



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO
FACOLTÀ DI SCIENZE E TECNOLOGIE

Corso di Laurea in Fisica

**Analisi di protoni secondari da
adroterapia in simulazione Montecarlo**

Relatore Interno: Prof. Alessandro LASCIALFARI
Relatore Esterno: Dott. Giuseppe BATTISTONI
Correlatore esterno: Dott.ssa Ilenia MATTEI

Tesi di laurea di:
Luca Maria COLOMBO GOMEZ
Matricola 834285
Codice P.A.C.S.: 87.56. -v

Anno Accademico 2016-2017

*"Quarantadue!" urlò Loonquawl.
"Questo è tutto ciò che sai dire dopo un lavoro
di sette milioni e mezzo di anni?"
"Ho controllato molto approfonditamente," disse il computer,
"e questa è sicuramente la risposta."
"Ad essere sinceri, penso che il problema sia che voi
non abbiate mai saputo veramente qual è la domanda."*

Guida galattica per autostoppisti

Indice

Introduzione	iv
1 Principi di Adroterapia	1
1.1 Interazione radiazione - materia	3
1.1.1 Curva di Bragg e formula di Bethe-Bloch	4
1.1.2 Scattering Multiplo Coulombiano	9
1.1.3 Interazioni nucleari	9
1.2 Effetto Biologico della radiazione adronica	12
1.2.1 Dose assorbita	14
1.2.2 Efficacia Biologica Relativa ed effetti dell'ossigenazione . .	15
1.2.3 RBE in adroterapia	16
1.3 Produzione e trasporto del fascio	18
1.3.1 Acceleratori	18
1.3.2 Controllo del fascio	19
2 Controllo del Range	22
2.1 Incertezze sul range	23
2.2 Tipi di secondari	24
2.2.1 Emettitori β^+	24
2.2.2 Prompt gamma	26
2.2.3 Particelle cariche	26
3 Il progetto ST4R	28
3.1 Il codice Monte Carlo FLUKA	29
3.2 Descrizione della simulazione	29
3.2.1 Sistema simulato	30
3.3 Analisi dei dati simulati	32
3.3.1 Analisi trasversale	33
3.3.2 Punto di accumulazione	36
3.3.3 Analisi longitudinale	39
Conclusioni	43
Riassunto	44
Bibliografia	46

Introduzione

Secondo le statistiche della World Health Organization il cancro è una delle maggiori cause di morte dell'era moderna, evidenziata soprattutto nei paesi economicamente sviluppati, ed è atteso un incremento dell'incidenza sulla popolazione del 70% circa entro il 2035 [1]. L'asportazione chirurgica è l'approccio più utilizzato per la cura dei tumori, ma nonostante ciò circa la metà dei pazienti oncologici riceve trattamenti tramite radiazioni, sia con scopo di cura che palliativo, eseguite principalmente con fasci di fotoni o elettroni. Lo sviluppo delle tecnologie di radioterapia avvenuto negli ultimi anni ha permesso l'introduzione dell'*adroterapia* (dal greco *adrós*, forte), una terapia a radiazioni che utilizza fasci di adroni carichi accelerati, mostrando alcuni vantaggi rispetto alla radioterapia tradizionale per alcune tipologie di tumore. L'interesse nell'adroterapia è dovuto al particolare meccanismo di perdita di energia che caratterizza l'interazione delle particelle cariche con la materia, permettendo un rilascio più preciso sulla zona da trattare, e minimizzando il rilascio di energia negli organi sani. La distribuzione di energia degli adroni in funzione della distanza percorsa all'interno della materia è caratterizzata da un picco finale, chiamato picco di Bragg (BP), la cui posizione è dipendente dall'energia della particella e definisce il *range* del fascio, ovvero la massima distanza attraversabile nella materia prima di perdere completamente la sua energia. Poiché l'adroterapia ha caratteristiche elevate di precisione, poter controllare il range del fascio terapeutico all'interno del paziente diventa un aspetto di grande importanza. È uno degli aspetti su cui si sta concentrando la ricerca in questo campo. Attualmente i metodi che si stanno sperimentando per controllare il range sono la PET seguente al trattamento e la misura di fotoni di diseccitazione nucleare ("prompt gamma"). L'obiettivo primario di questo lavoro di tesi è valutare l'efficacia di un nuovo sistema di monitoring online dell'adroterapia con ioni carbonio, basato sulla rivelazione di particelle cariche prodotte dal fascio terapeutico all'interno del paziente. Il progetto ST4R consiste in un sistema formato da 4 rivelatori a fibre scintillanti in grado di tracciare con precisione le particelle cariche secondarie uscenti dal paziente, prevalentemente protoni. I rivelatori sono posti a distanza ravvicinata dal paziente, e tramite simulazione Monte Carlo è stata studiata la capacità di ricostruire, a partire dalle particelle secondarie cariche rivelate, la posizione trasversale e il range del fascio adroterapico, ricavando da questi dati la posizione del picco di Bragg nel paziente.

La tesi presente è divisa in tre capitoli. Nel Capitolo 1 verrà fatta un'introduzione alla interazione radiazione-materia, verranno presentate le grandezze radiobiologiche caratteristiche dell'adroterapia e i diversi metodi di produzione del fascio e somministrazione della dose. Nel Capitolo 2 sarà presentato lo stato dell'arte attuale per quanto riguarda il controllo del *range* del fascio e l'acqui-

zione di immagini del paziente tramite PET e TC. Saranno inoltre discussi i vari approcci attualmente studiati per la ricostruzione della distribuzione di produzione dei vari tipi di particelle secondarie. Infine, nel Capitolo 3 sarà presentato lo studio di fattibilità del progetto ST4R, le cui prestazioni saranno valutate mediante l'analisi di dati simulati con un calcolo Monte Carlo. In particolare si considererà l'analisi della correlazione del profilo spaziale del punto di emissione delle particelle cariche secondarie con il profilo longitudinale della deposizione di dose (picco di Bragg). Si cercherà infine di stimare l'accuratezza sulla misura del range del fascio primario ottenibile con questo metodo in una tipica situazione clinica.

Capitolo 1

Principi di Adroterapia

La radioterapia è una pratica clinica che sfrutta le radiazioni ionizzanti per trattare le formazioni neoplastiche. L'obiettivo primario della radioterapia è il trattamento e la cura delle varie tipologie di tumore, che sono una delle maggiori cause di morte nei paesi con un reddito medio elevato. I dati riguardanti la mortalità mostrano che negli ultimi anni si sta avendo un generale decremento delle morti per cancro, come mostrato in Figura 1.1, riflettendo il progressivo miglioramento delle tecniche di diagnosi e di trattamento di molte patologie oncologiche.

Oggi giorno circa il 50% dei malati di cancro si sottopongono a radioterapia, e per la maggior parte dei tipi di cancro almeno il 75% dei trattamenti è somministrato con l'intento di curare completamente il cancro, piuttosto che limitarne semplicemente la crescita o alleviarne i sintomi. Altri approcci possibili per la cura dei tumori sono la chirurgia, la chemioterapia e l'immunoterapia. A seconda del tipo di tumore, dello stadio di sviluppo, della diffusione del tumore all'interno del corpo e delle condizioni generali di salute del paziente, possono essere usate terapie combinate. Ad esempio nel caso di tumori metastatici è utilizzata la chemio-radioterapia, per via dell'ampia diffusione del tumore, mentre per ridurre le dimensioni del tumore o contrastare le recidive è preferibile un approccio radio-chirurgico. L'obiettivo primario di ogni trattamento è quello di distruggere quante più cellule tumorali possibili, preservando allo stesso tempo le cellule sane. Per questo motivo la radioterapia, così come la chirurgia, è limitata nelle sue applicazioni dalla necessità di non danneggiare organi a rischio che si trovino vicini alla massa tumorale.

Il metodo utilizzato attualmente per superare questa problematica nei trattamenti con raggi X è la radioterapia a intensità modulata (IMRT) [3], che permette di adattare la deposizione della dose alla forma tridimensionale del tumore, utilizzando fasci provenienti da direzioni diverse e con intensità variabili. Grazie allo sviluppo delle tecnologie nell'ambito della terapia con fotoni necessarie per definire la forma esatta del target, migliorare il piano di trattamento e l'accuratezza del sistema di somministrazione della dose e indirizzamento del fascio ("beam delivery"), negli ultimi anni si è rinnovato l'interesse riguardo l'utilizzo di fasci di particelle per il trattamento dei tumori, cosa che non poteva essere approfondita prima che questi progressi tecnologici venissero raggiunti.

Le fondamenta dell'adroterapia furono gettate da Robert Wilson nel 1946, con il suo articolo pubblicato su *Radiology* riguardo l'interesse terapeutico dei

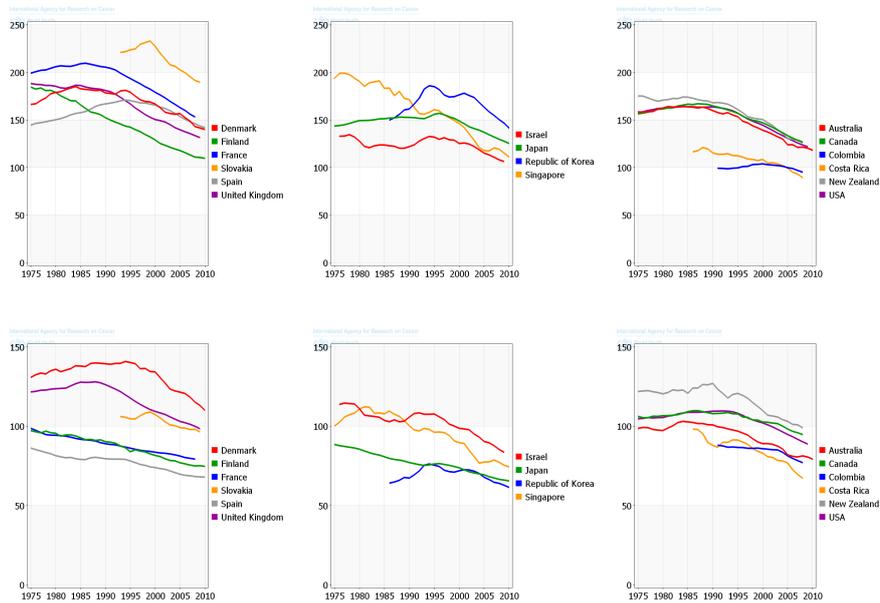


Figura 1.1: Tendenze della mortalità per cancro in determinati paesi: tasso standardizzato per età per 100.000 uomini (sopra) e donne (sotto) [2].

protoni per la cura del cancro [4], e nel 1954 il primo trattamento con i protoni ebbe luogo al Lawrence Berkeley Laboratory. Al giorno d'oggi la protonterapia è una modalità di trattamento all'avanguardia, ed è stata utilizzata per trattare circa 100 000 pazienti dall'introduzione del primo centro di trattamento ospedaliero a Loma Linda, California, nel 1990, mentre oltre 10 000 pazienti hanno ricevuto cure con ioni pesanti, generalmente ioni carbonio [5].

Nell'ambito clinico, il principio chiave della radioterapia (distruggere quante più cellule tumorali possibile, preservando al contempo il maggior numero di cellule sane) si traduce in due curve: la *Tumor Control Probability Curve* e la *Normal Tissue Complication Probability Curve*, che descrivono rispettivamente la probabilità di indurre la morte cellulare del tumore e la probabilità di creazione di cellule tumorali nel tessuto sano al termine del trattamento.

La forma sigmoidale delle due curve è determinata da fattori radio-biologici dipendenti dai tessuti, e il miglior trattamento di radioterapico dovrebbe essere quello che massimizza la distanza tra le due curve. L'interesse nell'uso degli adroni per radioterapia è dovuto a questo, dato che permette di controllare più precisamente il volume di deposizione di dose nel target rispetto alle terapie convenzionali con fasci di elettroni e fotoni. Inoltre, mentre la perdita di energia per i raggi X all'interno dei tessuti è prevalentemente esponenziale, le particelle cariche rilasciano più energia al termine del loro percorso nella materia piuttosto che all'inizio, rendendo possibile il trattamento di regioni ben definite all'interno del paziente, regolando la profondità con piccole variazioni dell'energia del fascio incidente. Il picco di dose presente alla fine del range della particella, visibile in Figura 1.3, è noto come picco di Bragg, e sarà descritto dettagliatamente in Sezione 1.1.1

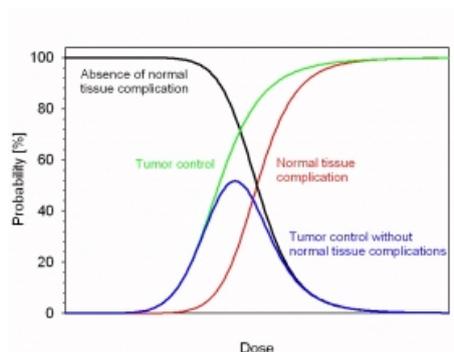


Figura 1.2: *Tumor Control Probability* (TCP - verde) e *Normal Tissue Complication Probability* (NTCP - rosso). Entrambe le curve crescono all'aumentare della dose, la finestra di trattamento si trova tra le due curve, dove la probabilità di curare il tumore senza complicazioni (curva blu) è massima [6].

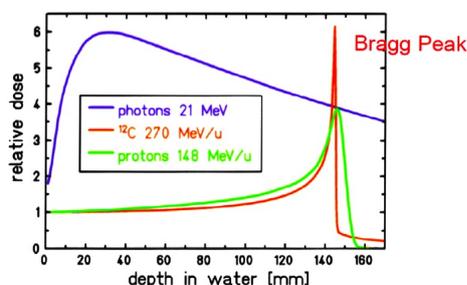


Figura 1.3: *Distribuzione di dose per fotoni* (blu) e *curve di Bragg mono energetiche per ioni carbonio* (rosso) e *protoni* (verde) [7].

1.1 Interazione radiazione - materia

L'interazione delle radiazioni con la materia dà luogo a una vasta gamma di fenomeni, la cui conoscenza è necessaria per permettere lo sviluppo di nuove tecniche ed applicazioni. Lo studio dettagliato di queste interazioni e delle loro proprietà costituisce la base teorica per l'implementazione di nuove metodologie di radioterapia, lo sviluppo di nuovi tipi di detector e molte altre applicazioni. I componenti fondamentali della materia sono gli atomi, i nuclei e i loro costituenti individuali, e la probabilità di interazione della radiazione con essi è determinata dalla dinamica quantistica, oltre che dal tipo di materiale, di radiazione e dall'energia della radiazione stessa. I processi più comuni che avvengono nel caso di particelle cariche e fotoni sono le interazioni elettromagnetiche. Le particelle più pesanti degli elettroni, chiamate appunto particelle cariche pesanti, perdono energia principalmente per ionizzazione degli atomi vicini al loro percorso nel materiale attraversato, mentre elettroni e positroni possono diseccitarsi emettendo fotoni. I fotoni emessi possono essere assorbiti dalla materia a seguito di una o più interazioni, governate principalmente da effetto fotoelettrico, scattering Compton e produzione di coppie [8]. In questa sezione saranno descritti i principi fisici che regolano l'interazione con la materia delle particelle cariche pesanti, rilevanti per le applicazioni terapeutiche. I processi principali attraver-

so i quali le particelle cariche interagiscono con la materia sono sostanzialmente due

- Perdita di energia: Le particelle cariche interagiscono con la materia prevalentemente attraverso la forza di Coulomb che agisce tra la carica positiva della particella e la carica negativa degli elettroni presenti negli atomi del materiale. A seconda del valore della forza in gioco, l'impulso trasmesso agli elettroni può farli saltare a un livello superiore di energia (*eccitazione*), o farli separare completamente dall'atomo (*ionizzazione*) [9]. La traiettoria della particella attraverso la materia è sostanzialmente rettilinea, dato che la massa dell'elettrone è molto minore di quella della particella e non è in grado di deviarla.
- Deflessione della traiettoria: Raramente può accadere che le particelle cariche pesanti colpiscano un nucleo del materiale assorbente. Quando ciò accade il nucleo bersaglio assorbe una quantità significativa di energia dalla particella incidente, molto maggiore rispetto a un elettrone, causando una deflessione della traiettoria, seppur limitata ad angoli piccoli.

In generale, dato che la perdita di energia nelle collisioni con elettroni è molto prevalente e di natura statistica, è possibile definire la perdita di energia media per unità di lunghezza percorsa nel materiale, chiamata *Stopping Power*.

1.1.1 Curva di Bragg e formula di Bethe-Bloch

Consideriamo una particella carica pesante di carica Ze e massa M che interagisce con un elettrone atomico a una certa distanza b dalla propria traiettoria, come mostrato in Figura 1.4.

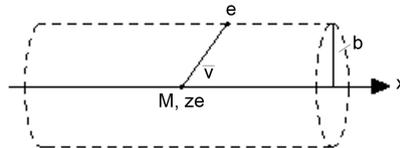


Figura 1.4: *Schema di collisione tra una particella carica pesante (M, Ze, v) e un elettrone (e) a distanza b [10]*

Assumendo la velocità v della particella come molto maggiore della velocità orbitale dell'elettrone, è possibile considerare quest'ultimo fermo e inizialmente a riposo, e di conseguenza considerare il campo elettrico agente su di esso riferito alla sua posizione iniziale. Infine, assumendo la massa della particella $M \gg m_e$, il momento trasferito può essere assunto come piccolo a sufficienza da non far deviare la particella carica pesante dalla sua traiettoria iniziale.

Con queste approssimazioni, otteniamo la formula classica di Bohr per l'interazione, calcolata da Jackson [11] come:

$$-\frac{dE}{dx} = \frac{4\pi z^2 e^4}{m_e v^2} Z N_0 \ln \frac{\gamma^2 m_e v^3}{z e^2 \bar{v}} \quad (1.1)$$

dove E è l'energia della particella, x la distanza percorsa nel mezzo e \bar{v} indica la frequenza orbitale media su tutti gli stati legati. $ZN_0 = ZN_A\rho/A$ indica la densità elettronica, dove N_A è il numero di Avogadro. Z e A sono rispettivamente il numero atomico e il numero di massa della particella carica e ρ è la densità del materiale. Infine $\gamma = (\sqrt{1 - \beta^2})^{-1}$ è il fattore di Lorentz, con $\beta = v/c$ rapporto tra la velocità della particella v e la velocità della luce nel vuoto c .

