



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO  
FACOLTÀ DI SCIENZE E TECNOLOGIE

Corso di Laurea in Fisica

Tecniche di range monitoring in  
Adroterapia con fotoni prompt: stato  
dell'arte e nuovi sviluppi

Relatore: Dott. Paolo Arosio

Correlatore: Dr. Ilaria Mattei

Tesi di laurea di:  
Nicolò Macaluso  
Matricola: 869701

Anno Accademico 2019-2020



# Indice

<b>Introduzione</b>	<b>iii</b>
<b>1 Adroterapia</b>	<b>1</b>
1.1 Interazione con la materia . . . . .	1
1.1.1 Stopping Power e Picco di Bragg . . . . .	2
1.1.2 Scattering Multiplo Coulombiano . . . . .	6
1.1.3 Dose . . . . .	7
1.1.4 Effetto biologico e sopravvivenza cellulare . . . . .	8
1.1.5 Tecnologia in Adroterapia . . . . .	11
<b>2 Range Monitoring</b>	<b>15</b>
2.1 Cause di incertezza e margini di errore . . . . .	16
2.2 Positron Emission Tomography (PET) . . . . .	17
2.3 Monitoraggio con particelle cariche . . . . .	21
<b>3 Prompt Gamma Monitoring</b>	<b>25</b>
3.1 PG Imaging system . . . . .	28
3.1.1 Sistemi a collimazione meccanica . . . . .	28
3.1.2 Sistemi a collimazione elettronica . . . . .	34
3.2 Non-imaging system . . . . .	45
3.2.1 PGT . . . . .	45
3.2.2 PGPI . . . . .	46
3.2.3 PGS . . . . .	48
<b>Conclusioni</b>	<b>53</b>
Bibliografia . . . . .	58



# Introduzione

Negli ultimi anni gli importanti sviluppi della fisica medica hanno fornito tecniche e metodologie sempre più efficaci e all'avanguardia per la cura di diverse patologie. La radioterapia, in particolare, si è affermata come un valido strumento per la cura dei tumori. Ad oggi, le modalità radioterapiche più diffuse riguardano il trattamento attraverso radiazione esterna (ad esempio raggi X) o utilizzando sorgenti radioattive collocate all'interno del corpo, vicino alla zona da trattare (brachiterapia). In questo contesto si inserisce l'adroterapia, come trattamento che sfrutta fasci di adroni carichi accelerati, per trattare tumori solidi generalmente inoperabili o radioresistenti. La terapia con adroni si è sviluppata considerevolmente negli ultimi vent'anni. Sulla base delle proprietà radiobiologiche e della superiorità balistica delle particelle accelerate, l'adroterapia è oggi una realtà affermata nella cura del cancro con più di cento *facilities* in tutto il mondo.

In adroterapia si utilizzano diverse particelle cariche, perlopiù protoni e ioni di carbonio. Queste particelle, interagendo con la materia organica, rilasciano la loro energia con lo scopo di portare alla morte cellulare la zona cancerogena. La conoscenza precisa della posizione in cui il fascio di particelle rilascia la maggior quantità di energia (picco di Bragg) è un fattore cruciale nella riuscita del trattamento. È in questo ambito che si sviluppano le tecniche di *Range Monitoring*: il fascio primario di particelle, interagendo con la materia, produce diversi prodotti secondari (fotoni e frammenti carichi) che possono essere rivelati per individuare dove è avvenuta spazialmente l'interazione e il massimo rilascio di dose.

Questo elaborato di tesi è diviso in tre capitoli. Nel Capitolo 1 sono riportate le basi teoriche dell'interazione tra particelle e materia, evidenziando la fenomenologia principale che ne deriva. Si definiscono i concetti di *Dose* e *Relative Biological Effectiveness*, presentando i modelli di sopravvivenza cellulare alla base dei piani di trattamento in clinica. Infine verrà esposta in breve la tecnologia necessaria alla creazione del fascio di particelle. Nel Capitolo 2 si trattano i metodi di *range monitoring*. In particolare viene esposta la tecnica di *imaging* attraverso fotoni PET che, ad oggi, è la tecnica

---

maggiormente impiegata per il monitoraggio del *range* delle particelle. Alla fine del secondo capitolo viene presentata la tecnica di monitoraggio attraverso la rivelazione di particelle cariche secondarie. Infine il Capitolo 3 espone le tecniche di monitoraggio attraverso fotoni *prompt*. Nel capitolo sono riportati i principali metodi disponibili al momento, evidenziando i risultati sperimentali e le limitazioni delle diverse tecniche.

# Capitolo 1

## Adroterapia

Nel 1946 Robert R. Wilson<sup>1</sup> pubblica un articolo intitolato *Radiological Use of Fast Protons* con il quale, per primo, propone alla comunità scientifica la possibilità di utilizzare particelle accelerate per usi clinici [42]. Nell'articolo, il fisico statunitense esamina le proprietà di un fascio di protoni altamente energetico (140 MeV) nell'interazione con la materia. La capacità di penetrazione delle particelle unita al caratteristico profilo di energia rilasciata nel materiale e alla densità di ionizzazione prodotta, suggeriscono un possibile impiego di tale tecnologia per il trattamento di tumori ben localizzati.

Ad oggi il trattamento terapeutico di certe tipologie tumorali è una realtà che si avvale di uno sforzo combinato e multidisciplinare per ottenere una cura sempre più efficace e sicura.

### 1.1 Interazione con la materia

Con il termine generico di radiazione intendiamo un insieme di fenomeni caratterizzati dal trasporto di energia nello spazio. Principalmente si identificano due tipi di radiazione: elettromagnetica e particellare. Storicamente il trattamento terapeutico con radiazione nasce con l'impiego dei raggi X<sup>2</sup>, mentre per l'adroterapia vengono impiegate particelle cariche (protoni, ioni di carbonio, ossigeno ecc.). Nel primo caso l'energia è trasportata dal campo elettromagnetico, nel secondo dalle particelle sotto forma di energia cinetica. A parte le differenze fisiche, in entrambe le situazioni il valore terapeutico è dovuto al carattere ionizzante della radiazione. Infatti il potere ionizzante

---

<sup>1</sup>Il fisico statunitense fu, insieme ad Ernest Orlando Lawrence, pioniere nello studio degli acceleratori [2]. Durante il secondo conflitto mondiale partecipò al *Progetto Manhattan*.

<sup>2</sup>Radiazione elettromagnetica

---

è direttamente correlato all'energia trasportata dalla radiazione e quindi, in ambito biomedico, al danno biologico prodotto alle cellule.

In questa sezione ci soffermeremo sulla radiazione con particelle cariche, esaminando la fisica che ne descrive il fenomeno di interazione con la materia.

### 1.1.1 Stopping Power e Picco di Bragg

Nella terapia adronica, come già accennato precedentemente, si utilizzano particelle cariche pesanti<sup>3</sup> che vengono accelerate in un fascio con il quale si irraggia il corpo del paziente. Queste particelle interagiscono principalmente con gli elettroni atomici del materiale attraversato, tramite interazione coulombiana. Anche lo scattering coulombiano delle particelle del fascio con i nuclei atomici del materiale è un fenomeno rilevante nel processo di interazione. Mentre per le energie di interesse in adroterapia, la radiazione emessa per bremsstrahlung è un processo trascurabile. L'interazione con gli elettroni può essere considerata come un processo di scattering anelastico nel quale la particella proiettile trasferisce una piccola quantità della sua energia cinetica agli elettroni. Queste reazioni avvengono numerose volte per unità di lunghezza nella materia ed è il loro risultato complessivo all'origine degli effetti osservati. Le particelle incidenti interagiscono simultaneamente con molti elettroni nel mezzo provocando due fenomeni principali: l'eccitazione dell'elettrone del mezzo, che verrà promosso ad un livello energetico più alto, e la ionizzazione, con la quale l'elettrone verrà completamente strappato dall'atomo. Il fenomeno di ionizzazione è estremamente importante in quanto risulta essere correlato all'effettivo danno biologico e inoltre gli elettroni liberi possono essere fonte di ulteriori eccitazioni o ionizzazioni.

Si definisce potere di frenamento (Stopping Power)  $S$ , l'energia rilasciata dalla radiazione per unità di lunghezza:

$$S = -\frac{dE}{dx} \quad (1.1)$$

È questa la quantità fondamentale che descrive la dinamica delle particelle cariche nel mezzo. Per primo Bohr fornì un'espressione classica al potere di frenamento per le particelle cariche [17]:

$$-\frac{dE}{dx} = \frac{4\pi z^2 e^4}{m_e v^2} N_e \ln \frac{\gamma^2 m v^3}{z e^2 \bar{v}} \quad (1.2)$$

---

<sup>3</sup>Indichiamo con l'aggettivo "pesanti" tutte quelle particelle che presentano una massa molte volte superiore a quella elettronica, tipo protoni, ioni, muoni ecc.

dove  $ze$ ,  $m$  e  $v$  sono rispettivamente la carica, la massa e la velocità della particella incidente.  $N_e$  rappresenta, invece, la densità di elettroni. Siccome gli elettroni si trovano in diversi stati legati con differenti frequenze  $\nu$ , nella formula si è usata una frequenza mediata su tutti gli stati legati,  $\bar{\nu}$ . Infine  $\gamma$  esprime il *Fattore di Lorentz*.

L'equazione 1.2 fornisce una ragionevole descrizione dell'energia persa da particelle come particelle  $\alpha$  o ioni pesanti. Tuttavia, la formula così scritta non è adatta a descrivere particelle meno massive, come i protoni; infatti per una trattazione più completa è necessario considerare gli effetti quantistici. I primi a proporre una corretta formulazione per l'equazione 1.1 che tenesse conto degli effetti quantistici furono gli scienziati Bethe e Bloch. L'equazione ottenuta, conosciuta come *Formola di Bethe-Bloch* [17] è la seguente:

$$S = -\frac{dE}{dx} = 2\pi N_a r_e^2 m_e c^2 \rho \frac{Z z^2}{A \beta^2} \left[ \ln \left( \frac{2m_e \gamma^2 v^2 W_{max}}{I^2} \right) - 2\beta^2 - \delta - 2\frac{C}{Z} \right] \quad (1.3)$$

con

$$2\pi N_a r_e^2 m_e c^2 = 0.1535 \frac{MeV cm^2}{g}$$

Di seguito vengono riassunti i valori che compaiono nell'equazione 1.3 :

$N_a$ : numero di Avogadro ( $6.022 \times 10^{23} mol^{-1}$ )	$r_e$ : raggio classico dell'elettrone ( $2.817 \times 10^{-13} cm$ )
$m_e$ : massa elettrone	$c$ : velocità della luce
$\rho$ : densità del materiale assorbente	$W_{max}$ : massima energia trasferita in una singola collisione
$Z$ : numero atomico del materiale	$z$ : carica particella incidente in unità di $e$
$A$ : numero di mass del materiale	$\gamma = \frac{1}{\sqrt{1-\beta^2}}$
$v$ : velocità particella	$I$ : potenziale medio di ionizzazione, caratteristico del mezzo
$C$ : fattore correttivo di <i>shell</i>	$\delta$ : fattore correttivo di densità

Attraverso calcoli cinematici si può ottenere la seguente forma per la massima energia trasferita,  $W_{max}$ , di una particella di massa  $M$  [17]:

$$W_{max} = \frac{2m_e c^2 \eta^2}{1 + 2s\sqrt{1 + \eta^2 + s^2}} \quad (1.4)$$

dove  $s = \frac{m_e}{M}$  e  $\eta = \beta\gamma$ . Nel limite di  $M \gg m_e$ , possiamo approssimare l'equazione 1.4 nel seguente modo:

$$W_{max} \simeq 2m_e c^2 \eta^2 \quad (1.5)$$

Il potenziale medio di ionizzazione,  $I$ , è il principale parametro della formula di Bethe-Bloch. È sostanzialmente la frequenza media orbitale  $\bar{\nu}$  dell'equazione di Bohr 1.2 moltiplicata per la costante di Planck  $h$ . Nella pratica questa è una quantità difficile da calcolare; i valori di  $I$  si deducono,

---

per i vari materiali, attraverso misurazioni sperimentali di  $\frac{dE}{dx}$ . Infine le quantità  $\delta$  e  $C$  sono le correzioni all'equazione di Bethe-Bloch, importanti rispettivamente ad alte e basse energie [17][18]. Gli *effetti di densità* ( $\delta$ ) si presentano per il fatto che il campo elettrico della particella incidente tende a polarizzare gli atomi lungo il suo cammino. A causa di tale polarizzazione, gli elettroni lontani dal percorso della particella saranno schermati dall'intensità totale del campo elettrico. Gli urti con gli elettroni più esterni contribuiranno in maniera minore alla perdita totale dell'energia. All'aumentare dell'energia della particella, tale effetto diviene sempre più rilevante. Invece, la correzione di *shell* ( $C$ ) è necessaria per tenere in conto gli effetti che si verificano quando la velocità della particella incidente è paragonabile alla velocità orbitale degli elettroni legati. A queste energie, infatti, l'approssimazione per la quale possiamo considerare l'elettrone come stazionario rispetto alla particella proiettile non è più valida.

L'andamento di  $\frac{1}{\rho} \frac{dE}{dx}$  è mostrato nelle figure 1.1 e 1.2 che descrivono lo *stopping power massico* [17] in funzione dell'energia cinetica per due diverse particelle (protoni e muoni). Osserviamo come per energie non relativistiche,  $\frac{dE}{dx}$  sia dominato dal fattore  $\frac{1}{\beta^2}$  (eq. 1.3), mentre la funzione decresce progressivamente all'aumentare della velocità raggiungendo un minimo, chiamato *minimo di ionizzazione*. Incrementando l'energia oltre il punto di minimo, abbiamo una lenta crescita della curva, proporzionale a  $\ln \gamma$  dovuta ad effetti relativistici (*relativistic rise*) [18][17]. Questa crescita è poi smorzata dagli effetti di densità (*density correction*  $\delta$ ), come mostrato in Fig. 1.2. Infine si osserva come a velocità ancora più elevate  $\frac{dE}{dx}$  subisca una brusca impennata, dovuta alle perdite di energia per effetti radiativi (bremsstrahlung). Come ultima osservazione possiamo dire che per particelle differenti nello stesso mezzo, la formula di Bethe-Bloch può essere vista nella forma [17]:

$$-\frac{dE}{dx} = z^2 f(\beta) \quad (1.6)$$

Nell'equazione, così scritta,  $f(\beta)$  è una funzione della velocità della particella. Si evidenzia, quindi, come la perdita di energia sia dipendente esclusivamente dalla carica<sup>4</sup> e dalla velocità della particella.

Finora abbiamo studiato la dipendenza dell'equazione 1.3 rispetto all'energia e quindi alla velocità della particella proiettile. Possiamo invece domandarci come vari la perdita di energia della particella rispetto al percorso compiuto nel mezzo. La tipica curva che descrive la variazione di  $\frac{dE}{dx}$  in

---

<sup>4</sup>Dipendenza quadratica

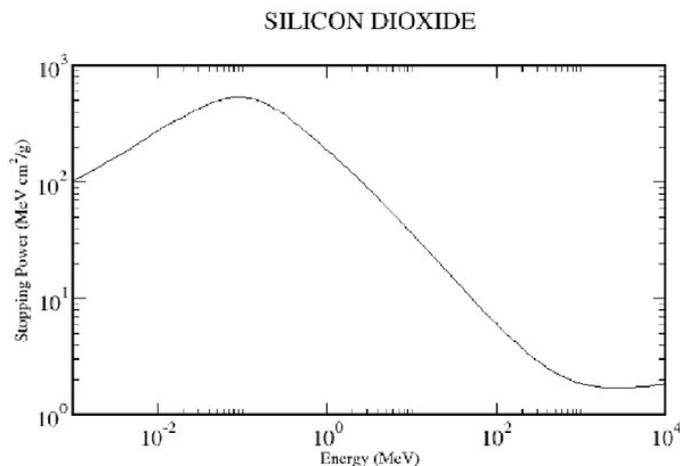


Figura 1.1: Stopping Power  $\frac{dE}{dx}$  in funzione dell'energia per i protoni in  $SiO_2$

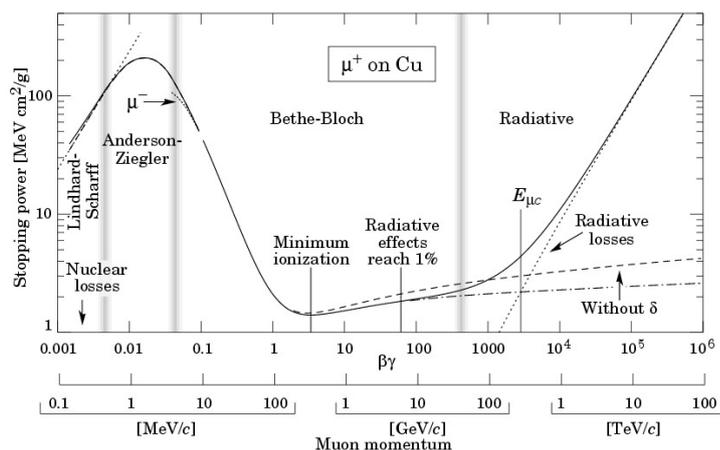


Figura 1.2: Stopping Power massico  $\frac{dE}{dx}$  in funzione dell'energia per i muoni in rame. La linea tratteggiata rappresenta la curva senza correzione di densità.

funzione della profondità di penetrazione è conosciuta come *Curva di Bragg* [17], Fig. 1.3. Osserviamo come, all'inizio del suo percorso, la particella carica perda relativamente poca energia. Tale andamento aumenta lentamente man mano che questa si trova ad urtare gli elettroni del mezzo, mantenendo comunque un livello pressoché costante. Difatti la particella, rallentando, compie più interazioni per unità di lunghezza, con una conseguente maggiore dispersione di energia.  $\frac{dE}{dx}$  cresce fino a raggiungere un punto di massimo, con una brusca impennata, conosciuto come *Picco di Bragg* [26]. Oltrepastato il *picco di Bragg* la curva crolla rapidamente a zero. Questo comportamento

---

caratteristico è alla base della terapia adronica, infatti il maggior danno biologico verrà ottenuto posizionando il *picco di Bragg* sulla zona tumorale da trattare. Nella pratica clinica, per ottenere una migliore copertura del tumore, si sovrappongono più fasci con energie differenti, che vanno a generare quello che viene chiamato *Spread Out Bragg Peak* (SOBP) [26], Fig. 1.4.

