



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

FACOLTÀ DI SCIENZE E TECNOLOGIE

CORSO DI LAUREA IN FISICA

**Studio Monte Carlo
del range monitoring inter-frazione 3D
in un trattamento di protonterapia
con il rivelatore PAPRICA**

Relatore

Dr. Salvatore GALLO

Candidato

Veronica CIANCIA

Correlatore

Dr. Ilaria MATTEI

Matricola

957568

Anno Accademico 2020-2021

Indice

Introduzione	4
1 Principi di Adroterapia	7
1.1 Interazione di adroni carichi con la materia	9
1.1.1 Picco di Bragg	11
1.1.2 Range	13
1.1.3 Scattering multiplo Coulombiano	14
1.1.4 Frammentazione nucleare	15
1.2 Effetti biologici delle radiazioni	16
1.2.1 Linear Energy Transfer	17
1.2.2 Danno biologico	17
1.2.3 Efficacia Biologica Relativa	18
1.2.4 Processi Biologici e Oxygen Enhancement Ratio	20
1.3 Piano di Trattamento e monitoraggio inter-frazione	21
1.3.1 Monitoraggio del Range con i Gamma Prompt	22
2 Il progetto PAPRICA	25
2.1 Il principio fisico	26
2.1.1 Interazione fotone materia	26
2.1.2 Produzione di coppie	27
2.1.3 Interazione di elettroni e positroni con la materia	29
2.2 I componenti del rivelatore	30
2.2.1 Convertitore	30
2.2.2 Tracciatore	31
2.2.3 Calorimetro	31
3 Simulazione Monte Carlo	32
3.1 FLUKA	32
3.2 Geometria della simulazione	33
3.3 I dati del CNAO	34
3.4 Efficienza	35
3.5 Risoluzione Angolare	36
3.5.1 Produzione di coppie	36

3.5.2 Crossing del convertitore	37
3.5.3 Crossing del tracciatore	37
3.6 Algoritmo di ricostruzione	38
3.6.1 Ricostruzione del vertice	38
3.6.2 Ricostruzione della sorgente	40
4 Monitoraggio inter-frazione: Studio Monte Carlo 1D	44
4.1 Confronto tra gli spettri unfolded per le due CT	46
4.2 Studio con i Super Pencil Beam	47
5 Monitoraggio inter-frazione: Studio Monte Carlo 3D	51
5.1 Test del gamma-index	52
5.2 La dipendenza dai parametri	54
5.2.1 Parametro Dose Threshold	55
5.2.2 Parametro Dose Difference	55
5.2.3 Parametro Distance to Agreement	56
5.3 Ottimizzazione dei parametri	57
5.3.1 Rho	63
Conclusioni	67
Bibliografia	74
Ringraziamenti	76

Introduzione

A livello globale, è stimato che una persona su 5 svilupperà un tumore nel corso della propria vita. Lo dicono gli autori del rapporto dal titolo "Global Cancer Statistics 2020", prodotto in collaborazione dall'American Cancer Society (ACS) e dall'International Agency for Research on Cancer (IARC) [1]. Nel rapporto sono analizzati i dati relativi a 36 tumori in 185 diversi Paesi del mondo. Va sottolineato che questa previsione non tiene conto della pandemia di Covid-19, che potrebbe influenzare le tendenze nei prossimi anni, data l'interruzione e il rallentamento dei programmi di screening.

Oggi i medici hanno a disposizione diversi strumenti per curare il cancro. La chirurgia è l'opzione principale nella maggior parte dei tumori solidi. La radioterapia, invece, utilizza raggi X per eliminare le cellule cancerose. La deposizione della dose è concentrata il più possibile nell'area colpita dalla malattia per evitare il danneggiamento delle cellule sane. Può essere usata prima della chirurgia per ridurre la dimensione di un tumore solido o, talvolta, come unica terapia, se il tumore è molto sensibile all'effetto delle radiazioni.

In altri casi è possibile collocare una sorgente permanente di radiazioni all'interno o in vicinanza della zona da trattare. Si parla allora di brachiterapia.

Un'altra tipologia di trattamento è la chemioterapia che utilizza farmaci citotossici, con lo svantaggio di non distinguere tra cellule sane e cellule malate. Per questo la chemioterapia ha effetti collaterali su tutti i tessuti a rapido ricambio, come le mucose, i capelli e il sangue.

Una forma alternativa alla radioterapia è l'adroterapia che, al posto della radiazione X, impiega protoni e ioni leggeri.

Il Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO) di Pavia è l'unico centro in Italia in grado di erogare trattamenti di adroterapia mediante l'impiego sia di protoni sia di ioni carbonio. Altri centri in cui è possibile sottoporsi al trattamento con soli protoni sono il Centro di AdroTerapia ed Applicazioni Nucleari Avanzate (CATANA) a Catania e il Centro di Protonterapia di Trento (PCT).

L'adroterapia offre la possibilità di agire sull'area tumorale con maggiore precisione, preservando così i tessuti sani circostanti. La distribuzione della deposizione di dose di queste particelle permette di massimizzare l'efficacia del trattamento in quanto è possibile collocare il picco di Bragg, ovvero il massimo della distribuzione di dose depositata, in coincidenza dell'area tumorale, preservando maggiormente i tessuti sani circostanti. L'area

tumorale può avere le dimensioni di diversi *cm*, quindi i fasci terapeutici vengono modulati in energia o vengono introdotti spessori variabili di materiali in modo da allargare il picco di Bragg che ha invece le dimensioni del *mm*. Sebbene l'adroterapia sia impiegata nella cura dei tumori da diversi decenni, le incertezze sul range del fascio [2] limitano la diffusione di questa tipologia di trattamento. Le sorgenti di incertezza sul range sono ad esempio errori nel posizionamento del paziente, la miscalibrazione della CT, errori nella conversione delle Hounsfield Units in Stopping Power. Inoltre anche vere e proprie variazioni morfologiche nella regione trattata rispetto alla CT di pianificazione su cui il trattamento è costruito possono essere fonte di errore durante il trattamento stesso nel calcolo del range di un fascio.

A tale proposito, va menzionato inoltre che i trattamenti di adroterapia sono frazionati e tra una frazione e le successive ci possono essere delle variazioni sia nelle dimensioni del volume tumorale sia delle variazioni morfologiche del paziente stesso. Per valutare queste modifiche (se previste dalla statistica dei pazienti trattati con quella specifica patologia) viene pianificata una CT di controllo a metà trattamento. La prima CT a inizio trattamento è necessaria al fisico medico per definire il PTV (Planning Target Volume), la CT acquisita a metà trattamento ha il fine di controllare che la distribuzione di dose sia conforme a quella pianificata. Attualmente, il range monitoring del fascio durante il trattamento non è incluso nella pratica clinica, tuttavia sono in corso diversi studi e alcune tecniche di range monitoring sono state testate su paziente [3]. Sia per il range monitoring on-line, durante il trattamento, sia per il monitoraggio inter-frazione, sono in studio diverse tecniche che si basano sulla rivelazione delle particelle secondarie prodotte dall'interazione del fascio primario con il tessuto, il cui spettro di emissione è correlato alla posizione del picco di Bragg.

In questo contesto, nel 2019, nasce da una collaborazione tra l'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN) e l'Università Sapienza di Roma, il progetto PAPRICA (PAir Production Imaging Chamber). Il progetto propone una tecnica innovativa per il monitoraggio inter-frazione del range del fascio di protoni basandosi sulla rivelazione dei gamma prompt. PAPRICA ha come scopo quello di verificare la fattibilità della tecnica proposta tramite il prototipo di un rivelatore, attualmente in costruzione.

L'oggetto di questo lavoro di tesi è lo studio Monte Carlo del range monitoring inter-frazione di un trattamento di protonterapia eseguito su un paziente del Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO) trattato all'interno del clinical trial del progetto IN-SIDE (Innovative Solutions for Dosimetry in Hadrontherapy) con l'utilizzo del rivelatore PAPRICA (PAir PRoduction Imaging ChAmber).

Il trattamento di protonterapia è stato simulato con il codice Monte Carlo FLUKA su due diverse immagini CT del paziente acquisite a inizio e a metà trattamento, incluse nella simulazione grazie al software FLAIR di FLUKA, in grado di caricare ed elaborare immagini DICOM. Si riprodurranno quindi due diverse frazioni del trattamento che presentano delle variazioni morfologiche dovute alle modifiche della lesione neoplastica visibili nel confronto tra le due CT.

Il primo capitolo di questa tesi descrive i principi alla base dell'adroterapia, discutendo i meccanismi di interazione tra la radiazione e i tessuti da un punto di vista fisico e biologico.

Nel capitolo verrà introdotto il concetto di range monitoring inter-frazione e le tecniche attualmente in uso.

Il secondo capitolo presenta il detector PAPRICA, la struttura e il funzionamento per la ricostruzione dello spettro di emissione dei fotoni prompt.

Nel terzo capitolo è descritta la simulazione su cui si basa questo lavoro di tesi.

Il quarto capitolo riporta la tecnica di unfolding utilizzata per lo studio del monitoraggio inter-frazione 1D.

L'ultimo capitolo propone lo studio delle mappe di emissione 3D dei gamma prompt per verificare la possibilità di utilizzare PAPRICA per il monitoraggio inter-frazione 3D di un trattamento di protonterapia.

Capitolo 1

Principi di Adroterapia

Fin dalla scoperta dei raggi X da parte di Wilhelm Conrad Röntgen (1845–1923) nel 1895 si è intuito come queste radiazioni potessero avere un utilizzo in medicina. Tuttavia negli anni successivi alla scoperta, date le scarse conoscenze dei principi basilari riguardo all'interazione della radiazione con la materia, i primi effetti collaterali come la formazione di tumori e alterazioni cutanee iniziarono a manifestarsi nei soggetti che avevano fatto un uso non protetto delle radiazioni. Per questo motivo ebbe inizio lo studio approfondito dell'interazione della radiazione e di come questa possa essere utilizzata in medicina [4].

L'utilizzo terapeutico sfrutta la capacità delle radiazioni di danneggiare le cellule con cui interagiscono e la serietà del danno dipende da quanta energia viene depositata per unità di massa, questa grandezza fisica viene definita dose.

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

dove dE è la quantità di energia media impartita alla materia di massa dm . L'unità di misura $[\frac{J}{kg}]$ prende il nome di Gray (Gy).

La radiazione però non colpisce solamente le cellule tumorali ma anche le cellule che appartengono a tessuti sani circostanti alla neoplasia, comportando lo sviluppo di eventuali effetti collaterali anche nei mesi o anni successivi alla terapia.

Le radiazioni ionizzanti infatti, possono danneggiare le cellule alterandone il materiale genetico (DNA). Queste alterazioni del DNA possono causare mutazioni e tali mutazioni possono provocare malattie quali il cancro o lo sviluppo di effetti ereditari. Se il danno è troppo grave, ad esempio in caso di dosi elevate, le cellule colpite possono morire provocando così l'inattivazione di un intero tessuto o organo.

Le cellule umane, in linea di principio, sono in grado di riparare da sé i danni al DNA. Tuttavia, se la cellula è troppo danneggiata o in caso di malfunzionamento dei meccanismi di riparazione, il danno risulta essere letale con il conseguente innesco della morte cellulare.

Di conseguenza, l'obiettivo della radioterapia è il rilascio di una quantità di dose nella zona del Tumor Volume (TV), ovvero la zona del distretto corporeo interessata dal tumore, risparmiando il più possibile i tessuti sani. Di conseguenza la determinazione della quantità di dose da rilasciare sul volume tumorale deve necessariamente essere un compromesso tra la distruzione del tumore stesso e l'insorgere di effetti collaterali dovuti all'irraggiamento di tessuti sani (Fig. 1.1).

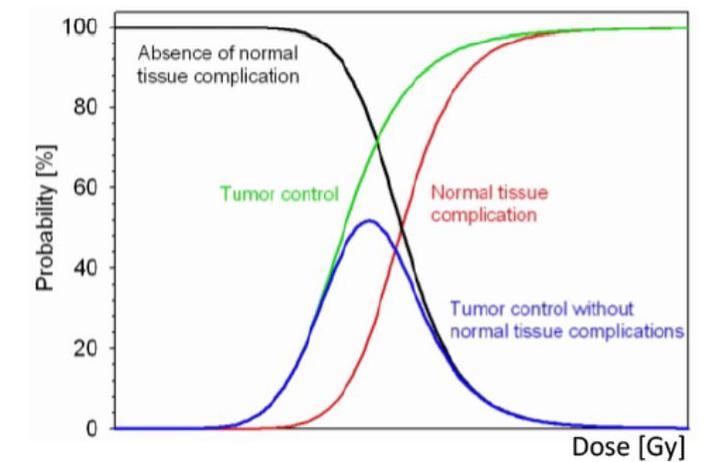


Figura 1.1: Percentuale di probabilità per: contenimento del tumore (curva verde), complicazioni in tessuti sani (curva rossa) e assenza di complicazioni (curva nera), in funzione della dose assorbita dal paziente. La curva blu indica la finestra entro la quale la terapia esaudisce il miglior compromesso tra efficacia ed effetti collaterali [5].

Proprio per minimizzare gli effetti collaterali nei tessuti sani è stata sviluppata una forma di radioterapia in cui la distribuzione di dose viene adattata modulando le energie di fasci provenienti da direzioni diverse. Questa forma di radioterapia più avanzata è la Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT), introdotta per la prima volta da *Brahme et al, 1982* [6].

Successivamente, data la diversa modalità di interazione delle particelle cariche pesanti con la materia, nel 1946 Robert Wilson propose l'utilizzo di queste particelle, come protoni o ioni leggeri, per trattamenti di radioterapia [7]. Infatti la deposizione di energia delle particelle cariche pesanti aumenta al diminuire della loro velocità e raggiunge un massimo in una regione localizzata definita Picco di Bragg per poi tornare a decrescere. Quindi all'ingresso del tessuto dove le particelle hanno anche maggiore energia, il rilascio di energia è minimo rispetto al rilascio in profondità. Questa diversa distribuzione sembra essere migliore rispetto alla terapia convenzionale con fotoni, per la cura di tumori solidi in profondità e per la preservazione dei tessuti sani circostanti [8].

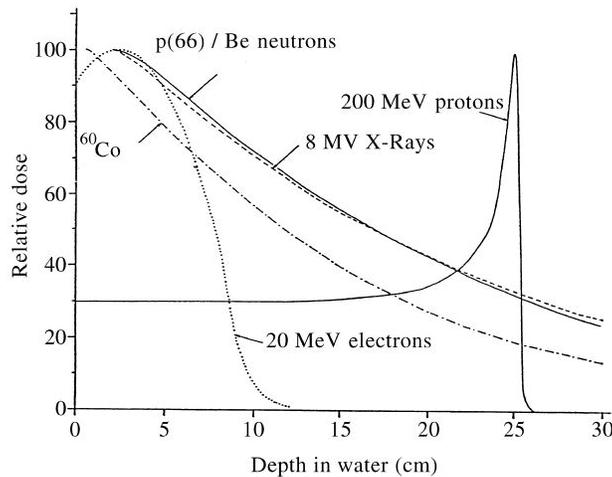


Figura 1.2: Curve di rilascio della dose in funzione del livello di profondità raggiunto per diversi tipi di radiazioni. Per protoni è ben evidente il punto di massimo rilascio della dose: il picco di Bragg [9].

Oggi l'adroterapia è una tecnica affermata per la cura di tumori solidi profondi e le particelle utilizzate sono principalmente protoni, con energie comprese tra i 50 MeV e i 250 MeV e ioni carbonio (^{12}C) con energie tra gli 80 MeV e i 400 MeV/u. Tuttavia, sarebbe errato pensare che l'adroterapia possa sostituire la radioterapia convenzionale in quanto ci sono diversi aspetti, quali anche quelli economici, che andrebbero considerati.

Il capitolo seguente introduce le modalità di interazione radiazione-materia per particelle cariche pesanti descrivendone successivamente gli effetti biologici sui tessuti.

1.1 Interazione di adroni carichi con la materia

L'interazione tra radiazione e materia dipende strettamente dal tipo, carica e massa della radiazione stessa. Gli adroni attualmente impiegati in adroterapia sono protoni e nuclei di atomi leggeri come elio, carbonio, ossigeno. A questi ultimi ci si riferisce solitamente con l'appello di ioni leggeri [9].

Principalmente gli adroni interagiscono con la materia tramite interazioni coulombiane con gli elettroni atomici e i nuclei del mezzo attraversato.