In caso di particelle leggere come i protoni tuttavia, l'Equazione 1.1 non è più efficace a causa di effetti quantistici. Il calcolo corretto utilizzando la meccanica quantistica è stato svolto per la prima volta da Bethe, Bloch e altri autori, ottenendo la seguente formula [12]

$$-\frac{dE}{dx} = 2\pi N_a r_e^2 m_e c^2 \rho \frac{Z}{A} \frac{z^2}{\beta^2} \left[\ln \left(\frac{2m_e \gamma^2 v^2 W_{\max}}{I^2} \right) - 2\beta^2 - \delta - 2\frac{C}{Z} \right] \quad (1.2)$$

dove $r_e = e^2/(m_e c^2)$ è il raggio classico dell'elettrone, I è il potenziale medio di ionizzazione del bersaglio, W_{\max} è l'energia massima trasferita in una singola collisione, e δ e C sono i fattori di correzione dovuti rispettivamente alla densità e al livello dell'elettrone. L'Equazione 1.2 è comunemente nota con il nome di formula di Bethe-Bloch, ed è l'espressione di base utilizzata per il calcolo della perdita di energia.

I fattori di densità δ e di shell C sono rilevanti ad alta e bassa energia rispettivamente. Ad energie elevate la particella tende a polarizzare gli elettroni del materiale lungo la sua traiettoria, in questo modo gli elettroni seguenti avvertono un campo elettrico schermato, e contribuiscono in maniera minore alla perdita di energia. A basse energie invece perde di validità l'assunzione che l'elettrone sia inizialmente libero e a riposo, rendendo possibili una serie di fenomeni complessi, il più comune dei quali è la cattura elettronica da parte della particella incidente, che determina una riduzione della sua carica e di conseguenza dello stopping power.

Ad energie minime, al di sotto dei 10 MeV/u per ioni leggeri, le correzioni della formula di Bethe-Bloch non sono più sufficienti, ed è necessario introdurre una carica nucleare efficace Z_{eff} per estendere la validità della formula. Una parametrizzazione proposta da *Barkas* [13] descrive la carica efficace in funzione di β e Z della particella incidente, secondo la seguente formula empirica

$$Z_{\text{eff}} = Z[1 - \exp(-125\beta Z^{-2/3})]. \quad (1.3)$$

Tralasciando la dipendenza logaritmica dello stopping power da I , e assumendo il materiale omogeneo, l'Equazione 1.2 è di fatto solo funzione della "velocità" $\beta\gamma$, e non dipende dalla massa della particella incidente.

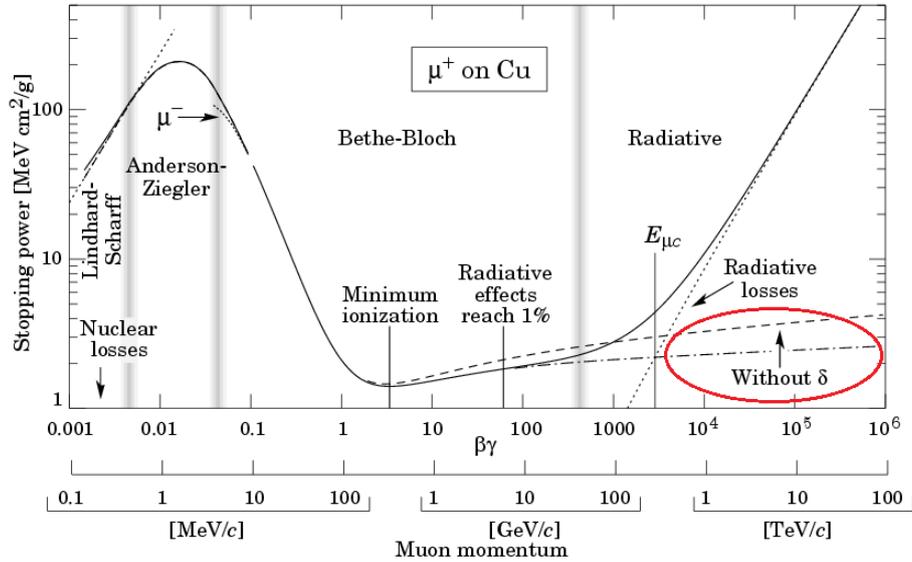


Figura 1.5: Esempio dello Stopping Power in funzione dell'energia della particella incidente per un muone che attraversa del rame. La parte tratteggiata del grafico indica l'andamento della formula senza le correzioni

Tenendo in conto le considerazioni fatte, man mano che la particella rallenta all'interno della materia, il suo tasso di perdita di energia varia, determinando una maggior quantità di energia depositata per unità di lunghezza alla fine del suo percorso piuttosto che all'inizio. La Figura 1.6 rappresenta l'energia depositata da una particella carica pesante in funzione della sua posizione lungo il suo percorso nel materiale. La massima perdita di energia è raggiunta per una velocità del proiettile pari a:

$$\beta \approx Z^{2/3} \beta_0 \quad (1.4)$$

dove $\beta_0 = e^2/\hbar c = 1/137$ è la velocità di Bohr. Dall'Equazione (1.4), emerge come l'energia corrispondente alla massima deposizione di energia dipenda solo dalla carica della particella incidente. Per ioni ^{12}C ad esempio, il massimo si ha all'energia di ≈ 350 keV/u. La curva rappresentata in Figura 1.6 è detta *Curva di Bragg* e il massimo è chiamato *Picco di Bragg* (BP).

Quando l'energia della particella incidente scende al di sotto di 10 keV/u gli effetti dovuti alle interazioni coulombiane con i nuclei diventano rilevanti. Questo effetto è noto con il nome di *Nuclear Stopping Power*, ed è rappresentato dalle curve tratteggiate in Figura 1.7.

Nella pratica clinica l'obiettivo è solitamente di ottenere un profilo di irraggiamento più largo del singolo picco di Bragg, in modo da coprire l'intero volume del tumore. Per fare ciò vengono sovrapposti diversi fasci con energie lievemente differenti, in modo da andare a formare una distribuzione di dose nota come *Spread Out Bragg Peak* (SOBP), mostrata in Figura 1.8.

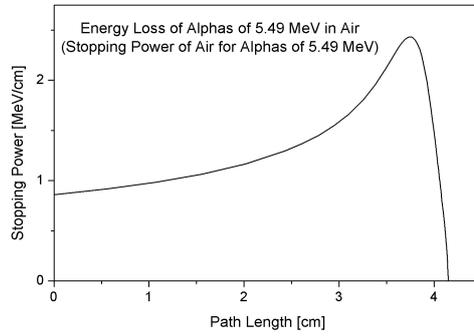


Figura 1.6: *Curva di Bragg per una particella α di 5.49 MeV in aria.*

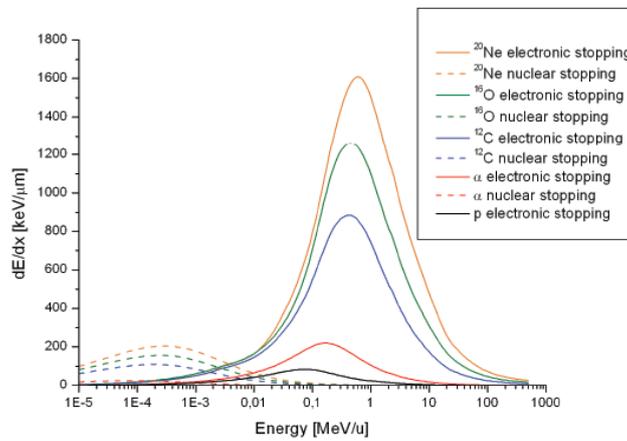


Figura 1.7: *Energia persa per interazione elettronica (linee continue) e nucleare (linee tratteggiate) per ioni differenti in acqua [14]. I valori di dE/dx sono stati calcolati con il codice SRIM [15].*

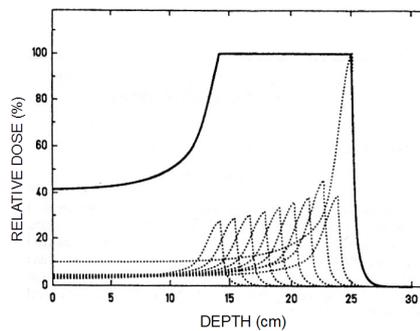


Figura 1.8: *Esempio della formazione di uno SOBP sommando fasci di energie diverse.*

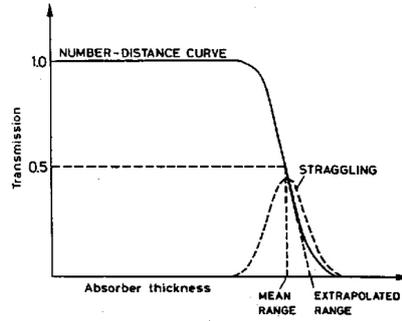


Figura 1.9: Tipica curva che mostra il rapporto I/I_0 in funzione dello spessore del materiale. La distribuzione dei range è approssimabile a una Gaussiana. Sono evidenziati il range medio e il range estrapolato.

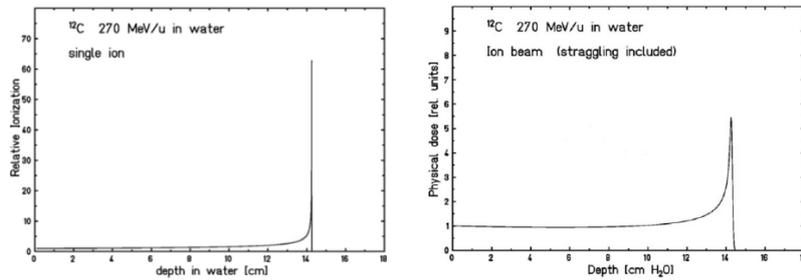


Figura 1.10: Deposizione di dose su acqua per un singolo ione (sinistra) e per un fascio di ioni con energy straggling (destra) [16].

La particolare conformazione dello stopping power per le particelle cariche pesanti ha portato allo sviluppo dell'adroterapia in ambito di ricerca e trattamento del cancro. Visto che la deposizione di energia è molto minore all'ingresso nel target rispetto agli ultimi centimetri della traiettoria, è di fondamentale importanza conoscere precisamente la profondità di penetrazione, in modo da poter effettuare degli irraggiamenti su volumi ben definiti all'interno del corpo [4].

La grandezza chiave che contraddistingue questa tecnica innovativa è il *range* del fascio, lunghezza oltre la quale nessuna particella di esso può penetrare. Il range del fascio si può ricavare da misure sperimentali, facendo incidere un fascio di particelle cariche di una ben determinata energia su diversi spessori di uno stesso materiale e misurando il rapporto (I/I_0) tra particelle trasmesse e incidenti.

La Figura 1.9 mostra che, contrariamente alle aspettative, il rapporto I/I_0 non si azzerava improvvisamente come ci si aspetterebbe da un valore ben definito, ma si riduce progressivamente in un certo intervallo. Questo effetto, noto come *Range Straggling*, è dovuto alla natura statistica della deposizione di energia, che porta a un'approssimazione gaussiana per il range.

Dalla Figura 1.10 si vede inoltre come il range straggling sia responsabile dell'allargamento del picco di Bragg, e della riduzione della sua altezza.

1.1.2 Scattering Multiplo Coulombiano

Mentre l'energy straggling regola la dispersione di energia in direzione longitudinale, come visto in Sezione 1.1.1, nel caso trasversale il meccanismo dominante sono le collisioni elastiche eseguite dalle particelle cariche del fascio primario, regolate dallo scattering di Coulomb. Trascurando gli effetti di spin e di schermatura, la formula che regola le collisioni è la formula della sezione d'urto per l'interazione Coulombiana

$$-\frac{d\sigma}{d\Omega} = Z_p^2 Z_t^2 r_e^2 \frac{(m_e c / \beta p)^2}{4 \sin^4(\theta/2)} \quad (1.5)$$

dove Z_p e Z_t sono il numero atomico rispettivamente della particella incidente e del materiale attraversato, p è la quantità di moto della particella incidente e θ è l'angolo di deviazione rispetto alla direzione del fascio. L'Equazione 1.5 mostra che la sezione d'urto cresce con il quadrato della carica della particella incidente, mentre decresce come l'inverso dell'energia. Inoltre, assumendo la massa del nucleo bersaglio molto maggiore di quella della particella incidente, il fattore $\sin^{-4}(\theta/2)$ fa sì che le deflessioni dalla traiettoria siano limitate ad angoli piccoli.

Se il numero medio di collisioni è $N > 20$ e l'energia persa nella collisione è trascurabile, il problema può essere affrontato statisticamente per ottenere la distribuzione di probabilità dell'angolo di deflessione in funzione dello spessore di materiale attraversato. Questo processo è comunemente noto come Scattering Multiplo Coulombiano (*Multiple Coulomb Scattering*).

Una stima per l'angolo di deflessione δ è proposta da *Highland* [17] per materiali con numero atomico $Z > 20$ e spessore d compreso tra $0.001L_{\text{rad}}$ e $10L_{\text{rad}}$ dove L_{rad} è la lunghezza di radiazione del materiale e p è la quantità di moto della particella.

$$\delta = \frac{14.1 \text{ MeV}}{p\beta c} Z \sqrt{\frac{d}{L_{\text{rad}}}} \left(1 + \frac{1}{9} \log_{10} \frac{d}{L_{\text{rad}}} \right) \quad (1.6)$$

L'Equazione 1.6 mostra che particelle con la stessa energia cinetica, che può essere ricavata da $p\beta c$, subiscono la stessa deflessione indipendentemente dalla loro massa. Allo stesso tempo, la presenza del termine di energia cinetica al denominatore fa sì che la deviazione laterale decresca all'aumentare dell'energia, rendendo possibile un miglior controllo sulla distribuzione della dose in ambito adroterapico per i trattamenti con ioni pesanti.

1.1.3 Interazioni nucleari

Nonostante la maggior parte delle interazioni che avvengono tra la particella incidente e il materiale attraversato siano di tipo elettromagnetico, la probabilità di interazione tra un nucleo del fascio e un nucleo del materiale è da considerare per studiare fasci a range elevato. Questo tipo di interazione è particolarmente significativo per gli obiettivi di questo lavoro di tesi, poiché permette lo sviluppo di sistemi di verifica del range del fascio [18], che saranno mostrati nel Capitolo 2.

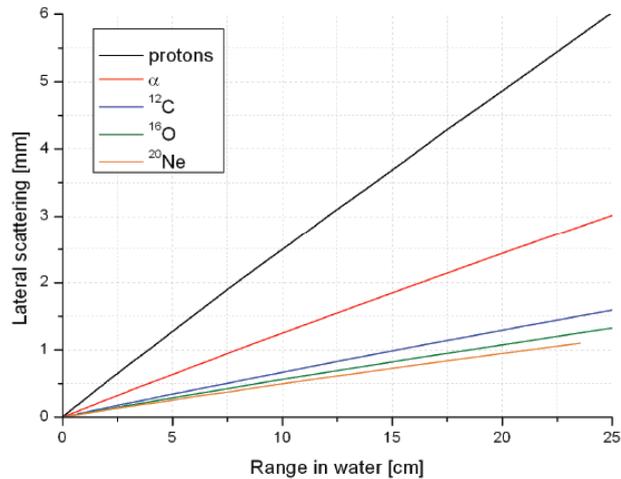


Figura 1.11: *Dispersione laterale per alcuni ioni potenzialmente terapeutici con stesso range in acqua [14]. I valori sono stati calcolati con il codice SRIM [15].*

Qualitativamente le interazioni nucleari possono essere classificate in due categorie:

- Urti Elastici: simili all'interazione Coulombiana, conservano l'energia cinetica e causano un lieve allargamento del fascio, ma sono molto rari nel caso di particelle cariche pesanti
- Urti Anelastici: non conservano l'energia cinetica e possono risultare in una frammentazione parziale o totale di entrambi i nuclei coinvolti.

Non esiste un modello analitico completo che descriva l'interazione nucleare, tuttavia sono stati proposti diversi metodi numerici che possono essere utilizzati per sviluppare simulazioni Montecarlo.

Nel caso di un **protone** che interagisce con un nucleo nel materiale irraggiato, i processi che avvengono possono essere rappresentati come una sequenza divisa in tre parti [19], presentate in Figura 1.12

1. Cascata Intra Nucleare (INC): per energie che vanno dai 50 MeV fino a centinaia di GeV è possibile assumere che la particella incidente interagisca con un nucleone semi-libero all'interno del nucleo, rappresentato come un gas di Fermi di nucleoni. In questa approssimazione è possibile utilizzare la sezione d'urto tra nucleoni liberi, dato che l'unico principio quanto-meccanico considerato è il principio di Pauli. L'approssimazione di nucleone libero è valida finché la lunghezza d'onda associata alla particella incidente è più piccola della distanza media tra i nucleoni del gas, e molto minore del libero cammino medio all'interno del nucleo bersaglio. In questo modo è possibile considerare le interazioni come avvenute a tempi consecutivi e ben separati, dato che il tempo medio che trascorre tra due collisioni successive è maggiore del tempo in cui avviene la singola collisione. Durante l'interazione vengono prodotte un certo numero di particelle secondarie di energia elevata, che possono uscire dal nucleo o interagire a loro volta con esso, in un processo a cascata.