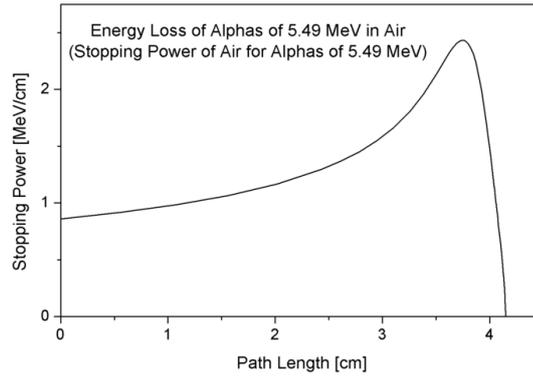


Figura 1.3: Curva di Bragg

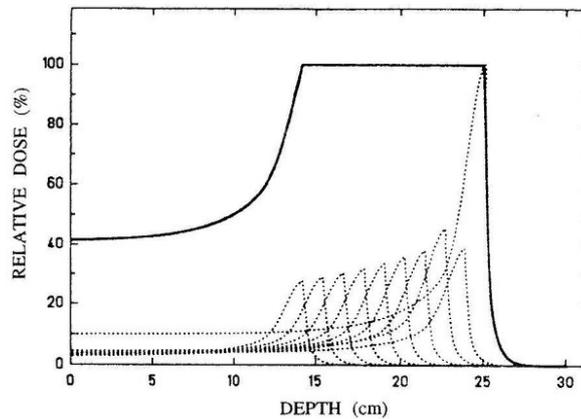


Figura 1.4: Esempio di SOBP. Somma di differenti *Picchi di Bragg* al fine di avere una copertura completa della zona tumorale.

### 1.1.2 Scattering Multiplo Coulombiano

Oltre alle collisioni anelastiche con gli elettroni, nel passaggio attraverso la materia, le particelle cariche risentono di numerosi urti con i nuclei del mezzo.

---

Lo scattering Coulombiano comporta la deflessione angolare della traccia della particella incidente. Ignorando gli effetti di spin e di schermatura, queste collisioni sono governate individualmente dalla formula di Rutherford [17]

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

dove  $Z_p$  e  $Z_t$  sono rispettivamente i numeri atomici della particella incidente e del materiale bersaglio,  $p$  è la quantità di moto della particella proiettile e  $\theta$  è l'angolo di deflessione rispetto alla direzione del fascio. La sezione d'urto cresce con il quadrato della carica della particella incidente, mentre decresce con il quadrato dell'energia. La dipendenza  $\sin^{-4}(\theta/2)$  invece ci dice come la maggior parte degli urti elastici subiti dalla particella produca una deflessione angolare piccola [17]. Quando il numero di scattering indipendenti è  $N > 20$  e l'energia persa è poca, il problema dello scattering coulombiano può essere trattato statisticamente per ottenere la distribuzione della dispersione angolare in funzione della profondità del mezzo attraversato (*Scattering Multiplo*). Se ignoriamo la piccola probabilità di scattering per angoli grandi, una buona idea della distribuzione angolare dovuta a collisioni multiple è fornita da una approssimazione Gaussiana. In tale approssimazione una stima del valore efficace (RMS) dell'angolo di scattering è data dalla formula di Highland [26]

$$\theta_0 = \frac{14.1 \text{ MeV}}{pv} \sqrt{\frac{L}{L_R}} \left[ 1 + \frac{1}{9} \log_{10} \left( \frac{L}{L_R} \right) \right] \text{ rad} \quad (1.8)$$

dove  $pv$  è il fattore cinetico,  $L$  è lo spessore del bersaglio e  $L_R$  è la lunghezza di radiazione del materiale.

### 1.1.3 Dose

L'energia per radiazione trasferita alla materia in un dato volume prende la forma [24]

$$\epsilon = R_{in} - R_{out} + \sum Q \quad (1.9)$$

dove  $R_{in}$  e  $R_{out}$  sono la somma delle energie di radiazione di tutte le particelle cariche e non, rispettivamente entranti e uscenti dal volume.  $\sum Q$  è invece la somma delle variazioni nell'energia di riposo causate dalle particelle elementari o dalle trasformazioni nucleari nel volume considerato. L'equazione 1.9 contiene informazioni su moltissime interazioni che avvengono nella materia. Di conseguenza  $\epsilon$  sarà una quantità stocastica, di fondamentale importanza in dosimetria.

---

Definiamo *dose assorbita* ( $D$ ) [24] il valore di energia media  $d\bar{\epsilon}$  (quantità non stocastica) depositata in un dato materiale di massa  $dm$ .

$$D = \frac{d\bar{\epsilon}}{dm} \quad (1.10)$$

L'unità fondamentale con la quale si misura la dose assorbita è il gray<sup>5</sup> ( $Gy$ ):  $1Gy = 1Jkg^{-1}$ .

Se consideriamo il flusso di particelle  $\Phi = dN/dA$  (n° particelle/ $cm^2$ ) e lo *Stopping Power*  $S$ , possiamo ottenere una diversa espressione per la *Dose* che mette in relazione queste quantità [26]:

$$D = \Phi \frac{S}{\rho} \quad (1.11)$$

dove  $\rho$  è la densità del mezzo. Quantificando l'effettiva energia rilasciata nell'unità di massa, la *dose assorbita* risulta essere un parametro fondamentale per lo studio e l'impostazione del trattamento clinico.

Un'altra definizione importante in adroterapia è il *Linear Energy Transfer* [24]:

$$LET = \frac{dE_{\Delta}}{dx} \quad (1.12)$$

La principale differenza che intercorre tra le equazioni 1.12 e 1.1 risiede nel fatto che il  $LET$  quantifica l'energia localmente depositata dalla radiazione nel mezzo. Il simbolo  $\Delta$  indica che vengono considerati gli urti con energia al di sotto di una certa soglia, questo per escludere quelle collisioni che trasportano energia lontano dalla traccia principale.

### 1.1.4 Effetto biologico e sopravvivenza cellulare

L'effetto biologico delle radiazioni è dovuto principalmente ai danni provocati alla molecola di DNA, essendo il principale target della radiazione incidente. L'utilizzo di radiazioni più o meno penetranti ha lo scopo di distruggere le cellule cancerogene agendo proprio sulla molecola di DNA e provocando danni irreparabili. Solo ottenendo la morte cellulare del tessuto tumorale si possono ottenere importanti risultati clinici. Gli effetti delle radiazioni sono divisi in due categorie: **diretti** e **indiretti** [9] (Fig. 1.5).

Gli effetti **diretti** si osservano principalmente per radiazioni con alto  $LET$ , come nel caso di ioni pesanti. Infatti il rilascio di energia lungo il percorso

---

<sup>5</sup>Durante il corso di una tipica radioterapia con protoni un paziente che si sottopone a  $\approx 35$  sedute può ricevere  $\approx 70$  Gy, ovvero circa 2 Gy/seduta. D'altronde una singola dose di 4 Gy su tutto il corpo ha effetti letali, con una sopravvivenza stimata al 50% [26]

produce un alto tasso di ionizzazioni nel materiale biologico (Fig.1.6): la molecola di DNA può essere direttamente ionizzata e quindi danneggiata. Le azioni **indirette**, invece, riassumono tutti quegli effetti secondari prodotti dalla radiazione incidente. Una delle principali fonti di danno secondario è la formazione nell'ambiente irradiato di *radicali liberi*, ossia molecole chimicamente molto reattive e in grado, attraverso processi secondari, di destabilizzare il DNA (Fig. 1.5).

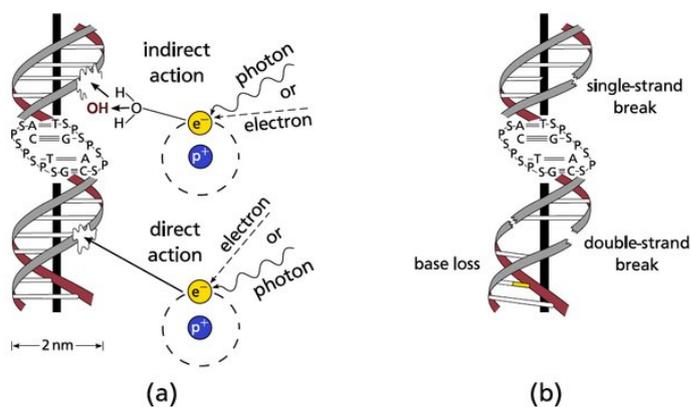


Figura 1.5: (a) Danni diretti e indiretti della radiazione sul DNA. (b) Illustrazione schematica delle tipologie più comuni di danno al DNA [23].

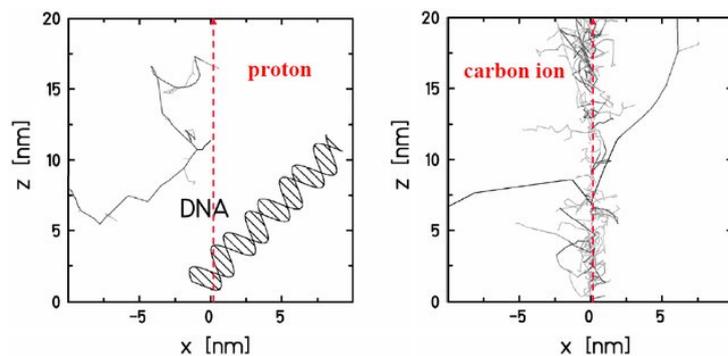


Figura 1.6: Struttura della traccia (in rosso) di un protone e uno ione di carbonio, confrontata con una rappresentazione della molecola di DNA. Le tracce in grigio rappresentano gli elettroni secondari prodotti. La densità di ionizzazione è maggiore per gli ioni carbonio, che procureranno un maggior numero di eventi dannosi per il DNA rispetto ai protoni [3].

---

La quantità che descrive l'efficacia di un determinato trattamento con radiazione è la *Relative Biological Effectiveness*, definita come il rapporto tra la dose depositata dalla radiazione di interesse e la dose di una radiazione standard di riferimento (solitamente raggi X):

$$RBE = \frac{D_{rad}}{D_{ref}} \quad (1.13)$$

La definizione richiede, inoltre, che il rapporto venga calcolato rispetto al medesimo effetto biologico per le dosi in esame. In ciò risiede la difficoltà nel calcolo di questa quantità, infatti l'effetto biologico è strettamente legato alla tipologia di tessuto irradiato e al tipo di radiazione utilizzata. Sperimentalmente, l'RBE viene stimato irradiando un campione di cellule e valutando la frazione di queste che sopravvive. I dati sperimentali interpretati come probabilità di sopravvivenza ( $S$ ) delle cellule in funzione della dose assorbita sono ben descritti dal *Linear Quadratic Model* (LQ) [19], equazione 1.14:

$$S = e^{-\alpha D - \beta D^2} \quad (1.14)$$

Nell'espressione 1.14,  $\alpha$  e  $\beta$  sono parametri che descrivono la radiosensibilità della cellula, mentre  $D$  corrisponde alla dose alla quale la cellula viene esposta. La curva di sopravvivenza  $S$ , graficata su una scala logaritmica, riproduce una risposta quadratica al variare del parametro  $D$ , come riportato in Fig. 1.7. Si può osservare come la regione iniziale della curva sia dominata dal termine lineare in  $\alpha$ , mentre all'aumentare della dose assorbita il termine quadratico  $\beta$  diviene sempre più rilevante. La pendenza e la rapidità con cui la funzione 1.14 decade sono espresse dal rapporto  $\frac{\alpha}{\beta}$ , come si vede in figura 1.7 [19]. Più  $\frac{\alpha}{\beta}$  è grande, più il tasso di sopravvivenza decresce uniformemente, al contrario quando il rapporto è piccolo l'andamento prevalente è quello quadratico. Il termine  $\alpha$  riflette la morte cellulare derivante da singoli eventi (danni letali dovuti a singole ionizzazioni), invece il termine  $\beta$  si riferisce ad eventi multipli (morte cellulare causata dall'interazione con diverse particelle).

Nella pratica clinica il trattamento con radiazioni non avviene in una singola seduta, ma viene distribuito su  $n$  sedute. In questo caso il modello di sopravvivenza complessivo si presenterà nella forma

$$S_{tot} = e^{(-\alpha d - \beta d^2)^n} = e^{-\alpha n d - \beta n d^2} = e^{D(-\alpha - \beta d)} \quad (1.15)$$

La terapia è così composta da  $n$  sedute, nelle quali il paziente viene sottoposto ad una frazione  $d$  della dose totale ( $D = nd$ ). Questo porta ad un incremento complessivo della sopravvivenza cellulare, riducendo il contributo quadratico in  $\beta$  ( $dD < D^2$ ) [19]. Lo scopo principale di questa metodologia è garantire la riparazione cellulare dei tessuti sani dopo ciascun trattamento.

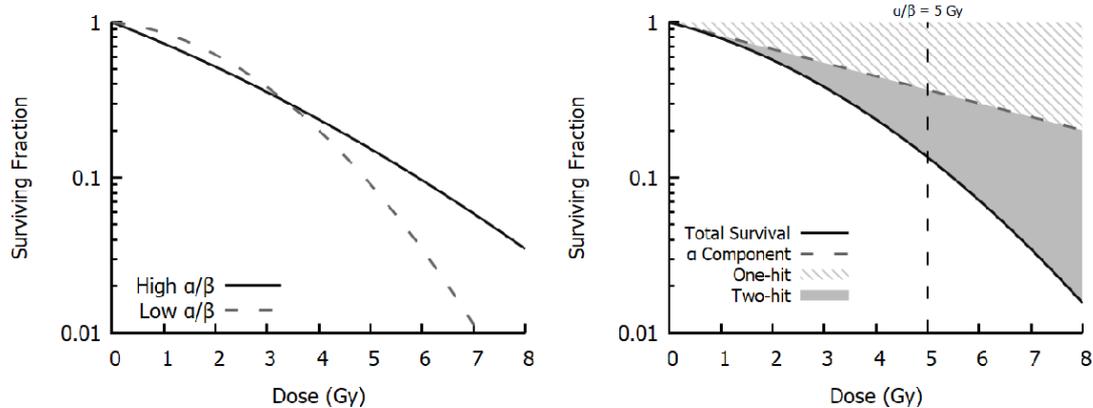


Figura 1.7: Linear Quadratic Model.

### 1.1.5 Tecnologia in Adroterapia

Lo sviluppo della terapia con adroni non si basa solamente sulla conoscenza profonda degli aspetti fisici che governano il fenomeno; ma anche il progresso tecnologico diviene un aspetto essenziale nel miglioramento dell'efficacia terapeutica. L'interesse che questa recente branca della radioterapia ha riscosso nella comunità scientifica, si può vedere dalla nascita sempre più frequente di nuovi centri adroterapici nel mondo (Fig.1.8).

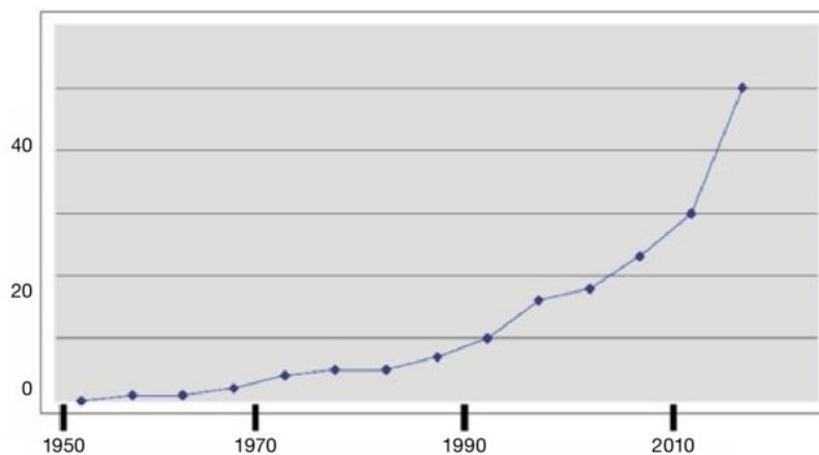


Figura 1.8: Evoluzione del numero di centri di terapia con protoni nel mondo, dal 1950 al 2015 [25].

Le caratteristiche generali che ciascun centro adroterapico deve avere sono [25]:

- 
- Capacità di trattamento del maggior numero di tumori, a diverse profondità.
  - Tempi di trattamento più brevi possibili.
  - Grande abilità nel discernere tra il volume tumorale da trattare e i tessuti sani che lo circondano.
  - Uniformità volumica della dose depositata.
  - Ambienti disponibili con accesso a trattamenti con fasci fissi e orientabili.
  - Elevata accuratezza ( $\leq 3\%$ ) nella dosimetria assoluta e relativa.

La struttura principale necessaria nella progettazione di un centro per adroterapia è l'acceleratore di particelle, poiché la sua diversa tipologia definisce il carattere della *facility* medica. Ad oggi i centri radioterapici nel mondo utilizzano due tipi di acceleratori: il **ciclotrone** ed il **sincrotrone**. Il **ciclotrone**<sup>6</sup> è costituito da due elettrodi cavi, separati tra loro, a forma di "D", tra i quali viene stabilita una differenza di potenziale variabile nel tempo. Il sistema di due elettrodi è posto tra due poli magnetici in modo tale da essere immerso in un campo di induzione magnetica  $B$  costante, normale al piano dove giacciono gli elettrodi. Infine tra i due elettrodi, al centro del sistema, è posizionata una sorgente di particelle cariche. La particella viene accelerata dalla differenza di potenziale tra le armature prima di entrare in uno dei due elettrodi; solo a questo punto la carica risente del campo magnetico ed inizia a percorrere una traiettoria circolare a causa della *Forza di Lorentz*. All'interno dell'elettrodo la particella compirà un percorso semicircolare raggiungendo nuovamente la zona di separazione. Qui il campo elettrico sarà invertito, e di conseguenza la particella acquisirà energia ed entrerà nell'altro elettrodo. Il guadagno energetico della particella avviene proprio nella zona di separazione, portando la carica a muoversi su una traiettoria con raggio sempre maggiore. Ne risulta un percorso a spirale all'interno dell'acceleratore, dove la velocità angolare della particella rimane costante (*frequenza di ciclotrone*). La geometria dell'acceleratore stesso definisce l'energia di estrazione del fascio di ioni, infatti quando l'orbita a spirale raggiunge il suo raggio massimo, il fascio fuoriesce tangenzialmente dal ciclotrone. È in questa caratteristica che risiede il limite di una simile tecnologia, cioè l'impossibilità di variare l'energia del fascio se non costruendo un diverso ciclotrone con dimensioni differenti. In Fig. 1.9 si può osservare uno schema del ciclotrone.

