sia stato davvero poco, ma non si può dire che non l'abbiamo sfruttato o che non lo faremo.

Grazie allo Zaro ed Alice, a Loris e Nicole che mi hanno introdotto a questa metropoli.

Grazie Nieto, Dompe, Tarta, fratm Pierluigi, Marti, Simo, Salomè: siete finalmente il mio gruppo a Milano.

Grazie Milano perché hai iniziato a darmi qualcosa indietro, qualcosa che devo ancora imparare ad accogliere in me, ma che per ora mi riempie il cuore.

Grazie a tutti gli amici, ai conoscenti, ai parenti, di sempre e per sempre: siete davvero la parte migliore di me.