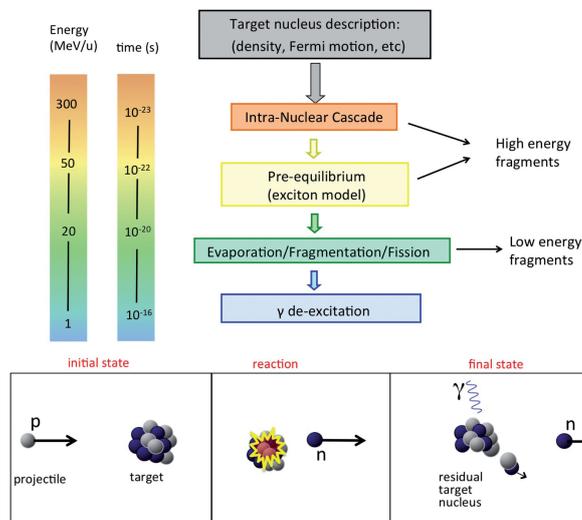


Figura 1.12: *Schema dei processi che avvengono durante un urto anelastico (sopra) e rappresentazione di una possibile interazione nucleare in protonterapia (sotto) [18].*

2. Pre-equilibrio: una volta che tutti i nucleoni interessati dall'interazione raggiungono energie al di sotto dei 50 MeV la INC si blocca, ma il gas di nucleoni non è ancora in equilibrio termico. In questo stadio l'energia rimanente viene distribuita tra i nucleoni, con emissione di protoni, neutroni e frammenti leggeri, finché l'energia di eccitazione si riduce al di sotto di qualsiasi soglia di emissione.
3. Diseccitazione: al termine dello stadio di pre-equilibrio l'energia rimanente all'interno del nucleo è distribuita tra un gran numero di nucleoni. A seconda della massa del nucleo possono avvenire i seguenti processi:
 - Evaporazione nucleare: emissione di frammenti leggeri, con energia cinetica di pochi MeV, secondo un processo simile all'evaporazione da un sistema caldo.
 - Fissione: rottura del nucleo in due frammenti. Avviene solo per elementi con $Z \geq 65$, che non sono presenti nel corpo umano, ad eccezione di eventuali impianti.
 - Fermi-breakup: per nuclei leggeri con $A \leq 16$ se l'energia di eccitazione è superiore all'energia di legame di alcuni canali di frammentazione, il nucleo si disassembla in frammenti più piccoli.
 - Emissione gamma: l'energia rimasta dopo gli stadi precedenti viene emessa sotto forma di radiazione γ .

I processi descritti negli stadi di INC e pre-equilibrio avvengono in una scala di tempi di 10^{-22} s, e sono per questo definiti stadi "dinamici". La diseccitazione di contro ha una scala di tempi di 10^{-18} s, ed è pertanto definita stadio "lento".

La sostanziale differenza per le interazioni di **ioni pesanti** è che i nucleoni della particella incidente non sono liberi. I modelli fisici che descrivono l'interazione tra due nuclei sono principalmente varianti dei modelli di abrasione-ablazione [20] [21] rappresentati schematicamente in Figura 1.13

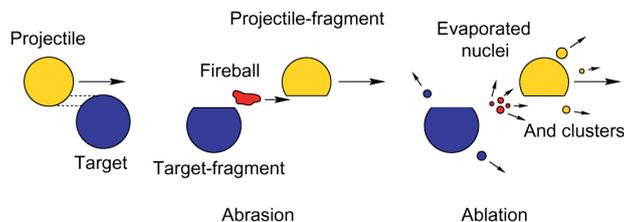


Figura 1.13: *Modello semplificato della frammentazione nucleare dovuta a collisioni non centrali del nucleo proiettile e bersaglio [22].*

Durante l'abrasione si crea una zona di sovrapposizione dei due nuclei, che introduce una certa quantità di energia di eccitazione, portando i due nuclei a dividersi in un nucleo bersaglio parziale, un semi-proiettile con velocità di poco inferiore alla velocità della particella incidente e diversi frammenti leggeri eccitati. In seguito l'eccesso di energia viene convertito secondo i processi presentati per l'interazione protone-nucleo, con la differenza che in questo caso sia il proiettile che il nucleo bersaglio possono causare la produzione di frammenti.

In conclusione, possono essere evidenziati tre effetti della produzione di frammenti rilevanti per la radioterapia con particelle cariche pesanti [23]:

1. La frammentazione nucleare, che porta a un'attenuazione del fascio primario con l'aumentare della profondità di penetrazione e alla produzione di frammenti con Z minore.
2. I frammenti secondari del proiettile hanno circa la stessa velocità della particella primaria incidente, ma hanno in genere range maggiori per via della dipendenza da A/Z^2 del range, e producono una coda di dose oltre il picco di Bragg.
3. La distribuzione angolare dei frammenti dipende da relazioni cinematiche: i frammenti di proiettile sono emessi soprattutto lungo la direzione del fascio, mentre il nucleo bersaglio li genera isotropicamente, e le particelle generate dai frammenti leggeri eccitati coprono il range intermedio.
4. L'allargamento del fascio dovuto ai frammenti secondari prodotti dalle interazioni nucleari è molto maggiore di quello dovuto al Coulomb Scattering Multiplo.

1.2 Effetto Biologico della radiazione adronica

Come mostrato in Sezione 1.1 i protoni ad alta energia e gli ioni carbonio hanno una deposizione di dose maggiore al termine del loro range. In aggiunta a ciò, gli ioni pesanti hanno una maggiore efficacia biologica nel trattare i tumori, per via

della loro maggiore densità di ionizzazione. In questa sezione verranno esposti alcuni concetti base di radiobiologia e i processi fondamentali attraverso i quali l'energia depositata dalle particelle cariche va a danneggiare le cellule tumorali.

L'irraggiamento di qualsiasi sistema biologico genera una serie di processi che coprono scale di tempi completamente diverse, come mostrato in Figura 1.14

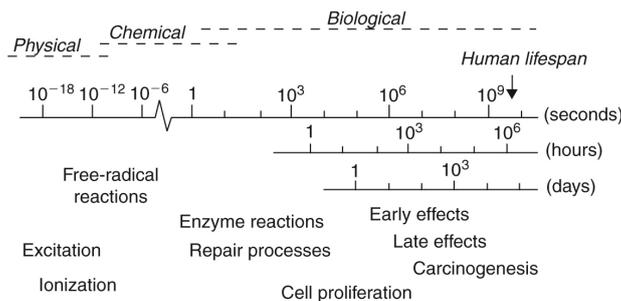


Figura 1.14: *Scala di tempi degli effetti delle radiazioni su un sistema biologico [24].*

Questi processi possono essere divisi in tre gruppi principali:

- **Processi Fisici:** sono i processi di ionizzazione ed eccitazione degli atomi del sistema biologico.
- **Processi Chimici:** gli atomi e le molecole reagiscono con gli altri componenti della cellula, dato che le molecole e i radicali liberi formati a seguito della ionizzazione sono molto reattivi.
- **Processi Biologici:** la cellula cerca di riparare i danni subiti, una lesione particolarmente grave può portare alla morte della cellula. Al termine di questi processi possono apparire reazioni ritardate, che possono portare a recidive del tumore.

I processi fisici possono portare lesioni alla cellula in maniera indiretta o diretta, ma in entrambi i casi la causa finale della morte cellulare per radiazioni è il danneggiamento del DNA, per via del suo ruolo fondamentale nella maggior parte delle funzioni cellulari. Nel primo caso la radiazione incidente interagisce con le molecole di acqua nel tessuto circostante, producendo radicali liberi che diffondono attraverso la cellula fino a raggiungere il DNA o altre molecole della cellula, nel secondo caso invece è il DNA stesso ad essere ionizzato, producendo un danno più grave. Per via dell'importanza primaria del DNA e della presenza di un fondo costante di radiazione a cui siamo continuamente esposti, le cellule e gli organismi viventi hanno sviluppati varie metodologie di riparazione dei danni.

La differenza radiobiologica principale tra i fotoni e gli ioni pesanti è la localizzazione precisa della densità di ionizzazione degli ioni, rispetto alla distribuzione praticamente omogenea dei fotoni. Gli ioni hanno quindi maggiore probabilità di andare a danneggiare entrambi i filamenti del DNA, creando un danno difficilmente sanabile dai meccanismi della cellula.

1.2.1 Dose assorbita

Per quantificare i danni indotti durante un trattamento di radioterapia, una delle quantità fisiche fondamentali è la *dose assorbita* dai tessuti, definita come l'energia media depositata dalla radiazione ionizzante per unità di massa.

$$D = \frac{dE}{dm} \quad (1.7)$$

L'unità di misura della dose assorbita nel SI è il Gray [Gy], dove $1 \text{ Gy} = 1 \text{ J/kg}$. A causa della differenza, soprattutto spaziale, nella distribuzione microscopica di energia tra fotoni e particelle cariche pesanti, la dose assorbita non è un indicatore sufficiente per confrontare l'effetto biologico di diversi tipi di radiazione.

La quantità fisica che permette di tenere conto dell'effetto dei diversi tipi di radiazione è il *Linear Energy Transfer*, o LET. Dal punto di vista pratico è simile allo *Stopping Power* ma è definito considerando l'energia depositata nel mezzo dalla particella incidente per unità di lunghezza, piuttosto che l'energia persa dalla particella stessa, e si misura in $\text{keV}/\mu\text{m}$.

$$\text{LET}_\Delta = \left(\frac{dE}{dl} \right)_\Delta \quad (1.8)$$

In alcuni casi è utile imporre una soglia superiore Δ all'energia degli elettroni secondari, in tal caso si parla di LET *ristretto*, mentre quando la soglia viene fatta tendere a infinito viene chiamato LET *illimitato*, ed è equivalente allo stopping power.

Gli elettroni secondari prodotti dagli ioni pesanti, chiamati anche *raggi δ* , vanno anch'essi incontro a una serie di urti elastici e anelastici, causando ulteriore eccitazione ed eventualmente ionizzazione soprattutto lungo il percorso del fascio primario, solitamente largo alcuni nanometri. Come mostrato in Figura 1.15, questo porta a una maggiore probabilità di generare danni a zone vicine del DNA, aumentando la letalità degli ioni pesanti.

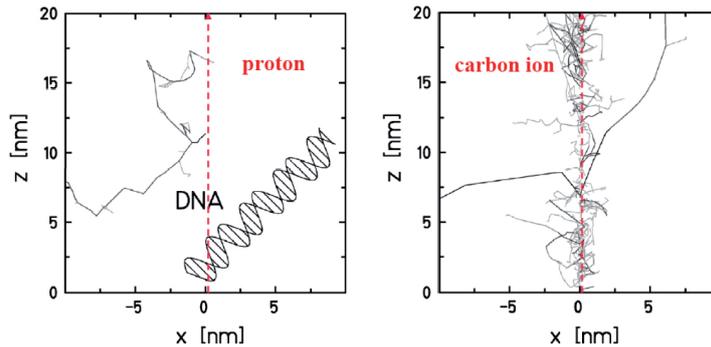


Figura 1.15: Schema degli elettroni secondari prodotti da protoni (sinistra) e da ioni carbonio (destra) confrontati con la dimensione del DNA. La maggiore densità di ionizzazione degli elettroni secondari prodotti da ioni carbonio aumenta la probabilità di produrre danni localizzati nel DNA rispetto ai protoni [25].

1.2.2 Efficacia Biologica Relativa ed effetti dell'ossigenazione

Un modo per andare a definire l'effetto dei vari tipi di radiazione è tramite delle curve di sopravvivenza, dove il termine "sopravvivenza" indica la capacità della linea cellulare di preservare determinate funzioni tipiche di quel tessuto. Solitamente la funzione che si va a considerare è la capacità della cellula di riprodursi, producendo cellule figlie sane. Sperimentalmente delle cellule provenienti da una stessa linea di coltura vengono irradiate e in seguito messe in incubazione separatamente per due settimane, al termine delle quali vengono considerate come "sopravvissute" solo quelle che hanno generato colonie di almeno 50 cellule figlie [26]. Il fattore di sopravvivenza viene quindi calcolato come il rapporto tra il numero di cellule sopravvissute e le cellule inizialmente irradiate.

Solitamente le curve di sopravvivenza vengono rappresentate con la dose in scala lineare e la sopravvivenza in scala logaritmica, e il modo più comune di parametrizzarle è utilizzando una funzione esponenziale definita nel modello lineare-quadratico, che assume che la morte della cellula dipenda da un fattore di dose lineare e da uno quadratico

$$S(D) = \exp(-\alpha D - \beta D^2) \quad (1.9)$$

dove S è il fattore di sopravvivenza, D è la dose assorbita e α e β sono due parametri determinati sperimentalmente. Nonostante la buona accuratezza del modello lineare-quadratico, non esiste ancora una teoria onnicomprensiva della morte cellulare per radiazioni.

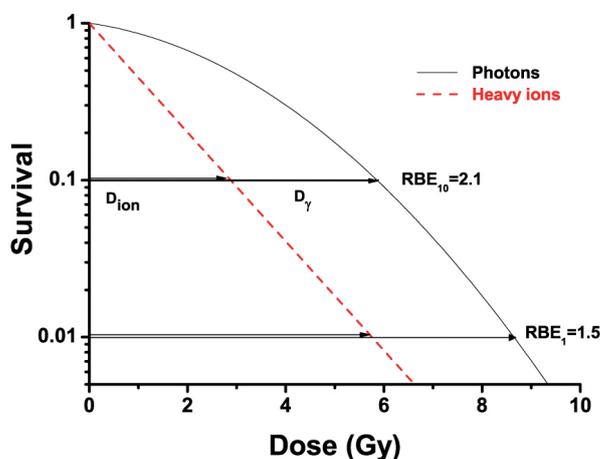


Figura 1.16: Curve di sopravvivenza per fotoni (linea continua) e ioni pesanti (linea rossa tratteggiata), con alcuni valori di RBE [23].

Come già mostrato in Sezione 1.2.1 e in Figura 1.16, gli effetti di un determinato tipo di radiazione su un tessuto biologico non possono essere definiti solo in funzione della dose assorbita. Per tenere in considerazione queste differenze viene introdotto il coefficiente di Efficacia Biologica Relativa, o RBE, definito come il rapporto tra la dose assorbita di una radiazione di riferimento (solitamente rag-

gi X) e quella della radiazione testata, necessarie per produrre lo stesso effetto biologico.

$$\text{RBE}_{\text{iso}} = \frac{D_{\text{rif}}}{D_{\text{test}}}\Big|_{\text{iso}} \quad (1.10)$$

Tipicamente l'RBE viene determinato a partire dalle curve di sopravvivenza, prendendo ad esempio la dose riferita al fattore di sopravvivenza del 10% come in Figura 1.16, ma nonostante sia definito in maniera semplice è un concetto radiobiologico molto complesso, dipendente da diversi fattori.

Infine, è stato mostrato come la concentrazione di ossigeno nel tessuto tumorale sia un fattore determinante per l'efficacia biologica dei trattamenti, a causa della sua importanza nella formazione di radicali liberi e quindi nella produzione di danno indiretto. Questo effetto è quantificato dal fattore di *Oxygen Enhancement Ratio*, così definito

$$\text{OER}_{\text{iso}} = \frac{D_{\text{ipossica}}}{D_{\text{ossigenata}}}\Big|_{\text{iso}} \quad (1.11)$$

dove D_{ipossica} e $D_{\text{ossigenata}}$ rappresentano la dose in tessuti con apporto di ossigeno rispettivamente ridotto e normale. Se la generazione di nuovi vasi all'interno del tumore non è coerente con il suo tasso di crescita, si possono infatti generare delle zone ipossiche.

Per radiazioni con LET medio-basso l'effetto biologico è fortemente dipendente dalla concentrazione di ossigeno, con valori di OER solitamente tra 2 e 3, dipendenza che si riduce per le radiazioni ad alto LET, come gli ioni pesanti, a causa della maggior quantità di danni diretti prodotti da questo tipo di radiazione, che sono completamente scorrelati dalla presenza di ossigeno.

1.2.3 RBE in adroterapia

Nel caso di radioterapia con ioni pesanti, la variazione del LET lungo il percorso della particella rende impossibile applicare un singolo coefficiente di RBE, come avviene invece nel caso dei protoni. In Figura 1.17 si può osservare come il valore del RBE aumenta con il LET fino a un certo valore dipendente dal tipo di ione, e decresce per valori maggiori. A determinati valori di LET infatti è sufficiente una singola particella per ridurre la probabilità di sopravvivenza della cellula, senza la necessità di ionizzazioni successive. Inoltre la posizione del massimo del RBE si sposta verso LET maggiori per ioni pesanti, in particolare per gli ioni carbonio la loro maggior velocità rispetto ai protoni fa sì che la loro traccia nei tessuti sia più allargata e con una densità di ionizzazione minore rispetto ai protoni, generando quindi per valori fissati del LET un danno minore. Infine, tessuti con una capacità di riparazione elevata e un rapporto α/β piccolo hanno generalmente un valore di RBE associato maggiore.

Considerando tutti gli aspetti discussi finora, emerge come per ottenere un effetto biologico uniforme nella zona di interesse non sia sufficiente rilasciare una dose uniforme all'interno del tessuto, ma sia necessaria una computazione accurata del RBE a seconda del tipo di radiazione, come mostrato in Figura 1.18.