Si definisce stopping power S l'energia persa dalla radiazione per unità di lunghezza percorsa in un dato materiale:

$$S = -\frac{dE}{dx} \quad (1.2)$$

Con riferimento alle possibili interazioni delle particelle cariche con la materia, si possono introdurre diversi tipi di stopping power. Si parla di stopping power collisionale S_{col} relativo alla perdita di energia per interazione con gli elettroni atomici e stopping power

radiativo S_{rad} relativo allo scattering inelastico della radiazione con i nuclei del materiale assorbente ed alla successiva perdita di energia per bremsstrahlung. Questo termine è significativo per particelle cariche leggere (elettroni), mentre per particelle cariche pesanti passa in secondo piano rispetto al contributo collisionale. Infine lo stopping power nucleare S_{nucl} è relativo alle collisioni elastiche con i nuclei del bersaglio. Lo stopping power totale è definito come somma dei vari contributi:

$$S_{tot} = S_{col} + S_{rad} + S_{nucl} \quad (1.3)$$

La prima espressione per lo stopping power è stata fornita da Bohr nel 1913, attraverso un approccio che fa riferimento ai principi della meccanica classica e al concetto di parametro d'impatto b , distanza tra la traiettoria della particella e il nucleo dell'atomo bersaglio. Successivamente Bethe e Bloch nel 1931, hanno migliorato l'espressione dello stopping power ricorrendo ai principi di relatività e meccanica quantistica. Le ipotesi necessarie sono le seguenti:

- Le particelle cariche pesanti si muovono con velocità β maggiore rispetto agli elettroni atomici del bersaglio.
- La particella carica ha una massa molto maggiore rispetto agli elettroni atomici.
- Le interazioni con gli atomi del bersaglio sono di natura puramente elettromagnetica.
- La perdita di energia è dominata dalle interazioni con gli elettroni, urti elastici e inelastici tra la particella proiettile e i nuclei del bersaglio sono trascurabili. Questo equivale a dire, con riferimento a [1.3](#), $S \approx S_{col}$.

Si ricava quindi che per particelle cariche pesanti con carica Z_p dirette contro un bersaglio con numero atomico Z_t con velocità β , lo stopping power assume la seguente espressione:

$$-\frac{dE}{dx} = 4\pi N_A r_e^2 m_e c^2 \rho \frac{Z_p^2 Z_t}{\beta^2 A_t} \left[\frac{1}{2} \ln \left(\frac{2m_e c^2 \beta^2 \gamma^2 T_{max}}{I^2} \right) - \beta^2 - \frac{\delta}{2} - \frac{C}{Z_t} \right] \quad (1.4)$$

Dove N_A indica il numero di Avogadro, r_e e m_e sono massa e raggio dell'elettrone, A_t la massa molare del bersaglio e γ è il fattore di Lorentz $\gamma = \frac{1}{\sqrt{1-\beta^2}}$.

I è il potenziale medio di eccitazione del materiale, ovvero l'energia media di eccitazione degli elettroni atomici del bersaglio. Il termine δ descrive l'effetto della polarizzazione elettronica, che scherma l'influenza degli elettroni distanti andando a ridurre lo stopping power. Il parametro C , *shell correction*, diventa significativo quando la velocità della particella proiettile diventa confrontabile, o minore, della velocità degli elettroni legati ai nuclei del bersaglio che, legandosi alla particella proiettile, ne diminuiscono la carica efficace Z_{eff} . Nell'espressione per lo stopping power, infine, T_{max} si riferisce alla massima energia cinetica trasferibile ad un elettrone del mezzo in una singola interazione.

La dipendenza dalla velocità della particella in eq. [1.4](#) è descritta dal fattore $\frac{1}{\beta^2}$. All'aumentare della velocità, S diminuisce fino a raggiungere un punto di minimo, oltre il quale l'andamento diventa crescente dovuto al fattore logaritmico, come visibile in Fig. [1.3](#)

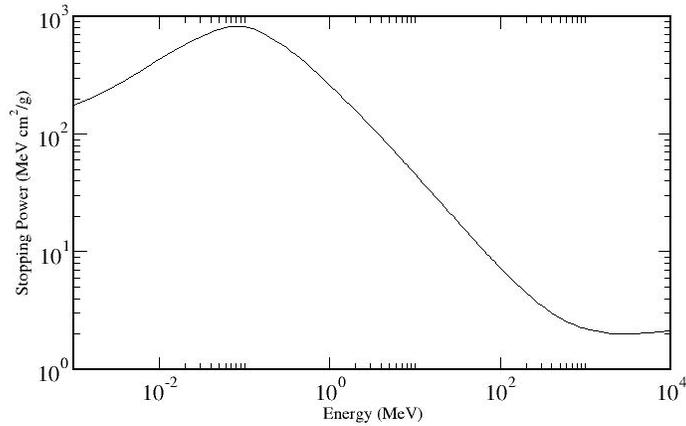


Figura 1.3: Stopping power massico per protoni in acqua liquida in funzione dell'energia cinetica [10]

La perdita di energia, vedi eq. 1.4 ha una dipendenza lineare dalla carica del proiettile: particelle con Z_p maggiore perdono energia più velocemente, come dimostrano gli andamenti in Fig. 1.4.

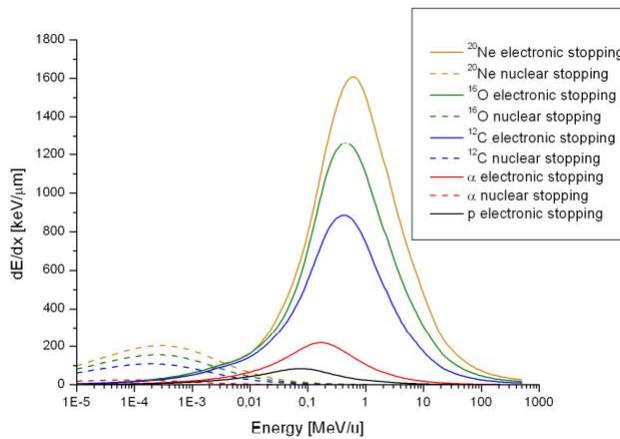


Figura 1.4: Confronto tra lo stopping power di differenti particelle cariche in acqua. È riportato separatamente (tratteggiato) il contributo dello stopping power nucleare S_{nucl} [11].

1.1.1 Picco di Bragg

A velocità elevata lo stopping power per una particella carica pesante, è dominato dal fattore $\frac{1}{\beta^2}$ e il rilascio di energia è sostanzialmente uniforme. Con il diminuire della velocità della particella, come riportato in Fig. 1.3, aumenta la perdita di energia per unità di

lunghezza. A fine corsa, la particella viene neutralizzata dalla cattura elettronica e l'andamento dello stopping power collassa, risultando in un picco. L'andamento descritto è riportato in Fig. 1.5

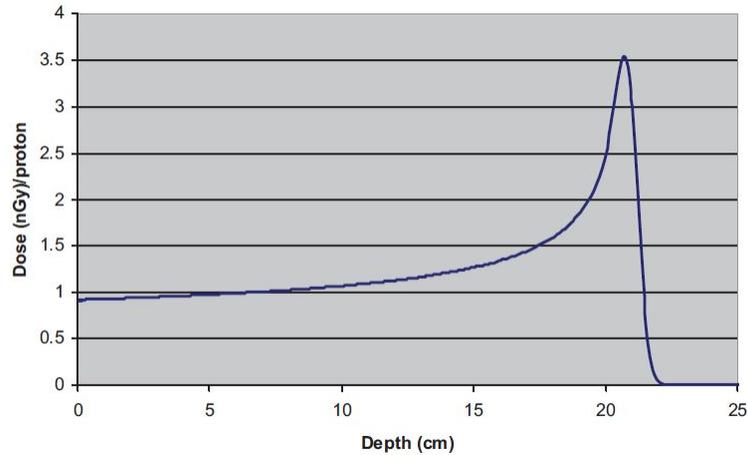


Figura 1.5: Curva di rilascio della dose in funzione della profondità per protoni di 177 MeV in acqua [12].

Il picco di Bragg ha una dimensione del *mm* e solitamente le regioni tumorali da trattare sono dell'ordine di qualche *cm*. Utilizzando più fasci e modulandone l'energia è possibile allargare il Picco di Bragg costruendo così lo Spread Out Bragg Peak (SOBP), adatto all'utilizzo clinico.

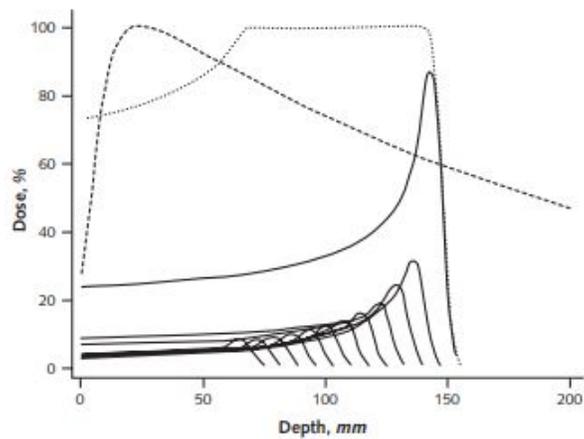


Figura 1.6: Curve di Bragg per fasci di diverse energie (linea continua) e il risultante SOBP (linea punteggiata). Nel grafico è riportata (tratteggiata) anche la curva di rilascio della dose per fotoni [13].

1.1.2 Range

La profondità raggiunta da una particella carica prima di fermarsi, con energia iniziale E_0 , all'interno di un mezzo viene definito range. Il range è una grandezza fisica soggetta a grande incertezza. Da un punto di vista teorico, il range può essere ricavato dall'integrazione della perdita di energia $\frac{dE}{dx}$:

$$R(E) = \int_{E_0}^0 \left(\frac{dE}{dx} \right)^{-1} dE \quad (1.5)$$

nel caso di approssimazione CSDA (approssimazione di continuo rallentamento), $\frac{dE}{dx}$ è dato da eq. 1.4. Nel caso di particelle cariche pesanti, l'eq. 1.5 rappresenta una buona approssimazione della definizione di range soprattutto per protoni e ioni leggeri che sono poco soggetti a scattering multiplo.

Lo stopping power per particelle che attraversano lo stesso materiale dipende solo dalla carica e dalla velocità delle particelle stesse. Di conseguenza si può ricavare la legge di scala seguente: noto S per una particella, avente massa M_1 e carica Z_1 , allora S per una particella diversa con massa M_2 , carica Z_2 ed energia cinetica E_{k_2} può essere determinato dalla seguente legge di scala:

$$-\frac{dE_2}{dx}(E_{k_2}) = -\frac{Z_2^2}{Z_1^2} \frac{dE_1}{dx} \left(E_{k_2} \frac{M_1}{M_2} \right) \quad (1.6)$$

La stima teorica però è affetta da incertezze. Le interazioni tra il fascio primario ed il mezzo attraversato sono di natura stocastica, infatti considerando due particelle, a parità di condizioni iniziali, il numero di eventi di collisione sarà diverso a causa delle fluttuazioni statistiche e di conseguenza anche la perdita di energia sarà diversa. Per questa ragione viene introdotto il concetto di straggling, in quanto si osserva che particelle con la stessa energia iniziale e che attraversano lo stesso spessore di tessuto, possono avere range leggermente diversi. A livello sperimentale, il range può essere determinato nel seguente modo: viene inviato un fascio monoenergetico di particelle attraverso diversi spessori di materiale e si registra il rapporto tra particelle trasmesse e particelle incidenti. L'andamento di questo rapporto in funzione dello spessore attraversato è riportato in Fig. 1.7. Si nota la coda della curva dovuta al fenomeno del range straggling.

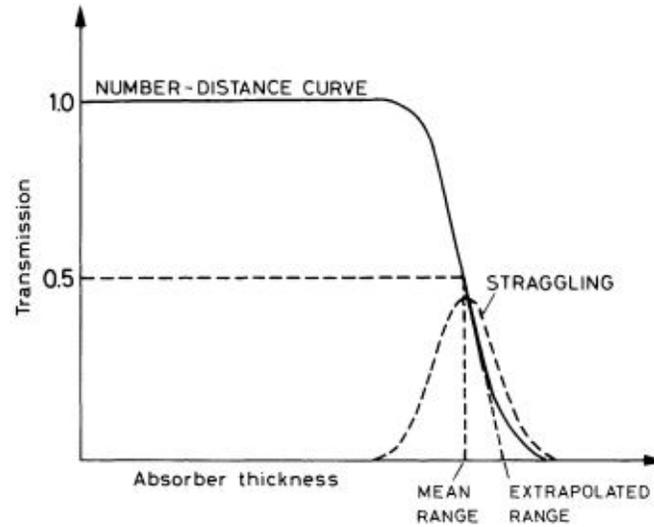


Figura 1.7: Frazione di particelle trasmesse in funzione dello spessore di materiale assorbente impiegato. La distribuzione del range è approssimativamente gaussiana.

Le incertezze nella valutazione del range, oltre alle incertezze dovute al movimento di organi o artefatti di ricostruzione, devono essere considerate dal Treatment Planning System (TPS), cioè il software che si occupa di ottimizzare la dose rilasciata al paziente che tiene conto dei margini di sicurezza sulla dose erogabile attorno al tumore. Minori sono i margini di sicurezza e più efficace è il trattamento.

1.1.3 Scattering multiplo Coulombiano

Un effetto secondario ma non trascurabile è l'interazione coulombiana tra la particella proiettile carica che attraversa un materiale con i nuclei del bersaglio. La deviazione dalla traiettoria dovuta allo scattering multiplo provoca l'allargamento laterale del fascio che può essere problematico nel caso in cui siano presenti organi a rischio (OAR) in prossimità.

La larghezza del fascio dipende dalla profondità attraversata, dal mezzo, dalle caratteristiche delle particelle e dall'energia del fascio. Tuttavia è bene ricordare che la deflessione laterale dei fasci di protoni può essere sfruttata a proprio vantaggio: questo effetto infatti è utilizzato nei piani di trattamento per assicurare una copertura completa del tumore [14].

In Fig. 1.8 sono mostrati gli allargamenti laterali per fasci di protoni e ioni carbonio.

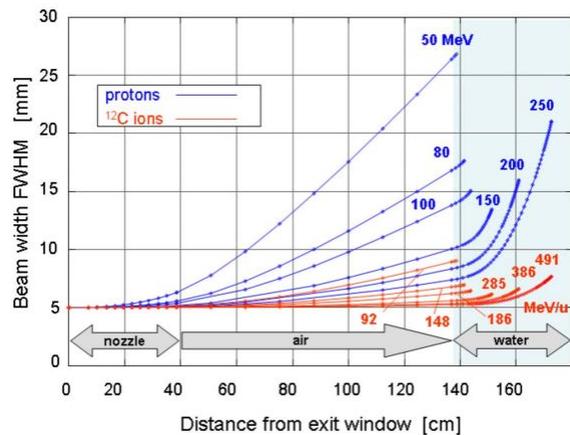


Figura 1.8: Allargamento laterale per fasci di protoni e ioni carbonio in acqua in funzione del livello di penetrazione raggiunto. [15].

Come si nota dalla Fig. 1.8 è evidente come la dispersione laterale per gli ioni carbonio sia minore rispetto a quella dei protoni e questo aspetto è particolarmente rilevante in clinica nel caso in cui siano presenti degli organi a rischio da salvaguardare.

1.1.4 Frammentazione nucleare

Le particelle utilizzate in adroterapia hanno energia dell'ordine delle centinaia di MeV, questo implica che nelle collisioni può essere oltrepassata la barriera coulombiana dei nuclei, dando luogo a reazioni nucleari che portano alla frammentazione degli stessi. Il risultato di queste reazioni nucleari è la produzione di prodotti secondari quali neutroni, protoni o ioni leggeri con un ampio spettro angolare di emissione.

Nel caso di fasci di protoni può avvenire solo la frammentazione del bersaglio, mentre per fasci di ioni leggeri sia il bersaglio che il proiettile possono frammentarsi. I frammenti possono poi propagarsi oltre il BP del fascio primario formando una coda nella curva di rilascio della dose, come mostrato in Fig. 1.9. L'effetto è tanto maggiore quanto più elevata è la massa dello ione del fascio, questo preclude dall'utilizzo clinico ioni con massa maggiore di ^{16}O .