---

<sup>6</sup>Il ciclotrone fu inventato nel 1930 da Ernst Orlando Lawrence

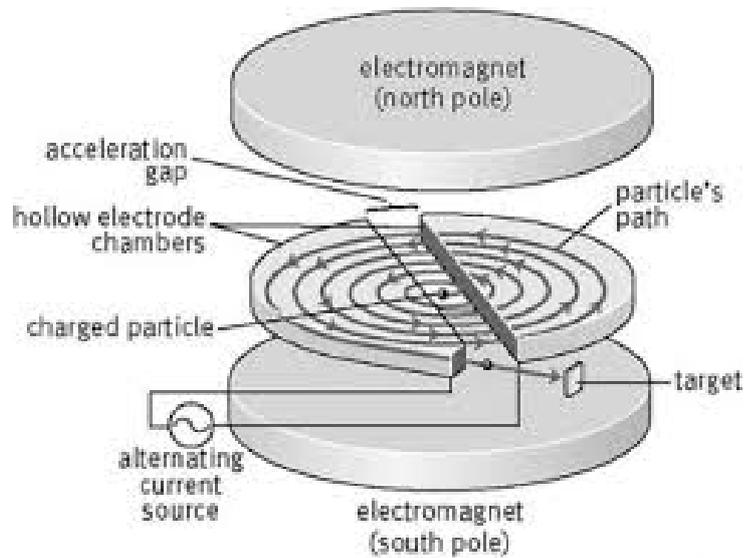


Figura 1.9: Schema ciclotrone

Un miglioramento alla tecnologia del ciclotrone è costituito dal **sincrotrone**. Il sincrotrone è un acceleratore circolare che si serve di cavità elettromagnetiche risonanti per accelerare le particelle ad ogni giro. In questa tecnologia le particelle si muovono sempre su uno stesso raggio e quindi, all'aumentare dell'energia delle particelle cariche, deve corrispondere un cambiamento nell'intensità del campo magnetico. Il sincrotrone è in grado di produrre fasci di particelle con energie molto diverse: questo aspetto è estremamente utile per il trattamento clinico. In Fig. 1.10 è mostrato uno schema semplificato del sincrotrone.

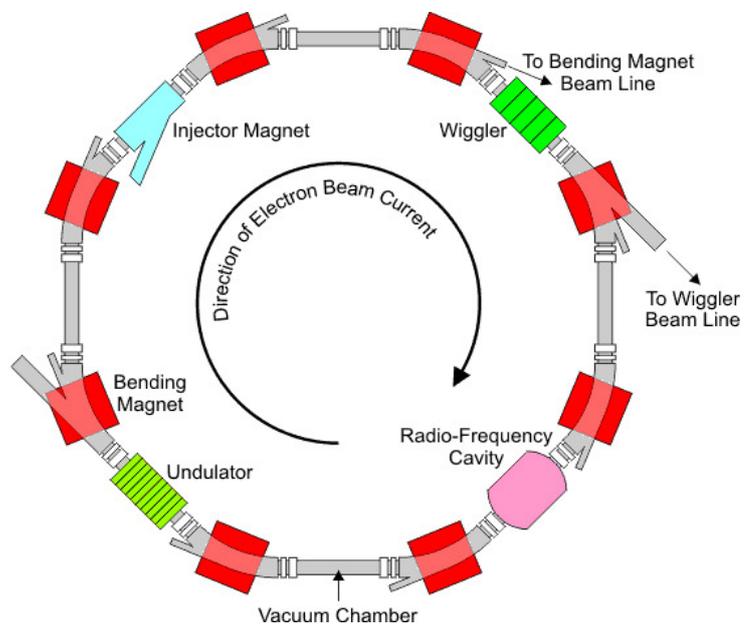


Figura 1.10: Schema sincrotrone

## Capitolo 2

# Range Monitoring

La caratteristica distribuzione spaziale del profilo di dose rilasciata nel corpo del paziente, è uno degli aspetti vantaggiosi nella terapia con adroni rispetto alla radioterapia convenzionale. La forte dipendenza del picco di Bragg dall'energia della particella, garantisce la possibilità di effettuare trattamenti in profondità e quindi, in teoria, la capacità di puntare il fascio di particelle direttamente verso la zona critica (tumore). Al fine di sfruttare al massimo le potenzialità della terapia con adroni carichi è necessario che il range delle particelle nel corpo del paziente venga predetto con altissima precisione. Nella pratica sono diverse le fonti di incertezza che possono portare un errore nella stima del range per protoni o ioni leggeri, causando un possibile sottodosaggio dell'area tumorale e conseguentemente un sovradosaggio del tessuto sano.

Inoltre, se consideriamo un fascio di protoni tutti della stessa energia, questi non avranno nel corpo del paziente lo stesso range. Quindi è necessario definire cosa si intende per range di un fascio di particelle. Idealmente il range viene definito come quella posizione dove la dose ha subito una decrescita dell'80% rispetto al valore massimo rilasciato. La ragione di questa scelta risiede nel fatto che tale posizione corrisponde, per un fascio monoenergetico, al range medio delle particelle: il punto dove il 50% delle particelle si è fermato [27].

È chiaro dunque come la precisione sia un aspetto cruciale nella terapia con particelle cariche. Nel corso degli anni sono state sviluppate diverse tecniche atte a monitorare, durante il trattamento, dove avvenga il rilascio di dose. Queste tecniche di *range monitoring* si basano principalmente sulla rilevazione di particelle secondarie uscenti dal corpo del paziente. La radiazione emessa è prodotta dalle interazioni tra le particelle del fascio ed i nuclei del tessuto biologico. Tale radiazione secondaria è composta principalmente da particelle cariche, neutroni e fotoni.

---

In questo capitolo verranno riportate due tecniche di *range monitoring*: la PET ed il monitoraggio attraverso particelle cariche. Il capitolo 3, invece, si focalizzerà sulle tecniche che sfruttano i prompt gamma.

## 2.1 Cause di incertezza e margini di errore

In adroterapia l'incertezza riguardo l'esatta posizione del *picco di Bragg* deriva da numerosi fattori[12]:

- variazioni anatomiche nel paziente, dovute, per esempio, alla riduzione della massa tumorale
- movimento del paziente (respirazione)
- posizionamento del paziente
- approssimazioni nel calcolo della dose
- calibrazione e risoluzione dello scanner CT
- presenza di artefatti nell'immagine prodotta dalla CT

Per assicurare una copertura di dose ottimale del tumore ed evitare un sottodosaggio dell'area da trattare, nelle cliniche adroterapiche, generalmente, viene irradiato un volume più ampio rispetto alla reale estensione del tumore: margini di sicurezza circondano l'area bersaglio in modo tale da tener conto delle fonti di incertezza nel rilascio di dose (Fig. 2.1). Al Massachusetts General Hospital (MGH), il piano di trattamento assume un'incertezza nel range del fascio di protoni del 3.5 %, più 1 mm addizionale. Altri centri, come il Roberts Proton Therapy Center all'Università della Pennsylvania, applicano un errore del 3.5 % + 3 mm, mentre al Proton Therapy Institute dell'Università della Florida il piano di trattamento richiede un'incertezza sul range del 2.5 % + 1.5 mm [27].

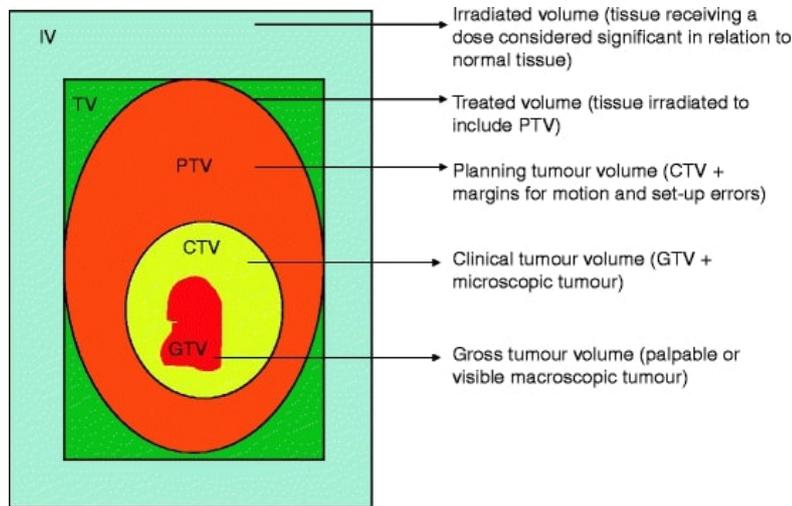


Figura 2.1: Volume bersaglio composto da una serie di margini di sicurezza che circondano l'area tumorale macroscopica.

## 2.2 Positron Emission Tomography (PET)

Una delle prime tecniche sviluppate per lo studio della distribuzione di dose è quella basata sull'*imaging* attraverso fotoni PET. La *Positron Emission Tomography* è una tecnica diagnostica per la produzione di immagini biomediche. Essenzialmente, la PET diagnostica sfrutta il decadimento  $\beta^+$  di certi nuclei radioattivi somministrati al paziente. I positroni emessi nel decadimento si annichiliscono con gli elettroni del corpo del paziente vicino al punto di produzione emettendo in direzioni opposte due fotoni  $\gamma$  con energia di 511 KeV; infine i raggi gamma vengono rivelati e così si ricostruisce il punto di annichilimento (Fig.2.2). Il medesimo principio viene usato per il *range monitoring* del profilo di dose rilasciata durante il trattamento adroterapico. Inizialmente l'idea fu di utilizzare ioni radioattivi (emettitori di positroni) come proiettili per rilasciare dose nel corpo e nello stesso tempo essere direttamente sorgente di fotoni PET. Questo approccio fu messo in pratica all' Heavy Ion Medical Accelerator in Chiba (Giappone), dove vennero sperimentati fasci di ioni radioattivi con  $^{10}\text{C}$  o  $^{11}\text{C}$ . Un tale fascio produceva una densità di attività all'interno del volume irradiato di  $10^3 - 10^5 \text{ Bq Gy}^{-1} \text{ cm}^{-3}$  in base al tempo di dimezzamento degli isotopi [5]. Questo metodo risulta essere però poco sfruttabile nella pratica medica: infatti il tasso di produzione di ioni radioattivi secondari è dell'ordine dello 0.1-1%, e sono quindi necessarie importanti misure per schermare la radiazione primaria dovuta direttamente

---

al fascio principale [5]. L'alternativa all'utilizzo di ioni radioattivi è quella di impiegare semplicemente ioni stabili. Infatti studi recenti hanno dimostrato come le particelle proiettile, interagendo con gli atomi della materia biologica, siano in grado, attraverso la frammentazione dei nuclei (proiettile o bersaglio), di creare isotopi radioattivi che decadono  $\beta^+$ . Osserviamo la figura 2.3: rilevando l'attività  $\beta^+$  e ricostruendo il punto di annichilimento si riesce in teoria a seguire la distribuzione di dose delle particelle proiettile. Il meccanismo di produzione influenza molto la forma della curva di attività: la maggior parte dei frammenti del bersaglio, che sono radioattivi, rimangono a riposo nel luogo di produzione (A), mentre i frammenti radioattivi della particella proiettile procedono nel loro cammino accumulandosi alla fine del *range* (B) [29]. I principali nuclei instabili che si formano durante un trattamento con protoni o ioni di carbonio sono:  $^{11}\text{C}$ ,  $^{15}\text{O}$  e  $^{10}\text{C}$ , con tempo di dimezzamento rispettivamente di 20 min, 2 min e 20 s [4]. La densità di attività prodotta in questo caso è notevolmente minore rispetto al primo metodo: circa  $200\text{BqGy}^{-1}\text{cm}^{-3}$  per  $^{12}\text{C}$  e circa  $600\text{BqGy}^{-1}\text{cm}^{-3}$  per i protoni. Considerando la breve emivita di questi decadimenti, la bassa attività prodotta e il rapido *washout* dei prodotti radioattivi l'*imaging* PET risulta essere un valido strumento per il monitoraggio della terapia [5]. In adroterapia l'*imaging* con fotoni PET si può conseguire in due modi: **in-beam** e **off-line**.

- **In-Beam imaging:** La rilevazione dei fotoni PET e l'analisi dati avvengono durante il trattamento stesso. La strumentazione per il monitoraggio consiste in uno scanner con angolo di apertura limitato, per ridurre interferenze con il posizionamento del paziente sia pure provocando la mancata rilevazione di gran parte dei fotoni [4] (Fig. 2.4). Questa procedura ha però dei limiti intrinseci: una bassa statistica, dovuta alla poca attività radioattiva indotta e la forte radiazione di *background* (neutroni e protoni) proveniente dal tessuto irradiato che provoca false coincidenze nel detector. Una variante di questa tecnica è il monitoraggio subito dopo il trattamento (in-room) e non durante la terapia. La prima sperimentazione su pazienti è stata eseguita dal centro Gesellschaft für Schwerionenforschung (GSI) a Darmstadt, in Germania. In questa *facility* sono stati seguiti oltre 400 pazienti, dal 1997 al 2008, e il monitoraggio della frazione di dose è avvenuto utilizzando uno scanner PET commerciale composto da due scintillatori BGO. Conoscendo il tempo di rilascio del sincrotrone, la rivelazione è stata effettuata durante le pause nell'estrazione del fascio per evitare la radiazione di *background* e nei 40 s immediatamente dopo il trattamento [28] [5].

- 
- **Off-line imaging:** Il monitoraggio avviene alla fine del trattamento con adroni. Nell'*imaging off-line* si utilizzano scanner commerciali *full-ring* per la PET diagnostica, installati fuori dalla stanza di trattamento. I vantaggi di questa tecnica risiedono nel fatto che la presa dati soffre meno la radiazione di *background* e che i costi di installazione di tali macchinari sono più contenuti rispetto al caso dell'*imaging in-beam*. Inoltre, l'utilizzo di uno scanner *full-ring* garantisce l'osservazione di un maggior numero di eventi. A causa del rapido *washout* biologico e la breve vita media dei decadimenti, la rilevazione *off-line* registrerà un tasso di attività minore con il risultato di una degradazione nella correlazione tra l'attività dei  $\beta^+$  emettitori e il profilo di dose [29].

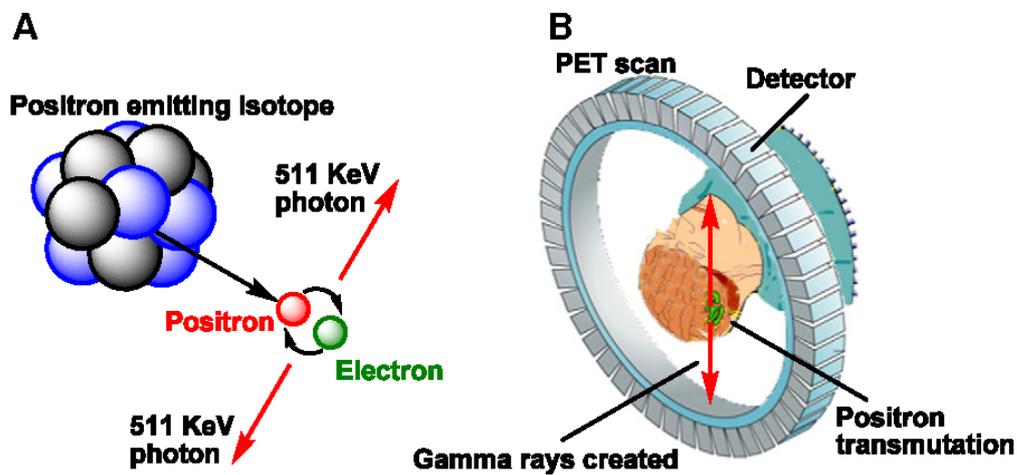


Figura 2.2: PET diagnostica.

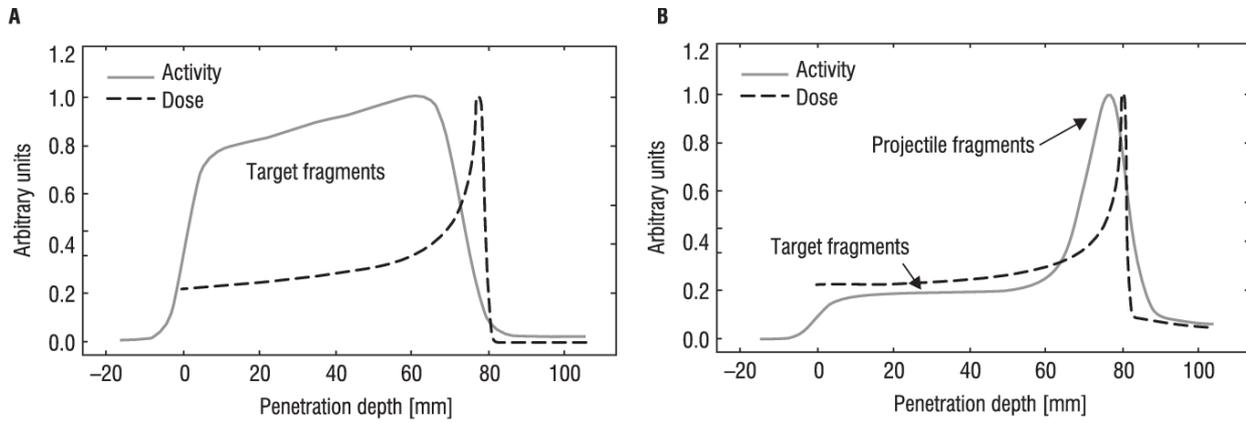


Figura 2.3: Distribuzione spaziale dell'attività dei decadimenti  $\beta^+$ , misurata con la tecnica del PET *imaging*, per fasci di protoni(A) e ioni carbonio (B). Nelle figure si evince la correlazione tra eventi di decadimento e profilo di dose nell'irraggiamento di un bersaglio in PMMA [29].