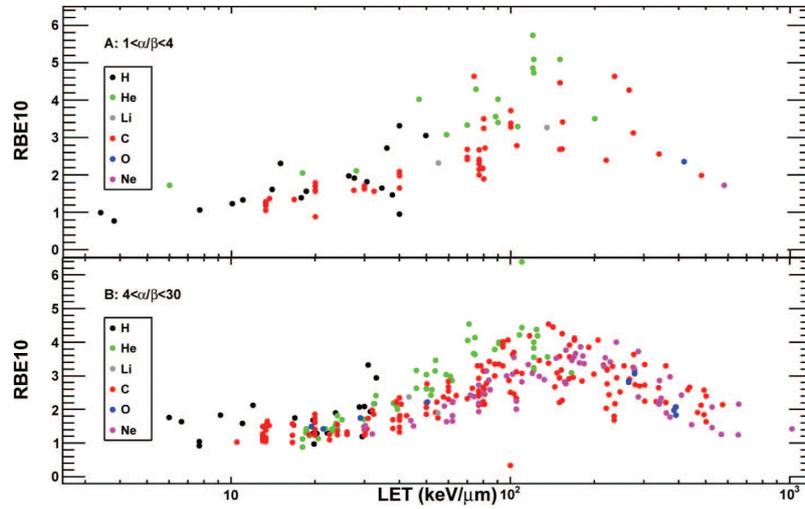


Figura 1.17: *RBE riferito a un fattore di sopravvivenza del 10% per diversi fasci mono energetici, raggruppati in diversi range di sensibilità (α/β) [27].*

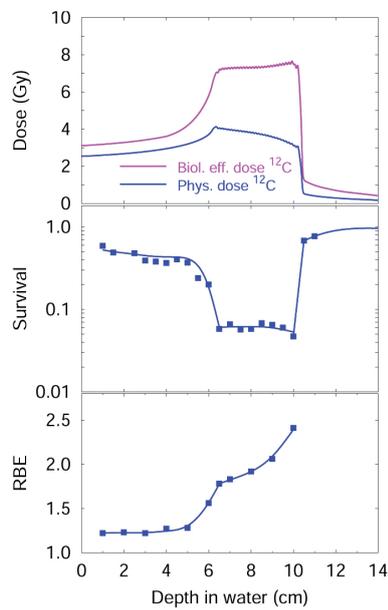


Figura 1.18: *Confronto tra dose (in alto), fattore di sopravvivenza (al centro) e RBE (in basso) per un irraggiamento con ioni carbonio a profondità compresa tra 6 e 10 cm. [28].*

Il calcolo del RBE è effettuato utilizzando un sistema di pianificazione del trattamento basato su diversi modelli fisici, uno dei quali è il *Local Effect Model* o LEM, utilizzato attualmente per i trattamenti con ioni carbonio al HIT (Heidelberg Ionenstrahl-Therapiezentrum, Germany) [29]. L'assunzione alla base del LEM è che una stessa dose depositata localmente generi lo stesso effetto biologico, indipendentemente dal tipo di radiazione, e a partire da questo viene analizzato il vasto database disponibile per le radiazioni convenzionali, correlando l'RBE dello ione utilizzato con quello corrispondente associato ai raggi X. Solitamente la dose locale associata alla traccia di un singolo ione è determinata da una descrizione della distribuzione radiale di dose.

Esistono alcune estensioni del modello LEM, che considerano diversi fattori biologici collegati alla risposta della cellula alle radiazioni. Ad esempio, dato che la risposta biologica di una cellula alle radiazioni è collegata alla distribuzione di danni all'interno del DNA [30], è possibile assumere nel modello LEM che danni simili ad entrambe le eliche del DNA causino gli stessi effetti.

1.3 Produzione e trasporto del fascio

A seconda del tipo di trattamento, la scelta del tipo di acceleratore utilizzato per la produzione del fascio è di fondamentale importanza. Contrariamente alle macchine per la ricerca, dove la caratteristica principale ricercata è la flessibilità, le macchine destinate a utilizzo clinico devono avere una maggiore affidabilità e precisione nel controllo del fascio, per i motivi mostrati in Sezione 1.2.3.

Le principali caratteristiche che devono essere soddisfatte da un centro di adroterapia sono la capacità di trattare tumori a profondità e con forme differenti nel più breve tempo possibile, e un'alta accuratezza nella dosimetria e nel controllo del fascio, in modo da garantire l'uniformità della dose depositata nel volume del tumore, e la minimizzazione della dose ai tessuti sani.

1.3.1 Acceleratori

Le macchine acceleratrici usate in radioterapia si dividono in due gruppi principali, mostrati schematicamente in Figura 1.19

1. Ciclotroni

Sono macchine molto compatte, formate da due dipoli magnetici a forma di D con un sottile gap a separare le due facce piane, ed operano con un campo di induzione magnetica definito ad energia costante. Le particelle da accelerare sono inserite al centro del gap, dove è presente un campo elettrico oscillante che le accelera, e il campo magnetico costante presente nelle regioni dei dipoli causa un movimento semicircolare delle particelle all'interno degli stessi, in modo da riportarle nel gap in sincrono con la variazione del campo elettrico. Ad ogni rotazione le particelle vengono accelerate e il raggio della semicirconferenza percorsa all'interno dei dipoli aumenta, mantenendo però costante la velocità angolare in modo da conservare la sincronia.

Lo svantaggio di questo tipo di acceleratore è l'energia fissata di estrazione delle particelle, rendendo quindi possibile variare l'energia del fascio solo con l'inserimento di assorbitori passivi lungo la direzione del fascio. La

dimensione dei magneti e la forza esercitata dal campo magnetico limitano l'energia massima raggiungibile con questo tipo di macchina, che viene utilizzata principalmente per trattamenti con protoni.

2. Sincrotroni

Sono formati da una struttura ad anello, lungo la quale sono presenti delle cavità di risonanza che accelerano le particelle ad ogni giro; spesso la prima fase di accelerazione delle particelle è svolta da un piccolo acceleratore lineare. Dato che il raggio della circonferenza è fissato, il valore del campo magnetico di contenimento deve essere variabile, permettendo di conseguenza l'accelerazione anche di ioni pesanti, e ad energie variabili.

I sincrotroni hanno un costo di costruzione e di mantenimento maggiore, e il loro processo di funzionamento è più complesso, ma hanno la capacità di variare rapidamente l'energia del fascio prima del processo di estrazione.

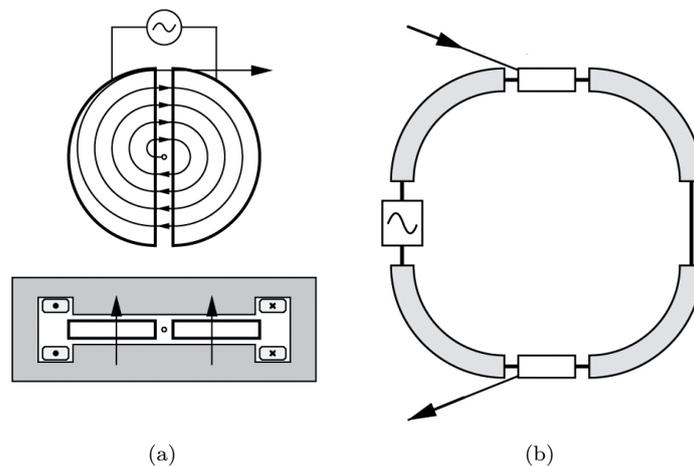


Figura 1.19: Disegno schematico di un ciclotrone (a) e di un sincrotrone (b).

1.3.2 Controllo del fascio

Una volta accelerate le particelle, è necessario dirigere il fascio in modo da garantire una distribuzione di dose uniforme nell'intero volume del tumore, e solo in esso. I metodi di modellazione del fascio anticipati in Sezione 1.3.1 sono divisi schematicamente in *scattering passivo* e *scanning attivo*.

Nel caso di controllo passivo, mostrato in Figura 1.20, vengono posti lungo la traiettoria del fascio dei dispositivi con forme diverse. Il fascio viene inizialmente allargato, in modo da generare un profilo trasversale piano il cui range viene variato con l'uso di un *range modulator* e un *range shifter*, per garantire che l'intero spessore del tumore venga trattato. Infine, un collimatore e un compensatore specifici per il tumore trattato modificano il profilo trasversale del fascio, conformandolo al volume da trattare.

La limitazione maggiore di questo sistema è che non garantisce una conformazione perfetta della dose al volume trattato, e le particelle generate dall'interazione del fascio con i vari dispositivi vanno ad aggiungere una dose non richiesta al paziente.

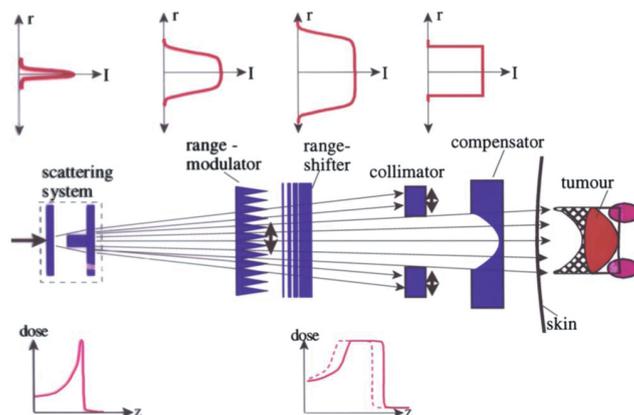


Figura 1.20: Sistema di controllo passivo del fascio primario, che viene allargato e adattato al volume del tumore tramite l'inserimento di oggetti lungo la traiettoria [23].

I metodi di controllo attivo, mostrati schematicamente in Figura 1.21, sfruttano invece la deviazione subita dalle particelle cariche quando attraversano una zona di campo magnetico. Il tumore è matematicamente diviso in strati associati a un'energia ben definita, e ognuno di questi strati è irradiato muovendo un fascio collimato (*pencil beam*) su tutti i punti dello strato. Variando l'energia del fascio è possibile cambiare il range, e quindi irraggiare ogni strato del tumore.

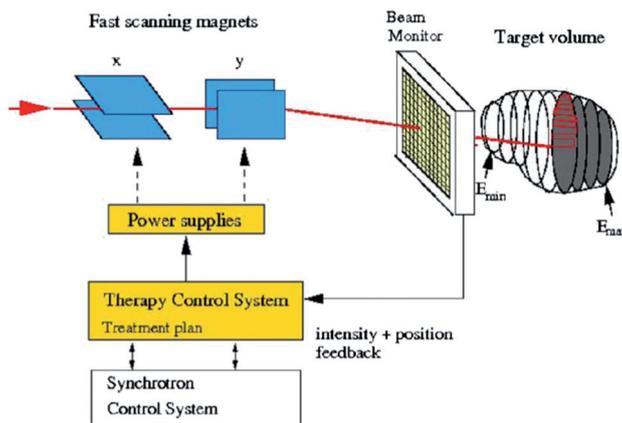


Figura 1.21: Sistema di controllo attivo del fascio, l'irraggiamento sull'intero volume viene eseguito muovendo un fascio collimato grazie a dei magneti, variando inoltre gradualmente il range del fascio [23].

Rispetto al sistema di controllo passivo, lo scanning attivo non richiede dispositivi specifici per ogni paziente, e la dose può essere conformata più precisamente al volume da trattare, minimizzando il materiale presente lungo la traiettoria del fascio e quindi riducendo la contaminazione dovuta a interazioni non necessarie.

Tutti i fattori descritti entrano in gioco al momento di scegliere il tipo di trattamento da utilizzare. Rispetto ai fotoni, i trattamenti con ioni permettono una conformazione più precisa della dose al tumore trattato. Dato che il numero di frammenti generati dall'interazione aumenta con il range del fascio, gli ioni pesanti potrebbero essere una scelta migliore per tumori superficiali. Infine, per confrontare i trattamenti con protoni e con ioni pesanti, è necessario tenere conto delle differenze di costi dei rispettivi acceleratori, oltre che della superficie occupata dai sincrotroni a causa della maggiore rigidità dielettrica ($R = p/q$, dove p è la quantità di moto e q la carica) degli ioni pesanti rispetto ai protoni.

Secondo le statistiche presentate dal *Proton Therapy Cooperative Group* [?], alla fine del 2017 erano in funzione 5 centri di trattamento con ioni carbonio, 69 con protoni, e 6 in grado di utilizzare entrambi i tipi di particelle per il trattamento, mentre sono in costruzione oltre 40 nuovi centri di trattamento, con completamento previsto entro il 2020. Essendo l'adroterapia una tecnica non ancora ben consolidata, le attuali indicazioni di trattamento si limitano ai casi di tumori profondi, dai bordi ben definiti e non mobili, solitamente collocati vicino ad organi a rischio e/o estremamente resistenti alle terapie convenzionali. La terapia con ioni è utilizzata per cordomi, condrosarcomi, melanomi uveali, sarcomi ossei, tumori delle ghiandole salivari, vari tipi di cancro al collo e alla testa e tumori in pazienti pediatrici, per i quali esiste una sufficiente documentazione clinica [32] e il rischio di induzione di tumori secondari con la radioterapia convenzionale è alto.

Capitolo 2

Controllo del Range

Come anticipato nel Capitolo 1, la capacità dell'adroterapia di fornire una distribuzione di dose conforme al tumore trattato è strettamente collegata alla capacità di determinare e controllare con precisione il range del fascio all'interno del paziente [18]. Il primo step nella pianificazione di un trattamento consiste nella ricostruzione digitale della zona da trattare tramite Tomografia Computerizzata (TC) o Risonanza Magnetica (RM), le cui immagini vengono convertite in parametri fisici tramite l'utilizzo della scala Hounsfield ¹.

Per garantire l'immobilizzazione del paziente durante l'acquisizione delle immagini e il trattamento viene creata una maschera di bloccaggio specifica, utilizzata durante tutte le sedute del trattamento e modificata in caso di cambiamenti nell'anatomia del paziente (perdite di peso significative, riduzione delle dimensioni di tumori superficiali). A partire dalle immagini acquisite, il medico radiologo definisce il volume di irraggiamento, delimita gli organi a rischio e altre strutture da tenere in considerazione, e immette questi dati in un software denominato *Treatment Planning System*, o TPS, che calcola le energie e la geometria del fascio da utilizzare. Il limite principale dell'adroterapia è dovuto alla difficoltà di monitorare il trattamento in tempo reale.

Vi sono diverse fonti di errore nel calcolo del range per un trattamento reale, che verranno discusse in Sezione 2.1. A causa di queste incertezze è spesso necessario considerare un margine conservativo ai bordi del tumore, con il rischio ridurre l'efficacia dei trattamenti e favorire la formazione di recidive del tumore nel paziente. Mentre nella radioterapia con fotoni il posizionamento del paziente può essere continuamente controllato utilizzando gli stessi raggi X utilizzati per il trattamento, nel caso dell'adroterapia le particelle cariche del fascio primario si fermano all'interno del paziente, e non possono essere utilizzate per produrre un'immagine. Utilizzando delle camere di ionizzazione è possibile ricostruire la posizione trasversale e la forma del fascio, ma non è possibile misurare diret-

¹La scala della unità Hounsfield (HU) è una trasformazione lineare della misurazione del coefficiente di attenuazione lineare rispetto alla radiodensità dell'acqua distillata, che a pressione e temperatura in condizioni standard (STP) è definita come zero unità Hounsfield (HU), mentre la radiodensità dell'aria in condizioni standard è definita come -1000 HU. In un pixel 3D (voxel) con coefficiente di assorbimento μ , il corrispondente valore HU è quindi dato da

$$HU = 1000 \times \frac{\mu - \mu_{acqua}}{\mu_{acqua} - \mu_{aria}}$$

tamente la distribuzione longitudinale di dose [33]. Tuttavia, sono in fase di sviluppo dei metodi di rivelazione delle particelle secondarie emesse durante il trattamento, che renderanno possibile la ricostruzione del fascio primario. Lo studio di uno di questi metodi è oggetto di questa tesi e sarà discusso nel Capitolo 3. Nella Sezione 2.2 verranno descritti i vantaggi e gli svantaggi dei tre tipi di particelle secondarie utilizzabili per monitorare il range del fascio: emettitori β^+ , fotoni prompt e frammenti carichi.

2.1 Incertezze sul range

Per poter sfruttare appieno la particolare forma della distribuzione di dose in funzione della profondità per le particelle cariche pesanti, è necessario valutare con precisione il loro range nella pianificazione del trattamento, e controllarlo accuratamente durante l'irraggiamento. Le maggiori fonti di errore nel calcolo della posizione esatta del picco di Bragg, sono le seguenti [34] [35]:

- approssimazioni nel calcolo del range dovute alla risoluzione della TC o alla conversione tramite la scala Hounsfield;
- conoscenza limitata della composizione dei tessuti per il singolo paziente;
- risoluzione finita nei sistemi di accelerazione e *beam delivery*;
- movimenti degli organi, variazioni anatomiche e posizionamenti errati del paziente;
- considerazioni sullo scattering multiplo e la deflessione del fascio all'interno del paziente;
- modelli descrittivi imprecisi dell'interazione nucleare;
- considerazioni biologiche.

La fonte principale di errore è tuttavia l'acquisizione e la digitalizzazione delle immagini dalla TC dato che, come per la radioterapia convenzionale, la pianificazione del trattamento è effettuata fornendo a un programma dedicato le immagini ottenute, nelle quali possono essere presenti artefatti di ricostruzione e rumore di fondo. Inoltre, gli algoritmi utilizzati per convertire le immagini in stopping power tramite la scala Hounsfield non tengono conto della composizione chimica dei diversi materiali, generando delle imprecisioni dato che la densità e l'energia media di ionizzazione I sono due dei parametri da cui dipende lo stopping power, come espresso dalla formula di Bethe-Bloch in Equazione 1.2. Altre due importanti fonti di errore sono le fluttuazioni nell'energia delle particelle utilizzate e il posizionamento errato del paziente rispetto al punto di ingresso del fascio. A causa del gran numero di fonti di errore, una descrizione analitica della dose che tenga conto di tutte non è raggiungibile, rendendo quindi necessario lo sviluppo di algoritmi Monte Carlo per ridurre il più possibile i margini conservativi di trattamento applicati al volume irraggiato. Una stima del contributo delle varie fonti di errore nel calcolo del range per un bersaglio fisso, valutato tramite algoritmi Monte Carlo, è presentata in Tabella 2.1.

Tabella 2.1: *Fonti di errore stimate tramite algoritmo MC. Gli errori dipendenti dall'energia del fascio o dal range sono dati in % invece che in mm [35].*

Fonti di errore sul range nel paziente	Errore
Indipendenti dal calcolo della dose	
Incertezze sulla misura in acqua (in fase di commissioning)	± 0.3 mm
Compensatori (Sistemi di controllo passivo)	± 0.2 mm
Riproducibilità del fascio	± 0.2 mm
Posizionamento del paziente	± 0.7 mm
Dipendenti dal calcolo della dose	
Calibrazione e acquisizione della TC	$\pm 0.5\%$
Conversione della TC nei tessuti (esclusa la dipendenza da I)	$\pm 0.2\%$
Dimensione dei pixel nella TC	$\pm 0.3\%$
Energia media di eccitazione(I) nei tessuti	$\pm 1.5\%$
Disomogeneità complesse	$\pm 0.1\%$
Totale	$2.4\% + 1.2$ mm

2.2 Tipi di secondari

Gli effetti delle interazioni nucleari descritte in Sezione 1.1.3 devono essere considerati in adroterapia. Le interazioni nucleari di nuclei del fascio con i nuclei dei tessuti del paziente, oltre a causare una riduzione del range del fascio e modificare la curva di Bragg, allargando e abbassando il picco, generano tre tipi di particelle secondarie, che possono essere utilizzate per ricostruire il range del fascio [18].