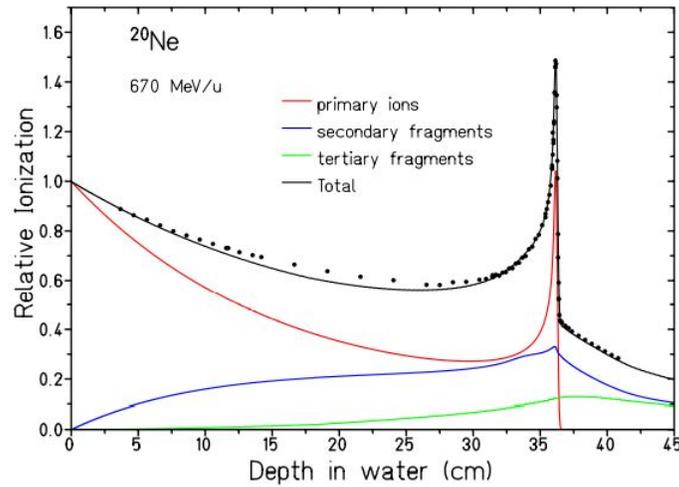


Figura 1.9: Curva di Bragg per ioni di ^{20}Ne 670 MeV/u in acqua. Nel grafico sono mostrati, oltre alla curva di Bragg complessiva (nero), i contributi al rilascio di dose da parte di particelle del fascio primario (rosso), frammenti secondari (blu) e terziari (verde) [15].

Il processo di frammentazione nucleare può essere descritto dal modello abrasione - ablazione, riportato schematicamente in Fig. 1.10

In una prima fase detta abrasione il proiettile e il nucleo target si sovrappongono e i rispettivi nucleoni interagiscono. Nella fase successiva detta ablazione, i nucleoni coinvolti nell'interazione vengono dispersi e i frammenti del proiettile e del target sono soggetti a diseccitazione che può avvenire tramite emissione di neutroni, protoni, fotoni o per fissione. La fase di abrasione avviene più velocemente rispetto alla fase di ablazione e i tempi caratteristici sono rispettivamente $10^{-23} - 10^{-21}$ s e $10^{-21} - 10^{-16}$ s

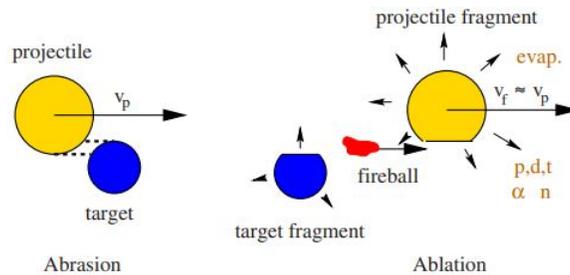


Figura 1.10: Illustrazione del modello abrasione-ablazione [15].

1.2 Effetti biologici delle radiazioni

Le quantità fondamentali della radiobiologia, come il Linear Energy Transfer (LET) e la Relative Biological Effectiveness (RBE) verranno introdotti in questa sezione. Dato che di-

versi tipi di radiazione, a parità di dose depositata, provocano un diverso danno biologico, è necessario approfondire l'argomento per capire quale radiazione sia la scelta migliore e in quali casistiche [16].

1.2.1 Linear Energy Transfer

Come prima anticipato una delle grandezze radiobiologiche fondamentali è il Linear Energy Transfer (LET) definito nell'equazione 1.7.

$$LET_{\Delta} = -\frac{dE_{\Delta}}{dx} \quad (1.7)$$

Il LET è l'energia media impartita localmente alla materia per unità di lunghezza ed è espresso in $keV/\mu m$. Con il termine localmente viene inteso nelle vicinanze della traccia primaria e viene esclusa così la deposizione di energia degli elettroni secondari più energetici, i raggi δ . Δ è proprio l'energia di soglia degli elettroni oltre la quale non vengono più considerati. La densità di ionizzazione è strettamente correlata con il danno biologico e aumenta con il numero atomico della particella proiettile, quindi, il LET di uno ione leggero è maggiore del LET di un protone come mostrato in Fig. 1.11.

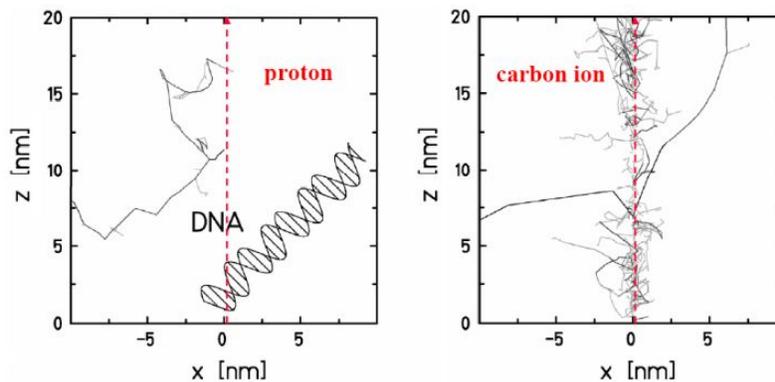


Figura 1.11: Struttura della traccia rilasciata da protoni e ioni carbonio in scala nanometrica a confronto con una rappresentazione schematica del DNA [17].

1.2.2 Danno biologico

Sono molteplici i danni che una radiazione ionizzante può provocare alle cellule. Il danno può essere causato direttamente dalla radiazione o dai radicali liberi prodotti dalla sua interazione con l'acqua o altre molecole. La radiazione sparsamente ionizzante (a basso LET) produce prevalentemente danno indiretto, quella ad alto LET produce maggiormente danno diretto data la vicinanza tra i radicali prodotti che tendono a ricombinarsi. Il target principale è il DNA per diversi motivi uno tra i quali è il depositario del genoma che è unico e se risulta danneggiato può avere gravi conseguenze sulla capacità proliferativa

delle cellule. [18]

Il danno al DNA non è sempre letale per la cellula. Per esempio per una rottura di una singola elica della sua struttura, vi sono diversi meccanismi di riparazione che permettono la sopravvivenza. Al contrario, la rottura di entrambe le eliche è generalmente letale. Dato che la distanza tra le due eliche è dell'ordine del nanometro, significa che per avere la rottura di entrambe è necessaria una simile distanza tra due deposizioni di energia consecutive. Questa è la densità di ionizzazione tipica di una particella ad alto LET che quindi risulta essere maggiormente efficace nel produrre danno letale a parità di dose depositata.

Oltre alle rotture delle eliche, vi sono altre tipologie di danno che pur non essendo letali possono avere conseguenze a lungo termine [19]. I principali danni al DNA sono schematizzati in Fig. 1.12.

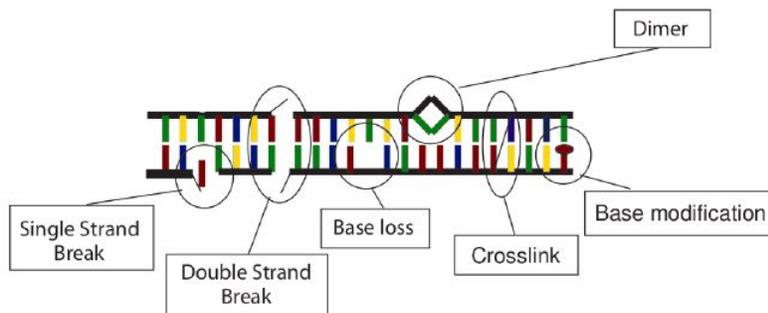


Figura 1.12: Tipologia di danno al DNA tramite interazione con IR [5].

1.2.3 Efficacia Biologica Relativa

Diverse tipologie di radiazione producono un diverso danno biologico, a parità di dose. Per esprimere l'efficacia della radiazione nel produrre danno biologico è stata introdotta l'efficacia biologica relativa (RBE). RBE è il rapporto tra la dose di una radiazione di riferimento (X con energia di 250 kV) e la dose della radiazione in questione per produrre lo stesso effetto biologico.

$$RBE_{iso} = \frac{D_{ref}}{D_{ion}} \quad (1.8)$$

E' necessario prestare attenzione al fatto che l'RBE dipende anche dal livello di effetto: se la radiazione in studio è ad alto LET, a basse dosi l'RBE sarà maggiore in quanto la radiazione di riferimento a basso LET è meno efficace. Sperimentalmente l'RBE può essere misurato irraggiando una coltura cellulare e misurando la frazione di cellule che hanno preservato la capacità proliferativa e che quindi possono essere considerate sopravvissute. Per descrivere l'andamento della sopravvivenza in funzione della dose risulta attendibile

il modello lineare quadratico:

$$S(D) = e^{(-\alpha D - \beta D^2)} \quad (1.9)$$

D è la dose assorbita, mentre α e β sono parametri empirici che hanno un utilizzo pratico anche nei trattamenti radioterapici frazionati.

In Fig. 1.13 viene rappresentato il metodo di determinazione dell'RBE a partire dalle curve di sopravvivenza per irraggiamento con fasci di X e ioni pesanti. Il danno biologico di riferimento è stato fissato alle soglie di 10% e 1% di sopravvivenza cellulare.

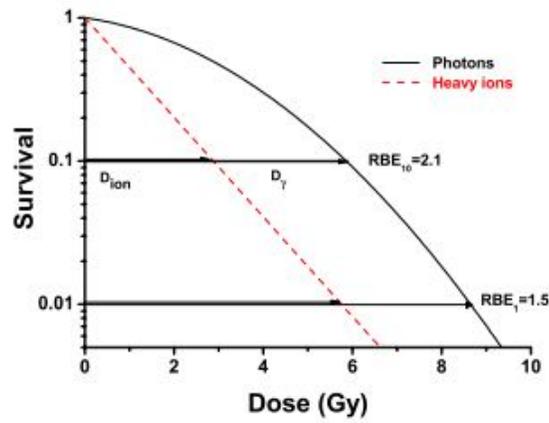


Figura 1.13: Curve di sopravvivenza per fotoni (blu) e ioni (rosso). Determinazione dell'RBE per ioni pesanti con soglia di sopravvivenza al 10% e 1% come danno biologico di riferimento. [15]

Per esempio, una possibile definizione dell'RBE presentato in figura 1.13, potrebbe essere:

$$RBE_{S_{10\%}} = \frac{D_{gamma}}{D_{ion}} \quad (1.10)$$

Inoltre, come mostrato in Fig. 1.14, l'RBE aumenta con il LET e presenta un massimo per valori di LET compresi tra i 100-150 $keV/\mu m$. La decrescita per valori superiori di LET è dovuta all'overkilling per cui diminuisce l'efficacia della radiazione in quanto parte dell'energia depositata viene sprecata. Inoltre l'RBE è un parametro che dipende sia da fattori fisici (tipo di particelle, dose, LET) che biologici (tipologia di tessuto, fase del ciclo cellulare e livello di ossigenazione), se ne deduce che il valore può risultare differente in ogni punto del volume tumorale da trattare. Assumendo come radiazione di riferimento raggi X da 250 kV, ai protoni viene assegnato un RBE pari a 1.1, mentre per gli ioni Carbonio l'RBE varia tra 2 e 3 [20]. Quindi per l'adroterapia l'RBE sarà maggiore nelle vicinanze del picco di Bragg rispetto alla regione di plateau e durante il planning del trattamento sarà necessario porre particolare attenzione al fine di sfruttare al meglio la maggiore efficacia biologica.

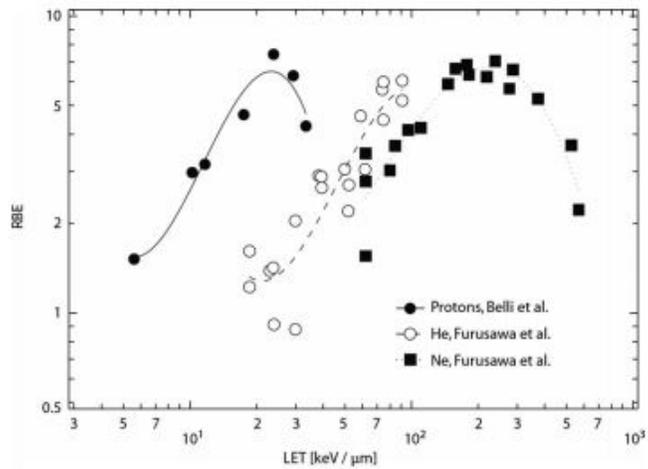


Figura 1.14: Andamento dell' RBE in funzione del LET per diverse particelle: protoni, nuclei di Helio e Neon

1.2.4 Processi Biologici e Oxygen Enhancement Ratio

Come detto nella sezione precedente, il danno arrecato dalle particelle dipende anche da fattori biologici, un esempio è la variazione della radiosensibilità cellulare a seconda della fase del ciclo in cui la cellula si trova. Esistono fasi del ciclo cellulare, come la mitosi, in cui la cellula è maggiormente sensibile e fasi, come la sintesi, in cui la cellula è più resistente. Per studiare la variabilità della radiosensibilità in funzione della fase cellulare si possono utilizzare le tecniche di sincronizzazione.

Un altro aspetto che influenza la radiosensibilità cellulare è la presenza o meno di ossigeno. L'ossigeno è indispensabile per la crescita di un tumore, tuttavia i vasi sanguigni creati per ossigenare il tumore sono meno efficienti di quelli presenti nei tessuti sani: ciò implica la presenza di regioni con scarsità di ossigeno e le cellule ipossiche appartenenti a tali regioni risultano più resistenti alla terapia. Il parametro che quantifica la dipendenza dalla presenza dell'ossigeno è l'Oxygen Enhancement Ratio (OER) definito da [15]:

$$OER = \frac{D_{Ipossico}}{D_{Aerobico}} \quad (1.11)$$

dove $D_{Ipossico}$ e $D_{Aerobico}$ sono le dosi necessarie per provocare uno stesso livello di danno rispettivamente in situazioni di carenza e normale concentrazione di ossigeno. Tipicamente il valore di OER è tra 2 e 3 per radiazioni a basso LET, mentre è di poco significativo per radiazioni ad alto LET quali ioni e protoni che arrecano cluster di lesioni dirette al DNA senza ricorrere ai radicali liberi [21].

1.3 Piano di Trattamento e monitoraggio inter-frazione

L'alta selettività della distribuzione della dose in adroterapia è molto sensibile alle variazioni di range delle particelle. Infatti la deposizione di dose in corrispondenza del picco di Bragg è efficiente se questa coincide spazialmente con il volume tumorale da trattare. Se vi sono dei cambiamenti anatomici o del volume tumorale stesso tra due frazioni successive del trattamento, varia la tipologia e lo spessore di tessuto attraversato, e di conseguenza, varia il range delle particelle. Tale variazione potrebbe far sì che la massima deposizione di dose avvenga anche in corrispondenza di un tessuto sano e non essere più localizzata esclusivamente sul tumore, portando anche ad un sotto dosaggio del tessuto tumorale. Per questo motivo, ai fini della buona riuscita del trattamento, è di fondamentale importanza il monitoraggio della distribuzione di dose rilasciata al paziente. Per la radioterapia convenzionale è possibile monitorare il fascio primario di raggi X misurando l'intensità e la direzione della frazione di fotoni attenuati uscenti dal paziente, ma ciò non è applicabile nel caso della particle therapy perché non si ha fuoriuscita di particelle del fascio dal paziente [2]. Negli attuali trial clinici viene acquisita una CT del paziente diversi giorni prima dell'inizio del trattamento che costituisce l'input del TPS (Treatment Planning System)[22]. I TPS sono strumenti software che permettono al fisico medico di pianificare il trattamento con le particelle rispettando le prescrizioni dell'oncologo. Nella pianificazione, date le numerose fonti di incertezza come gli artefatti riconducibili al movimento degli organi o al movimento della respirazione, errori nella conversione dalla mappa degli Stopping Power alle HU (Hounsfield Units) delle CT o all'incorretto posizionamento del paziente, il TPS applica dei margini di sicurezza (ordine di *mm*) per assicurarsi di evitare un sottodosaggio alla regione tumorale e la salvaguardia degli organi a rischio presenti nel distretto anatomico da trattare [23]. Per sfruttare al meglio la particle therapy è necessario ridurre i margini di sicurezza, ma per fare questo sarebbe necessario un monitoraggio online del trattamento che fornirebbe un controllo diretto sulla dose erogata durante le sedute, con la possibilità, in caso di errori, di interromperlo ed effettuare una ripianificazione.

L'erogazione del trattamento è frazionata in diverse sedute in modo da favorire la ripopolazione delle cellule dei tessuti sani e la riossigenazione dei tessuti tumorali. Tra sedute successive del trattamento, ci possono essere eventuali modifiche morfologiche del tessuto da trattare. Se una tale modifica durante il trattamento stesso è prevista, data la statistica dei pazienti trattati con quella specifica patologia, si prevede una CT di rivalutazione dopo un certo numero di frazioni a seguito della quale si valuta la necessità di ripianificare il trattamento o meno. Negli altri casi, ovvero dove non è statisticamente probabile l'insorgenza di modifiche morfologiche, la CT di rivalutazione non viene effettuata e di conseguenza non è previsto il replanning del trattamento. Questa metodologia implica che ci possano essere casi in cui viene effettuata una CT a pazienti in cui non sono occorsi cambiamenti morfologici, sottoponendoli a dose aggiuntiva inutile. Al contrario può accadere che per pazienti in cui sono occorsi cambiamenti morfologici rilevanti, non previsti a priori, non venga ripianificato il trattamento per assenza di CT di rivalutazione.