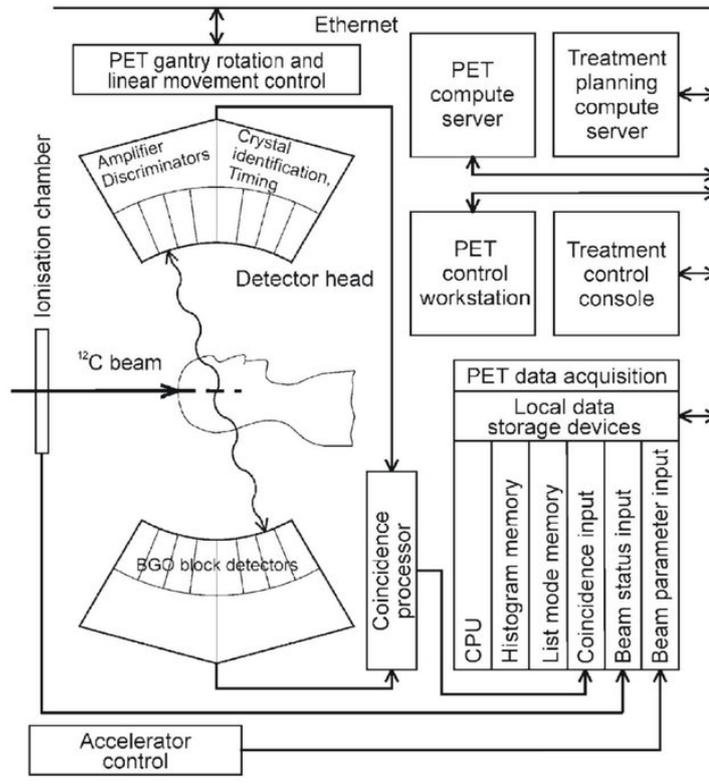


Figura 2.4: Schema di *data processing* per una *in-beam PET facility* [5].

---

## 2.3 Monitoraggio con particelle cariche

Tra i possibili fenomeni nucleari, che accadono durante l'interazione tra il fascio di adroni carichi con  $Z > 1$  e il corpo del paziente, un ruolo importante è assunto dalla produzione di particelle cariche nel corso di interazioni anelastiche. La frammentazione della particella proiettile, nel caso di adroterapia con ioni più pesanti dei protoni, dà origine a particelle cariche più leggere. Diverse misure sperimentali del *range* del fascio hanno dimostrato come questa radiazione contribuisce al rilascio di dose sia al tessuto cancerogeno che a quello sano. Difatti, i prodotti di frammentazione hanno velocità paragonabili a quelle degli ioni proiettili e quindi possono penetrare anche più in profondità rispetto alle particelle del fascio: questo fenomeno si riflette nella caratteristica "coda" di dose dopo il picco di Bragg.

Studi più recenti hanno esplorato la possibilità di sfruttare questa radiazione secondaria (soprattutto i protoni secondari altamente penetranti emessi anche a grande angolo rispetto la direzione di incidenza del fascio) come strumento di monitoraggio del profilo di dose nel paziente.

Una prima metodologia proposta è quella dell'*Interaction Vertex Imaging* (IVI) [22] [1]. Questo metodo ha lo scopo di ricostruire la distribuzione dei vertici di emissione delle particelle secondarie per poi ottenere una correlazione con la posizione del *picco di Bragg*. Alcune misure sperimentali sono state condotte all'Heidelberg Ion Beam Therapy Center (HIT) [8] usando fasci di ioni di carbonio a varie energie su un fantoccio cilindrico di PMMA, un materiale di tessuto umano equivalente (diametro: 160 mm, altezza 90 mm). Le particelle venivano poi rivelate da un sistema formato da due detector paralleli in silicio (Timepix) posizionati ad un angolo di  $30^\circ$  rispetto alla direzione di incidenza del fascio. Le energie disponibili per gli ioni di carbonio andavano da 89 a 430 MeV/u corrispondenti ad un *range* in acqua tra 2 e 30 cm (Fig. 2.5). Nel particolare *set-up* utilizzato la posizione del picco di Bragg è stata stimata con un'accuratezza di 1.3 mm. Altri risultati sulla possibilità di sfruttare l'*imaging* con particelle cariche ed ottenere risoluzioni con incertezze di pochi millimetri sono stati ottenuti nei laboratori del GSI[31]. I dati ottenuti da questa esperienza derivano dalla ricostruzione della radiazione secondaria prodotta durante l'irraggiamento di un bersaglio di PMMA ( $20 \times 5 \times 5 \text{ cm}^3$ ) con un fascio di carbonio di energia 220 MeV/u. Sono stati analizzati flussi di protoni e nuclei di deuterio e trizio per due diversi angoli ( $60^\circ$  e  $90^\circ$ ) rispetto alla direzione del fascio. Per il processo di rivelazione delle particelle in queste due configurazioni è stata utilizzata una *drift chamber* posizionata davanti ad uno scintillatore composto da cristalli di LYSO. Al fine di identificare la tipologia di particella è stato misurato il tempo di volo (Time of Flight) e l'energia di ciascun evento: i dati ot-

tenuti sono poi stati confrontati con simulazioni Monte Carlo per verificare l'identificazione della carica. La ricostruzione della posizione di emissione delle particelle rivelate è stata ottenuta intersecando la traccia di ciascuna particella, ricostruita grazie alla *drift chamber*, con il piano perpendicolare contenente la direzione del fascio (Fig.2.6). Le conclusioni evidenziano come in entrambe le configurazioni ( $60^\circ$  e  $90^\circ$ ) le risoluzioni ottenibili sulla traccia delle particelle possano essere dell'ordine di pochi millimetri. Si evidenzia, inoltre, che configurazioni con rivelatori posti ad angoli vicini alla linea del fascio godono di una buona statistica, ma soffrono maggiormente il fenomeno dello *scattering* multiplo; invece per angoli più ampi la ricostruzione subisce meno il contributo dello *scattering* all'interno del PMMA.

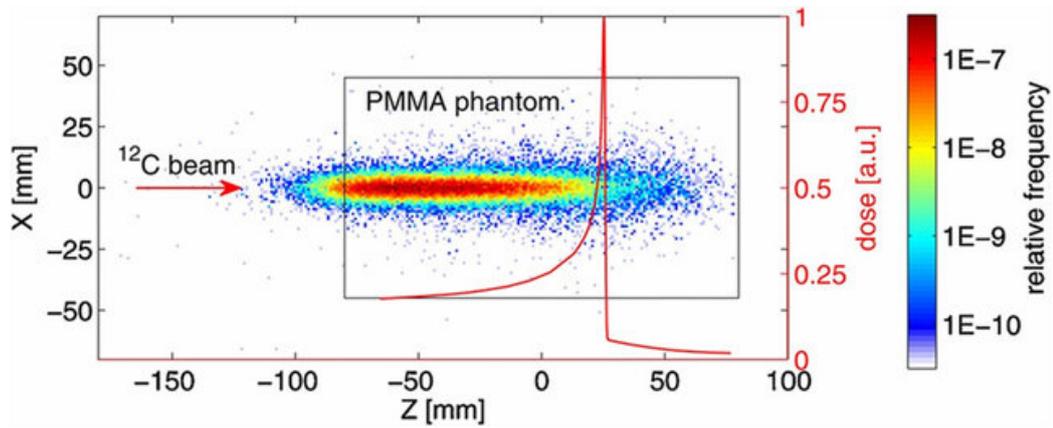


Figura 2.5: Distribuzione dei vertici di emissione, ottenuti con il metodo della back-projection, di  $5 \times 10^4$  particelle rivelate. Parametri del fascio:  $E = 250.08 \text{ MeV}/u$ ,  $\text{FWHM} = 4.3 \text{ mm}$ . [8].

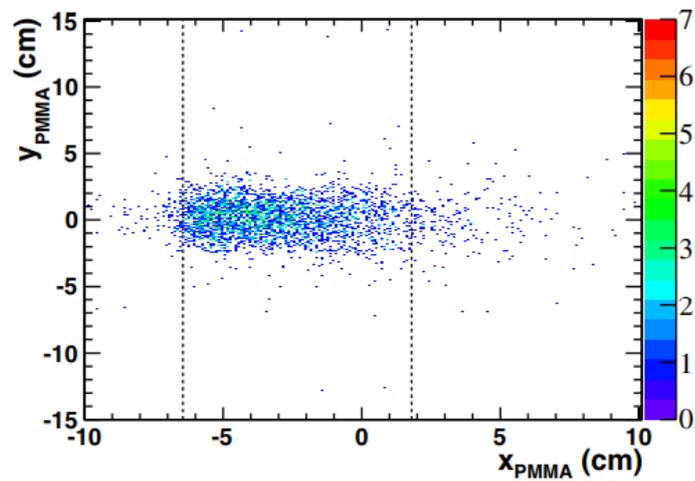


Figura 2.6: Distribuzione dei punti di emissione  $(x_{PMMA}, y_{PMMA})$  delle particelle cariche rivelate con *set-up* a  $90^\circ$ . Le linee tratteggiate indicano rispettivamente: l'entrata del fascio nel bersaglio di PMMA (sinistra) e la posizione teorica del picco di Bragg (destra). [31]



## Capitolo 3

# Prompt Gamma Monitoring

Il limite principale del *range monitoring* tramite PET, spiegato nel capitolo 2, è dovuto al naturale *washout* metabolico che tende a diluire la concentrazione di radioisotopi nel corpo, che, a differenza degli agenti di contrasto nell'*imaging* nucleare, hanno scale di tempo di permanenza nei tessuti differenti [15].

Una tecnica innovativa per il monitoraggio *in-vivo* si avvale della rivelazione di fotoni prodotti dalla diseccitazione nucleare di nuclei eccitati nelle interazioni nucleari tra fascio adroterapico e nuclei del paziente. Tali fotoni sono chiamati *prompt gamma* (PG) poiché vengono emessi durante il trattamento con tempi inferiori ad 1 ns. L'emissione dei fotoni *prompt* è isotropa ed è caratterizzata da uno spettro di energia continuo dell'ordine dei MeV (1-10 MeV) (Fig. 3.1) [34]. Il *Prompt Gamma Imaging* si inserisce nel conteso delle tecniche di monitoraggio come una valida soluzione per lo *screening real-time*.

L'utilizzo dei prompt gamma per monitorare il *range* degli ioni in adroterapia fu proposto per la prima volta nel 2003, durante la conferenza PTCOG da Stichelbaut e Jongen. Le prime misurazioni sulle reali possibilità di questa nuova tecnica furono condotte da Min et al. nel 2006, e dimostrarono la correlazione tra il profilo di dose e l'emissione di fotoni  $\gamma$  [34]. Min ed il suo gruppo misurarono l'emissione di fotoni prompt provenienti da un serbatoio pieno di acqua irradiato con fasci di protoni a 100, 150 e 200 MeV. I risultati ottenuti evidenziarono una chiara correlazione tra la distribuzione dei  $\gamma$  rivelati e il profilo di dose dei protoni in acqua (Fig. 3.2).

Il processo di misura dei prompt  $\gamma$  e l'acquisizione dati durante la terapia non è banale e le difficoltà principali allo sviluppo di questa tecnica derivano dal grande *range* di energie e dalla forte radiazione di *background*, composta principalmente da neutroni, frammenti leggeri e fotoni diffusi in tutte le direzioni per effetto Compton [34][4].

---

Ad oggi diverse alternative sono state proposte per la realizzazione di prototipi clinici che provvedessero a fornire un'informazione selettiva circa il profilo di emissione dei prompt gamma. Questi sistemi possono essere classificati in due gruppi: **PG Imaging device (PGI)** e **non-imaging system** [15].

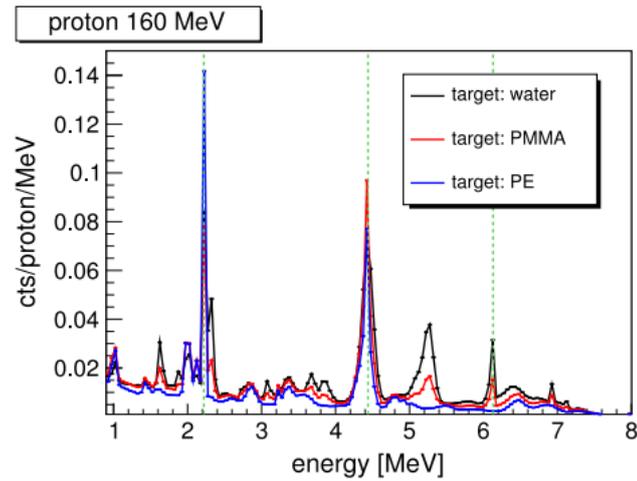


Figura 3.1: Spettri di energia dei fotoni prompt emessi da tre diversi bersagli: acqua, PMMA e Polietilene(PE). Le linee tratteggiate in verticale indicano tre transizioni nucleari tipiche dei materiali in esame: a 2.2 MeV c'è la diseccitazione dei nuclei di deuterio, mentre a 4.44 MeV e 6.13 MeV sono visibili, rispettivamente, le transizioni di  $^{12}\text{C}^*$  e  $^{16}\text{O}^*$  [15].

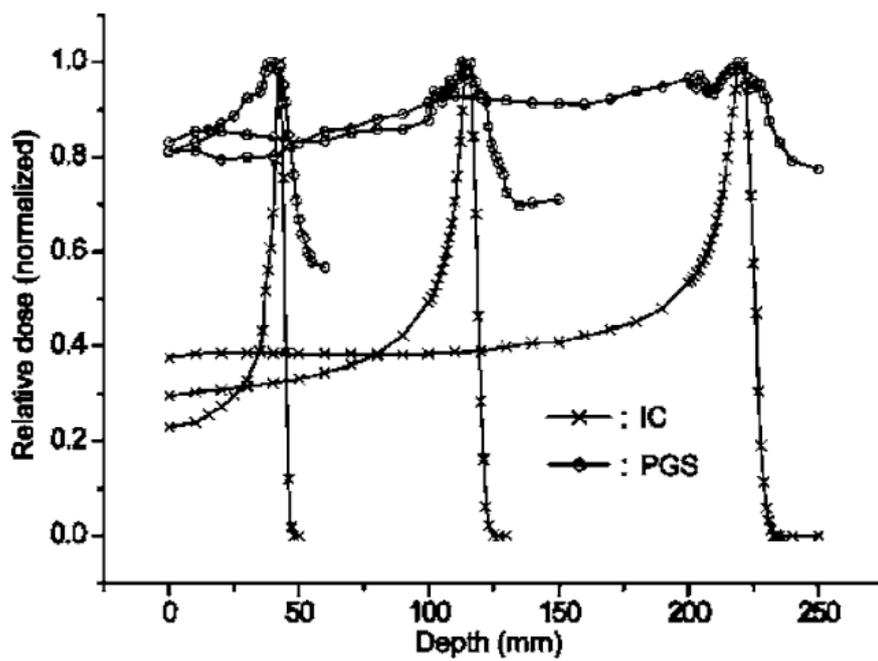


Figura 3.2: Confronto delle distribuzioni (profondità-dose) misurate con camera di ionizzazione e le rivelazioni dei fotoni prompt, per fasci di protoni a diverse energie (100, 150 e 200 MeV) [21].

---

## 3.1 PG Imaging system

I dispositivi utilizzati per l'*imaging* con prompt gamma si possono dividere in due categorie: quelli che utilizzano una collimazione meccanica e quelli che sfruttano una collimazione elettronica (Compton Camera) [15].

### 3.1.1 Sistemi a collimazione meccanica

I primi studi riguardanti la fattibilità di questa tecnologia furono condotti dal gruppo di Chul-Hee Min, come già riportato nell'introduzione di questo capitolo. Le loro misure mostrano la correlazione del profilo di emissione spaziale dei prompt gamma con il percorso del fascio all'interno di un bersaglio di acqua. I fotoni furono rivelati grazie ad un singolo detector posizionato dietro ad un collimatore con una singola fenditura. La geometria del collimatore fu progettata in modo tale da moderare e catturare i neutroni veloci, i quali costituiscono la maggior fonte di disturbo nell'acquisizione dati [21][15]. Nel caso di fasci con ioni di carbonio, il numero di neutroni di *background* prodotti è molto più elevato rispetto ai fasci di protoni, per questo motivo è stato proposto di utilizzare le informazioni disponibili dal tempo di volo (*Time of Flight*, TOF) delle particelle per discriminare i  $\gamma$  rivelati dai neutroni (Fig. 3.3). Per valutare le possibilità di questa tecnica sono state condotte misurazioni alla *facility* GANIL, in Francia. Durante l'esperimento sono stati utilizzati fasci di ioni  $^{13}\text{C}^{6+}$ , di energia 73 MeV/u, inviati contro un bersaglio di PMMA. L'apparato di detezione è consistito in un *detector* principale NaI(Tl) posto a  $90^\circ$  rispetto alla direzione del fascio. Il rivelatore era infine posizionato a 60 cm dal bersaglio, dietro ad un collimatore in piombo spesso 20cm (Fig. 3.4). Inoltre il bersaglio poteva essere traslato da remoto in modo tale che il rivelatore selezionasse la zona del target da monitorare. In questo esperimento l'elemento chiave fu, appunto, l'analisi del tempo di volo dei  $\gamma$  per distinguerli dai neutroni [38].

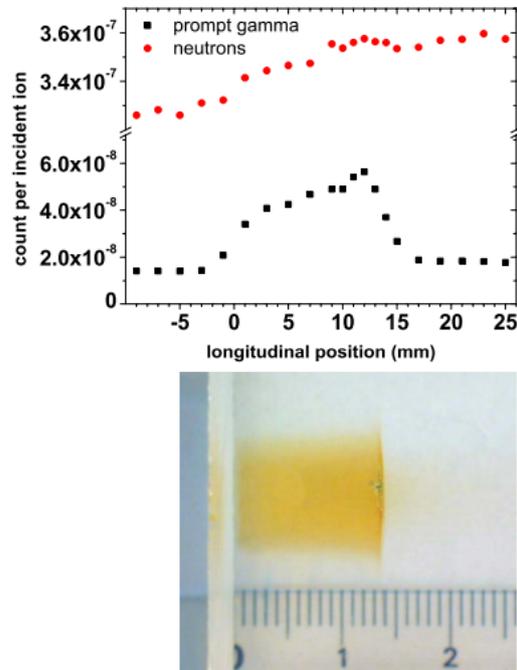


Figura 3.3: (In alto) Conteggio in funzione della posizione longitudinale del bersaglio, ottenuta per due TOF differenti:  $2 < T < 10ns$  per fotoni  $\gamma$ , e  $T > 10ns$  per neutroni.