2.2.1 Emettitori β^+

Alcuni dei frammenti generati dalle interazioni nucleari possono essere isotopi β^+ emettitori instabili, che a seconda della loro emivita decadono in tempi successivi all'irraggiamento emettendo un positrone che si annichila quasi istantaneamente, producendo una coppia di raggi γ opposti di energia pari a 511 keV, secondo il processo mostrato in Equazione 2.1



La coppia di fotoni è rivelabile utilizzando uno scanner PET, in modo da ricostruire il profilo di attività lungo la direzione del fascio. Alcuni esempi sono mostrati in Figura 2.1: si nota che per gli ioni pesanti come ^{12}C e ^{16}O anche i frammenti del proiettile contribuiscono all'attività rilevata.

Per utilizzare la PET in ambito adroterapico esistono tre metodi principali di acquisizione dei dati:

- **In-beam:** il sistema della PET è integrato in quello di *beam delivery*. In questo modo è possibile misurare l'attività di alcuni isotopi a vita molto breve, come ^{15}O , senza perdere statistica. Tuttavia i costi per integrare i sistemi sono elevati, e le forti limitazioni geometriche riducono la statistica ottenibile.

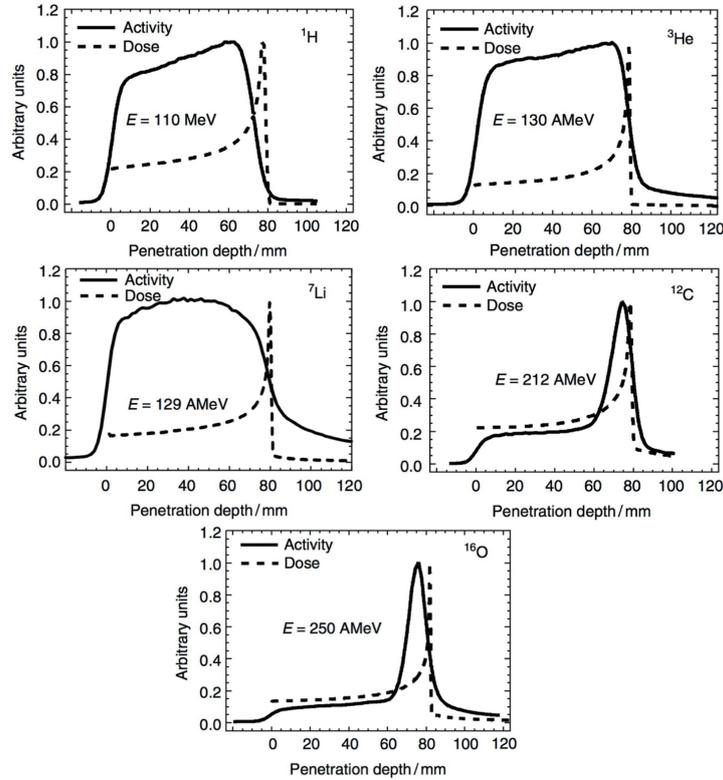


Figura 2.1: Attività misurata dovuta ad emissione di positroni (linea continua) e distribuzione di dose associata (linea tratteggiata) per irraggiamento di un bersaglio di PMMA (polimetilmetacrilato) con ioni diversi [18].

- **In-room:** il sistema della PET è integrato nella sala di trattamento. I dati sono acquisiti rapidamente e con una copertura angolare prossima al 100%, tuttavia vi sono difficoltà nella sincronizzazione della PET con la TC, con un impatto non indifferente sul piano di trattamento
- **Off-line:** il paziente viene trasportato dalla sala di trattamento a una sala diversa, dove è presente il macchinario per la PET. I costi di implementazione sono molto bassi, tuttavia il ritardo tra il trattamento e la procedura di controllo causa una degradazione del segnale.

A differenza della PET diagnostica, dove gli elementi attivi sono iniettati sotto forma di molecole biologiche marcate con isotopi radioattivi, nel caso dell'adroterapia l'attività è molto minore, producendo quindi una statistica ridotta nel caso di trattamenti con protoni, mentre nel caso di trattamenti con ioni carbonio si misurano eventi di fondo. Inoltre l'attività misurata, specialmente nel caso di ioni leggeri, non è direttamente correlabile con la distribuzione di dose, rendendo necessarie delle simulazioni dell'attività attesa.

Nel caso di approccio in-beam, la scarsa quantità di dati disponibili, unita al rumore di fondo dovuto a coincidenze spurie limita l'applicabilità clinica. Nonostante ciò sono stati testati alcuni prototipi di PET per monitoraggio in-beam

al GSI di Darmstadt, Germania negli anni dal 1997 al 2008 [36], e all'interno del progetto RDH sviluppato dall'INFN congiuntamente al Dipartimento di Fisica dell'Università di Pisa, nel 2015 [37]

Un altro fattore limitante per l'approccio in-beam è la restrizione ad angoli definiti, che riduce l'efficienza geometrica e di conseguenza la qualità della ricostruzione. Al momento sono allo studio in Giappone nuovi sistemi PET ad anello per misure in-beam [18] e diversi gruppi stanno studiando la possibilità di utilizzare anche delle informazioni sul tempo di volo [5].

2.2.2 Prompt gamma

L'irraggiamento dei tessuti con fasci di adroni eccita i nuclei del bersaglio, che si diseccitano in tempi molto rapidi (\sim ns) con emissione di fotoni, che vengono in questo caso chiamati prompt gamma. L'intervallo di energia di questi fotoni va da 1 MeV a 10 MeV. La produzione di prompt gamma è indipendente dal metabolismo del paziente, e rispetto ai fotoni PET di annichilazione avviene in tempi più rapidi, rendendo possibile l'acquisizione di informazioni in tempo reale per il controllo del range.

Studi recenti hanno mostrato che la distribuzione spaziale dei prompt gamma può essere correlata alla deposizione di dose sia per i protoni [38] che per gli ioni carbonio [39]. Alle energie dei prompt gamma i fotoni interagiscono con la materia prevalentemente tramite scattering Compton, nel quale il fotone urta un elettrone poco legato, cede parte della sua energia ed è in seguito deviato dalla sua traiettoria iniziale. Per rivelare i fotoni veloci può essere sfruttata una *Compton camera*, che tramite l'uso di due o più detector è in grado di misurare l'energia e la direzione iniziale del fotone incidente, senza l'uso di collimatori, e riduce la gran quantità di rumore di fondo dovuto ai neutroni. In alternativa sono allo studio sistemi di spettroscopia temporale dei prompt gamma (PGT), che misurando le differenze nello spettro possono evidenziare il passaggio di particelle attraverso un piano di riferimento, dando informazioni sul tempo di transito della particella primaria, correlato con il range del fascio [40].

Finora è stato eseguito un solo studio clinico al riguardo [41], che è stato in grado di misurare, nel caso di protonterapia, variazioni del range del fascio dell'ordine di 2 mm utilizzando un array di 40 scintillatori, preceduti da un collimatore ottimizzato per gamma di 3 ÷ 6 MeV.

2.2.3 Particelle cariche

Un approccio completamente diverso al problema del monitoring del range online, proposto in questo lavoro di tesi, consiste nella rivelazione di particelle secondarie cariche prodotte dalle interazioni nucleari del fascio primario con il bersaglio. La tecnica utilizzata è un'applicazione del calcolo della distanza di minimo approccio tra due rette, in questo caso il fascio primario e la traiettoria della particella rivelata, denominata *Interaction Vertex Imaging* [42] (IVI), inizialmente proposta da *Amaldi et al.* [43].

Le particelle figlie, prevalentemente protoni, hanno uno yield dipendente dalla massa dello ione utilizzato, con energie che arrivano fino a 250 MeV, e possono essere rivelate in tempi inferiori a 20 ns. I protoni secondari con energia dell'ordine di centinaia di MeV riescono ad uscire dal paziente e possono essere rivelati con buona efficienza utilizzando camere di ionizzazione, detector al silicio

o fibre scintillanti. Studi recenti [44] [45] [46] hanno dimostrato che è possibile correlare la distribuzione di produzione di particelle figlie con la posizione del picco di Bragg; un esempio di questa correlazione è presentato in Figura 2.2 nel caso di un fascio di ^{12}C con energia di 220 MeV/u che irradia un bersaglio di PMMA (polimetilmetacrilato).

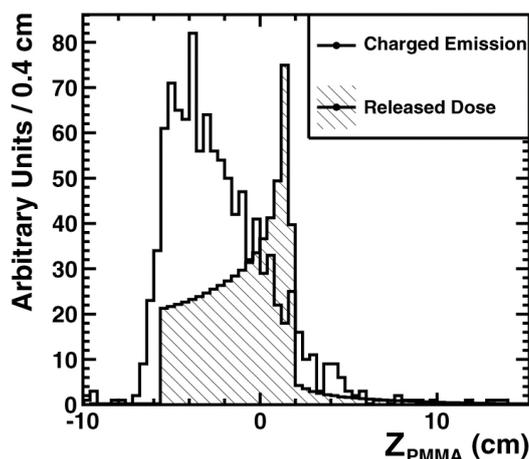


Figura 2.2: Profilo di emissione longitudinale di particelle cariche (linea continua) prodotte dall'irraggiamento di un bersaglio di PMMA con un fascio di ioni carbonio di energia 220 MeV/u, e corrispondente profilo di dose (area in grigio) [46]. Il fascio arriva da sinistra.

Il problema principale nell'utilizzo di questa tecnica è la riduzione di statistica con l'aumentare del materiale attraversato e dell'angolo di rivelazione rispetto alla direzione del fascio, dato che i frammenti generati dall'interazione nucleare sono prodotti soprattutto lungo la direzione del fascio, prevalentemente a piccoli angoli. Tuttavia, specialmente nel caso di protoni, delle code di produzione possono essere rivelate ad angoli grandi. La riduzione di statistica è compensata dalla migliore qualità della ricostruzione ottenibile ad angoli compresi tra 60° e 90° , grazie alla riduzione dell'errore dovuto alle dimensioni trasverse del fascio primario.

Allo stato attuale, tra i metodi descritti solo la PET off-line viene adottata nella pratica clinica, mentre la PET in-beam e i prompt gamma sono gli unici metodi di controllo on-line testati su pazienti in terapie con protoni. Nel Capitolo 3 verrà descritto un nuovo sistema di monitoring on-line presentato nel progetto ST4R, basato sulla rivelazione di particelle cariche secondarie, proposto dalla sezione INFN di Milano, con la collaborazione della sezione INFN di Roma, dei Laboratori Nazionali di Frascati (LNF) e del Dipartimento di Scienze di Base e Applicate per l'Ingegneria (SBAI) dell'Università La Sapienza di Roma.

Capitolo 3

Il progetto ST4R

In questo lavoro di tesi ho studiato la fattibilità di un nuovo sistema di monitoring on-line del range del fascio adroterapico, denominato Secondary Tracker 4 beam monitoRing (ST4R). L'obiettivo del progetto ST4R è lo sviluppo di un nuovo prototipo di rivelatori ad alta granularità, basato su fibre scintillanti, per il tracciamento delle particelle secondarie cariche in uscita dal paziente. Utilizzando rivelatori multipli di piccole dimensioni, posti a contatto con il paziente è possibile ottenere un sistema di monitoring flessibile, che può essere facilmente adattato a diversi pazienti e condizioni di trattamento, massimizzando l'angolo solido coperto e la statistica raccolta.

Il rivelatore proposto da ST4R è composto da strati multipli di fibre, ognuno con una superficie di $5 \times 5 \text{ cm}^2$ e formato da fibre del diametro di $250 \mu\text{m}$ parallele tra loro. Diversi strati sono sovrapposti in modo che le fibre dello strato successivo siano ortogonali a quelle del precedente, per uno spessore totale di 0.25 cm. Per preservare la granularità del rivelatore, l'elettronica di lettura deve essere in grado di distinguere ogni singola fibra (sezione quadrata di $250 \times 250 \mu\text{m}^2$) ed essere sensibile a un numero esiguo di fotoni di scintillazione.

Due sensori SBAM ¹ saranno accoppiati con i rivelatori, e saranno posti ortogonalmente per leggere entrambe le direzioni delle fibre, come mostrato in Figura 3.1. I singoli rivelatori saranno fissati alla maschera di bloccaggio del paziente, per minimizzare la distanza percorsa dalle particelle rivelate e quindi l'errore di ricostruzione delle tracce.

In questo capitolo verrà descritta la metodologia di analisi applicata. Nella Sezione 3.1 verrà fatta una breve introduzione al codice FLUKA per simulazioni Monte Carlo (MC), utilizzato assieme a un programma da me sviluppato per lo studio di fattibilità, e saranno descritti i dati di partenza della simulazione. In seguito in Sezione 3.2 sarà spiegata nei dettagli la struttura dei rivelatori e dell'ambiente simulato. Infine nella Sezione 3.3 verrà descritta l'analisi effettuata e il metodo di ricostruzione del fascio utilizzati per valutare la capacità di effettuare la ricostruzione con una determinata configurazione di rivelatori.

¹SBAM (SPAD-Based Acquisition read-out for MONDO experiment) è un sensore formato da una matrice di SPAD (Single Photon Avalanche Diode) sviluppato all'interno del progetto MONDO [47]

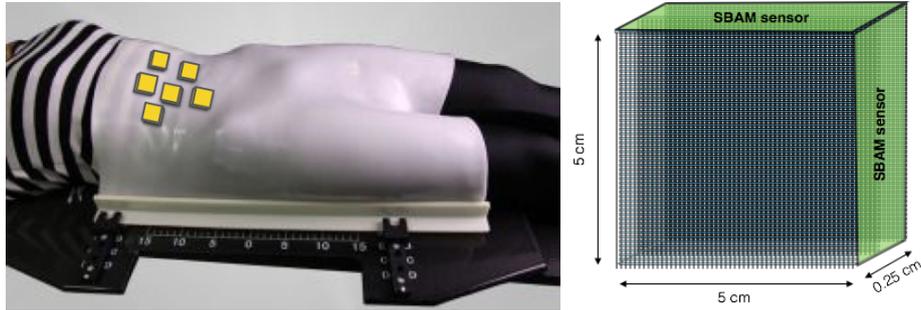


Figura 3.1: *Schema del rivelatore proposto dal progetto ST₄R, con i sensori SBAM in verde (a destra) e schema del posizionamento dei rivelatori sulla maschera del paziente (a sinistra).*

3.1 Il codice Monte Carlo FLUKA

FLUKA [48] [49] [50] è un codice Monte Carlo in grado di effettuare simulazioni di trasporto di particelle e della loro interazione con la materia e copre un ampio range di applicazioni, che vanno dal contenimento delle radiazioni emesse da acceleratori di elettroni e protoni, a studi di calorimetria, dosimetria, raggi cosmici, fisica dei neutrini e radioterapia.

Il punto focale nell'ideazione e nello sviluppo del software è l'implementazione di modelli fisici all'avanguardia. Ove possibile vengono adottati modelli microscopici, e viene garantita la coerenza tra tutti gli step e tutti i tipi di reazioni, imponendo ad ogni passo le leggi di conservazione e confrontando i risultati con quelli sperimentali a livello di singola interazione. Grazie a ciò, è possibile ottenere i risultati finali con un set minimo di parametri, definiti per ogni combinazione di energia/target/proiettile, ed è possibile utilizzare modelli predittivi quando non sono presenti risultati sperimentali.

Tramite FLUKA è possibile simulare con precisione l'interazione e la propagazione nella materia di oltre 60 particelle, con un range di energia che va da 1 keV per elettroni e fotoni fino a 20 TeV per adroni e altre particelle pesanti (estensibile fino a 10 PeV combinando FLUKA con il codice DMPJET). FLUKA è in grado di gestire geometrie molto complesse, usando una versione migliorata del pacchetto di Geometria Combinatoria (CG). Il pacchetto CG per FLUKA è stato sviluppato per descrivere correttamente anche particelle cariche anche in presenza di campi magnetici o elettrici. Sono inoltre disponibili diversi sistemi di visualizzazione e debug.

Per la maggior parte delle applicazioni, non è richiesta alcun tipo di programmazione all'utente, sono tuttavia disponibili delle routine di interfaccia utente (in Fortran 77) in caso di necessità particolari.

3.2 Descrizione della simulazione

Il caso preso a modello per questo lavoro di tesi è un irraggiamento nella zona del chiasma ottico, con il fascio diretto lungo l'asse longitudinale del paziente. Ai fini della simulazione il paziente è stato reso come un fantoccio antropomorfo

di tipo Alderson RANDO, prendendone in considerazione solo la porzione cefalica (vedi Figura 3.2). Sono state studiate tre diverse simulazioni riferite ad altrettanti fasci primari di ioni ^{12}C . Ogni fascio primario è composto da circa 10^6 particelle, ed è distribuito gaussianamente con una sigma radiale imposta di 0.2 cm. L'energia dei fascio è di 220 MeV/u, corrispondente a un range di 8 cm nel fantoccio. La posizione e la deviazione standard nelle coordinate trasversali X ed Y sono riportate in Tabella 3.1

	Fascio 1	Fascio 2	Fascio 3
X BEAM	(0.01 \pm 0.17) cm	(-2.51 \pm 0.17) cm	(2.51 \pm 0.17) cm
Y BEAM	(5.02 \pm 0.17) cm	(3.40 \pm 0.16) cm	(3.40 \pm 0.17) cm

Tabella 3.1: *Valore medio e σ dei della distribuzione gaussiana dei tre fasci.*

Tramite FLUKA è stata simulata l'interazione di questi fasci con il target antropomorfo, e sono state registrate le particelle prodotte durante il trattamento (particelle figlie) che sono uscite dal target, a partire dalle quali è stata poi effettuata la ricostruzione. La differente posizione dei tre fasci permette di studiare la capacità di ricostruzione in differenti configurazioni, evidenziando eventuali problemi in caso di fasci non simmetrici rispetto alla disposizione dei rivelatori.