Per questi motivi, un metodo che permetta di monitorare variazioni tra frazioni successive del trattamento è quello di un monitoraggio inter-frazione: in modo da verificare possibili variazioni nel rilascio di dose dovuto a cambiamenti morfologici avvenuti nel pa-

ziente fra frazioni successive. Attualmente le tecniche di range monitoring (on-line e/o inter-frazione) proposte si basano sulla rivelazione delle particelle secondarie emesse durante le reazioni nucleari del fascio con i nuclei del tessuto biologico. Tale emissione è correlata al rilascio della dose. Il rivelatore delle particelle secondarie per essere utilizzato in clinica deve essere: di dimensioni adatte alla sala di trattamento, deve rispettare i protocolli di sicurezza, non deve interferire con il fascio primario, non deve rilasciare dose extra (come accade con l'uso della CT), non deve aumentare il tempo del trattamento, deve avere una risoluzione spaziale di qualche mm [24]. Le particelle secondarie prodotte durante un trattamento di adroterapia sono [25]:

- Isotopi emettitori di β^+ : decadono emettendo un positrone che nel suo percorso si annichila con un elettrone del mezzo in due fotoni γ back-to-back di energia pari a 511 keV, rivelabili tramite rilevatori PET (Positron Emission Tomography) [26].
- Particelle secondarie cariche (la cui produzione è significativa solo in trattamenti effettuati con proiettili di numero atomico $Z > 1$): generate dai processi di frammentazione nucleare degli ioni incidenti [27].
- Fotoni prompt prodotti nella diseccitazione dei nuclei eccitati dalle interazioni nucleari con il nucleo proiettile: sono emessi in un tempo < 1 ns dall'interazione.

1.3.1 Monitoraggio del Range con i Gamma Prompt

Le reazioni nucleari del fascio adroterapico possono risultare in processi di eccitazione e di conseguente diseccitazione dei nuclei del bersaglio (e proiettile se $Z > 1$) per emissione di fotoni, detti Prompt Gammas (PG). Il fenomeno avviene in tempi scala dell'ordine del nanosecondo. Una correlazione tra lo yield, lo spettro energetico, la distribuzione spaziale o il tempo di volo dei gamma prompt con la distribuzione spaziale della dose è in corso di valutazione dalla comunità scientifica [28]. La produzione dei gamma prompt non è influenzata dal wash out metabolico, come nel caso dei fotoni PET, ed è istantanea quindi si presta bene per il range monitoring on-line. La presenza di un grande fondo di neutroni prodotti dalle medesime interazioni è invece uno svantaggio. I fall off della distribuzione spaziale dei gamma prompt e il fall off della curva della distribuzione di dose non sono coincidenti, tuttavia è stata dimostrata l'esistenza di una correlazione. [29].

Lo spettro di energia dei fotoni prompt copre un intervallo compreso tra 0 MeV e 10 MeV circa ed è caratterizzato dalla presenza di picchi in corrispondenza di specifici processi di diseccitazione, come visibile chiaramente in Fig. 1.15

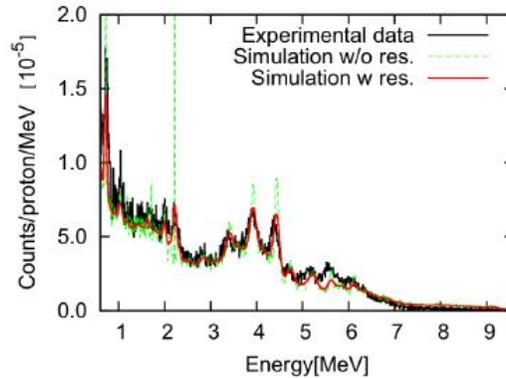


Figura 1.15: Spettro di emissione di fotoni prompt sperimentale (nero), derivante dall'interazione di un fascio di protoni 160 MeV contro un bersaglio in PMMA. In rosso e in verde sono riportati gli spettri simulati rispettivamente con e senza considerare l'effetto di risoluzione del detector [30].

Posizionando i rivelatori a grandi angoli ($\geq 90^\circ$) rispetto al punto di impatto del fascio primario, dato che l'emissione dei fotoni prompt è circa isotropa [31], si riduce il fondo rivelato di neutroni.

In Fig. 1.16 sono riportate per diverse componenti dello spettro di energia dei PG, prodotti da un fascio di protoni incidente su un bersaglio di acqua, le distribuzioni spaziali. Il fascio di protoni è caratterizzato da un range teorico di 9 cm in acqua. Il profilo di emissione longitudinale è stato ottenuto attraverso rivelazioni successive dei PG prodotti, variando ogni volta la posizione del detector. Nel caso in questione si nota come la componente 4.4 MeV dello spettro abbia la maggior correlazione con il picco di Bragg e di conseguenza si mostri la più adatta per il monitoraggio del range.

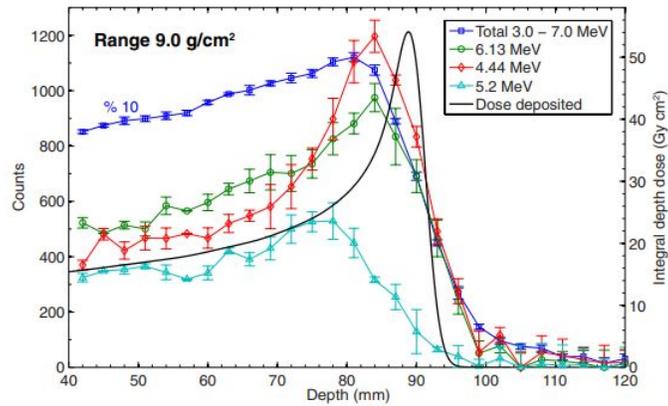


Figura 1.16: Sovrapposizione tra la curva di Bragg attesa per un fascio di protoni con range pari a 9 cm in acqua (linea nera) e la distribuzione spaziale dei PG relativa a diverse componenti dello spettro di energia. [32]

Nel seguente capitolo sarà descritto un metodo innovativo per il monitoraggio inter-frazione della distribuzione di dose rilasciata al paziente in un trattamento di adroterapia con protoni, basato sulla rivelazione dei fotoni prompt. Verrà fornita una descrizione del layout e del principio di funzionamento del rivelatore e successivamente ne verranno valutate le performances.

Capitolo 2

Il progetto PAPRICA

PAPRICA (PAir PRoduction Imaging ChAamber) è un rivelatore progettato per dimostrare la fattibilità di una tecnica innovativa per il monitoraggio inter-frazione del range del fascio di particelle in adroterapia. La tecnica proposta dal progetto PAPRICA sfrutta il meccanismo della produzione di coppie per rivelare e ricostruire il profilo di emissione dei fotoni prompt. Tale spettro di emissione è correlato con il range del fascio di particelle e quindi con la posizione del picco di Bragg (come riportato in sezione [1.3](#)). Questa tecnica è già utilizzata in astrofisica per l'imaging di fotoni cosmici ad alta energia, per i quali la sezione d'urto per la produzione di coppie è elevata. In adroterapia l'utilizzo di questa tecnica è invece innovativo e i fotoni prompt considerati sono quelli con energia superiore a 4 MeV, essendo maggiormente correlati con la posizione del picco di Bragg. PAPRICA ricostruisce la direzione del fotone emesso tramite la misura del quadrimomento dei leptoni prodotti. In questa ricostruzione non viene considerata l'energia di rinculo del nucleo che partecipa alla produzione di coppie (necessario per la conservazione della quantità di moto totale). Questo costituisce uno dei limiti alla ricostruzione della direzione del fotone prompt e di conseguenza alle performance ottenibili con PAPRICA.

La produzione di coppie avviene nel primo strato del rivelatore chiamato convertitore, il cui materiale e spessore è volto ad ottimizzare il fenomeno stesso e la fuoriuscita delle coppie prodotte. Successivamente i leptoni prodotti attraversano il tracciatore che è costituito da tre piani di detector pixelato al silicio. In ogni piano, i leptoni rilasciano un segnale che verrà utilizzato per ricostruire la direzione del momento dei leptoni mentre la sua magnitudine verrà misurata nel calorimetro, ultimo strato del rivelatore in cui i leptoni fermandosi, rilasciano tutta l'energia residua.

La struttura di PAPRICA è schematicamente rappresentata in Fig. [2.1](#) ed è composta da tre elementi principali: il convertitore, il tracciatore e il calorimetro.

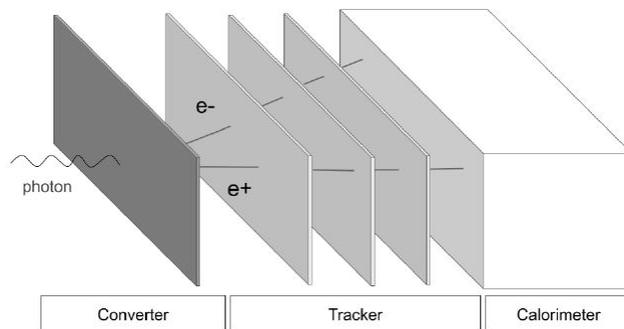


Figura 2.1: Schema riassuntivo dei tre blocchi costitutivi di PAPRICA

Per l'applicazione in clinica ci sono diverse considerazioni da fare: la risoluzione spaziale, l'adattamento all'ambiente clinico, la statistica ottenibile. Come vantaggio, PAPRICA ricostruisce i fotoni con energia superiore ai 4 MeV, in questo modo diminuisce il fondo dovuto a fotoni di energia minore non correlati al picco di Bragg. Inoltre non utilizza collimatori meccanici o informazioni sul tempo di volo e può essere integrato facilmente in un ambiente clinico. La discriminazione tra fotoni, neutroni ed altri frammenti carichi avviene tramite il ricorso alla produzione di coppie, la cui topologia delle tracce permette di discernere i fotoni dalle altre particelle. Allo stesso tempo, l'impossibilità di valutare il rinculo del nucleo, lo scattering multiplo dei leptoni nel convertitore prima di uscire dallo stesso ed essere rivelati e la bassa statistica di eventi ricostruiti sono i principali limiti alla performance di questo detector.

Nella prossima sezione saranno riportati alcuni fondamenti del principio fisico della produzione di coppie e dell'interazione elettrone e positrone con la materia. Infine sarà approfondito il layout del rivelatore PAPRICA.

2.1 Il principio fisico

I fotoni interagiscono con la materia secondo diverse modalità tra cui la produzione di coppie, meccanismo sfruttato da PAPRICA per rivelare i fotoni prompt. Questo fenomeno e le interazioni dominanti per elettroni e positroni saranno argomento della prossima sezione.

2.1.1 Interazione fotone materia

Nel range energetico della fisica medica sono tre le principali interazioni tra i fotoni e la materia: effetto fotoelettrico, effetto Compton e produzione di coppie.

L'effetto fotoelettrico consiste nell'emissione di un elettrone da un atomo dopo aver assorbito l'energia di un fotone incidente. Fenomeni successivi all'espulsione e volti alla

stabilizzazione energetica possono essere emissione di X caratteristici o elettroni Auger. E' la tipologia di interazione predominante per un range energetico del fotone incidente tra 100 KeV e 1 MeV.

Per energie superiori il fenomeno dominante è l'effetto Compton: uno scattering tra il fotone incidente e un elettrone con energia di legame molto inferiore all'energia del fotone e che, per questo motivo, può essere considerato libero. Il risultato dello scattering è un fotone degradato in energia e un elettrone scatterato.

Infine per energie del fotone superiori a 1.022 MeV, il fenomeno principale è la produzione di coppie. Un fotone interagisce con il campo di un nucleo e viene convertito in un elettrone e positrone. La differente modalità di interazione dei fotoni con la materia dipende dal numero atomico del materiale e dall'energia del fotone incidente.

L'andamento della sezione d'urto è rappresentato in Fig. 2.2 a basse energie (< 0.5 MeV) e per bersagli ad alto Z, la modalità di interazione dominante è l'effetto fotoelettrico. L'importanza dello scattering Compton aumenta all'aumentare dell'energia dei fotoni, in particolare per materiali a basso Z, mentre la produzione di coppie è dominante ad alte energie (> 4 MeV). Nello specifico il processo di produzione di coppie possiede una soglia energetica intrinseca dovuta alla generazione della coppia di particelle. L'andamento della sezione d'urto per la produzione di coppie in funzione dell'energia del fotone è rappresentato in Fig. 2.2 ha una soglia energetica di 1 MeV, aumenta all'aumentare dell'energia a parità del numero atomico e aumenta all'aumentare del numero atomico a parità di energia. In questo secondo caso seguendo una legge di proporzionalità $\propto Z^2$.

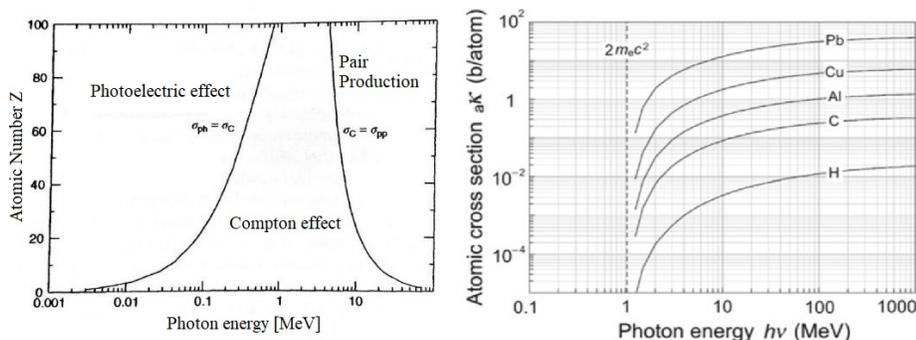


Figura 2.2: Importanza relativa delle modalità di interazione dei fotoni con la materia in funzione dell'energia dei fotoni e del numero atomico dei bersagli (sinistra) [33]. Andamento della sezione d'urto per produzione di coppie in funzione dell'energia del fotone incidente valutato per diversi materiali (destra).

2.1.2 Produzione di coppie

Carl Anderson scoprì i positroni nei raggi cosmici nel 1932. L'anno successivo Patrick Blackett e Giuseppe Occhialini [34] completarono la scoperta, confermando l'esistenza di

un'antiparticella dell'elettrone formulata da Paul Dirac qualche anno prima.
In seguito, uno schema della produzione di coppie (PP) ad opera di un fotone:

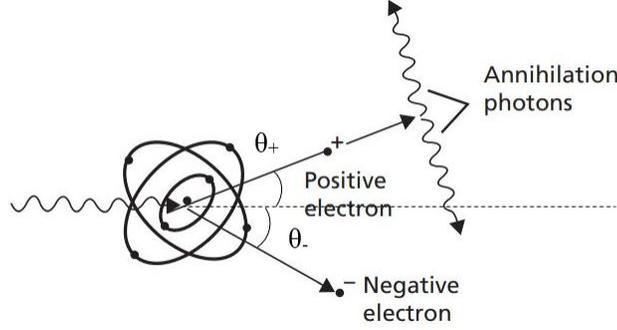


Figura 2.3: Schema del processo di PP. θ_+ e θ_- sono rispettivamente gli angoli formati da e^+ ed e^- con la direzione del fotone incidente. Adattato da [35].