(In basso) Fotografia del bersaglio in PMMA irradiato [38]. Si osserva come il picco di Bragg sia intorno a 14 mm.

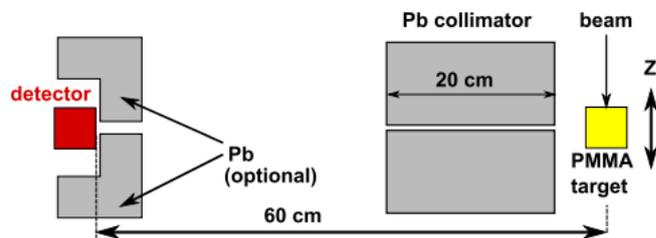


Figura 3.4: Schema del *set-up* sperimentale [38].

**Multislit camera.** L'utilizzo di un singolo *detector* per il monitoraggio del *range* è stato necessario per dimostrare l'esistenza di una correlazione tra i PG e il *range* delle particelle. Tuttavia, l'impiego di queste modalità non si adatta bene alla pratica clinica: infatti durante il trattamento non ci sarebbe il tempo di scannerizzare l'intero percorso del fascio. Al fine di sviluppare prototipi per uso clinico, sono stati condotti studi riguardanti collimatori paralleli e detector sensibili alla posizione. Min et al. nel 2008 riportarono la possibilità di utilizzare un *array* di scintillatori, uniti ad una serie di collimatori. Questa configurazione, posta a  $90^\circ$  rispetto la direzione del fascio, si sviluppava lungo tutta la lunghezza del bersaglio (tanica d'acqua) evitando sostanzialmente il processo di scansione del fascio [20] (Fig. 3.5).

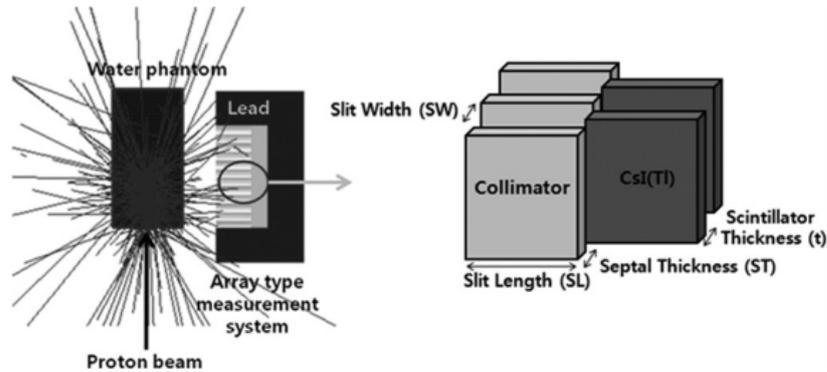


Figura 3.5: Monitoraggio della traccia di protoni con una *Multislit gamma camera* [20]

Altre misure sono state condotte nella struttura francese di GANIL, utilizzando una *multislit camera* composta da quattro collimatori e quattro rivelatori ai cristalli di LYSO, un quinto detector era invece posizionato nella parte opposta rispetto all'asse del fascio (ioni  $^{13}\text{C}$  con energia di 73 MeV/u) (Fig. 3.6). I risultati di questa presa dati sono riportati in figura 3.7: le diverse curve rappresentano i profili longitudinali dei prompt gamma, selezionati con il metodo del *Time of Flight* e rivelati da ciascun scintillatore. Per migliorare il confronto tra tutti i profili ottenuti con i diversi rivelatori, le posizioni dei *detector* sono state prese in considerazione e l'asse orizzontale è stato spostato di conseguenza (b). Il punto di entrata nel bersaglio e il *fall-off* della dose sono risultati essere in buon accordo con i valori teorici [14].

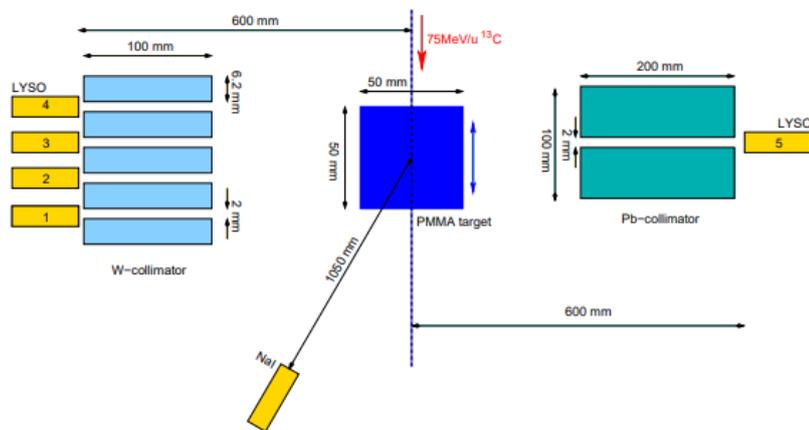


Figura 3.6: Set-up sperimentale [14].

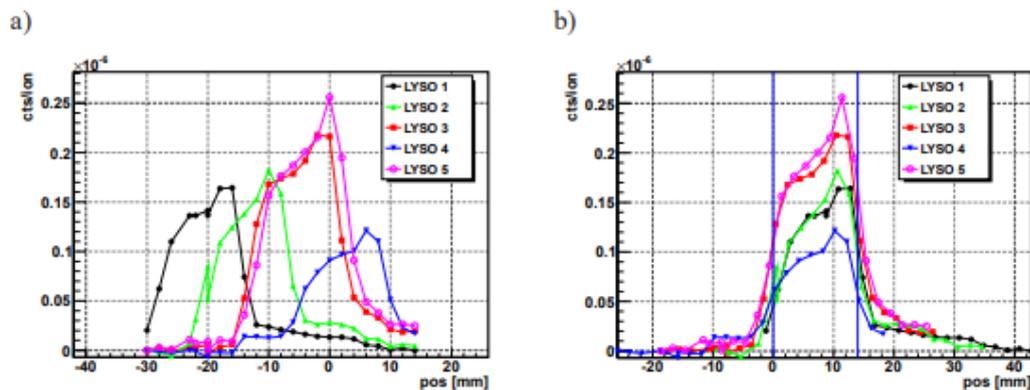


Figura 3.7: In figura a i profili longitudinali dei prompt gamma rivelati dai cinque detector e selezionati con il metodo TOF. I conteggi sono differenti a causa delle diverse geometrie dei rivelatori. In figura b è mostrato il confronto di tutti i profili rivelati, traslati tenendo conto della loro posizione rispetto alla posizione del bersaglio. Le linee blu verticali rappresentano il punto di entrata nel bersaglio ed il *range* degli ioni di carbonio [14].

**Pinhole/knife edge camera.** Il principio di una *pinhole* camera si basa essenzialmente sull'idea classica della camera ottica. Un sistema fornito di una fessura e dell'adeguata schermatura per adattarsi alle energie dei prompt  $\gamma$  permette in principio un *imaging* in due dimensioni. Il primo esperimento è stato condotto nel 2009 al Korean Cancer Center Hospital. Il gruppo di ricerca sviluppò e costruì una *pinhole camera* per monitorare le variazioni nel *range* durante il corso di una terapia con protoni. Il sistema di *imaging* consisteva in uno scompartimento foderato con il piombo provvisto di una apertura e uno scintillatore al CsI(Tl) come detector (Fig. 3.8). La

---

posizione del *detector* era controllata usando un servomotore, e la detezione dei fotoni è avvenuta lungo tutto il percorso del fascio. La distribuzione dei *prompt gamma* (per uno spettro energetico tra 1 e 4 MeV) fu misurata per tre differenti energie del fascio di protoni. La variazione in energia dei protoni ha provocato un cambiamento nei conteggi dei  $\gamma$ , ma il cambiamento nel conteggio non rivelava lo spostamento del *range*. Lo spostamento, invece, del centro della distribuzione dei conteggi risultava legata direttamente alla variazione del *range* (Fig. 3.9). I risultati sperimentali mostrarono che la distribuzione dei fotoni era sensibile ad una variazione del range del fascio di protoni dell'ordine di 1 mm in acqua [11].

La *knife-edge slit camera* costituisce una variante alla *pinhole camera*. Questo tipo di dispositivo è stato maggiormente studiato e diversi esperimenti riportano dati confortanti su una eventuale applicazione clinica. Ad esempio nel 2014 sono state condotte misure con un nuovo prototipo: il sistema di detezione consisteva in una camera per i gamma con un collimatore (*Knife-edge slit*) per produrre una proiezione 1D del percorso del fascio all'interno di un fantoccio in PMMA. I dati acquisiti si riferiscono all'utilizzo di fasci di protoni a 100, 160 e 230 MeV, raggiungendo una precisione di 4 mm [30] [15]. La prima applicazione clinica del monitoraggio *in vivo* dei prompt gamma è stata eseguita da Richter et al. nel 2015 3.10. Con una *Knife-edge slit camera* i raggi  $\gamma$  collimati, prodotti dal fascio di protoni, andavano ad impattare su un *array* di 40 detector a scintillazione, ottimizzati per rivelare i gamma con energie di 3-6 MeV. In base alle informazioni ottenute il profilo dei gamma durante il trattamento con protoni è stato valutato con successo e le variazioni sul range misurato inter-frazione, ovvero tra una frazione di terapia e l'altra, sono stati dell'ordine di  $\pm 2$  mm [33].

Le tecniche di PGI con collimatori meccanici mostrano sperimentalmente la possibilità di una verifica millimetrica nelle variazioni del *range* e risultano essere una buona soluzione per produrre immagini monodimensionali (conteggio dei *prompt gamma* rispetto al profilo di dose). Tuttavia le tecniche di collimazione passiva presentano delle difficoltà nel produrre misure in 2D e nel discriminare i fotoni  $\gamma$  dall'alto flusso di neutroni di *background*. L'impiego clinico di questi rivelatori è ancora di difficile attuazione: questo tipo di monitoraggio richiede infatti collimatori grandi e pesanti, di difficile integrazione in una sala di trattamento. Inoltre la collimazione passiva richiede l'implementazione di tecniche di riduzione della radiazione di *background* che rallentano il processo di ricostruzione, riducendo quindi la possibilità di una verifica *online* del *range* a causa dell'aumento dei tempi di ricostruzione. Per ora l'unica tecnica con *prompt gamma* applicata ad un caso clinico reale ha mostrato la possibilità di monitorare la variazione del *range* tra una frazione e l'altra e non all'interno della stessa frazione [33].

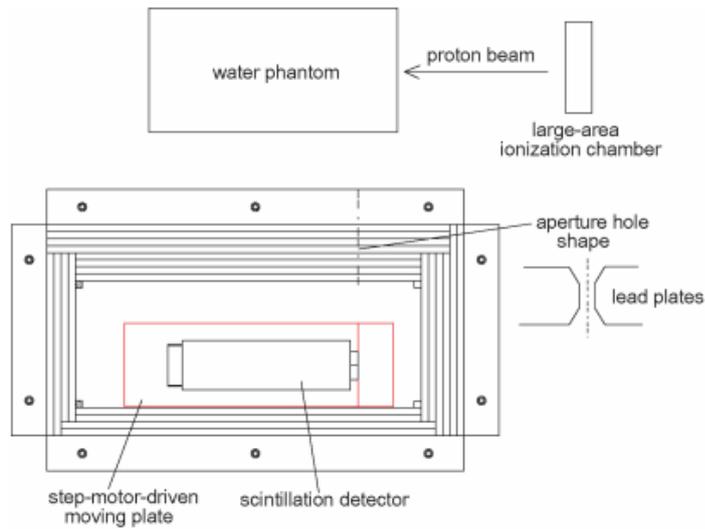


Figura 3.8: Vista dall'alto della *pinhole camera* [11].

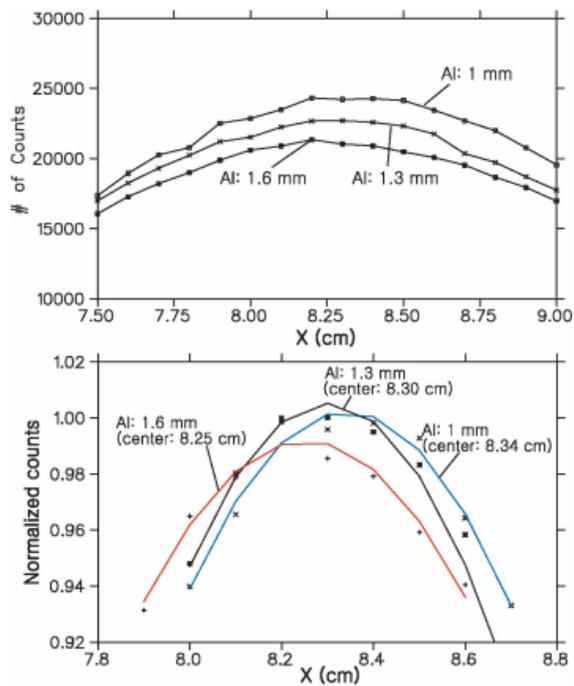


Figura 3.9: In alto: Distribuzioni dei conteggi dei *prompt gamma* misurati usando la *pinhole camera* per variazioni di energia del fascio di  $\pm 1$  MeV. In basso: *Fitting* delle curve per le distribuzioni dei fotoni che mostrano lo spostamento del centro delle distribuzioni [11].

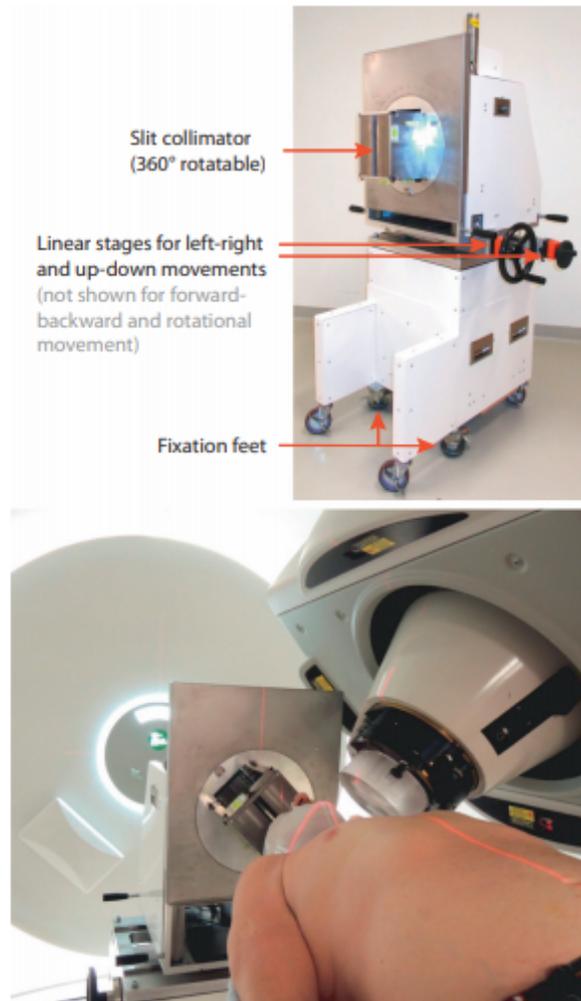


Figura 3.10: Nelle foto la *PGI slit camera* (in alto) e la sua applicazione durante il trattamento del paziente (in basso) [33].

### 3.1.2 Sistemi a collimazione elettronica

Un'alternativa ai sistemi di PGI a collimazione passiva è costituita dalla Compton Camera, un dispositivo in grado di misurare l'energia e la direzione di provenienza dei raggi gamma sfruttando l'effetto Compton dei fotoni all'interno del rivelatore. Il principio di funzionamento di questa tecnica di *imaging* può essere visualizzato in figura 3.11. Il sistema si basa su un *detector* in cui avvengono interazioni Compton multiple: la posizione e l'energia persa nell'interazione definiscono, entro i limiti d'errore, la traiettoria del fotone  $\gamma$  incidente. L'effetto Compton, alla base di questa camera, descrive il

---

processo di urto anelastico tra un fotone ed un elettrone, dove il fotone incidente cede parte della sua energia all'elettrone e devia dalla sua traiettoria originale di un angolo  $\theta$  (Fig. 3.12).

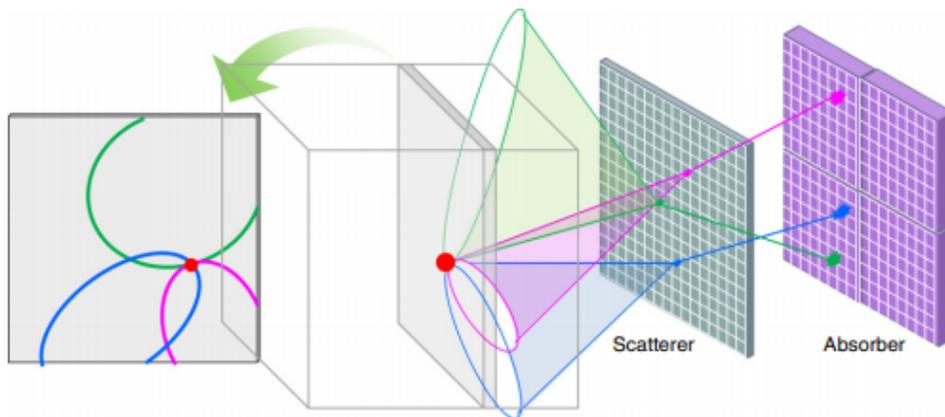


Figura 3.11: Schema esplicativo del processo di imaging attraverso camera Compton. Con la misura di almeno due interazioni consecutive del fotone e dell'energia persa da questo, applicando le equazioni per la cinematica Compton, segue che il punto di emissione deve giacere sulla superficie di un cono. In seguito a più eventi misurati, il vertice di emissione può essere determinato dall'intersezione dei coni.