Per ognuna delle particelle emerse dal target sono stati salvati i seguenti parametri:

- Numero sequenziale dell'evento nella simulazione (NCASE)
- Codice del tipo di particella (JTRACK)
- Numero sequenziale del protone all'interno dello stesso evento (IPROT)
- Coordinate e coseni direttori della particella primaria alla partenza del fascio (X,Y,Z BEAM)
- Coordinate e coseni direttori della particella figlia alla produzione (X,Y,Z PROD) e all'uscita della zona di simulazione (X,Y,Z OUT)
- Numero atomico (IZP) e numero di massa (IAP) della particella padre
- Energia cinetica e massa della particella alla produzione (EKINPROD, AMPROD) e all'uscita dal box (EKIN, AMASS)

3.2.1 Sistema simulato

I rivelatori descritti dal progetto ST4R sono stati resi nella simulazione come due facce piane, di superficie $5 \times 5 \text{ cm}^2$ (analoga a quella del rivelatore reale) e distanti 0.25 cm. In questo studio l'efficienza di rivelazione è stata considerata del 100%. La precisione finita del rivelatore reale, dovuta alle dimensioni delle fibre di $250 \mu\text{m}$ è stata considerata inserendo un'errore di $72 \mu\text{m}$ lungo le due direzioni delle facce del rivelatore simulato. I rivelatori simulati sono posizionati a breve distanza dal target in modo da formare un arco attorno al volto del paziente

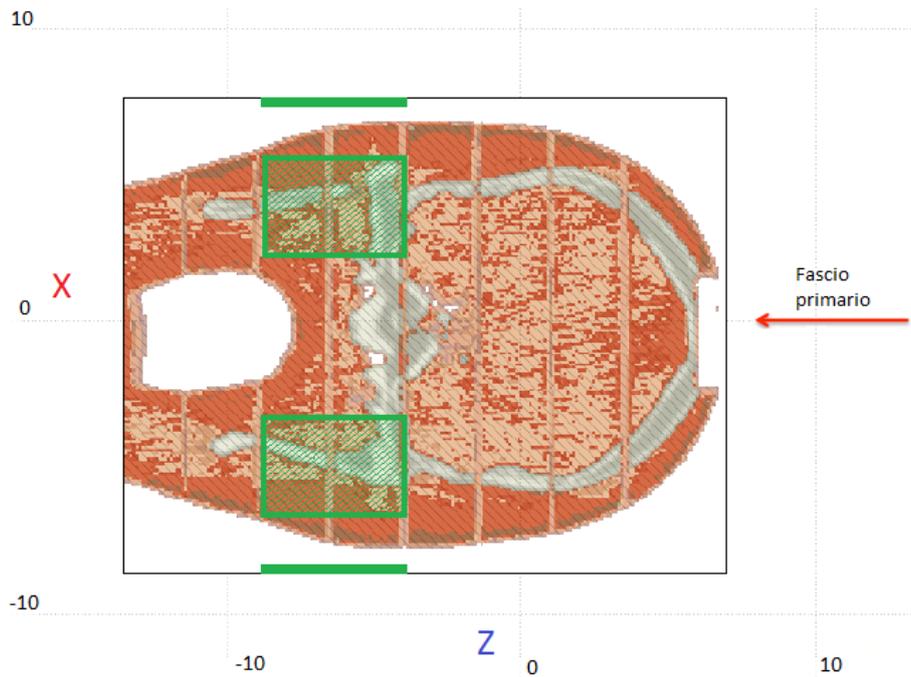


Figura 3.2: Vista del piano frontale del fantoccio. I contorni dei rivelatori simulati sono rappresentati in verde. La zona di simulazione è racchiusa dal contorno nero.

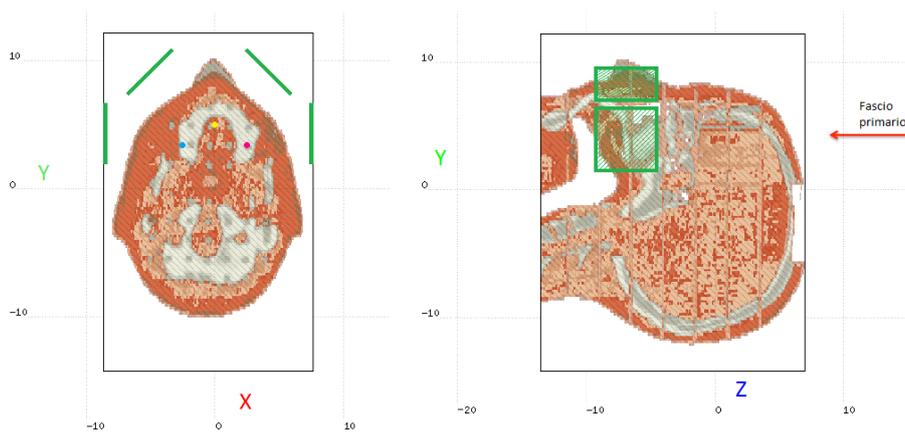


Figura 3.3: Sezioni del fantoccio rispetto al piano trasversale (a sinistra) e mediano (a destra). Nel piano trasversale è evidenziato il centroide di ciascun fascio primario, il fascio 1 in giallo, il fascio 2 in azzurro e il fascio 3 in magenta.

(vedi Figura 3.3). La disposizione dei rivelatori è studiata per raccogliere le particelle emesse ad angoli grandi, tra 60° e 90° , in modo da minimizzare gli errori di parallasse dovuti alla σ del fascio primario e migliorare la precisione di ricostruzione.

L'angolo solido coperto da questa disposizione permette di rivelare circa il 9% dei protoni secondari prodotti nel fantoccio.

3.3 Analisi dei dati simulati

A partire dalle simulazioni dei tre fasci di ioni ^{12}C con energia 220 MeV/u che irradiano il fantoccio antropomorfo, utilizzando i rivelatori simulati descritti nella Sezione 3.2.1 ho ricostruito le tracce delle particelle utilizzando la tecnica del minimo approccio. Tra tutte le particelle prodotte nella simulazione ho ricostruito le traiettorie vere di quelle uscite dal fantoccio, ed ho considerato solo quelle che hanno attraversato entrambi i piani di uno dei rivelatori. Dopo aver ricavato i punti veri di intersezione delle tracce attraverso i rivelatori simulati, ho applicato l'errore sulle due coordinate del punto di intersezione, ricalcolandole a partire da una distribuzione gaussiana, con media nel punto vero e sigma pari all'errore strumentale descritto in precedenza. I due nuovi punti ottenuti rappresentano i punti di rivelazione della particella nella simulazione. Ho quindi ricostruito la traccia della particella come una retta, passante per i due punti di rivelazione. Approssimando anche la direzione del fascio come una retta nello spazio a partire dalle coordinate simulate, si definisce la distanza di minimo approccio tra il fascio e la traccia ricostruita come il segmento minimo che collega le due rette, come mostrato dallo schema a sinistra in Figura 3.4. Il punto in cui il segmento interseca la traccia è detto punto di minimo approccio. Numericamente si calcola parametrizzando le due rette in funzione di una stessa variabile, e minimizzando la distanza tra due punti generici giacenti sulle due rette.

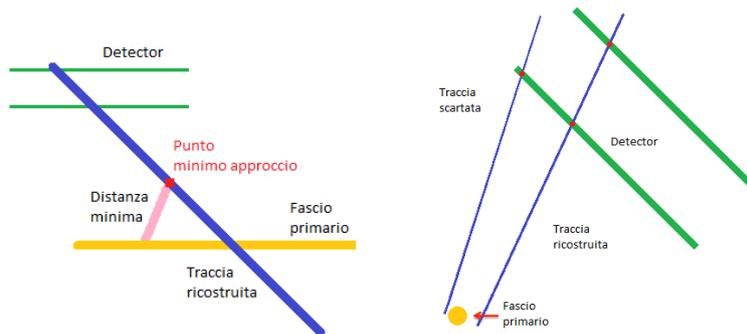


Figura 3.4: Visualizzazione del punto di minimo approccio (in rosso) per una traccia generica (in blu), in giallo il fascio primario e in verde una sezione del rivelatore. Nell'immagine a destra è mostrata anche una traccia non valida (non attraversa entrambe le facce piane del rivelatore) e quindi non considerata nella mia analisi.

Il limite più evidente di questa tecnica di ricostruzione è che non viene tenuto in considerazione l'eventuale scattering multiplo (MS) dei secondari nella materia, che fa perdere ai protoni la memoria della direzione iniziale, né la possibilità che avvengano interazioni nucleari tra il fascio primario e il bersaglio, con produzione di frammenti che sono a loro volta in grado di interagire e produrre particelle.

Per studiare questo limite ho analizzato separatamente le particelle generate da interazioni del fascio primario (*particelle secondarie*) e quelle generate da interazioni successive dei frammenti del fascio primario (*particelle terziarie*). Entrambe le popolazioni possono andare incontro a MS, ma per le terziarie si ha anche una deflessione nella traiettoria dei frammenti dovuta all'interazione nucleare del fascio primario con il fantoccio.

3.3.1 Analisi trasversale

Ho studiato la capacità di ricostruire la direzione del fascio primario utilizzando le tracce ricostruite dei protoni emessi dal target. Un primo metodo per valutare la correttezza della ricostruzione è verificare che dalle tracce ricostruite sia possibile ritrovare la posizione del centroide del fascio mostrata in Tabella 3.1 e la sua dispersione, osservando la distribuzione X e Y dei punti di produzione veri e di minimo approccio delle particelle mostrati rispettivamente in Figura 3.5 e 3.6 per il fascio 1. Usando un fit gaussiano ho ricavato il valor medio e la sigma di queste distribuzioni, e le ho confrontate con il centro dei tre fasci primari (Tabella 3.1). I dati ricavati per i tre fasci sono riassunti nella Tabella 3.2

	Fascio 1	Fascio 2	Fascio 3
	$(\mu \pm \sigma)$ cm	$(\mu \pm \sigma)$ cm	$(\mu \pm \sigma)$ cm
Xmin	0.01 ± 0.17	-2.51 ± 0.18	2.51 ± 0.18
Xprod	0.01 ± 0.21	-2.52 ± 0.20	2.52 ± 0.21
Xbeam	0.01 ± 0.17	-2.51 ± 0.17	2.51 ± 0.17
Ymin	5.01 ± 0.25	3.40 ± 0.23	3.41 ± 0.22
Yprod	5.03 ± 0.21	3.42 ± 0.21	3.42 ± 0.21
Ybeam	5.02 ± 0.17	3.40 ± 0.16	3.41 ± 0.17

Tabella 3.2: *Media e sigma dei fit gaussiani delle tracce ricostruite (min), del punto di produzione (prod), e del centroide del fascio primario (beam).*

Per valutare l'errore di ricostruzione sulla singola traccia, dovuto al MS all'interno del fantoccio, ho stimato per ciascuna coordinata la differenza tra il punto di minimo approccio e il punto di produzione vero della particella, dato dalla simulazione MC.

La precisione ottenuta per la ricostruzione trasversale con il metodo del minimo approccio è di circa 2 mm per la singola traccia, e si osserva dalla Tabella 3.3 che anche considerando solo i secondari non vi è un miglioramento significativo. Questo è dovuto al fatto che lo scattering del fascio porta ad un allargamento trasversale di circa 1 mm ogni 20 cm di profondità per gli ioni ^{12}C , come mostrato in Figura 1.11, che minimizza gli effetti del MS nel calcolo della distribuzione trasversale del fascio.

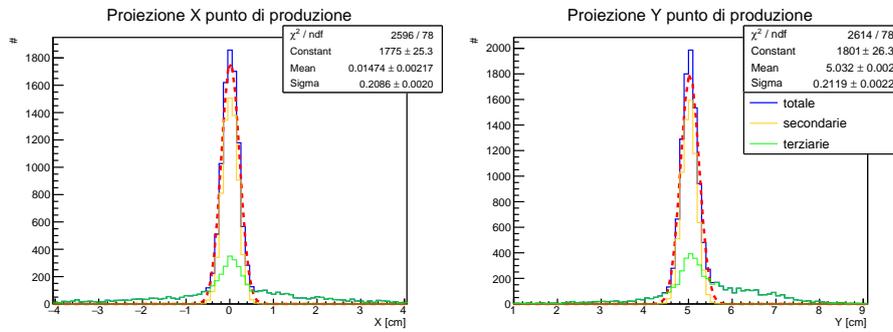


Figura 3.5: *Fascio 1: distribuzione X (sinistra) e Y (destra) di produzione. In verde la distribuzione di particelle terziarie, in arancione le secondarie. La distribuzione totale (in blu) rappresenta la somma di secondarie e terziarie, ed è stata fittata con una funzione gaussiana (linea tratteggiata rossa). Si nota un'asimmetria per le Y, dovuta alla geometria del sistema e alla posizione del fascio.*

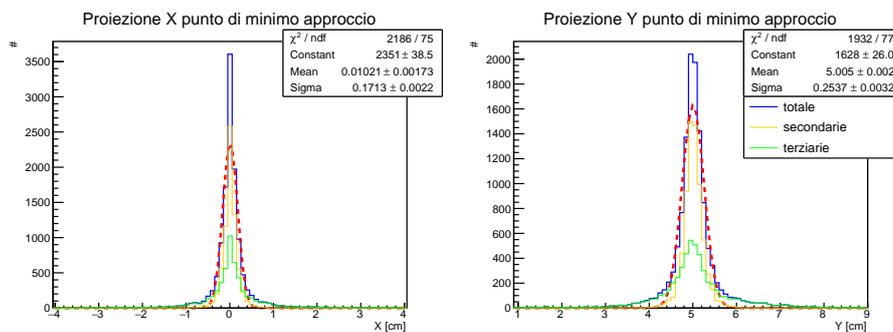


Figura 3.6: *Fascio 1: distribuzione X (sinistra) e Y (destra) di minimo approccio. In verde la distribuzione di particelle terziarie, in arancione le secondarie. La distribuzione totale (in blu) rappresenta la somma di secondarie e terziarie, ed è stata fittata con una funzione gaussiana (linea tratteggiata rossa). L'asimmetria nelle Y è scomparsa per via del metodo di ricostruzione utilizzato.*

	Fascio 1	Fascio 2	Fascio 3
	$(\mu \pm \sigma)$ cm	$(\mu \pm \sigma)$ cm	$(\mu \pm \sigma)$ cm
ΔX tot	0.00 ± 0.21	0.02 ± 0.21	-0.02 ± 0.21
ΔX sec	0.00 ± 0.17	0.00 ± 0.18	0.00 ± 0.18
ΔY tot	-0.03 ± 0.23	-0.02 ± 0.21	-0.02 ± 0.21
ΔY sec	-0.01 ± 0.18	-0.01 ± 0.18	0.00 ± 0.18

Tabella 3.3: *Errore di ricostruzione sulla singola traccia per X e Y, con e senza i terziari.*

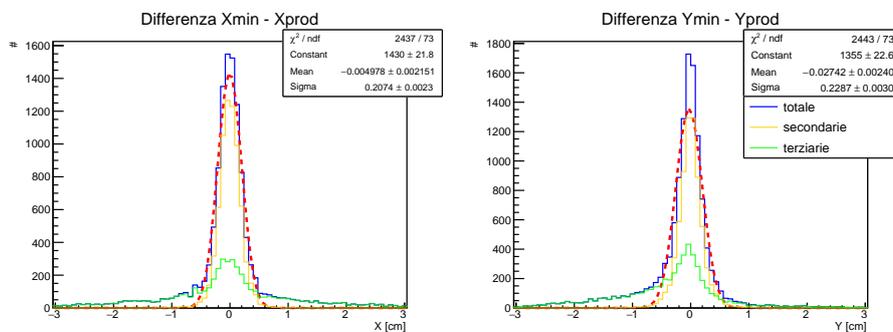


Figura 3.7: *Distribuzione dell'errore di ricostruzione sulla singola traccia per X (sinistra) e Y (destra). In verde l'errore per le particelle terziarie, in arancione per le secondarie. La distribuzione totale (in blu) rappresenta la somma di secondarie e terziarie, ed è stata approssimata con una funzione gaussiana (linea tratteggiata rossa).*

3.3.2 Punto di accumulazione

Le tracce ricostruite sul piano trasversale X-Y in Figura 3.8 mostrano il punto in cui la maggior parte di esse si interseca, che viene perciò chiamato punto di accumulazione (vedi Figura 3.8). Osservando il punto di accumulazione è possibile avere una visualizzazione grafica del punto di emissione delle particelle secondarie; è inoltre possibile notare immediatamente come alcune tracce non convergono nel punto di accumulazione, suggerendo che potrebbero essere riferite a particelle terziarie. In Figura 3.9 è mostrato il contour plot 2D di Figura 3.8, in cui ho posto a zero il contenuto dei bin con valore inferiore all'80%. Dal contour plot è possibile ricavare le coordinate corrispondenti al bin con valore massimo, andando poi a considerare le proiezioni 1D del grafico ottenuto. Le coordinate del punto di accumulazione per i 3 fasci sono riportate in Tabella 3.4

	Fascio 1	Fascio 2	Fascio 3
	$(\bar{\mu} \pm \text{RMS})$ cm	$(\bar{\mu} \pm \text{RMS})$ cm	$(\bar{\mu} \pm \text{RMS})$ cm
X	0.07 ± 0.05	-2.62 ± 0.10	2.72 ± 0.09
Y	5.17 ± 0.07	3.49 ± 0.05	3.47 ± 0.09

Tabella 3.4: *Valor medio e RMS delle proiezioni 1D dei punti di accumulazione, dopo la pulizia contour.*

È importante notare che il punto di massimo trovato dalla proiezione bidimensionale e la media della distribuzione in una dimensione possono non coincidere se il conteggio nei vari rivelatori non è abbastanza uniforme. Un'asimmetria forte nella densità del fantoccio, nella posizione trasversale del fascio rispetto al fantoccio o nel posizionamento dei rivelatori rendono la distribuzione asimmetrica, rendendo necessario uno studio più accurato rispetto al calcolo del valor medio delle proiezioni.