La conservazione dell'energia e della quantità di moto devono essere soddisfatte, per cui:

$$p_\gamma = p_+ \cos(\theta_+) + p_- \cos(\theta_-) \quad (2.1)$$

$$p_+ \sin(\theta_+) = p_- \sin(\theta_-) \quad (2.2)$$

$$p_\gamma = \sqrt{m_e^2 + p_+^2} + \sqrt{m_e^2 + p_-^2} \quad (2.3)$$

Da quanto stabilito nelle eq. 2.1 e 2.3, segue:

$$p_+ \cos(\theta_+) + p_- \cos(\theta_-) = \sqrt{m_e^2 + p_+^2} + \sqrt{m_e^2 + p_-^2} \quad (2.4)$$

Si può osservare come il termine sinistro sia maggiore del termine destro per ogni valore reale di p . Questo significa che le leggi di conservazione possono valere solo se si considera un terzo corpo che partecipa alla reazione, al quale viene ceduto l'eccesso di energia del fotone incidente. Tale corpo può essere un nucleo oppure un elettrone degli atomi del bersaglio. Tuttavia la produzione di coppie nel campo di un elettrone è trascurabile rispetto al medesimo fenomeno che avviene nel campo del nucleo. Inoltre il nucleo è decisamente più massivo rispetto alle particelle in gioco e la frazione di energia acquisita non ne modifica in modo significativo la sua energia cinetica. La quantità di moto dovuta al rinculo del nucleo è:

$$p_N = p_\gamma - (p_+ \cos(\theta_+) + p_- \cos(\theta_-)) \quad (2.5)$$

Se l'angolo di emissione dell'elettrone e del positrone sono uguali, $\theta_+ = \theta_-$, quindi l'angolo tra la coppia di leptoni viene indicato con $\theta \equiv 2\theta_+ = 2\theta_-$, le particelle verranno

emesse con la stessa energia pari a $E_\gamma/2$ e la stessa quantità di moto (eq. 2.1 e 2.3). Il rinculo del nucleo è dato da:

$$p_N = p_\gamma - 2p \cos\left(\frac{\theta}{2}\right) \quad (2.6)$$

$$p_N = E_\gamma - 2\sqrt{\frac{E_\gamma^2}{4} - m_e^2} \cos\left(\frac{\theta}{2}\right) \quad (2.7)$$

Da questa espressione è possibile notare come il rinculo del nucleo aumenta all'aumentare dell'angolo di emissione presente tra le due particelle ed è funzione decrescente dell'energia iniziale del fotone.

Diversi studi sperimentali hanno dimostrato che la sezione d'urto per la produzione di coppie aumenta al crescere dell'energia del fotone e del numero atomico del nucleo coinvolto (proporzionalità con Z^2).

Tuttavia, la dimensione finita del nucleo e l'effetto di screening degli elettroni sono difficili da valutare su un ampio range energetico dei fotoni, per cui sarebbero da considerare dei fattori correttivi al modello della sezione d'urto appena trattato [36].

2.1.3 Interazione di elettroni e positroni con la materia

La perdita di energia di una particella carica in movimento è dovuta per la maggior parte allo scattering multiplo con gli elettroni del mezzo e all'emissione di fotoni per bremsstrahlung. Le masse simili tra la particella proiettile e quella target hanno delle ripercussioni sulla quantità di energia che può essere trasferita in un singolo urto e sulla deviazione dalla traiettoria della particella proiettile. Entrambe le quantità aumentano se le masse tra proiettile e target sono simili.

In seguito la perdita di energia per particelle cariche leggere dovuta allo scattering multiplo:

$$-\frac{dE}{dx} = 2\pi N_a r_e^2 m_e c^2 \rho \frac{Z}{A} \frac{1}{\beta^2} \left[\ln\left(\frac{m_e^2 c^4 \tau^2 (\tau + 2)}{2I}\right) + F(\tau) \right] \quad (2.8)$$

Dove τ è l'energia cinetica della particella in unità di $m_e c^2$. Per le restanti quantità si faccia riferimento alla notazione utilizzata in eq. 1.4.

Per quanto riguarda le perdite energetiche radiative, elettrone e positrone emettono radiazione elettromagnetica dovuta alla deviazione dalla traiettoria principale causata dall'interazione con un nucleo target.

Il contributo dovuto alla perdita energetica collisionale equivale approssimativamente al contributo dovuto alla perdita radiativa per un valore di energia pari a [37]:

$$(E_k)_{crit} \approx 800 \text{ MeV} / Z \quad (2.9)$$

Per le energie di interesse per il progetto PAPRICA ($E_{k_{e^+ - e^-}} < 8 \text{ MeV}$), il fenomeno di bremsstrahlung gioca un ruolo non rilevante.

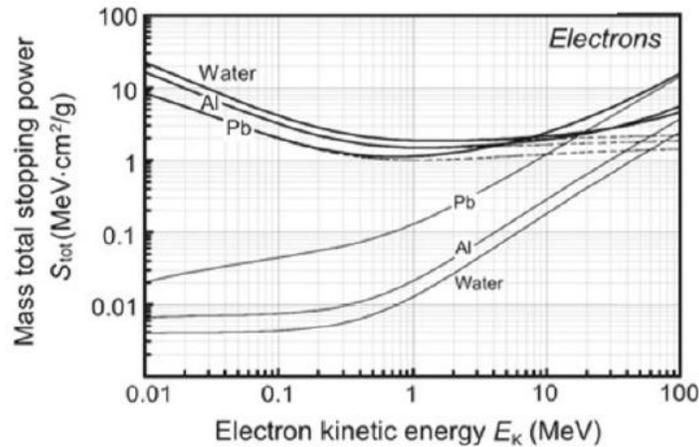


Figura 2.4: Stopping power massico collisionale (linea grassetto) e radiativo (linea semplice) per elettroni in funzione dell'energia delle particelle proiettile valutato per diversi assorbitori [38].

2.2 I componenti del rivelatore

In questa sezione verranno dettagliati i vari componenti del rivelatore PAPRICA il cui schema è riportato in figura 2.1.

2.2.1 Convertitore

Il primo step per la rivelazione dei fotoni prompt avviene nel convertitore: uno strato di materiale ad alto Z volto a massimizzare la sezione d'urto per PP con cui il fotone incidente interagisce. Lo spessore dello strato è un compromesso tra massimizzare la produzione di coppie, minimizzare l'interazione tra elettrone e positrone e il materiale stesso e massimizzare il numero di coppie prodotte uscenti dal convertitore. L'interazione delle particelle è principalmente dovuta a scattering multiplo, fenomeno che altera la loro traiettoria rendendo più difficoltosa la ricostruzione successiva del punto di emissione del fotone. Inoltre l'interazione comporta anche una perdita di energia e nel peggiore dei casi l'assorbimento della particella.

Un'altra considerazione riguarda il vantaggio di avere un convertitore attivo per il quale si può settare un trigger di acquisizione in caso di coincidenza temporale tra il segnale nel convertitore e nel calorimetro.

In definitiva il blocco del convertitore è costituito da 133 fibre di cristallo scintillante *LYSO* (Ortosilicato di Lutezio ed Ittrio drogato al Cerio, $Z = 66$) ricoperte di materiale riflettente (EJ-510) delle dimensioni di $1.5 \times 1.5 \times 50 \text{ mm}^3$ ciascuna, per una superficie totale di $5 \times 19.5 \text{ cm}^2$ per 1.5 mm di spessore.

2.2.2 Tracciatore

Le coppie che fuoriescono dal convertitore attraversano successivamente il tracciatore costituito da tre piani in silicio pixelati finalizzati alla ricostruzione delle tracce delle particelle e alla successiva ricostruzione del vertice di produzione. Il tracciatore deve soddisfare diversi requisiti come minimizzare lo spessore di materiale attraversato dai leptoni per diminuire l'effetto dovuto al multiple scattering. Il blocco dei piani di tracciatore di PAPRICA si basa sull'utilizzo di sensori ALPIDE (ALice Pixel DEtector) [39] di dimensioni $15 \times 30 \text{ mm}^2$ con un array di 512×1024 pixels di $27 \times 29 \mu\text{m}^2$. I chip di ALPIDE sono formati da MAPS (Monolithic Active Pixel Sensor) realizzati con tecnologia CMOS sviluppati dalla collaborazione ALICE del CERN. Ogni piano del tracciatore, chiamato HIC (Hybrid Integrated Circuit) è una matrice di 7×2 ALPIDEs per una superficie totale di $21 \times 3 \text{ cm}^2$. La distanza inter piano è stata ottimizzata e impostata al minimo valore di 2 cm corrispondente ai limiti geometrici e fisici imposti dagli elementi meccanici ed elettronici dei piani di ALPIDE [40].

Diversi test effettuati con fasci di protoni hanno dimostrato per ALPIDE un'efficienza di tracking superiore al 99%, un rateo di false rivelazioni inferiore a 10^{-6} eventi per pixel e una risoluzione spaziale di $\simeq 5 \mu\text{m}$. ALPIDE è la tecnologia allo stato dell'arte per il tracciamento delle particelle cariche e soddisfa ampiamente le richieste di PAPRICA. Infatti la risoluzione spaziale ottenibile dal tracciatore è maggiore della risoluzione intrinseca ottenibile per la ricostruzione del punto di emissione del fotone, limitata dal rinculo del nucleo e dallo scattering multiplo nel convertitore. Questi due termini contribuiscono alla risoluzione angolare del fotone ricostruito riportato nella sezione 3.5

2.2.3 Calorimetro

L'ultima sezione del rivelatore PAPRICA è il calorimetro, volto alla misura del momento di elettrone e positrone e al settaggio del trigger di acquisizione. Il calorimetro deve essere pixelato per rivelare separatamente elettrone e positrone, deve avere una buona risoluzione energetica e deve minimizzare il numero di particelle che hanno subito backscattering dalla sua superficie. Infatti le particelle backscatterate cedono solo una frazione di energia al calorimetro per poi eventualmente riattraversare gli ALPIDE incrementando il fondo. La scelta di utilizzare un materiale plastico (basso Z) per il calorimetro deriva proprio dalla necessità di minimizzare l'effetto di backscattering.

Lo scintillatore utilizzato (EJ-200) [41] è suddiviso in 256 unità organizzate in una matrice di 32×8 pixels per una superficie totale di $19.2 \times 4.8 \text{ cm}^2$. La dimensione del pixel ($6 \text{ mm} \times 6 \text{ mm}$) è un parametro da ottimizzare per assicurare la separazione dei segnali dovuti a elettrone e positrone. Lo spessore del calorimetro di 5 cm permette di assorbire le coppie $e^+ - e^-$: il singolo leptone avrà al massimo un'energia pari a 8 MeV. Questa configurazione del calorimetro permette di intercettare un numero $> 98\%$ delle coppie che attraversano i tre piani di tracciatori. Come per le fibre del convertitore, per evitare il cross-talk, ogni unità è stata rivestita con materiale riflettente (EJ-510).

Capitolo 3

Simulazione Monte Carlo

In questo lavoro di tesi è stata studiata la possibilità di utilizzare il rivelatore PAPRICA per il monitoraggio inter-frazione di un trattamento di protonterapia. È stato possibile studiare il caso di un paziente affetto da un carcinoma adenoido-cistico trattato con protoni al CNAO nel 2019, durante il trial clinico di INSIDE (INnovative Solution for In-beam Dosimetry in hadrontherapy) [42]. Il piano di trattamento prevedeva 35 frazioni di 2 GyE/-frazione, erogate con 5 frazioni a settimana per un totale di 70 GyE [43]. Per costruire il trattamento è stata acquisita una CT del paziente, detta CT di pianificazione, mentre una CT di controllo era prevista dopo 20 frazioni del trattamento. Le teste PET di INSIDE avevano osservato su questo paziente, denominato PZ6, una variazione morfologica, confermata dalla CT di controllo eseguita a metà trattamento [43].

In questo studio, per verificare la fattibilità di PAPRICA nell'individuare variazioni morfologiche inter-frazione, è stato simulato il piano di trattamento con protoni inviato sul PZ6, prima sulla CT di pianificazione, poi sulla CT di controllo, con lo scopo di osservare, o meno, differenze fra le distribuzioni di emissione dei gamma prompt ricostruiti con il rivelatore PAPRICA.

In questa sezione verrà introdotta la geometria della simulazione FLUKA sviluppata e saranno riportati i risultati su efficienza e risoluzione di PAPRICA. Infine sarà presentato l'algoritmo di ricostruzione delle tracce dei leptoni utilizzato per ricostruire la distribuzione di emissione dei gamma prompt.

3.1 FLUKA

La capacità di descrivere l'interazione delle particelle con la materia è un presupposto fondamentale per lo studio di un piano di trattamento. I codici Monte Carlo sono algoritmi che riproducono una serie di realizzazioni possibili del fenomeno in studio e nel corso degli anni sono stati sviluppati diversi programmi per ottenere simulazioni realistiche di un esperimento. Queste simulazioni vengono utilizzate in un'enorme varietà di campi, tra cui

quello della fisica medica. Infatti, in ogni fase del trattamento, una buona simulazione dei processi di interazione e di trasporto della radiazione sono un presupposto fondamentale.

Da una collaborazione tra l'European Organization for Nuclear Research (CERN) e l'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN) è nato FLUKA [44]. FLUKA è un codice Monte Carlo per la simulazione dell'interazione radiazione-materia e trova un utilizzo in esperimenti attinenti alla fisica medica, lo studio di raggi cosmici, la dosimetria e la radiobiologia. FLUKA si basa su modelli microscopici testati che preservano le correlazioni tra le diverse particelle in modo realistico e questo permette di fornire delle previsioni qualora non fossero disponibili dei risultati sperimentali. Per seguire i diversi step della simulazione, sono stati sviluppati dei codici ad hoc basati su FLUKA, in quanto i modelli sono integrati e non modificabili. Inoltre è uno strumento efficace anche per la sua capacità di gestire geometrie complesse. Infatti l'interfaccia grafica Flair permette di visualizzare la situazione geometrica e i parametri di interesse.

Per ogni evento studiato, l'output di FLUKA è stato personalizzato e diviso in blocchi. Il primo riguarda le informazioni sul passaggio della particella tra due regioni distinte della geometria della simulazione. Un secondo blocco riguarda le informazioni fisiche della singola particella in questione. Mentre l'ultimo blocco riguarda i rilasci di energia nei diversi elementi del rivelatore. L'output di FLUKA fornisce anche delle informazioni che non sarebbero accessibili a livello sperimentale. Queste informazioni però, possono essere utili soprattutto in una fase preliminare dello studio in cui si valutano l'attendibilità dei risultati e le prestazioni del rivelatore stesso.

3.2 Geometria della simulazione

Per utilizzare PAPRICA in ambito clinico sono stati disposti quattro moduli analoghi e adiacenti. Questo per permettere una copertura angolare sufficiente per rivelare un numero di fotoni prompt che permetta una ricostruzione attendibile dello spettro di emissione. In questa geometria, l'angolo solido coperto dai quattro rivelatori è ~ 1 sr.

I fasci di protoni del trattamento sono diretti lungo l'asse z , perpendicolare alla superficie dei detectors. I detectors sono posizionati a 90° sopra al paziente, a una distanza di 20 cm dall'isocentro (0,0,0), adatta per l'implementazione di PAPRICA nella sala di trattamento. Nella figura 3.1 è rappresentata la visualizzazione della geometria tramite il software Flair.

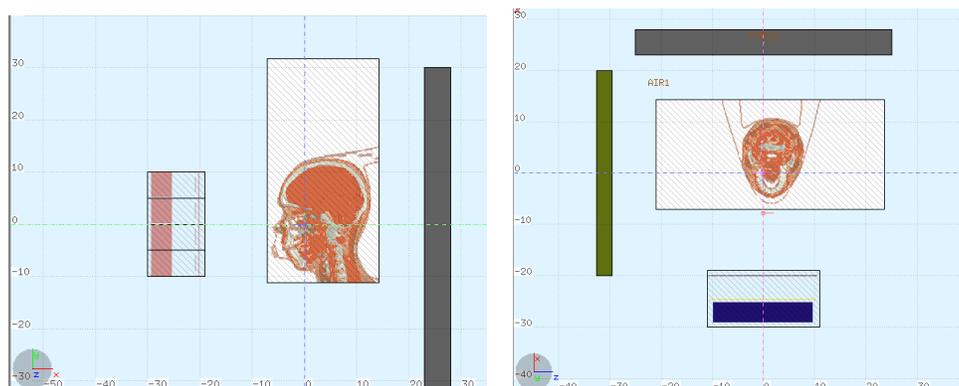


Figura 3.1: La geometria della situazione clinica. Sinistra: vista laterale. Destra: vista dall'alto.

3.3 I dati del CNAO

Il CNAO ha messo a disposizione due CT di un paziente oncologico affetto da un carcinoma adenoido cistico trattato durante il trial clinico di INSIDE. Questo paziente, denominato paziente 6 (PZ6), ha mostrato una variazione morfologica durante il trattamento di protonterapia. La prima CT è stata effettuata per la pianificazione del trattamento, la seconda CT di controllo è stata effettuata dopo 20 frazioni del trattamento, mostrando una regressione delle dimensioni della lesione neoplastica. Tale variazione morfologica è stata osservata anche dai rivelatori di fotoni PET di INSIDE [43]. Una tale risposta alla terapia del tumore è alla base dell'idea del monitoraggio inter-frazione: osservare tramite prodotti secondari del trattamento una variazione morfologica, genera la possibilità di eseguire o meno una CT di controllo per controllare ed eventualmente ripianificare il trattamento, non su base statistica, ma valutando ogni paziente.

In figura 3.2 è rappresentata una slice delle due CT, nelle tre viste geometriche, in cui risulta evidente la variazione morfologica: si può osservare a occhio uno svuotamento della cavità nasale fra la prima CT di pianificazione (in alto) e la seconda CT di controllo (in basso). L'area definita dal contorno verde è la zona tumorale trattata.