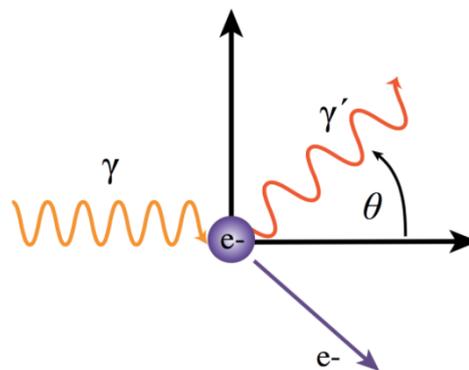


Figura 3.12: Diagramma diffusione Compton.

Se indichiamo con  $\lambda$  e  $\lambda'$  le lunghezze d'onda, rispettivamente, del fotone incidente e diffuso, allora la relazione che descrive lo *scattering* Compton è mostrata nell'equazione 3.1

$$\lambda' - \lambda = \frac{h}{m_e c} (1 - \cos \theta) \quad (3.1)$$

dove  $m_e$  è la massa a riposo dell'elettrone. In termini di energia l'equazione 3.1 diviene

$$\cos \theta = 1 - m_e c^2 \left( \frac{1}{E_f} - \frac{1}{E_i} \right) \quad (3.2)$$

con  $E_i = E_f + E_e$ :  $E_e$  è l'energia dell'elettrone dopo l'urto, mentre  $E_i$  ed  $E_f$  sono l'energia iniziale e finale del fotone. Dai punti di interazione nei rivelatori e dalle energie depositate, la direzione del fotone incidente può essere ristretta ad un cono, applicando le formule della cinematica per l'effetto Compton (Eq. 3.2). Il punto di origine del fotone viene ottenuto dalla sovrapposizione di più coni [15] [6]. In principio il vantaggio della camera Compton è quello di poter ottenere un'informazione tridimensionale dei *prompt gamma*. Inoltre questo tipo di *imaging* ben si adatta alla rivelazione dei fotoni *prompt* in quanto la diffusione Compton è il processo dominante per l'intervallo di energie dei *prompt*  $\gamma$  (Fig. 3.13).

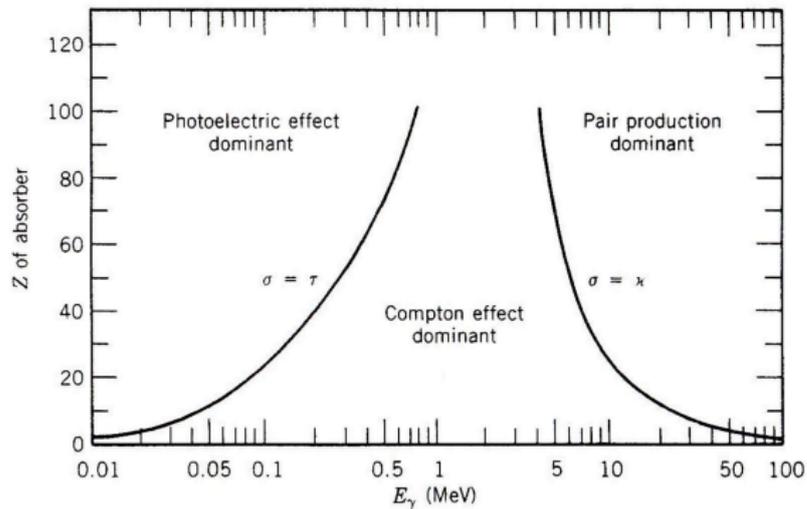


Figura 3.13: Regioni di dominanza delle interazioni dei fotoni con la materia in funzione dello  $Z$  del materiale attraversato e dell'energia del fotone incidente.

---

L'utilizzo della Compton Camera per l'*imaging* medico fu proposto per la prima volta nel 1977 [6]. Ad oggi sono stati suggeriti diversi sistemi di monitoraggio, classificati in base al tipo di *detector* utilizzato [15].

**Scintillatori.** Una prima dimostrazione di *imaging real-time* con camera Compton venne condotta nel 2016 [37]. L'esperimento fu sviluppato utilizzando un fascio di protoni a 70 MeV, per irradiare tre tipi di bersagli (acqua,  $Ca(OH)_2$  e PMMA). Lo spettro di energie dei fotoni fu misurato attraverso uno scintillatore ai cristalli di  $LaBr_3$  ed un tubo fotomoltiplicatore, mentre l'*imaging* dei PG è stato ottenuto con una Compton Camera. In figura 3.14 è riportato uno schema del *set up* sperimentale. Al fine di acquisire il maggior numero di eventi il processo di irraggiamento dei fantocci bersaglio è stato di circa 10 minuti. Dall'analisi spettrale dei raggi  $\gamma$  emessi durante l'irraggiamento dei diversi bersagli sono evidenti in tutti i casi due linee spettrali più accentuate: la prima, a 511 KeV, dovuta ai raggi gamma provenienti dall'annichilimento elettrone positrone; la seconda linea, a 718 KeV, proveniente dalla diseccitazione del  $^{10}B$  (Fig. 3.15). Dal monitoraggio *online* del *range* di fascio incidente su un bersaglio di PMMA, in cui si è ricostruita la provenienza dei fotoni con energie di 511 KeV e 718 KeV ( $\pm 3.3\%$  dovuto alla risoluzione del rivelatore), sono stati ottenuti i seguenti risultati:  $26 \pm 2$  mm e  $30 \pm 8$  mm. Questi risultati sono poi stati confrontati con la posizione simulata del picco di Bragg a 33 mm (Fig. 3.16). Per quanto riguarda, invece, i bersagli d'acqua e di idrossido di calcio, la valutazione del *range* è avvenuta ricostruendo la provenienza dei fotoni a 511 KeV ( $\pm 3\%$ ): in acqua la posizione del picco di Bragg è stata di  $26 \pm 2$  mm rispetto il valore simulato a 38 mm, mentre nel caso del bersaglio di idrossido di calcio il picco è stato misurato a  $33 \pm 3$  mm rispetto al valore teorico a 61 mm. Sempre nel 2016 sono stati riportati i risultati del primo test *on-beam* di MACACO (*Medical Application CompAct Compton camera*), un telescopio Compton formato da tre strati di cristalli di  $LaBr_3$ , uniti a dei fotomoltiplicatori in silicio (SiPMs). In questo caso un primo risultato ha evidenziato la capacità di risolvere sorgenti puntiformi di fotoni  $\gamma$ , con energie tra i 2 e i 7 MeV e con una risoluzione di 3-5 mm. Inoltre è stata misurata la posizione del picco di Bragg in un fantoccio di PMMA, irradiato con un fascio di protoni a 150 MeV. I dati sono stati acquisiti con il *target* in due posizioni diverse,  $\pm 5$  mm, al fine di simulare lo spostamento del picco di Bragg senza alterare i parametri di irraggiamento. Si è osservata una differenza tra i picchi ricostruiti nelle due posizioni di circa 7 mm (Fig. 3.17) [35].

**Semiconduttori.** Uno studio di fattibilità per l'*imaging* con Compton Camera, sfruttando rivelatori semiconduttori è stato pubblicato nel 2015 [32].

Il lavoro riporta i dati ottenuti dal monitoraggio di due fasci di protoni per uso clinico, a 114 e 150 MeV. La camera Compton (Polaris-J CC) consiste in quattro *stages* di rivelazione separati. Ciascun *detector* è composto da una matrice 2 x 2 di cristalli CZT (Cadmio Zinco Telluride), in grado di rivelare fotoni fino a circa 7 MeV. Il *target* del fascio di protoni era costituito da una vasca piena d'acqua. Per il fascio a 150 MeV, sono stati condotti tre set di misure: a *range* inalterato (15 cm) e con il *range* spostato di 3 mm e 5 mm, applicando davanti al bersaglio in acqua degli strati in plastica equivalente. Dalle misure dei *prompt gamma* si è osservata una buona correlazione tra il profilo distale dei PG (abbassamento del 60% dei conteggi dei PG) e il range del fascio (posizione in cui si osserva una diminuzione della dose del 90%), per meno di 2 mm ( $1\sigma < 1$  mm). Utilizzando il *falloff* distale nel conteggio dei *prompt gamma* è stato possibile prevedere lo spostamento (0 mm, 3 mm o 5 mm) nel picco di dose entro i 2 mm (Fig. 3.18) [32].

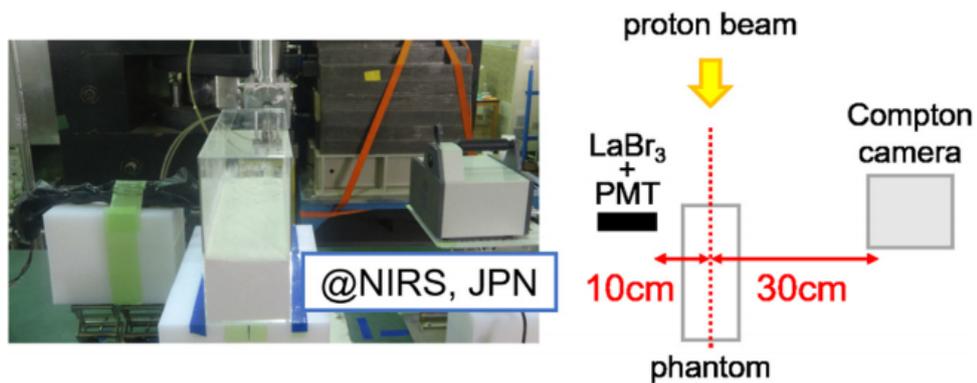


Figura 3.14: Una foto (sinistra) e un diagramma schematico (destra) del *set up* sperimentale [37].

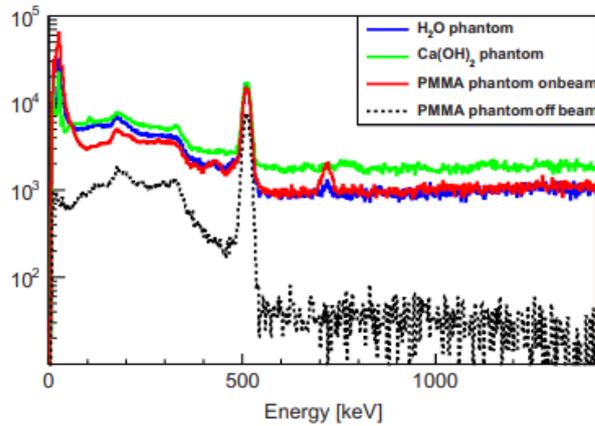


Figura 3.15: Gli spettri energetici (misurati *on-beam* e *off-beam*) dei raggi gamma emessi durante l'irraggiamento dei diversi bersagli e rivelati con lo scintillatore ai cristalli di  $LaBr_3$ . Nell'immagine si osservano, per tutti gli spettri, i picchi a 511 KeV e 718 KeV [37].

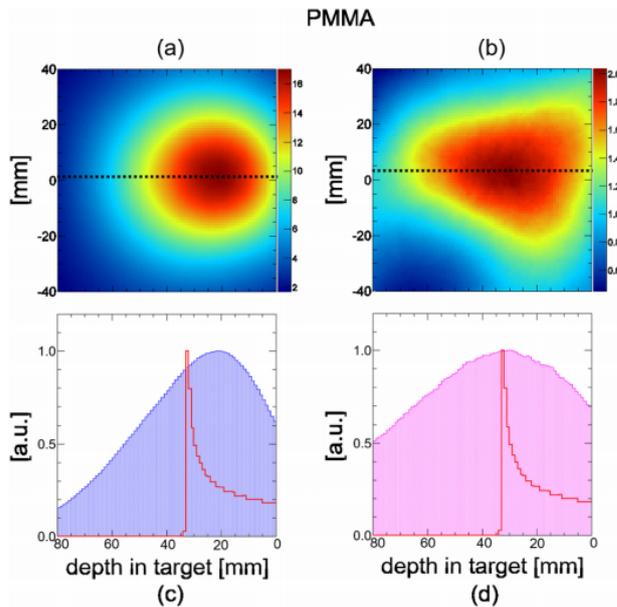


Figura 3.16: Immagini *online* ricostruite dalla Compton Camera e la loro proiezione: (a) immagine ricostruita dei fotoni a 511 KeV e (c) proiezione dell'immagine lungo l'asse x, confrontata con la curva di Bragg (in rosso) calcolata con una simulazione sviluppata con Geant4. Stesso schema per le figure (b) e (d), per fotoni da 718 KeV [37].

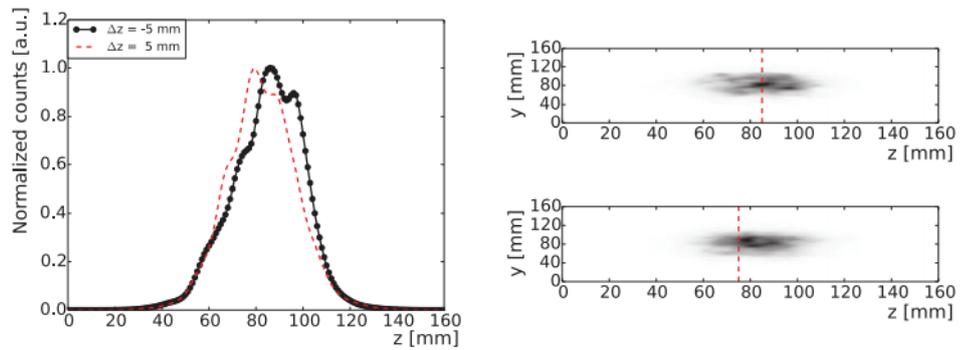


Figura 3.17: Risultati sperimentali della MACACO Compton camera nel monitoraggio di un bersaglio in PMMA irradiato con protoni a 150 MeV. A sinistra: i due profili ricostruiti, nelle configurazioni  $\pm 5$  mm, dei vertici di emissione dei PG. A destra: ricostruzione 2D dei vertici di emissione PG. Le linee in rosso indicano la posizione teorica del picco di Bragg, nelle due configurazioni [35].

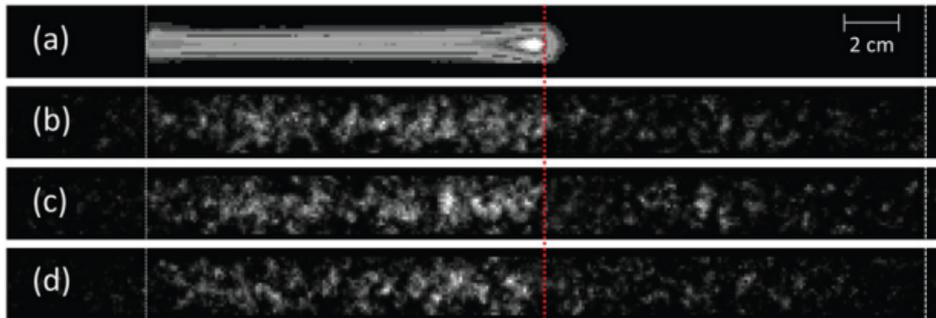


Figura 3.18: In alto (a) il picco di Bragg misurato per il fascio a 150 MeV. Confronto tra le immagini ricostruite con i *prompt gamma* nelle tre configurazioni: (b) picco di Bragg inalterato e picco di Bragg spostato di (c) 3 mm e (d) 5 mm. La linea tratteggiata rossa indica il picco di dose misurato a 15 cm [32].

**Detector gassoso.** Per condurre un *imaging* bidimensionale e aumentare l'efficienza del monitoraggio è stato proposto l'utilizzo di una *Electron Tracking Compton Camera* (ETCC), strumento già applicato nella rivelazione di raggi cosmici [36]. (Ce). All'università di Osaka [16], è stato monitorato con una ETCC un fascio di protoni a 140 MeV inviato contro un bersaglio d'acqua. La ETCC, usata nell'esperimento, è uno strumento di *imaging* costituito da due parti: da una camera a proiezione temporale (TPC) per il tracciamento dell'elettrone e da rivelatori a scintillazione per registrare il fotone diffuso (Fig. 3.19). La TPC è la camera dove si induce l'effetto Compton ed è riempita di gas,  $Ar + C_2H_6$  in proporzione 9 a 1 ad 1 atm. Lo spettro dei fotoni Compton diffusi è stato misurato con uno scintillatore ai cristalli di GSO(Ce). Dall'analisi dello spettro dei fotoni rivelati si è osservato un picco a 511 KeV e che la maggior parte dei gamma rivelati ha energie minori di 2 MeV (Fig. 3.20). L'analisi del gruppo di Kurosawa [16] è stata condotta in due regioni energetiche dei fotoni: una intorno a 511 KeV e la seconda ad energie tra 800 e 2000 KeV. I dati ottenuti (Fig. 3.21) mostrano come vi sia la possibilità di utilizzare questa tipologia di Camera Compton per il monitoraggio clinico: la ETCC ha dimostrato la capacità di rigettare molta della radiazione di *background*, tuttavia l'utilizzo di un mezzo gassoso per la rivelazione comporta un abbassamento nell'efficienza complessiva del sistema. Infatti l'effetto Compton dipende dalla densità del mezzo e non solo dall'energia della radiazione. Secondo gli scienziati che hanno condotto le misure per migliorare la camera bisognerebbe cambiare il gas nella TPC ( $CF_4$  al posto dell' $Ar$ ), aumentare la pressione del gas e ricostruire fotoni più

---

energetici. Tutte queste migliorie porterebbero un incremento dell'efficienza del *detector* di cinque volte. Altri miglioramenti possono essere ottenuti utilizzando TPC più ampie e velocizzando gli algoritmi di tracciamento e ricostruzione [16].

I sistemi a collimazione elettronica con Camera Compton analizzati mostrano risultati incoraggianti per quanto riguarda il possibile utilizzo nell'applicazione clinica. Tuttavia esistono ancora diversi limiti all'impiego di queste tecniche durante il trattamento. Per prima cosa gli algoritmi di ricostruzione di immagine sono molto complessi e necessitano di ulteriori ottimizzazioni per velocizzare il processo di *imaging*: ad oggi la tecnica non garantisce un monitoraggio *online*. Fra i diversi progetti di camere Compton, quelle con *detector* a scintillatore sono le migliori proposte in quanto uniscono efficienza e bassi costi. Le CC con rivelatore a semiconduttore risultano ancora troppo costose, mentre le camere a *detector* gassosi si scontrano con i protocolli di sicurezza delle *treatment room*: i gas usati sono tossici (*Ar* e *CF<sub>4</sub>*) o estremamente infiammabili (*C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>*) [16].