È questo il caso del fascio 3 da me analizzato, dove la posizione relativa del fascio rispetto ai rivelatori fa sì che oltre il 90% dei protoni sia rivelato nei rivelatori posti verso le X positive con conseguente asimmetria nella distribuzione delle tracce (Figura 3.10). Di conseguenza, la coordinata X del punto di accumulazione per il fascio 3 non è confrontabile direttamente con quella ricavata dalla distribuzione del punto di minimo approccio (Tabella 3.2), ma è necessario ricavarla direttamente dal grafico 2D

Grazie all'analisi trasversale è quindi possibile un primo step di controllo per discriminare se le particelle rivelate siano secondarie o terziarie, calcolando la distanza delle tracce ricostruite dal punto di minimo approccio o dal punto di accumulazione delle tracce. Misurando l'energia della particella alla rivelazione è possibile aggiungere un'ulteriore step di verifica dell'identità della particella: una particella terziaria è mediamente prodotta con un'energia inferiore di una particella secondaria, a causa delle interazioni avvenute tra la particella primaria e il paziente prima della sua produzione. Conoscendo la traiettoria della particella grazie alla tecnica del minimo approccio è possibile risalire all'energia di produzione della particella (Figura 3.11 a sinistra), essendo a conoscenza dell'energia alla rivelazione (Figura 3.11 a destra) e calcolando la perdita di energia nella materia.

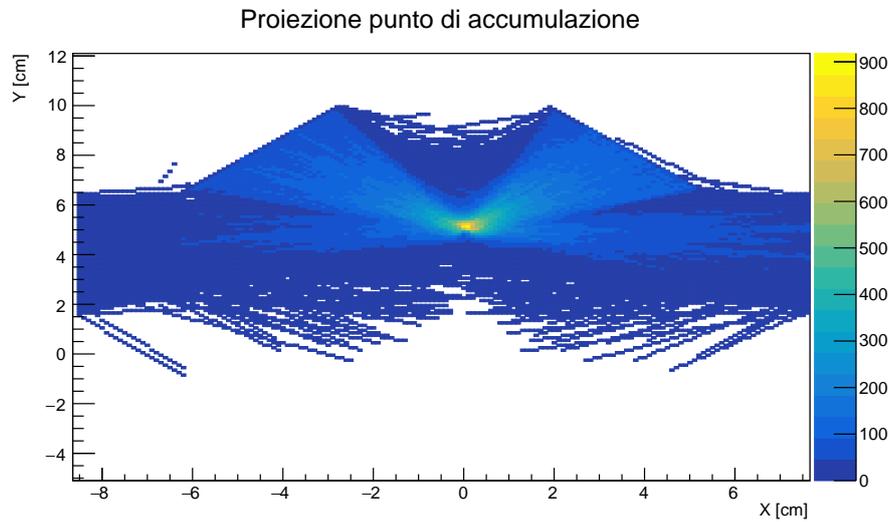


Figura 3.8: *Distribuzione bidimensionale nel piano trasverso delle tracce ricostruite per il fascio 1. Le tracce che non convergono al punto di accumulazione sono di particelle terziarie.*

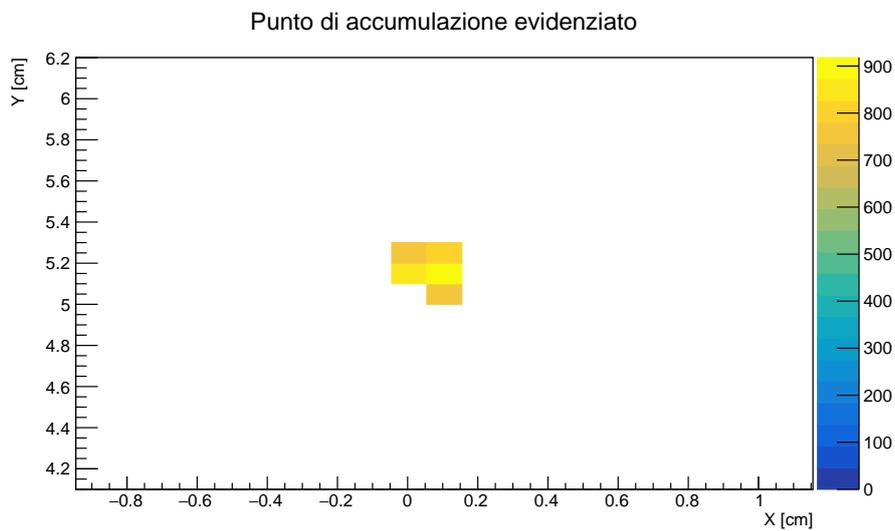


Figura 3.9: *Zoom sul punto di accumulazione del fascio 1, dopo aver rimosso dal grafico 3.8 i bin con contenuto inferiore all'80% del massimo.*

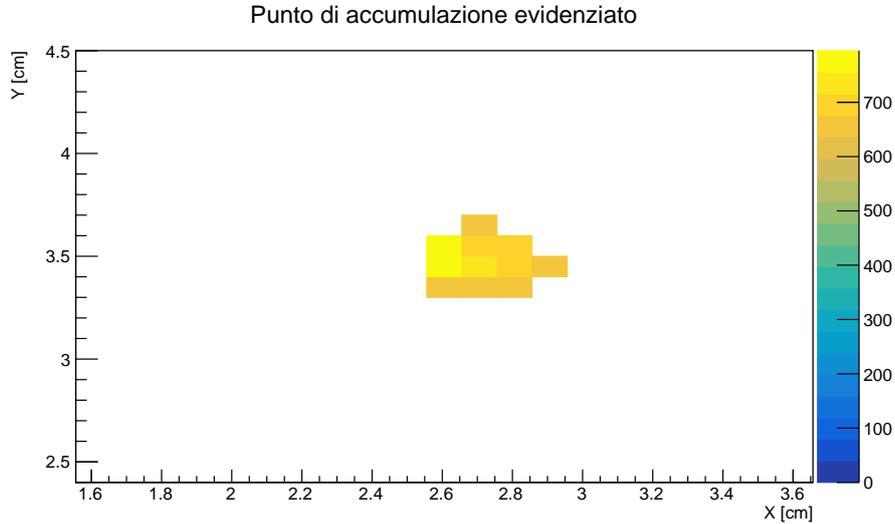


Figura 3.10: Zoom sul punto di accumulazione del fascio 3, dopo aver rimosso dal grafico i bin con contenuto inferiore all'80% del massimo. Si nota l'asimmetria della distribuzione lungo X.

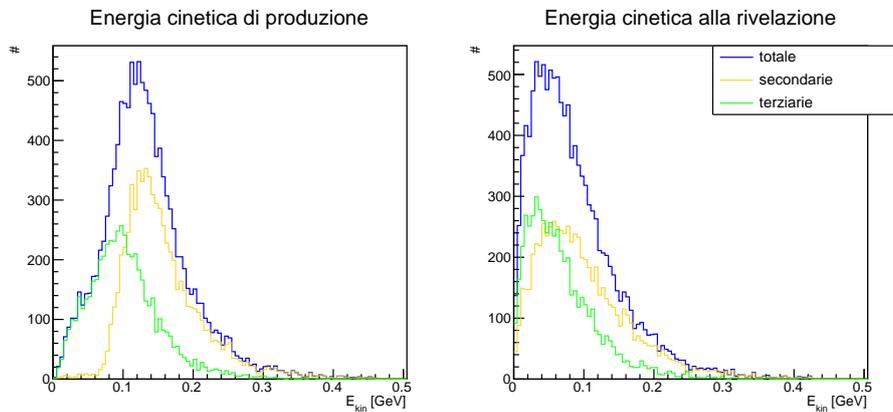


Figura 3.11: Energia cinetica delle particelle rivelate per il fascio 1 al rivelatore (sinistra) e alla produzione (destra, verità MC). In verde la distribuzione di particelle terziarie, in arancione le secondarie. La distribuzione totale (in blu) rappresenta la somma di secondarie e terziarie. Al di sotto dei 100 MeV sono prodotti quasi esclusivamente terziarie.

Considerando la statistica a disposizione nella simulazione, è possibile fare una proporzione per ricavare l'errore stimato in un caso reale.

Nella simulazione ho utilizzato fasci primari di 10^6 particelle di ^{12}C da 220 MeV/u, e ho rivelato tramite i detector circa 10^4 protoni secondari. Durante un trattamento reale, il numero vero di primari usati per singolo proc beam è di circa 10^5 . In un caso reale di trattamento con ioni ^{12}C , per un singolo *pencil beam* di 220 MeV/u mi aspetto quindi di rivelare 10^3 protoni secondari. La sigma stimata del sistema reale può essere calcolata tramite la proporzione mostrata in Equazione 3.1 a partire da quella del sistema simulato di 2 mm, ed è 0.6 mm.

$$\sigma_{reale} = \frac{\sigma_{simulazione}}{\sqrt{10^4}} \cdot \sqrt{10^3} \quad (3.1)$$

3.3.3 Analisi longitudinale

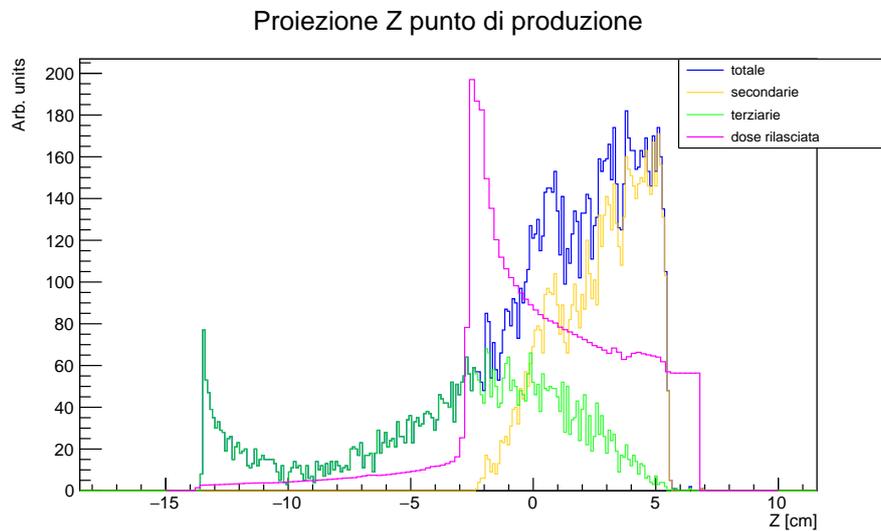
Come descritto in Sezione 2.2.3, è possibile correlare la distribuzione di emissione di particelle con la posizione del BP. La distribuzione di produzione di particelle cariche lungo la direzione del fascio è fondamentale per poter ricavare la posizione del BP del fascio primario all'interno del paziente, e poter sviluppare un sistema di monitoring on-line. Anche per la coordinata Z ho effettuato la ricostruzione tramite il metodo del minimo approccio.

In Figura 3.12(a) è mostrata la distribuzione longitudinale vera di produzione delle particelle rivelate per il fascio 1. Il picco finale è dovuto alla geometria del sistema. Una volta che il fascio primario ha interagito completamente, è presente una distribuzione di frammenti delle particelle del fascio, prodotte dalle interazioni con il target, che si osservano nella "coda" oltre il picco di Bragg in Figura 3.12(a). Questi frammenti sono più penetranti e riescono ad uscire dal fantoccio senza venire completamente assorbiti, interagendo con esso vicino alla sua superficie. Le particelle terziarie prodotte dai frammenti vicino alla superficie non vengono assorbite completamente dalla materia nonostante la loro bassa energia, e vengono rivelate in percentuale maggiore rispetto alle particelle terziarie prodotte a profondità maggiori nel fantoccio. La traccia ricostruita di queste particelle terziarie non presenta il picco, dato che il metodo del minimo approccio non tiene conto del MS.

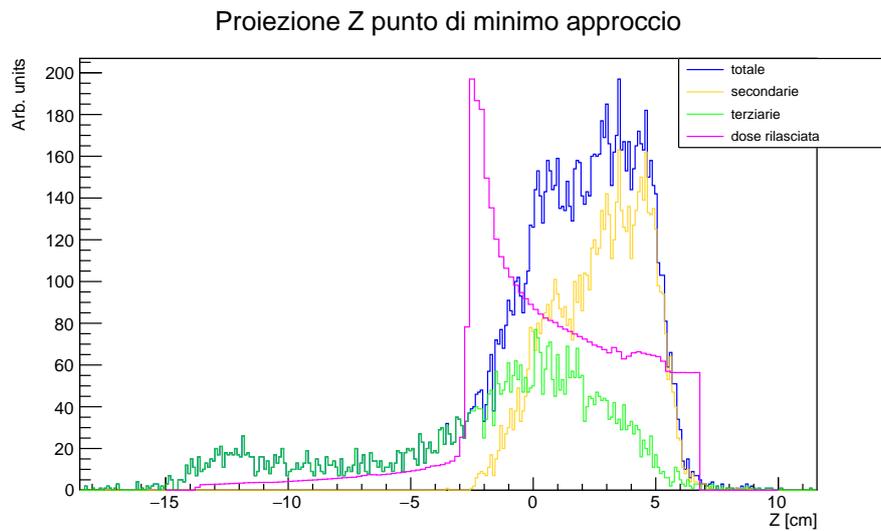
Anche per la distribuzione longitudinale ho stimato l'errore di ricostruzione sulla singola traccia come la differenza tra la coordinata ricostruita con il minimo approccio e quella vera di produzione, mostrato in Figura 3.13 per il fascio 1. In Tabella 3.5 si nota come l'errore di ricostruzione dei terziari incida maggiormente sull'errore totale, rispetto alle coordinate X e Y.

	Fascio 1 ($\mu \pm \sigma$) cm	Fascio 2 ($\mu \pm \sigma$) cm	Fascio 3 ($\mu \pm \sigma$) cm
ΔZ tot	0.08 ± 0.56	0.08 ± 0.53	0.08 ± 0.56
ΔZ sec	-0.02 ± 0.45	0.02 ± 0.43	-0.03 ± 0.46

Tabella 3.5: *Differenza tra la coordinata Z del punto di minimo approccio e di produzione vera.*



(a) Distribuzione Z di produzione, il picco finale di particelle prodotte è dovuto alla conformazione del fantoccio.



(b) Distribuzione di Z ricostruita tramite minimo approccio. Il picco finale composto da soli terziari non viene ricostruito correttamente.

Figura 3.12: *Range di produzione (in alto) e ricostruito (in basso) delle particelle rivelate. In verde la distribuzione di particelle terziarie, in arancione le secondarie. La distribuzione totale (in blu) rappresenta la somma di secondarie e terziarie. In rosa la distribuzione vera di dose.*

Per correlare la distribuzione di particelle prodotte con il range del fascio si possono utilizzare diversi parametri. In questo studio ho scelto il valore della larghezza della distribuzione al 40% dell'altezza massima [46] (Figura 3.14). Sovrapponendo la curva vera di deposizione della dose alla la distribuzione ricostruita lungo Z delle particelle rivelate, in Figura 3.12(a) si osserva che la posizione del picco di Bragg corrisponde con la fine di produzione di particelle secondarie, ovvero la profondità massima raggiunta dalle particelle del fascio primario.

In Tabella 3.6 sono riportati i valori del Δ 40% con relativo errore, calcolato sia per la distribuzione ricostruita che per quella vera di produzione. Vi è una discrepanza fra i due valori di 2-3 mm rispetto a quella vera, inferiore a 2σ .

	Fascio 1	Fascio 2	Fascio 3
Δ 40% ricostruito	(6.72 ± 0.25) cm	(5.92 ± 0.25) cm	(6.62 ± 0.25) cm
Δ 40% vero	(6.42 ± 0.25) cm	(5.72 ± 0.25) cm	(6.81 ± 0.25) cm

Tabella 3.6: *Larghezza al 40% dell'altezza per i tre fasci analizzati.*

Anche per la σ longitudinale è possibile stimare quella che si avrebbe in un trattamento reale tramite l'Equazione 3.1. La sigma attesa per l'errore di ricostruzione sulla singola traccia è di circa 2 mm, mentre per il valore di Δ 40% mi aspetto un errore di 0.8 mm.

I risultati ottenuti mostrano che con il sistema studiato di 4 rivelatori a due facce piane quadrate di superficie $5 \times 5 \text{ cm}^2$, poste a distanza 0.25 cm, e con un'efficienza di rivelazione del 100% si ottiene una risoluzione dell'ordine del millimetro. Utilizzando i metodi di discriminazione descritti nella Sezione 3.3.2 è inoltre possibile analizzare solo particelle con origine vicina al centroide del fascio primario ed energia superiore a 100 MeV, in modo da considerare il minor numero possibile di particelle terziarie e migliorare la risoluzione del punto di produzione delle particelle ricostruite, e di conseguenza migliorare la correlazione della distribuzione ricostruita con la posizione del picco di Bragg.