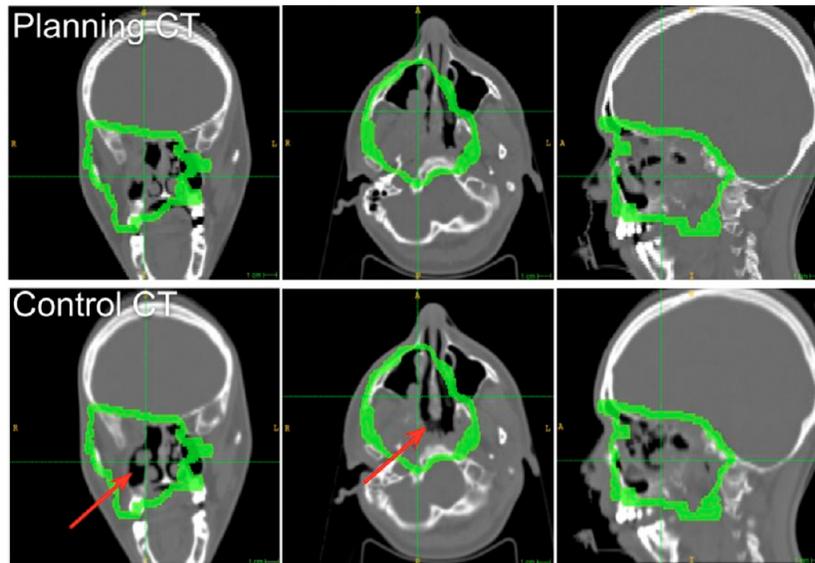


Figura 3.2: Le tre viste geometriche di una slice delle due CT: sopra la CT a inizio trattamento, sotto la CT di controllo. In verde sono evidenziate le regioni del target clinico. La freccia rossa indica la zona interessata dalla variazione morfologica.

Nello studio eseguito in questo lavoro di tesi verrà valutata la capacità di PAPRICA di osservare i cambiamenti morfologici presenti nelle due CT. Per l'analisi sono stati simulati i fasci di protoni realmente utilizzati dalla macchina che ha erogato il trattamento, in termini di energia, coordinate spaziali, numero di particelle per fascio e le due CT sono state posizionate in corrispondenza della posizione vera del paziente durante il trattamento. Il trattamento prevedeva l'utilizzo di due campi: in questo lavoro di tesi solo uno dei due campi è stato studiato.

3.4 Efficienza

In questa sezione vengono riportate tre tipologie di efficienza del rivelatore PAPRICA inteso come singolo modulo. La geometria del singolo modulo, in termini di spessore e materiale del convertitore, di distanza tra i piani del tracciatore, è già stata ottimizzata in studi precedenti [40]. Per valutare le efficienze è stata utilizzata una simulazione priva di un trigger di scrittura dei dati nell'output della simulazione: tutti gli eventi simulati sono stati registrati.

Per valutare l'efficienza di conversione del piano convertitore del rivelatore PAPRICA (ϵ_{prod}) è stato definito il rapporto tra il numero di coppie prodotte nel convertitore e il numero di fotoni incidenti sulla facciata del rivelatore. Il convertitore utilizzato per lo studio è costituito da uno strato di LYSO (ortosilicato di lutezio-ittrio) con spessore uniforme pari a 1.5 mm (vedi sezione 2.2.1).

$$\epsilon_{pro} = \frac{\text{coppie prodotte nel conv}}{\text{numero di gamma incidenti}} \sim 10^{-1}$$

Per valutare invece l'efficienza di attraversamento del convertitore, ϵ_{cross} , è necessario considerare quante delle coppie prodotte nel convertitore escano da quest'ultimo rispetto al numero delle coppie prodotte. Il prodotto tra ϵ_{pro} e ϵ_{cross} è l'efficienza di conversione dei fotoni ϵ_{conv} , che indica quante coppie di elettrone e positrone possono essere rivelate oltre il convertitore.

$$\epsilon_{conv} = \frac{\text{coppie uscenti dal conv}}{\text{numero di gamma incidenti}} \sim 5 \times 10^{-2}$$

Sia il materiale del convertitore, che ha delle implicazioni sul numero di coppie prodotte, sia il suo spessore, che ha delle conseguenze sulla frazione delle coppie che fuoriescono sono già stati ottimizzati in uno studio precedente [40].

La qualità del funzionamento di PAPRICA dipende dal numero di coppie prodotte, da quante di queste riescono ad attraversare il convertitore e successivamente i piani del tracciatore e da quanta energia rilasciano nel calorimetro. Per valutare l'efficienza di arrivo al calorimetro, ϵ_{calo} , è necessario considerare quante delle coppie prodotte nel convertitore arrivino al calorimetro rispetto al numero dei fotoni incidenti sul convertitore.

$$\epsilon_{calo} = \frac{\text{coppie arrivate al calo}}{\text{numero di gamma incidenti}} \sim 2 \times 10^{-3}$$

3.5 Risoluzione Angolare

In questo paragrafo è riportato lo studio della risoluzione angolare ad ogni step della ricostruzione. In questo modo sarà possibile fare delle considerazioni riguardo a quale passaggio della catena di ricostruzione condizioni maggiormente la risoluzione angolare del rivelatore. Per fare queste considerazioni sarà necessario accedere agli output di FLUKA che forniscono i valori veri delle variabili generate.

3.5.1 Produzione di coppie

Dalla misura del momento di elettrone e positrone all'istante di produzione, è possibile valutare il momento del fotone prompt secondo l'equazione [3.1]:

$$p_{gamma}^{pro} = p_{e(-)}^{pro} + p_{e(+)}^{pro} \quad (3.1)$$

Per la conservazione del momento, questa stima è discrepante dal valore atteso in quanto in [3.1] è trascurata una percentuale di energia che viene trasmessa dal fotone al nucleo target, sottoforma di energia di rinculo. L'angolo $\Delta\theta$ presente tra la direzione del momento ricostruito del fotone p_{gamma}^{pro} e il valore del momento atteso p_{gamma}^{true} definisce la risoluzione

angolare intrinseca del processo di produzione di coppie.
L'angolo medio della distribuzione risulta:

$$\langle \Delta\theta \rangle \sim 3^\circ \quad (3.2)$$

Il rinculo del nucleo è una quantità che decresce all'aumentare dell'energia di elettrone e positrone, quindi all'aumentare dell'energia del fotone incidente.

3.5.2 Crossing del convertitore

Il momento del fotone può essere ricostruito anche dai momenti dei leptoni una volta usciti dal convertitore, in questo modo viene considerato un ulteriore fattore che va ad inficiare la risoluzione angolare: lo scattering multiplo dei leptoni dentro il convertitore.

$$p_{\text{gamma}}^{\text{conv}} = p_{e^{(-)}}^{\text{conv}} + p_{e^{(+)}}^{\text{conv}}$$

L'angolo $\Delta\theta$ tra la direzione di $p_{\text{gamma}}^{\text{conv}}$ e il $p_{\text{gamma}}^{\text{true}}$ fornisce la risoluzione angolare prendendo in considerazione sia il rinculo del nucleo che lo scattering multiplo delle particelle nel convertitore.

L'angolo medio della distribuzione corrisponde a:

$$\langle \Delta\theta \rangle \sim 13^\circ \quad (3.3)$$

Per considerare separatamente il termine dovuto allo scattering multiplo, è possibile valutare l'angolo $\Delta\theta$ tra la direzione di $p_{\text{gamma}}^{\text{conv}}$ e di $p_{\text{gamma}}^{\text{pro}}$. Tra questi due fattori, il contributo principale alla degradazione della risoluzione angolare è dato dallo scattering multiplo dei leptoni entro il convertitore.

3.5.3 Crossing del tracciatore

Quando le particelle attraversano i tre piani del tracciatore e arrivano al calorimetro, sono soggette a scattering multiplo. Per valutare quanto lo scattering multiplo delle particelle nel tracciatore abbia delle conseguenze sulla risoluzione angolare, viene valutato l'angolo tra $p_{\text{gamma}}^{\text{conv}}$ e la direzione del fotone ricostruita con i momenti dei leptoni valutati dopo il primo HIC:

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

L'angolo tra $p_{\text{gamma}}^{\text{HIC}}$ e $p_{\text{gamma}}^{\text{conv}}$ considera il termine di scattering multiplo subito dalla particella nell'attraversare il primo piano del tracciatore e fornisce il contributo di questo termine alla degradazione della risoluzione angolare.

L'angolo medio della distribuzione corrisponde a:

$$\langle \Delta\theta \rangle \sim 3^\circ \quad (3.4)$$

Da uno studio precedente della risoluzione angolare ai tre diversi livelli di ricostruzione (produzione, attraversamento del convertitore e attraversamento di un piano del tracciatore) [40], è stato dedotto che i segnali con la migliore risoluzione angolare corrispondono alle coppie di elettrone e positrone maggiormente collimate (angolo fra i leptoni $\theta_{e^+e^-} < 10^\circ$).

Il termine di degradazione dovuto al multiple scattering nel tracciatore è confrontabile con il termine dovuto al rinculo del nucleo. E' evidente come il termine che influisce maggiormente alla perdita di risoluzione è il multiple scattering nel convertitore.

3.6 Algoritmo di ricostruzione

In questa sezione è presentato l'algoritmo di ricostruzione delle tracce di PAPRICA. e poi tutta la parte che ti ho sottolineato in giallo dopo. I risultati delle sezioni precedenti sono stati ottenuti accedendo alle verità Monte Carlo del codice di simulazione FLUKA. Dato che a livello sperimentale, queste variabili non sono accessibili, è possibile ricorrere agli output di FLUKA equivalenti a quelli sperimentali e sviluppati tramite appropriate routines. Per la ricostruzione delle tracce delle particelle è necessario definire la quantità *hit*: il rilascio di energia da parte di una particella o più particelle in una regione attiva del rivelatore.

3.6.1 Ricostruzione del vertice

Per ricostruire il punto di emissione del fotone è necessario ricostruire la posizione del vertice in cui il fotone ha subito produzione di coppie. Se si considerano le traiettorie dei leptoni idealmente rettilinee, il vertice di produzione dovrebbe corrispondere alla loro intersezione. Tuttavia effetti come lo scattering multiplo nel convertitore modificano le traiettorie ideali e il punto di intersezione potrebbe non esistere e deve essere necessariamente ricostruito. Il metodo del Point Of Closest Approach (POCA) fornisce una buona approssimazione della posizione del vertice. Il punto di minimo approccio viene calcolato come punto medio della distanza di minimo approccio (Distance Of Closest Approach, DOCA) tra le due tracce dei leptoni.

In figura 3.3 è illustrato il metodo del Point Of Closest Approach.

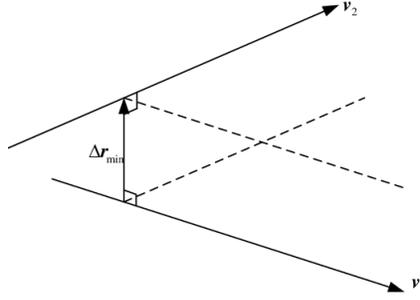


Figura 3.3: Illustrazione del metodo del Point Of Closest Approach. Le traiettorie dei leptoni sono rispettivamente v_1 e v_2 , mentre Δr_{min} corrisponde alla Distance Of Closest Approach (DOCA), il cui punto medio è il POCA.

Nel caso in studio, il metodo POCA viene applicato tra le direzioni dei momenti dei due leptoni calcolati come direzione della retta fra i punti di interazione (hits) dei leptoni sul primo e sul secondo HIC e proiettati dal primo HIC verso il convertitore.

Per ricostruire le tracce dei leptoni viene utilizzato un algoritmo combinatorio che considera gli hit nei piani di ALPIDE. Gli hit adiacenti presenti nello stesso piano vengono raggruppati in clusters e la loro media aritmetica determina la posizione del passaggio attraverso il piano considerato [40].

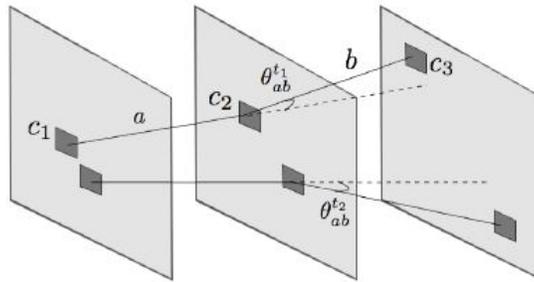


Figura 3.4: Schema pittorico dell'assegnazione dei clusters alla traccia corrispondente nell'algoritmo di ricostruzione del vertice. I piani di MAPS sono rappresentati in grigio chiaro, mentre i clusters in grigio scuro. I clusters c_1 c_2 e c_3 appartengono alla prima traccia, t_1 . I segmenti che congiungono c_1 con c_2 e c_2 con c_3 sono rispettivamente indicati come a e b . Sono inoltre riportati gli angoli $\theta_{ab}^{t_1}$ e $\theta_{ab}^{t_2}$ per le tracce t_1 e t_2 .

Successivamente l'algoritmo ricostruisce le tracce considerando tutte le combinazioni di tre clusters (uno per piano). Viene valutato l'angolo $\theta_{ab}^{t_1}$ tra i segmenti a e b che uniscono i clusters del primo e del secondo HIC e del secondo e terzo HIC, come mostrato in fig 3.4, per scegliere la traccia più plausibile, ovvero quella che minimizza tale angolo. Una volta ottenute le direzioni delle due tracce candidate, che non hanno clusters in comune, viene

stimata la posizione del vertice tramite il metodo POCA [45]. L'efficienza dell'algoritmo di ricostruzione delle tracce è approssimativamente del $\approx 90\%$. Il valore è stato stimato dal rapporto tra il numero di tracce ricostruite correttamente e il numero di tracce totali [40].

Una volta scelte due tracce in ALPIDE, uno o più pixels del calorimetro saranno attivati e la misura dell'energia rilasciata verrà associata al momento delle particelle necessario per ricostruire la direzione del fotone. Per assegnare una data perdita di energia nel calorimetro ad una particolare particella, viene considerata la misura della barra scintillante del calorimetro più vicina alla proiezione della traccia estrapolata sullo stesso, entro un raggio di 2.5 cm. A tale energia viene applicata la risoluzione in energia del calorimetro pari a $\sim 5\%$, definita in studi precedenti. Per considerare un evento valido, è stato definito un trigger di acquisizione per cui: almeno una barra del calorimetro deve aver registrato una deposizione di energia superiore a 400 KeV e ogni piano del tracciatore deve aver registrato due rilasci di energia.

3.6.2 Ricostruzione della sorgente

La ricostruzione della sorgente avviene tramite le informazioni direzionali ricavate dagli hit in ALPIDE necessarie per la ricostruzione delle tracce e dalle informazioni energetiche ricavate dai rilasci di energia di elettrone e positrone nel calorimetro necessarie per calcolare la magnitudine del momento del fotone prompt. Il metodo POCA, applicato tra la direzione ricostruita del fotone, ottenuta dal quadrimomento di elettrone e positrone, e la direzione del pencil beam, i cui primari hanno originato tale fotone, determina la posizione del punto di emissione.