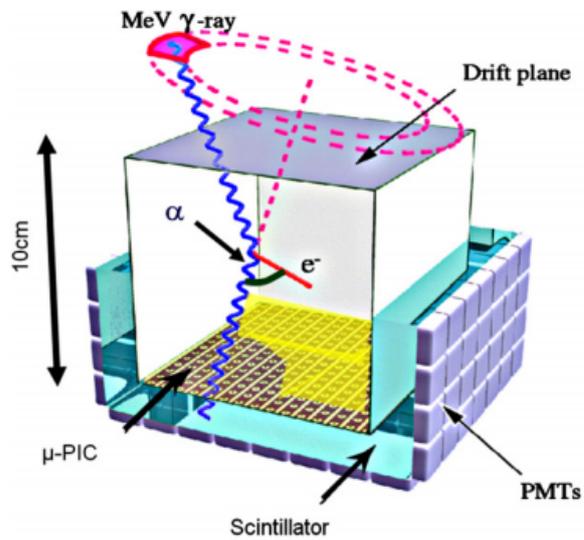


Figura 3.19: Illustrazione della struttura e del principio di funzionamento della ETCC [16].

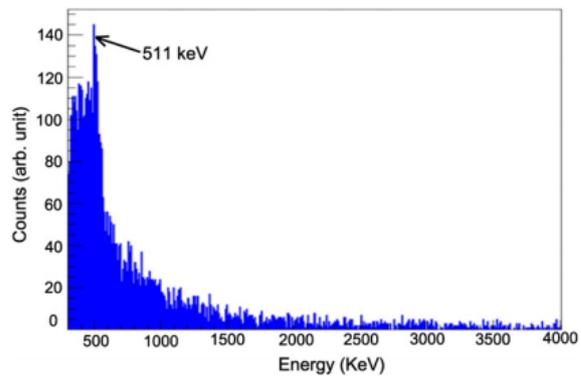


Figura 3.20: Spettro energetico dei fotoni *prompt*, che hanno subito scattering Compton e sono stati misurati dal dispositivo ETCC [16].

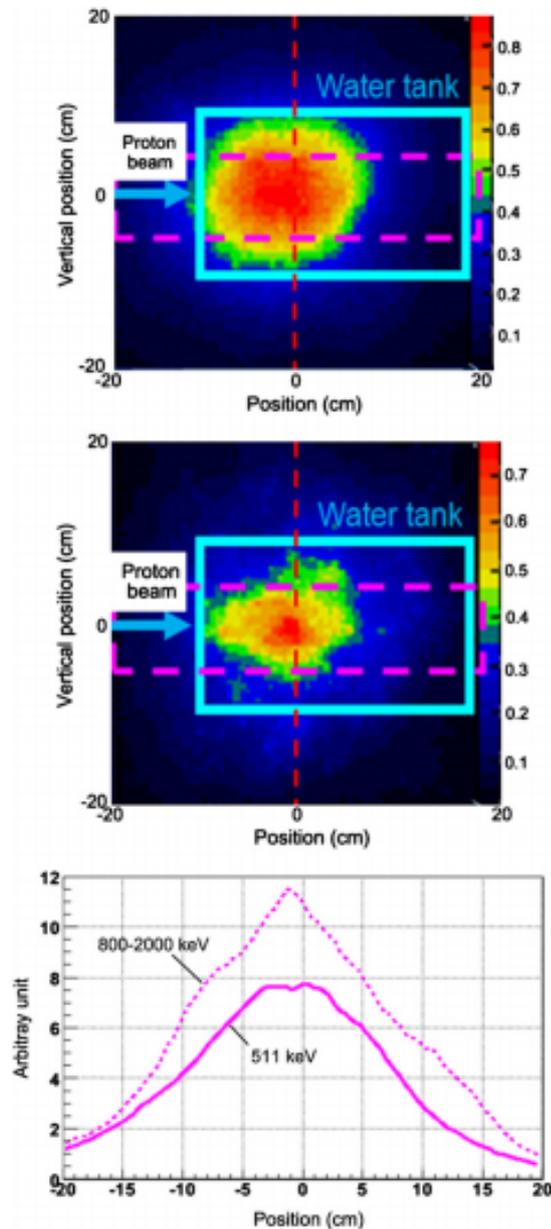


Figura 3.21: Le prime due figure sono l'immagine dei *prompt gamma* misurati con la ETCC, rispettivamente per energie dei fotoni di 511 KeV e nel *range* da 800 a 2000 KeV. La posizione del picco di Bragg è indicata dalla linea rossa tratteggiata. La terza immagine rappresenta i profili dei fotoni lungo la direzione del fascio [16].

---

## 3.2 Non-imaging system

Oltre alle tecniche di PGI che utilizzano l'informazione della distribuzione di emissione spaziale dei fotoni correlata con il *range* del fascio per il *range monitoring*, esistono sistemi che sfruttano informazioni derivanti dallo spettro di energia e dal tempo di volo dei *prompt*  $\gamma$  per monitorare il *range* delle particelle. I tre metodi principali sono il *prompt gamma timing* (**PGT**), il *prompt gamma peak integral* (**PGPI**) e il *prompt gamma spectroscopy* (**PGS**). Questi approcci si inseriscono come delle alternative più accessibili, in termini di costi e semplicità meccanica.

### 3.2.1 PGT

Il *prompt gamma timing* utilizza un effetto fisico elementare: le particelle cariche del fascio terapeutico si muovono ad altissime velocità, ma comunque necessitano di un tempo finito (misurabile) da quando entrano nel tessuto a quando si fermano nel volume bersaglio. Nel caso di protoni, questo tempo di attraversamento è di circa 1-2 ns, per un *range* tra i 5 e i 20 cm. Lungo il percorso delle particelle vengono emessi dei *prompt gamma* e un sistema di rivelazione di fotoni  $\gamma$ , all'esterno del bersaglio, misura la differenza temporale tra il tempo in cui le particelle terapeutiche attraversano un piano di riferimento (ingresso nel tessuto) e il tempo di interazione del raggio  $\gamma$  nel *detector*. Questa misura contiene informazioni sul tempo di transito delle particelle nel mezzo ( $t_p$ ) e anche il tempo di volo dei *prompt gamma* ( $t_{\gamma TOF}$ ) (Fig. 3.22). La distribuzione temporale ottenuta con tale metodo è indicata come spettro PGT [7]. Il tempo di transito in funzione del punto di produzione del raggio gamma,  $t_p(x_p)$ , dipende fortemente dal *range* della particella nel mezzo, mentre il  $t_{\gamma TOF}$  è influenzato dal posizionamento del rivelatore  $\gamma$  rispetto al bersaglio [7]. Cambiamenti nel *range* risultano in una variazione della distribuzione PGT (Fig. 3.23). Queste osservazioni sono alla base delle rivelazioni negli spostamenti del *range*: sono state osservate variazioni del *range* dell'ordine dei 2 mm con una statistica di circa almeno  $10^6$  eventi gamma, prodotti da circa  $10^{11}$  protoni irraggiati per misurazione [10].

Il PGT ad oggi non può essere considerato come una tecnica di monitoraggio applicabile nelle sale di trattamento. La riduzione degli eventi di *background*, come frammenti secondari o fotoni indotti da neutroni, è un aspetto che deve ancora essere risolto per ottimizzare il processo di monitoring. Inoltre un problema chiave della tecnica è la necessità di avere misure precise sul tempo di passaggio del fascio: nelle verifiche sperimentali questo può essere ottenuto utilizzando rivelatori tra il fascio estratto ed il bersaglio, ma nel ca-

so clinico questo è sconsigliato in quanto comporterebbe un'alterazione delle caratteristiche stesse del fascio.

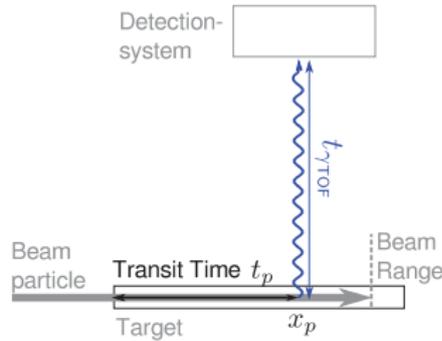


Figura 3.22: *Set-up* schematizzato del monitoraggio PGI [7].

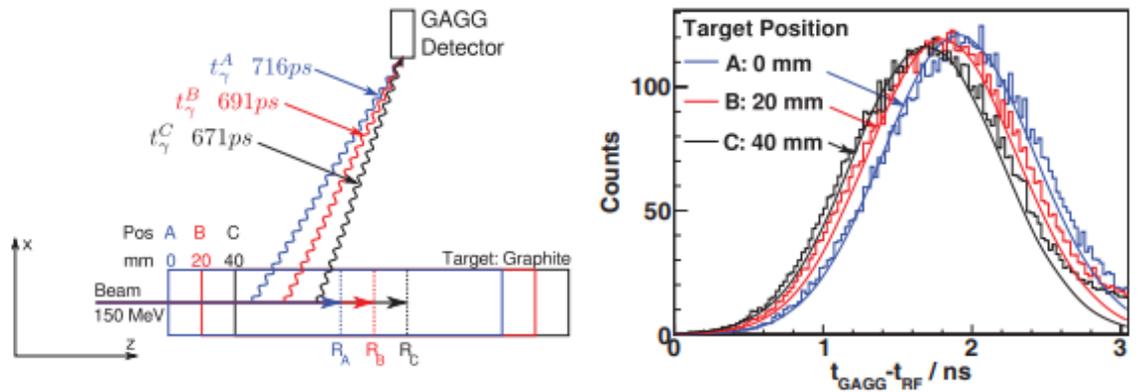


Figura 3.23: Misure sperimentali condotte al KVI-CART all'Università di Groninga, Olanda. Monitoraggio del *range* di un fascio di protoni di 150 MeV che attraversa un bersaglio in grafite. Il *target* è stato irraggiato con il fascio di protoni in tre posizioni A, B e C. (Sinistra) *Set-up* sperimentale. (Destra) Spettri temporali dei *prompt gamma* nelle tre configurazioni: si osserva che allo spostamento del bersaglio in grafite corrisponde una evidente traslazione della curva di distribuzione [7].

### 3.2.2 PGPI

Un altro metodo investigato per il *range* monitoring in PT a basso costo ed indipendente da altri elementi per la verifica del *range* è il *prompt gamma*

*peak integral* (PGPI). Anche questo sistema sfrutta le informazioni ricavate dal tempo di volo della radiazione secondaria emessa dal bersaglio, ma, a differenza del PGT, analizza l'andamento del picco nella distribuzione TOF per i *prompt*  $\gamma$  rivelati. Al Centro Antoine Lacassagne (CAL) a Nizza, in Francia, sono state condotte delle misure con l'utilizzo di un ciclotrone per la produzione di fasci di protoni a 65 MeV per il trattamento di tumori oculari. I protoni venivano fatti urtare contro un bersaglio in PMMA e il *range* delle particelle nel mezzo è stato cambiato grazie all'utilizzo di una rotella modulatrice (in figura 3.24 uno schema più dettagliato della configurazione sperimentale). La rivelazione del tempo di volo della radiazione secondaria è stata utilizzata per discriminare i neutroni di *background* dai fotoni  $\gamma$  e per valutare il cambiamento del picco nella distribuzione degli eventi conteggiati rispetto alla variazione nel *range* (Fig. 3.25). I risultati sperimentali hanno mostrato la possibilità di determinare uno spostamento del *range* di 3 mm in base alle variazioni nel conteggio dei *prompt gamma* [13].

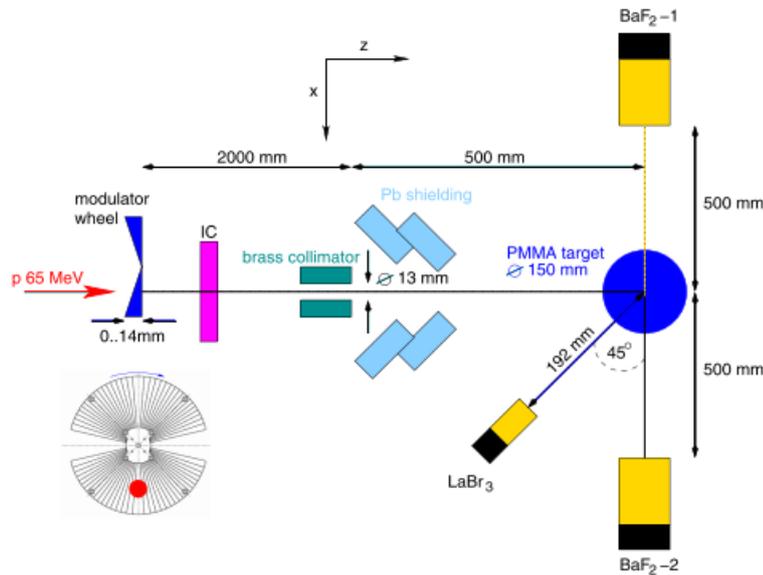


Figura 3.24: *Setup* sperimentale delle misure condotte al CAL. In basso a sinistra anche una schematizzazione della rotella modulatrice in PMMA, di spessore variabile da 0 a 14 mm. Il punto rosso segna il punto di impatto del fascio per una determinata posizione della rotella [13].

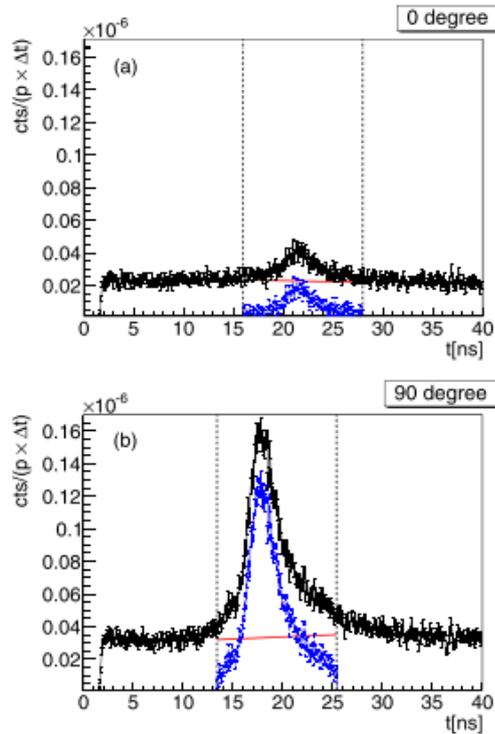


Figura 3.25: Spettri TOF riferiti a due diverse posizioni della rotella modulatrice: (a) 0 e (b) 90 corrispondenti, rispettivamente, al massimo spessore e al buco. Le distribuzioni contengono solo eventi sopra alla soglia di energia di 1 MeV. In blu il segnale dell'emissione gamma proveniente dal bersaglio, integrata all'interno dei limiti dati dalle linee tratteggiate, dopo che al segnale originale è stato sottratto il *background* di neutroni in rosso [13].

### 3.2.3 PGS

Un'alternativa meno diretta per il monitoraggio del *range* si basa sull'analisi spettroscopica delle energie dei *prompt gamma* e sull'identificazione delle linee caratteristiche, legate a precise transizioni nucleari. La misurazione di tali livelli energetici può apportare diversi benefici per il miglioramento dell'accuratezza nelle verifiche del *range*. Per prima cosa, ogni linea di emissione  $\gamma$  ha un'unica correlazione con l'energia delle particelle incidenti e può essere relazionata alla sezione d'urto nucleare per l'interazione osservata: questa possibilità può essere sfruttata come conoscenza "a priori" nel processo di *range monitoring*. In secondo luogo, uno studio quantitativo delle linee gamma discrete rivelate può servire ad una analisi degli elementi del tessuto irradiato o della concentrazione dei nuclei bersaglio [41]. Studi

---

per la verifica del metodo sono stati condotti nel 2014 da Verburg e Seco [39]. L'apparato di rivelazione è essenzialmente costituito da un collimatore in tungsteno ed un *detector* ai cristalli di bromuro di lantanio(III). La detezione dei  $\gamma$  è stata condotta unendo le informazioni energetiche a quelle dei tempi di acquisizione del segnale, così da diminuire il disturbo dovuto alla radiazione indesiderata (neutroni di *background*). Nel lavoro, Verburg e Seco, hanno misurato 15 linee energetiche dei *prompt gamma* provenienti dalle reazioni tra protoni e nuclei di  $^{12}\text{C}$  e  $^{16}\text{O}$ . Le misure sono state condotte irradiando, con protoni a 165 MeV, due bersagli omogenei di  $\text{H}_2\text{O}$  e  $\text{H}_2\text{C}$  di cui si conosce lo *stopping power* dei protoni. Dalle rivelazioni condotte si è osservata la diversa correlazione di determinate linee energetiche con i profili di dose nei tessuti irradiati (Fig. 3.26). I dati acquisiti sono poi serviti alla ottimizzazione dei modelli per sezioni d'urto e *detector*. Queste misure sono servite a caratterizzare l'emissione dei raggi  $\gamma$  lungo un fascio di protoni per uso clinico: attraverso la comparazione dei modelli e dei dati acquisiti si è proceduto alla verifica sperimentale del *range* assoluto e delle sue variazioni, nel caso di un bersaglio d'acqua irradiato con protoni a 151 MeV. In questo caso la precisione statistica ottenuta sul *range* assoluto è stata di circa 1 mm in deviazione standard, mentre la variazione relativa è stata di 0.4 mm [39]. Un'altra verifica sperimentale è stata condotta nel 2015 [40] sempre utilizzando un *detector* a scintillazione, dietro una schermatura di piombo. Furono utilizzati due bersagli: un serbatoio d'acqua ed un fantoccio antropomorfo. Il rivelatore era sincronizzato alla rotella modulatrice per determinare la relazione tra l'emissione dei *prompt gamma* nella zona distale del bersaglio e il *range* dei protoni (Fig. 3.27). Per dosi applicate di 30-50 cGy (RBE) sono state osservate variazioni nel *range*, dovute all'inserimento di strati aggiuntivi tra bersaglio e fascio, con deviazione standard di 0.1-0.2 mm [40].