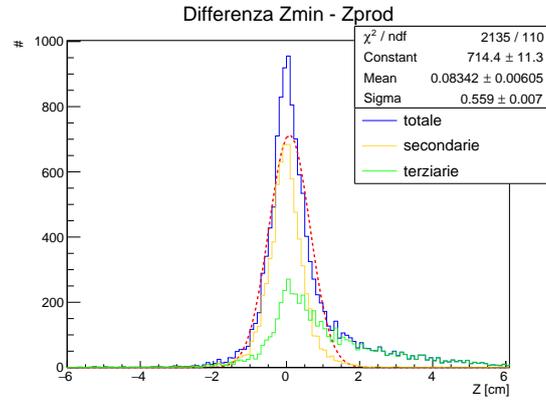


Figura 3.13: *Distribuzione dell'errore di ricostruzione sulla singola traccia per Z. Si nota che la distribuzione dei terziari non è gaussiana.*

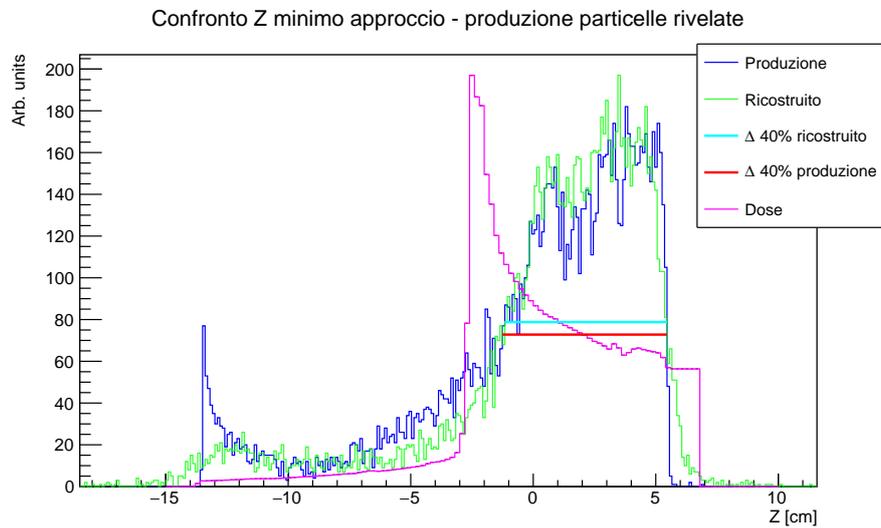


Figura 3.14: *Coordinata Z di produzione e minimo approccio sovrapposte. In rosa la dose attesa per la distribuzione vera.*

Conclusioni

Questa tesi descrive lo studio di fattibilità di un nuovo sistema di monitoring on-line del fascio adroterapico, nel caso di trattamenti con fasci di ioni carbonio, ideato nell'ambito di un progetto denominato ST4R, basato sulla rivelazione e tracciamento delle particelle cariche (sostanzialmente protoni) prodotte dal fascio terapeutico all'interno del paziente. Il sistema ST4R si basa sull'uso di un certo numero (almeno 4) di rivelatori compatti a fibre scintillanti, ad alta risoluzione spaziale. In questo lavoro abbiamo considerato la simulazione di quattro detector idealizzati come parallelepipedi di superficie $5 \times 5 \text{ cm}^2$ e altezza 2.5 mm. Essi sono stati posti idealmente a formare un anello a distanza ravvicinata rispetto ad un fantoccio antropomorfo di tipo Alderson RANDO, rivelando il 9% circa dei protoni usciti dal fantoccio. Per valutare le prestazioni del sistema è stata effettuata una simulazione Montecarlo considerando un fascio di ioni ^{12}C a 220 MeV/u incidente in tre posizioni diverse sul fantoccio antropomorfo. Per ogni posizione del fascio è stata considerato un numero totale di ioni carbonio pari a 10^6 .

Nella simulazione sono state analizzate separatamente le distribuzioni di protoni *secondari*, generati da interazioni nucleari del fascio primario con i nuclei del fantoccio, e *terziari*, generati da interazioni successive dei frammenti del fascio primario.

È stata svolta un'analisi della ricostruzione della posizione trasversale del fascio, utilizzando il metodo del minimo approccio fra direzione ricostruita del protone secondario rivelato e la direzione del fascio primario, ottenendo un errore di ricostruzione sulla singola traccia di $\pm 2 \text{ mm}$. La distribuzione longitudinale di produzione dei protoni è stata anch'essa studiata con il metodo cosiddetto di minimo approccio. La coordinata ricostruita risulta avere un bias di 1,mm rispetto alla coordinata reale di produzione, dovuto essenzialmente allo scattering multiplo coulombiano nella materia. L'incertezza sulla coordinata ricostruita è invece di 6 mm. Discriminando le particelle *secondarie* dalle *terziarie* è stato possibile eliminare il bias e ridurre a 5 mm l'errore. La correlazione della distribuzione longitudinale di produzione dei protoni secondari con il range del fascio all'interno di RANDO è stata studiata tramite un parametro definito dalla larghezza della distribuzione al 40% dell'altezza. L'errore sul parametro $\Delta 40\%$ è di $\sim 3 \text{ mm}$.

Riassunto

Le statistiche di mortalità dell'Organizzazione Mondiale della Sanità mostrano come il cancro sia una delle principali cause di morte nei paesi ad alto reddito [2]. I dati epidemiologici divulgati dall'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro [1] evidenziano tuttavia una progressiva riduzione della mortalità negli ultimi anni, dovuta all'avanzamento dei metodi di diagnosi e cura di diversi tipi di tumore. La radioterapia è una pratica medica che sfrutta le radiazioni ionizzanti per il trattamento di patologie neoplastiche, somministrata con fini sia curativi che palliativi a gran parte dei pazienti oncologici. Il rapido sviluppo delle tecnologie ad essa associate ha permesso la progressiva affermazione, nell'ultimo decennio, dell'adroterapia, una terapia a radiazioni che utilizza gli adroni carichi.

Questa tecnica è particolarmente indicata nei casi di tumori radioresistenti e/o localizzati vicino ad organi a rischio, grazie alla possibilità di depositare l'energia con grande precisione a profondità maggiori rispetto alla radioterapia convenzionale, data dal meccanismo di perdita di energia nella materia tipico degli adroni. In particolare, la deposizione di energia degli adroni è molto più localizzata rispetto al caso dei fotoni, presentando un picco di deposizione, detto picco di Bragg, al termine del loro percorso nella materia. La dipendenza della posizione del picco dall'energia iniziale della particella e dalla composizione dei tessuti attraversati permette di elaborare piani di trattamento che massimizzino la deposizione di dose precisamente all'interno del volume del tumore, riducendo i danni collaterali a tessuti e organi sani circostanti. Per poter sfruttare la maggiore precisione e selettività dell'adroterapia rispetto alla radioterapia più convenzionale è tuttavia necessario controllare con precisione, durante il trattamento stesso (on-line) la distanza percorsa dal fascio all'interno del paziente fino al picco di Bragg, denominata *range*.

Ad oggi le tecniche proposte per monitorare on-line la posizione del picco di Bragg si basano sulla rivelazione delle particelle prodotte durante l'interazione del fascio primario con il paziente. In particolare nella pratica clinica in trattamenti con fascio di protoni, sono utilizzati i fotoni prodotti da annichilazione e^+e^- conseguente al decadimento β^+ , e sono allo studio sistemi che utilizzino fotoni veloci (prompt gamma) da diseccitazione nucleare. Una possibilità al momento non ancora approfondita per trattamenti con ioni carbonio, oggetto di questa tesi, è l'utilizzo di sistemi di rivelazione di particelle secondarie cariche, principalmente protoni, prodotte dalla frammentazione nucleare del nucleo proiettile. È stato recentemente dimostrato che la distribuzione longitudinale dei protoni secondari è correlabile al range del fascio all'interno del paziente. Tale sistema potrebbe essere particolarmente vantaggioso nel caso dell'adroterapia effettuata con ioni carbonio.

In questo lavoro di tesi ho studiato la fattibilità di un nuovo sistema di monitoring on-line del range del fascio adroterapico, denominato Secondary Tracker 4 beam monitor (ST4R). L'obiettivo del progetto ST4R è lo sviluppo di un nuovo prototipo di rivelatori ad alta granularità, basato su fibre scintillanti, per il tracciamento delle particelle secondarie cariche in uscita dal paziente. Utilizzando rivelatori multipli di piccole dimensioni, posti a contatto con il paziente è possibile ottenere un sistema di monitoring flessibile, che può essere facilmente adattato a diversi pazienti e condizioni di trattamento, massimizzando l'angolo solido coperto e la statistica raccolta. A partire dalle simulazioni, eseguite tramite il codice FLUKA, di tre fasci di ioni ^{12}C con energia 220 MeV/u che irraggiano in tre posizioni distinte un fantoccio antropomorfo, ho ricostruito le tracce delle particelle secondarie rivelate con una configurazione di 4 rivelatori, posti a formare un anello a distanza ravvicinata dal volto del fantoccio. Per la ricostruzione delle tracce ho utilizzato il metodo cosiddetto di "minimo approccio", che consiste nel valutare le coordinate del punto di minimo approccio fra la direzione del protone secondario ricostruito e la direzione del fascio primario. Sono andato quindi a studiare la capacità di ricostruire la posizione trasversale e la distribuzione longitudinale delle particelle cariche rivelate, con l'obiettivo di valutare la precisione ottenibile nel correlare il profilo di emissione e la distribuzione longitudinale di dose, ovvero nella determinazione del range del fascio.

In ogni simulazione sono state analizzate le distribuzioni di protoni *secondari*, generati da interazioni nucleari del fascio primario con i nuclei del fantoccio, e *terziari*, generati da interazioni successive dei frammenti del fascio primario. Un'analisi sulla ricostruzione della posizione trasversale del fascio primario ha fornito un'incertezza stimata pari a ± 2 mm, considerando due diversi metodi di analisi.

Grazie ai risultati dell'analisi trasversale è possibile discriminare se le particelle rivelate siano secondarie o terziarie, calcolando la distanza delle tracce ricostruite dal punto di minimo approccio o dal punto di accumulazione delle tracce. Misurando l'energia della particella alla rivelazione è possibile aggiungere un'ulteriore verifica dell'identità della particella: una particella terziaria è mediamente prodotta con un'energia inferiore di una particella secondaria, a causa delle interazioni avvenute tra la particella primaria e il paziente prima della sua produzione.

La distribuzione longitudinale di produzione dei protoni è stata anch'essa studiata con il metodo cosiddetto di minimo approccio. La coordinata ricostruita risulta avere un bias di 1,mm rispetto alla coordinata reale di produzione, dovuto essenzialmente allo scattering multiplo coulombiano nella materia. L'incertezza sulla coordinata ricostruita è invece di 6 mm. Discriminando le particelle *secondarie* dalle *terziarie* è stato possibile eliminare il bias e ridurre a 5 mm l'errore. La correlazione con il range del fascio all'interno del fantoccio è stata stimata utilizzando come parametro la larghezza della distribuzione longitudinale di protoni secondari al 40% dell'altezza, ricostruita con un errore di 2-3 mm a seconda del fascio considerato.

I risultati ottenuti in questo lavoro di tesi confermano la possibilità di sfruttare il sistema di detector proposto per misurare l'emissione di particelle cariche secondarie e monitorare la posizione del picco di Bragg durante il trattamento adroterapico, con un errore di 2-3 mm.

Bibliografia

- [1] B. W. Stewart & C. P. Wild. *World Cancer Report 2014*. IARC (International Agency for Research on Cancer) Nonserial Publication, 2014.
- [2] GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012. URL http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
- [3] RadiologyInfo.org. *Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT)*. Radiological Society of North America, Inc., 2016. URL <http://www.radiologyinfo.org/en/pdf/imrt.pdf>
- [4] Robert R. Wilson. *Radiological Use of Fast Protons*. *Radiology*, 47(2): 487-491, 1946.
- [5] NuPECC Report. *Nuclear Physics for Medicine: Hadrontherapy*. 2014.
- [6] German Cancer Reserch Center site: Biological Models. URL https://www.dkfz.de/en/medphys/appl_med_rad_physics/Biological_models.html
- [7] Emmanouil Fokas et al. *Ion beam radiobiology and cancer: Time to update ourselves*. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1796: 216-229, 2009.
- [8] C. Leroy & P. Rancoita. *Principles of Radiation Interaction in Matter and Detection*, Chapter 2. Singapore: World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., 2004.
- [9] G. F. Knoll. *Radiation Detection and Measurement*, Chapter 2. New York: John Wiley & Sons, Inc., 2000.
- [10] W. R. Leo. *Techniques for Nuclear and Particle Physics Experiments: A How-To Approach*, Chapter 2. New York, Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1994.
- [11] J. Jackson. *Classical Electrodynamics*, Chapter 13. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1999
- [12] H. Bethe et al. *Passage of radiations through matter*. *Experimental Nuclear Physics*, Vol. 1, 1953.
- [13] H. W. Barkas. *Nuclear Research Emulsions*. New York: Academic Press, Vol. 1, 1973.

-
- [14] M. Testa. *Physical measurements for ion range verification in charged particle therapy*. PhD thesis, Université Claude Bernard - Lyon 1, 2010.
- [15] J. F. Ziegler. *SRIM-2003*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms, 219: 1027-1036, 2004.
- [16] O. Jäkel. *Radiotherapy with protons and ion beams*. AIP Conference Proceedings, 1231(1): 3-40, 2010.
- [17] V. L. Highland. *Some practical remarks on multiple scattering*. Nuclear Instruments and Methods, 129(2): 497-499, 1975.
- [18] A. C. Kraan. *Range verification methods in particle therapy: underlying physics and Monte Carlo modelling*. Frontiers in Oncology, 5(150), 2015.
- [19] A. Ferrari & P. R. Sala. *The Physics of High Energy Reactions*. Proceedings the Workshop on Nuclear Reaction Data and Nuclear Reactors Physics, Design and Safety, ICTP-Trieste, 1996.
- [20] R. Serber. *Nuclear Reactions at High Energies*. Physical Review, 72(11): 1114-1115, 1947.
- [21] J. D. Bowman et al. *Abrasion and Ablation of heavy ions* (unpublished). LBL Report No. LBL-2908, University of California, 1973.
- [22] K. Gunzert-Marx et al. *Secondary beam fragments produced by 200 MeV u^{-1} ^{12}C ions in water and their dose contributions in carbon ion radiotherapy*. New Journal of Physics, 10(7): 075003, 2008.
- [23] D. Schardt et al. *Heavy-ion tumor therapy: Physical and radiobiological benefits*. Reviews of Modern Physics, 82: 383-425, 2010.
- [24] M. Joiner & A. Van der Kogel. *Basic Clinical Radiobiology*. Chapter 1-2. London: Hodder Arnold, 2009.
- [25] U. Amaldi et al. *Radiotherapy with beams of carbon ions*. Reports on Progress in Physics, 68(8): 1861, 2005.
- [26] E. J. Hall & A. J. Giaccia *Radiobiology for the Radiologist*. Chapter 3. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.
- [27] F. Tommasino et al. *New Ions for Therapy*. International Journal of Particle Therapy, 2015.
- [28] P. Crespo. *Optimization of In-Beam Positron Emission Tomography for Monitoring Heavy Ion Tumor Therapy*. PhD thesis, Technische Universität Darmstadt, 2005.
- [29] D. Mihailescu et al. *Biophysical models in hadrontherapy*. Journal of Advanced Research in Physics, 3(1): 011210, 2012.
- [30] T. Elsässer et al. *Quantification of the relative biological effectiveness for ion beam radiotherapy: direct experimental comparison of proton and carbon ion beams and a novel approach for treatment planning*. International Journal of Radiation Oncology · Biology · Physics, 78(4): 1177-1183, 2010.

-
- [31] Particle Therapy Facilities in Operation.
URL <http://www.ptcog.ch/index.php/facilities-in-operation>.
- [32] Treatable tumours - Hatrontherapy Indications.
URL <https://fondazionecnao.it/it/cosa-facciamo/i-tumori-trattabili>.
- [33] R. Faccini et al. *Dose Monitoring in Particle Therapy*. Modern Physics Letters A 30: 1540023, 2015.
- [34] A. Knopf et al. *In vivo proton range verification: a review*. Physics in Medicine and Biology, 58: R131-R160, 2013.
- [35] H. Paganetti. *Range uncertainties in proton therapy and the role of Monte Carlo simulations*. Physics in Medicine and Biology, 57(11): R99-R117, 2012.
- [36] W. Enghardt et al. *Dose quantification from in-beam positron emission tomography*. Radiotherapy and Oncology, 73(2): S96-S98, 2004.
- [37] A. C. Kraan et al. *Online monitoring for proton therapy: A real-time procedure using a planar PET system*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A, 786: 120-126, 2015.
- [38] C. H. Min et al. *Prompt gamma measurements for locating the dose falloff region in the proton therapy*. Applied Physics Letters, 89(18): 183517, 2006.
- [39] E. Testa et al. *Monitoring the Bragg peak location of 73 MeV/u carbon ion beams by means of prompt gamma-ray measurements*. Applied Physics Letter, 93(9): 093506, 2008.
- [40] C. Golnik et al. *Range assessment in particle therapy based on prompt γ -ray timing measurements*. Physics in Medicine and Biology, 59: 5399-5422, 2014.
- [41] C. Richter et al. *First clinical application of a prompt gamma based in vivo proton range verification system*. Radiotherapy and Oncology, 2016.
- [42] P. Henriquet et al. *Interaction vertex imaging (IVI) for carbon ion therapy monitoring: a feasibility study*. Physics in Medicine and Biology, 57: 4655-4669, 2012.
- [43] U. Amaldi et al. *Advanced quality assurance for CNAO*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A, 617: 248-249, 2010.
- [44] C. Agodi et al. *Charged particle's flux measurement from PMMA irradiated by 80 MeV/u carbon ion beam*. Physics in Medicine and Biology, 57(18): 5667, 2012.
- [45] C. Agodi et al. *Corrigendum: Charged particle's flux measurement from PMMA irradiated by 80 MeV/u carbon ion beam*. Physics in Medicine and Biology, 59(23): 7563, 2014.
- [46] L. Piersanti et al. *Measurement of charged particle's yields from PMMA irradiated by a 220 MeV/u ^{12}C beam*. Physics in Medicine and Biology, 59(7): 1857, 2014.

-
- [47] M. Marafini et al. *MONDO: a neutron tracker for particle therapy secondary emission characterization*, PMB 62 (2017) 3299-3312
- [48] G. Battistoni et al. *Overview of the FLUKA code*, Annals of Nuclear Energy 82, 10-18 (2015)
- [49] A. Ferrari, P.R. Sala, A. Fassò, and J. Ranft *FLUKA: a multi-particle transport code* CERN-2005-10 (2005)
- [50] G. Battistoni, J. Bauer, T.T. Boehlen, F. Cerutti, M.P.W. Chin, R. Dos Santos Augusto, A. Ferrari, P.G. Ortega, W. Kozłowska, G. Magro, A. Mairani, K. Parodi, P.R. Sala, P. Schoofs, T. Tessonier, V. Vlachoudis, *The FLUKA code: An accurate simulation tool for particle therapy*, Frontiers in Oncology, Radiation Oncology Section, 00116 (2016)