Per i fotoni ricostruiti da PAPRICA, sono rappresentati in figura 3.5 le distribuzioni di emissione dei fotoni prompt lungo le direzioni x, y, z per i singoli moduli:

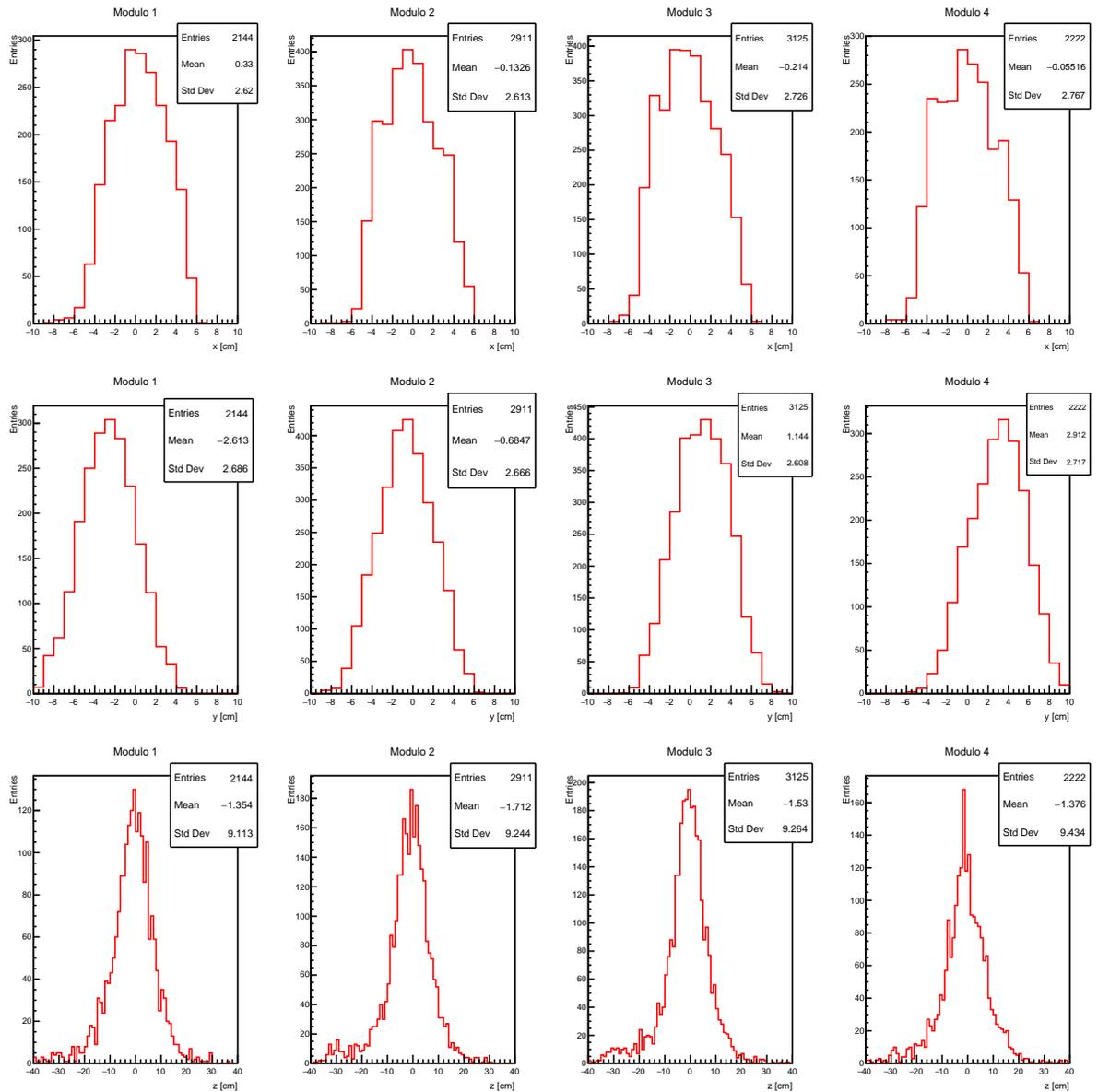


Figura 3.5: A partire dall'alto è mostrata la ricostruzione delle coordinate x , y , z del fotone prompt per i quattro moduli di PAPRICA.

Dalla figura 3.5 è possibile osservare come la statistica degli eventi ricostruiti sia maggiore per i moduli centrali (2 e 3), posizionati simmetricamente intorno all'isocentro, ovvero il centro del tumore trattato, all'origine della geometria della simulazione FLUKA (sezione 3.2).

Definendo le coordinate x, y, z del punto di emissione del fotone prompt ricostruite da PAPRICA come $x_{reco}, y_{reco}, z_{reco}$ e le coordinate attese secondo la verità Monte Carlo del codice FLUKA come $x_{true}, y_{true}, z_{true}$, sono riportate nelle figure 3.6-3.8 le coordinate del punto di emissione del fotone prompt ricostruite dai quattro moduli di PAPRICA e le corrispondenti differenze tra le posizioni attese secondo la verità Monte Carlo e le posizioni ricostruite dal rivelatore.

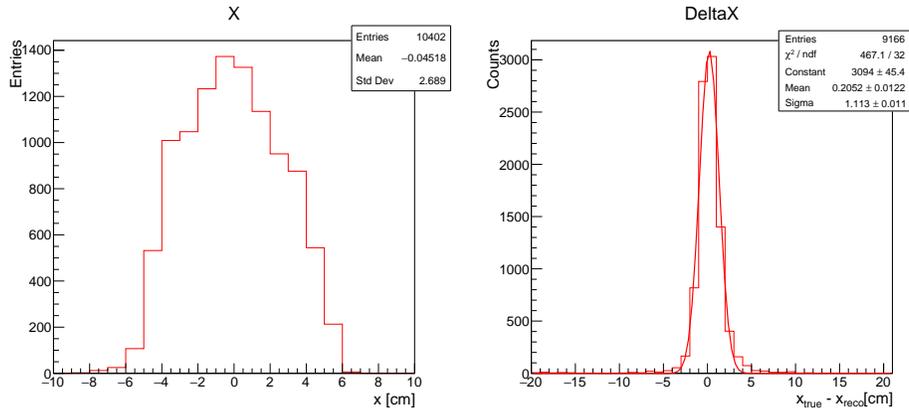


Figura 3.6: Lo spettro di emissione dei fotoni prompt ricostruito dai quattro moduli lungo la direzione x (sinistra), la differenza tra la coordinata x attesa, x_{true} , secondo la verità Monte Carlo con fit gaussiano e la coordinata x ricostruita, x_{reco} (destra).

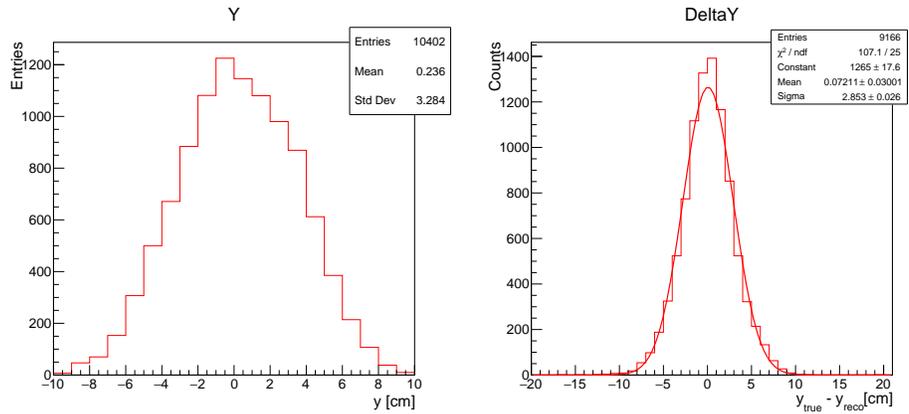


Figura 3.7: Lo spettro di emissione dei fotoni prompt ricostruito dai quattro moduli lungo la direzione y (sinistra), la differenza tra la coordinata y attesa, y_{true} , secondo la verità Monte Carlo con fit gaussiano e la coordinata y ricostruita, y_{reco} (destra).

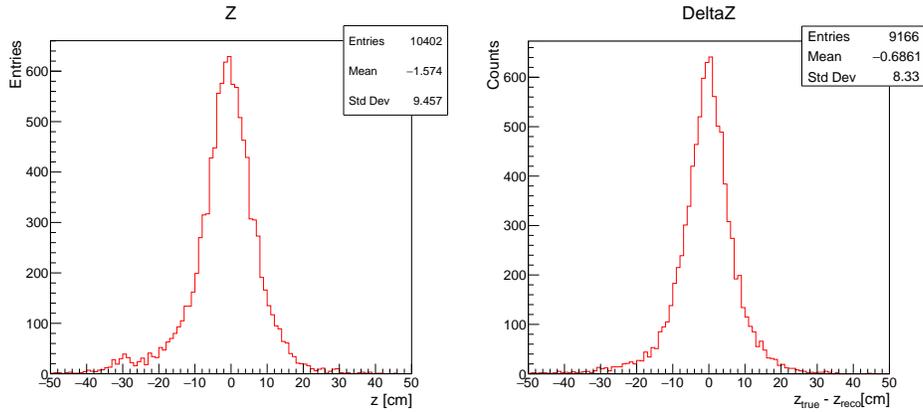


Figura 3.8: Lo spettro di emissione dei fotoni prompt ricostruito dai quattro moduli lungo la direzione z (sinistra), la differenza tra la coordinata z attesa, z_{true} , secondo la verità Monte Carlo con fit gaussiano e la coordinata z ricostruita, z_{reco} (destra).

Le distribuzioni di Δx - Δy sono gaussiane per cui è stato eseguito un fit: dai parametri del fit si osserva una risoluzione pari a circa 1 cm e 3 cm rispettivamente; il valor medio delle distribuzioni non è centrato intorno a zero diversamente da quanto previsto. Per quanto riguarda la distribuzione di Δz , questa non è gaussiana quindi viene fatto riferimento al parametro $Std Dev \sim 8$ cm mentre il valore di $mean$ risulta essere diverso da zero come quanto osservato per le distribuzioni lungo le direzioni x e y . Il fatto che la media della distribuzione sia diversa da zero indica la presenza di un bias di ricostruzione dovuto alla fisica e alla geometria del rivelatore nonché alla ricostruzione stessa. Il ricorso alla tecnica dell'unfolding, argomento del prossimo capitolo, permetterà di migliorare la ricostruzione del punto di emissione del fotone prompt riducendo tale bias. Per quanto riguarda le risoluzioni spaziali su singolo fotone, dell'ordine del cm, non risultano compatibili con l'applicazione clinica. Per svolgere range monitoring on-line, servirebbe un'elevata statistica di particelle ricostruite all'interno della frazione stessa, questo permetterebbe un miglioramento della risoluzione dato l'andamento di quest'ultima come $\sim \frac{1}{\sqrt{N}}$, con N pari al numero di eventi ricostruiti. In questo studio, data la bassa statistica di eventi ricostruiti da PAPRICA, in particolare dovuta alla limitata efficienza di conversione dei fotoni (vedi sezione 3.4), la scarsa risoluzione su singolo fotone non viene migliorata a sufficienza per permettere l'applicazione di questa tecnica per il monitoraggio on-line del range. Tuttavia è stata esplorata la possibilità di eseguire un range monitoring inter-frazione, come mostrato nei seguenti capitoli.

Capitolo 4

Monitoraggio inter-frazione: Studio Monte Carlo 1D

Come mostrato nel capitolo precedente (sezione 3.6.2), il punto di emissione del fotone prompt rivelato mostra un bias in ricostruzione lungo le tre direzioni (x,y,z). Al fine di correggere tale bias, è stata applicata una tecnica di unfolding degli spettri misurati. In particolare l'unfolding è stato applicato per la coordinata z , quella di interesse per il range monitoring 1D lungo la direzione del fascio (fig 3.1, sezione 3.2). Per identificare la posizione del picco di Bragg del fascio di protoni è necessario ricostruire lo spettro reale di emissione dei fotoni prompt a partire dallo spettro misurato da PAPRICA, per fare questo si ricorre all'algoritmo di unfolding. Il processo di unfolding è stato realizzato in questo studio utilizzando i codici *TUnfold*, implementati all'interno della classe *TUnfold* di ROOT. Come schema di regolarizzazione per l'unfolding degli spettri, si è ricorso al *kRegModDerivative* che per il suo funzionamento, minimizza la derivata prima della differenza tra i due spettri.

La tecnica dell'unfolding utilizza una matrice che riporta la coordinata della Z attesa, Z_{true} , in funzione della rispettiva coordinata ricostruita da PAPRICA, Z_{reco} . Normalizzando tale matrice di unfolding si ottiene una matrice di probabilità in cui, fissato uno Z_{reco} viene indicata con quale probabilità questa corrisponda ad un determinato valore di Z_{true} . In figura 4.1 è rappresentata la di matrice di unfolding:

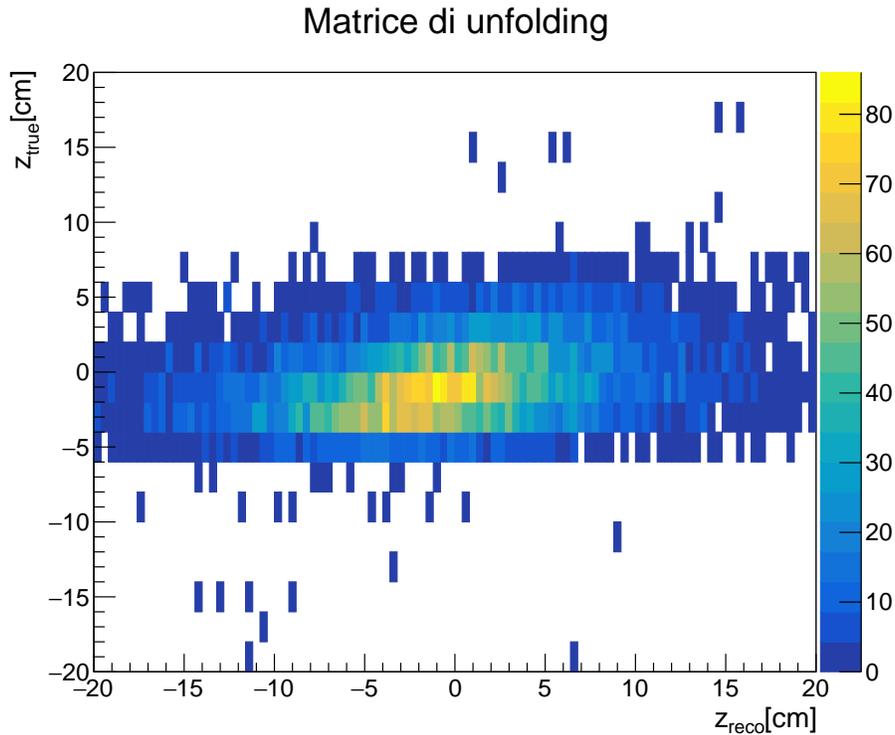


Figura 4.1: Matrice di unfolding.

La matrice è generata dalla simulazione utilizzata per tutti gli studi riportati in questa tesi (sezione [3.2](#)) ed è stata costruita utilizzando le informazioni di tutti e quattro i moduli per avere una matrice a più alta statistica. Essa consiste in una griglia di 100 bin tra -20 cm e 20 cm sull'asse x e 20 bin nel medesimo range sull'asse y . Ogni bin è stato riempito evento per evento associando alla posizione Z_{reco} ricostruita da PAPRICA la corrispondente coordinata Z_{true} di emissione del fotone prompt. Il binning e gli estremi della matrice sono parametri che sono stati ottimizzati per il processo di unfolding.

Applicando agli spettri ricostruiti lungo Z (fig. [3.6](#)[3.8](#)) la matrice di unfolding si ottengono gli spettri *unfolded*. In figura [4.2](#) sono riportati gli spettri di emissione dei fotoni prompt ricostruiti dai singoli moduli del rivelatore sovrapposti agli spettri attesi secondo la verità Monte Carlo e gli spettri unfolded ottenuti tramite l'algoritmo di unfolding.

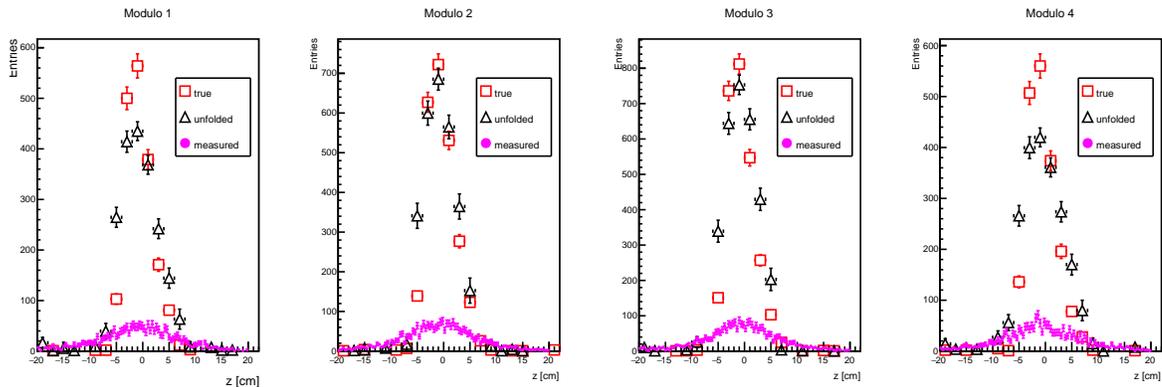


Figura 4.2: Sovrapposizione tra gli spettri di emissione dei fotoni prompt ricostruiti dai singoli moduli del rivelatore (measured, cerchi viola), sovrapposti agli spettri attesi secondo la verità Monte Carlo (true, quadrati rossi) e gli spettri unfolded ottenuti con la matrice di unfolding (unfolded, triangoli neri).

Dalla figura 4.2 è possibile osservare come la qualità dell'unfolding per i moduli centrali sia migliore rispetto all'unfolding per i moduli laterali. Questo accade in quanto il numero di fotoni prompt che incidono sui moduli centrali è maggiore e all'aumentare della statistica migliora la qualità dell'unfolding.