I sistemi di *non-imaging* appaiono come un'interessante alternativa ai sistemi di *imaging*, soprattutto perché non necessitano di grandi rivelatori e non sono particolarmente costosi. Tuttavia per i sistemi di *non-imaging* è necessario ottenere dati più precisi ed implementare modelli nucleari più solidi, al fine di vedere questa tecnologia impiegata in clinica.

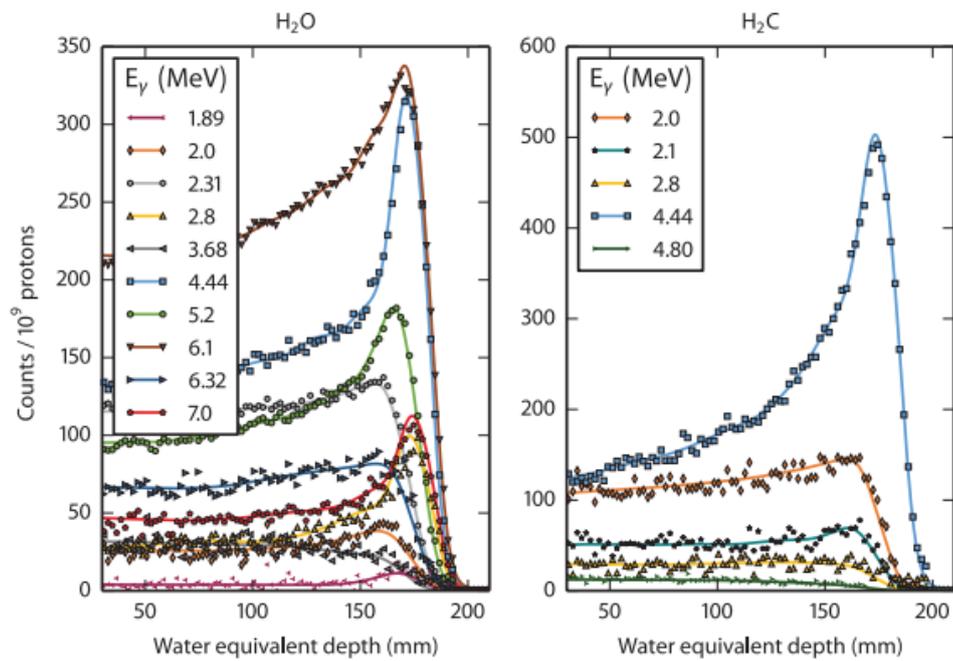


Figura 3.26: Misure delle linee energetiche discrete dei *prompt gamma* emesse lungo il percorso dei protoni a 165 MeV contro un bersaglio in acqua e in polietilene. Le linee solide rappresentano le distribuzioni simulate, utilizzando le informazioni ottenute sulle sezioni d'urto per ciascuna interazione [39].

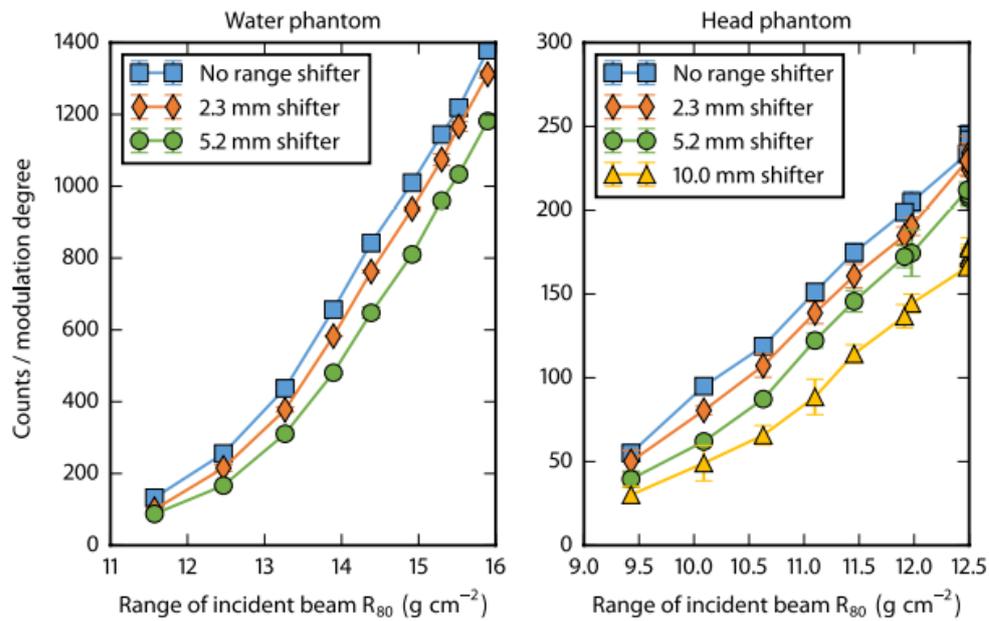


Figura 3.27: Relazione tra il *range* dei protoni incidenti ed il numero dei *prompt gamma* rivelati. Tra il fascio ed i bersagli sono stati introdotti degli strati per modificare il *range* dei protoni incidenti (*range shifters*) ed investigare le differenze nella detezione dei *prompt gamma*. Si osserva in entrambi i grafici che se è presente il *range shifter* è necessario un *range* più ampio dei protoni incidenti per ottenere lo stesso conteggio che si avrebbe senza *shifter* [40].



# Conclusioni

Al momento la sola tecnica di monitoraggio del *range* pienamente operativa in clinica è costituita dalla *Positron Emission Tomography*. Tuttavia, a causa dei tempi caratteristici dei decadimenti  $\beta$ , l'*imaging* PET rappresenta una tecnica *a posteriori* per la verifica del volume irraggiato ed è attualmente impiegata in due centri: GSI e HIT (Germania), rispettivamente, nell'ambito del monitoraggio *in-beam* e *offline*. Al fine di sviluppare, quindi, nuove tecniche che garantiscano un monitoraggio del *range* in *real time*, durante il trattamento, vengono indagate le proprietà dei fotoni *prompt*. Tale radiazione viene emessa durante la diseccitazione dei nuclei bersaglio, in tempi inferiori ad 1 ns, cosicché il PG *monitoring* si presenta come un valido strumento per lo *screening* in tempo reale. In questa tesi è stato presentato lo stato dell'arte di questa tecnica di monitoraggio innovativa, che ancora non ha una sistematica applicazione nella vita reale. Sono stati presi in considerazione per primi i sistemi a collimazione meccanica che sono una buona soluzione per produrre *imaging* monodimensionale del profilo di emissione dei PG. Un risultato rilevante è quello ottenuto nel 2015 da Richter et al., durante la prima applicazione clinica del monitoraggio *in vivo* di fotoni *prompt*. Nell'occasione fu utilizzata una *Knife edge slit camera* e si riuscirono ad osservare variazioni nel *range* dei protoni di  $\pm 2$  mm. Allo stato attuale, tuttavia, le maggiori limitazioni del PGI con collimatori meccanici risiedono nell'impossibilità di ottenere informazioni bidimensionali e nella necessità di sviluppare soluzioni per attenuare il disturbo dovuto alla radiazione di *background*. Inoltre per questi sistemi occorrono collimatori grandi e pesanti che risultano di difficile integrazione in una *treatment room* di tipo clinico. Al contrario un *imaging* 2D può essere ottenuto attraverso la collimazione elettronica con Camera Compton. Anche questa soluzione, pur mostrando di poter ottenere risoluzioni millimetriche nelle misure del *range*, presenta dei limiti. In particolare, in questo caso, è necessario implementare algoritmi di ricostruzione più efficienti: i tempi di elaborazioni di oggi sono troppo lunghi e incompatibili con un monitoraggio *real time*. In termini di costi ed efficienza, la Camera Compton con *detector* scintillatore si è rivelata, per ora, la miglior soluzione

---

in questo ambito. Infine interessanti risultati provengono dalle cosiddette tecniche di *non-imaging* come il PGT, il PGPI e il PGS. Tali sistemi non necessitano né di grossi rivelatori né di *set up* particolarmente costosi e ciò li rende delle alternative competitive. Purtuttavia, i sistemi di *non-imaging* necessitano ancora di dati sperimentali precisi e la realizzazione di modelli nucleari più affidabili per poterne garantire l'utilizzo in casi reali.

Le tecniche di monitoraggio con i fotoni *prompt* mostrate in questo lavoro di tesi sono il frutto di poco più di 15 anni di ricerche. I risultati sperimentali ottenuti mostrano la possibile fattibilità delle tecniche sviluppate finora, svelandone, dall'altro lato, i limiti. Proprio per questo motivo l'attività di ricerca per trovare soluzioni in grado di raggiungere la precisione richiesta dalle applicazioni cliniche, di circa 2 mm, per il *range monitoring* in adroterapia è in continuo sviluppo. Infatti condurre il monitoraggio del *range* ha un'importanza primaria, soprattutto per il trattamento di tumori vicino ad organi a rischio e per la cura di pazienti con una lunga aspettativa di vita, come ad esempio quelli pediatrici. Per questi motivi il *range monitoring* ha una rilevanza strategica per la diffusione mondiale delle tecniche adroterapiche, le quali potrebbero essere applicate a casi sempre più numerosi, sino a diventare una realtà consolidata nella lotta contro il cancro.

# Bibliografia

- [1] U Amaldi et al. “Advanced quality assurance for CNAO”. In: *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 617.1-3 (2010), pp. 248–249.
- [2] Ugo Amaldi. “History of hadrontherapy”. In: *Modern Physics Letters A* 30.17 (2015), p. 1540018.
- [3] Ugo Amaldi e Gerhard Kraft. “Radiotherapy with beams of carbon ions”. In: *Reports on progress in physics* 68.8 (2005), p. 1861.
- [4] D Dauvergne et al. “New methods of real-time control imaging for ion therapy”. In: *NIRS-ETOILE Joint Symposium on Carbon Ion Therapy*. 2009.
- [5] Wolfgang Enghardt et al. “Charged hadron tumour therapy monitoring by means of PET”. In: *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 525.1-2 (2004), pp. 284–288.
- [6] DB Everett et al. “Gamma-radiation imaging system based on the Compton effect”. In: *Proceedings of the Institution of Electrical Engineers*. Vol. 124. 11. IET. 1977, pp. 995–1000.
- [7] Christian Golnik et al. “Range assessment in particle therapy based on prompt  $\gamma$ -ray timing measurements”. In: *Physics in Medicine & Biology* 59.18 (2014), p. 5399.
- [8] K Gwosch et al. “Non-invasive monitoring of therapeutic carbon ion beams in a homogeneous phantom by tracking of secondary ions”. In: *Physics in Medicine & Biology* 58.11 (2013), p. 3755.
- [9] Eric J Hall, Amato J Giaccia et al. *Radiobiology for the Radiologist*. Vol. 6. Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
- [10] Fernando Hueso-González et al. “First test of the prompt gamma ray timing method with heterogeneous targets at a clinical proton therapy facility”. In: *Physics in Medicine & Biology* 60.16 (2015), p. 6247.

- 
- [11] Jong-Won Kim. “Pinhole camera measurements of prompt gamma-rays for detection of beam range variation in proton therapy”. In: *Journal of the Korean Physical Society* 55.4 (2009), pp. 1673–1676.
- [12] Aafke Christine Kraan. “Range verification methods in particle therapy: underlying physics and Monte Carlo modeling”. In: *Frontiers in oncology* 5 (2015), p. 150.
- [13] J Krimmer et al. “A cost-effective monitoring technique in particle therapy via uncollimated prompt gamma peak integration”. In: *Applied Physics Letters* 110.15 (2017), p. 154102.
- [14] J Krimmer et al. “Collimated prompt gamma TOF measurements with multi-slit multi-detector configurations”. In: *Journal of Instrumentation* 10.01 (2015), P01011.
- [15] J Krimmer et al. “Prompt-gamma monitoring in hadrontherapy: A review”. In: *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 878 (2018), pp. 58–73.
- [16] Shunsuke Kurosawa et al. “Prompt gamma detection for range verification in proton therapy”. In: *Current Applied Physics* 12.2 (2012), pp. 364–368.
- [17] William R Leo. *Techniques for nuclear and particle physics experiments: a how-to approach*. Springer Science & Business Media, 2012.
- [18] Claude Leroy e Pier-Giorgio Rancoita. *Principles of radiation interaction in matter and detection*. World Scientific, 2011.
- [19] Stephen Joseph McMahon. “The linear quadratic model: usage, interpretation and challenges”. In: *Physics in Medicine & Biology* 64.1 (2018), 01TR01.
- [20] Chul Hee Min et al. “Development of array-type prompt gamma measurement system for in vivo range verification in proton therapy”. In: *Medical physics* 39.4 (2012), pp. 2100–2107.
- [21] Chul-Hee Min et al. “Prompt gamma measurements for locating the dose falloff region in the proton therapy”. In: *Applied physics letters* 89.18 (2006), p. 183517.
- [22] Silvia Muraro et al. “Monitoring of hadrontherapy treatments by means of charged particle detection”. In: *Frontiers in Oncology* 6 (2016), p. 177.
- [23] Dirk Müssig. “Re-scanning in scanned ion beam therapy in the presence of organ motion”. Tesi di dott. Technische Universität, 2014.

- 
- [24] Hooshang Nikjoo, Shuzo Uehara e Dimitris Emfietzoglou. *Interaction of radiation with matter*. CRC press, 2012.
- [25] *NuPECC Report. Nuclear Physics for Medicine: Hadrontherapy. 2014*. URL: <http://www.nupecc.org/pub/npmed2014.pdf>.
- [26] Harald Paganetti. *Proton therapy physics*. CRC press, 2018.
- [27] Harald Paganetti. “Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte Carlo simulations”. In: *Physics in Medicine & Biology* 57.11 (2012), R99.
- [28] Katia Parodi. “On-and off-line monitoring of ion beam treatment”. In: *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 809 (2016), pp. 113–119.
- [29] Katia Parodi. “PET monitoring of hadrontherapy”. In: *Nuclear Medicine Review* 15.C (2012), pp. 37–42.
- [30] Irene Perali et al. “Prompt gamma imaging of proton pencil beams at clinical dose rate”. In: *Physics in Medicine & Biology* 59.19 (2014), p. 5849.
- [31] L Piersanti et al. “Measurement of charged particle yields from PM-MA irradiated by a 220 MeV/u  $^{12}\text{C}$  beam”. In: *Physics in Medicine & Biology* 59.7 (2014), p. 1857.
- [32] Jeremy C Polf et al. “Imaging of prompt gamma rays emitted during delivery of clinical proton beams with a Compton camera: feasibility studies for range verification”. In: *Physics in Medicine & Biology* 60.18 (2015), p. 7085.
- [33] Christian Richter et al. “First clinical application of a prompt gamma based in vivo proton range verification system”. In: *Radiotherapy and Oncology* 118.2 (2016), pp. 232–237.
- [34] F Roellinghoff et al. “Real-time proton beam range monitoring by means of prompt-gamma detection with a collimated camera”. In: *Physics in Medicine & Biology* 59.5 (2014), p. 1327.
- [35] Paola Solevi et al. “Performance of MACACO Compton telescope for ion-beam therapy monitoring: first test with proton beams”. In: *Physics in Medicine & Biology* 61.14 (2016), p. 5149.
- [36] Atsushi Takada et al. “Observation of diffuse cosmic and atmospheric gamma rays at balloon altitudes with an electron-tracking Compton camera”. In: *The Astrophysical Journal* 733.1 (2011), p. 13.

- 
- [37] Takanori Taya et al. “First demonstration of real-time gamma imaging by using a handheld Compton camera for particle therapy”. In: *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment* 831 (2016), pp. 355–361.
- [38] E Testa et al. “Monitoring the Bragg peak location of 73 MeV/ u carbon ions by means of prompt  $\gamma$ -ray measurements”. In: *Applied physics letters* 93.9 (2008), p. 093506.
- [39] Joost M Verburg e Joao Seco. “Proton range verification through prompt gamma-ray spectroscopy”. In: *Physics in Medicine & Biology* 59.23 (2014), p. 7089.
- [40] Joost M Verburg, Mauro Testa e Joao Seco. “Range verification of passively scattered proton beams using prompt gamma-ray detection”. In: *Physics in Medicine & Biology* 60.3 (2015), p. 1019.
- [41] Joost M Verburg et al. “Energy-and time-resolved detection of prompt gamma-rays for proton range verification”. In: *Physics in Medicine & Biology* 58.20 (2013), p. L37.
- [42] Robert R Wilson. “Radiological use of fast protons”. In: *Radiology* 47.5 (1946), pp. 487–491.

# Ringraziamenti

Desidero rivolgere un primo ringraziamento alla Dottoressa Ilaria Mattei che mi ha guidato in questo percorso di tesi. Grazie Ilaria per la disponibilità che mi hai concesso. Il tuo entusiasmo è stato fondamentale.

Un forte e vivo ringraziamento lo rivolgo ai miei amici di una vita. Da quando ho iniziato questo percorso di laurea ho passato molto tempo da solo (i miei periodi da monaco) e questo mi ha fatto apprezzare ancora di più i momenti spesi in vostra compagnia. Grazie per la vostra generosità.

Un grazie e un saluto affettuoso al Box ! Luogo di mille "avventure", in cui ho trascorso un'infinità di serate con le mie amiche scimmie.

Ringrazio i miei fratelli, Daniele e Manfredi, testimoni ogni giorno del vero Nicolò. Anche se le occasioni di scontro sono più di quelle d'incontro, nei loro occhi troverò sempre un riflesso di casa.

Un ringraziamento pieno di amore e del più profondo rispetto va ai miei genitori.

A mia Mamma, il cui affetto incondizionato non mi farà mai dimenticare il bambino che è in me. Ti ringrazio per i consigli dati e la comprensione che hai sempre dimostrato nei miei confronti. Il tuo amore è una fiamma viva nel mio cuore.

A mio Papà, una presenza costante e un fondamentale sostegno durante il mio percorso. Grazie per la determinazione con cui mi hai spronato. Da te gli insegnamenti più preziosi. Hai cresciuto l'uomo libero che desideravi.

Infine, rivolgo un commosso ed affettuoso pensiero a mio Nonno.

Il mio primo maestro.

A te dedico questo traguardo.

"Ninì !!!"..."Nonno !!!"