Per migliorare la tecnica dell'unfolding sarebbe opportuno utilizzare una matrice costruita simulando una sorgente estesa e isotropa di fotoni corrispondente alla regione di emissione. In questo modo l'output della simulazione non dipenderebbe dai modelli nucleari del Monte Carlo, in generale meno attendibili, ma solo dai modelli di trasporto della radiazione. Inoltre costruendo una matrice ad alta statistica il processo di unfolding sarebbe meno soggetto alle fluttuazioni statistiche.

4.1 Confronto tra gli spettri unfolded per le due CT

Il procedimento di analisi, dalla ricostruzione della posizione di emissione dei fotoni prompt (sezione 3.6.2) all'applicazione della tecnica dell'unfolding, è stato ripetuto simulando il piano di trattamento con la CT di controllo. Dopo aver ottenuto gli spettri unfolded della coordinata z ricostruita dalla CT di controllo, sono stati sovrapposti ai corrispondenti spettri unfolded ottenuti simulando il piano di trattamento con la CT di pianificazione (fig. 4.2). In figura 4.3 è riportata la sovrapposizione degli spettri unfolded per la CT di controllo e la CT di pianificazione per i singoli moduli di PAPRICA.

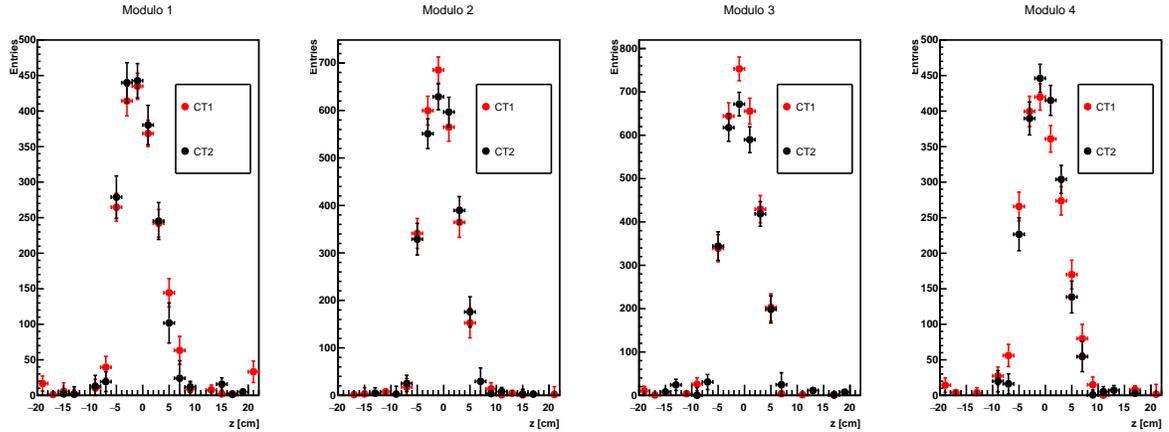


Figura 4.3: Sovrapposizione tra lo spettro di emissione dei fotoni prompt unfolded per la CT di pianificazione (CT1) e per la CT di controllo (CT2) per i singoli moduli di PAPRICA.

Dalla figura 4.3 non si osservano differenze significative tra lo spettro di emissione dei gamma prompt ricostruito con la CT di pianificazione e quello ricostruito con la CT di controllo. Ipotizzando vi sia una differenza nella ricostruzione della posizione di emissione dei fotoni prompt per le due CT, questa potrebbe non essere visibile in quanto visualizzata in sovrapposizione alla ricostruzione dei punti di emissione di tutti i pencil beam, compresi quelli che attraversano le regioni non interessate dalla variazione morfologica. Per verificare la possibilità che la differenza tra gli spettri ricostruiti esista, ma che non sia visibile integrando tutti i pencil beam, è stato svolto lo studio con i Super Pencil Beam, descritto nel paragrafo seguente.

4.2 Studio con i Super Pencil Beam

Al fine di essere sensibili ad una variazione morfologica in una zona ristretta dell'area trattata, sono stati raggruppati spazialmente i singoli pencil beam in fasci denominati Super Pencil Beam (SPB). In questo modo viene studiata la ricostruzione in z del punto di emissione dei fotoni prompt in regioni maggiormente localizzate nel piano x - y . La scelta di non discretizzare lungo z è dovuta a questioni di statistica. Nel nostro caso, i 21873 pencil beam del trattamento sono stati raggruppati in 34 Super Pencil Beam di dimensioni nel piano x - y pari a 2 cm x 2 cm mentre lungo z hanno la dimensione dell'intero spessore attraversato.

In figura 4.4 è rappresentato il numero (ID) che identifica il Super Pencil Beam e le corrispondenti coordinate in x e y .

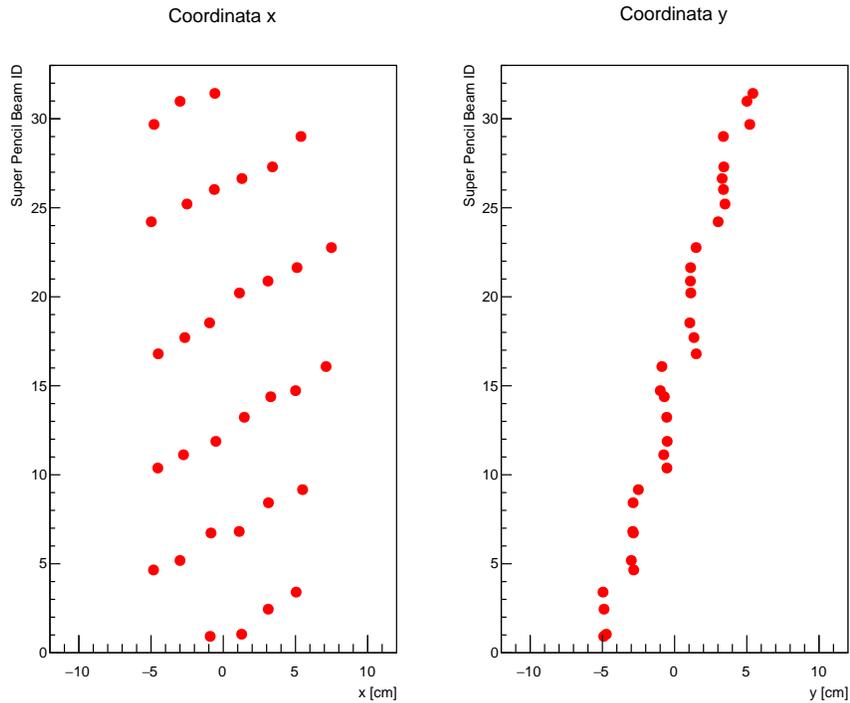


Figura 4.4: ID del Super Pencil Beam in funzione della corrispondente coordinata x (s_x) e y (s_y).

Dalla figura 4.4 si osserva come i SPB siano maggiormente discretizzati lungo x che lungo y . Questo indica una maggiore estensione del volume tumorale lungo la direzione x e di come il TPS sia stato pianificato di conseguenza.

Un'altra considerazione da fare, come mostrato in figura 4.5, è che ai Super Pencil Beam centrali corrispondono un maggior numero di Pencil Beam, anche questo aspetto pianificato nel TPS fornisce informazioni sulla forma del volume tumorale.

Numero di Pencil Beam per SPB

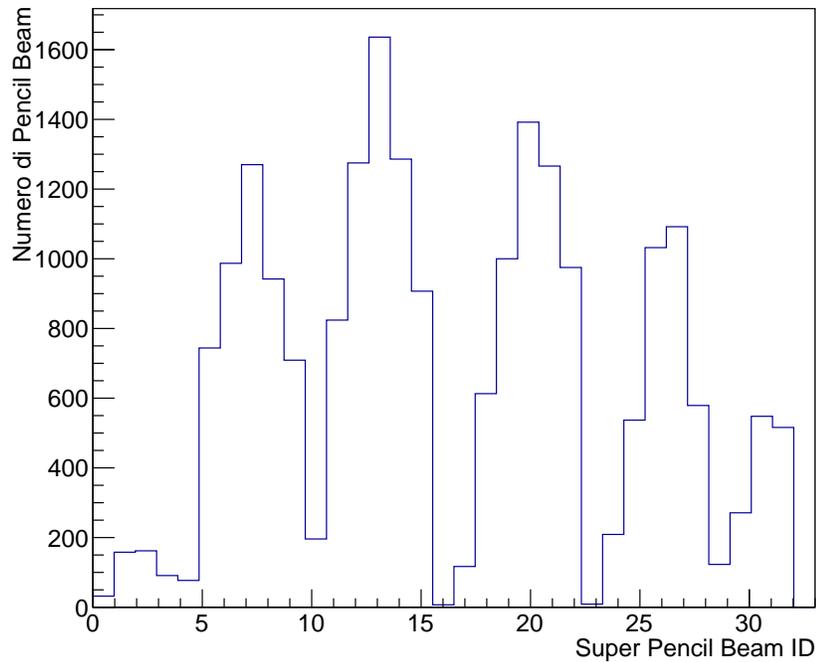


Figura 4.5: Numero di Pencil Beam corrispondenti ad ogni Super Pencil Beam.

Dalla figura [4.5](#) si osserva come alcuni dei Super Pencil Beam siano costituiti da un numero troppo piccolo di pencil beam per cui la statistica degli eventi ricostruiti non sarebbe sufficiente per proseguire lo studio. Gli spettri di emissione dei gamma prompt ricostruiti per questi SPB verranno quindi trascurati.

Lo studio svolto nel paragrafo precedente considerando tutti i pencil beam è stato ripetuto per i Super Pencil Beam che presentano una statistica di eventi ricostruiti sufficiente (> 500 eventi).

Per l'unfolding è stata utilizzata la matrice dello studio precedente [\(4.1\)](#). Lo schema di regolarizzazione utilizzato è sempre il *kRegModeDerivative* ma la scelta del parametro di regolarizzazione τ è stata ottimizzata per ogni singolo spettro ricostruito. Infatti per ogni spettro relativo ad un singolo SPB, la statistica delle tracce ricostruite è molto inferiore rispetto allo spettro ricostruito utilizzando tutti i pencil beam, rendendo più difficoltoso il processo di unfolding.

La figura [4.6](#) riporta la sovrapposizione degli spettri di emissione dei gamma prompt unfolded lungo la coordinata z per le due CT e per i due Super Pencil Beam, il 14 (sx) ed il 25 (dx). Per il Super Pencil Beam 14 gli spettri di emissione unfolded per le due CT sono differenti, per il Super Pencil Beam 25, invece, gli spettri non sembrano dissimili.

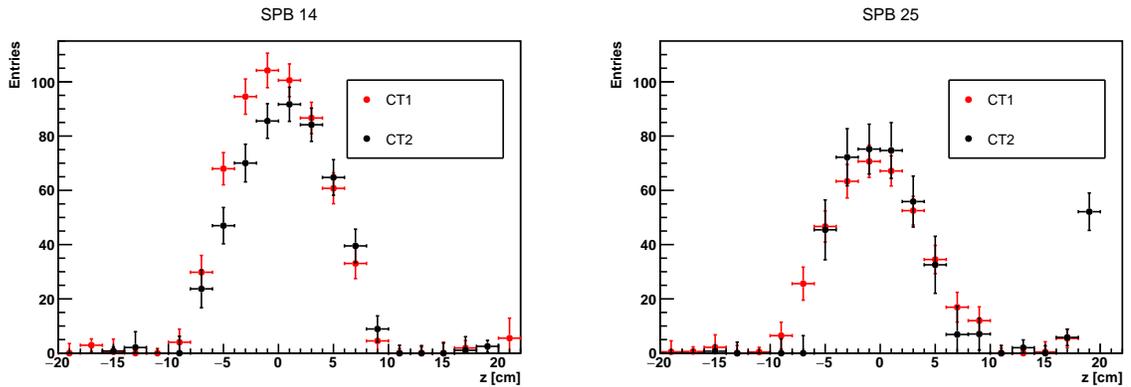


Figura 4.6: Sovrapposizione degli spettri di emissione dei gamma prompt unfolded per le due CT per il Super Pencil Beam 14 (sinistra) e per il Super Pencil Beam 25 (destra).

Per verificare le possibili discrepanze tra gli spettri di emissione unfolded dei gamma prompt fra CT1 e CT2 che potrebbero essere correlate a variazioni morfologiche, si ricorre al test statistico del χ^2 . Il *p-value* sotto al quale la discrepanza può essere considerata statisticamente significativa è stato fissato a 0.02. Il Super Pencil Beam 25, come era stato previsto, presenta un *p-value* = 0.97 superiore al valore discriminante. Al contrario il Super Pencil Beam 14 presenta un *p-value* = 0.007 inferiore a 0.02. Tuttavia, il numero di eventi ricostruiti per il singolo Super Pencil Beam e la distribuzione dei *p-value*, costituita da solo 9 valori, degli spettri dei SPB idonei allo studio non sono sufficienti per trarre conclusioni attendibili. Lo studio svolto con i Super Pencil Beam, data la bassa statistica di eventi ricostruiti dal rivelatore, non ha confermato la conformità della tecnica per il monitoraggio del range inter-frazione monodimensionale. Nonostante questo, nel capitolo successivo, è stata valutata la performance di PAPRICA per il monitoraggio inter-frazione 3D per verificare se questa tecnica potesse identificare delle differenze nelle mappe di emissione 3D dei gamma prompt tra le due frazioni del trattamento di protonterapia.

Capitolo 5

Monitoraggio inter-frazione: Studio Monte Carlo 3D

In questo capitolo è riportato lo studio delle mappe di emissione 3D dei gamma prompt per verificare la possibilità di utilizzare PAPRICA per il monitoraggio inter-frazione 3D. Lo studio degli spettri di emissione 1D (sezione [3.6.2](#)) lungo la direzione del fascio di protoni (z) è stato ripetuto, senza ricorrere alla tecnica dell'unfolding, lungo le direzioni x e y . Per ogni fotone rivelato è stato ricostruito il punto di emissione, con coordinate ottenute applicando il metodo POCA (sezione [3.6.1](#)) tra la direzione del fotone e la direzione del fascio lungo gli assi x , y e z . Successivamente le mappe di emissione 3D dei gamma prompt sono state confrontate ricorrendo al test del gamma-index. Il gamma-index ha applicazione in ambito clinico per valutare le differenze tra due distribuzioni di dose, di cui una è quella di riferimento e la seconda è la distribuzione in esame. In questo studio il gamma-index viene invece utilizzato per valutare le differenze tra le mappe di emissione dei gamma prompt nella prima CT e nella CT di rivalutazione. Il test del gamma-index dipende da tre parametri; è necessario quindi ottimizzare tali parametri al fine di ottenere una mappa del gamma-index che identifichi al meglio la variazione morfologica.

Il test del gamma-index valuta la mappa di emissione dei gamma prompt per entrambe le CT e dalle differenze o similarità tra le due mappe dipende l'esito del test. In queste mappe, il punto di emissione del gamma prompt ha come coordinate la posizione identificata dal punto di minimo approccio (POCA) fra la direzione del fotone ricostruita dal rivelatore PAPRICA e la direzione di incidenza del fascio di protoni, come descritto nella sezione [3.6.2](#)

Per costruire le mappe, un codice scritto nel linguaggio C++ riceve in ingresso le informazioni della CT e le informazioni relative alla ricostruzione dei punti di emissione. I livelli di grigio dei voxels sono sostituiti con i conteggi dei corrispondenti gamma prompt emessi. I punti di emissione non vengono considerati come singoli punti ma come sfere con raggio da definire. Aumentare questo parametro, chiamato raggio di smearing, comporta la costruzione di una mappa più omogenea e meno rumorosa.

Infine, uno script Python permette di convertire le mappe ottenute in formato mhd,

leggibili dal programma ITK-SNAP [46] che permette la visualizzazione della mappa sovrapposta alla CT del paziente. La sovrapposizione offre la possibilità di valutare se le differenze tra le mappe di emissione valutate con il test del gamma-index corrispondano effettivamente alle variazioni morfologiche visibili nelle due CT, quindi vengono fornite informazioni relative alla localizzazione dell'eventuale modifica.

In figura 5.1 è rappresentato come la scelta del raggio di smearing abbia delle conseguenze sulla mappa di emissione. Per l'immagine a sinistra è stato scelto un raggio di smearing pari a 0.5 cm, a destra un raggio di smearing pari a 2 cm. E' evidente che la scelta di un raggio maggiore permette di ottenere una mappa della distribuzione più omogenea e in cui la transizione dei diversi livelli di colore sia continua.

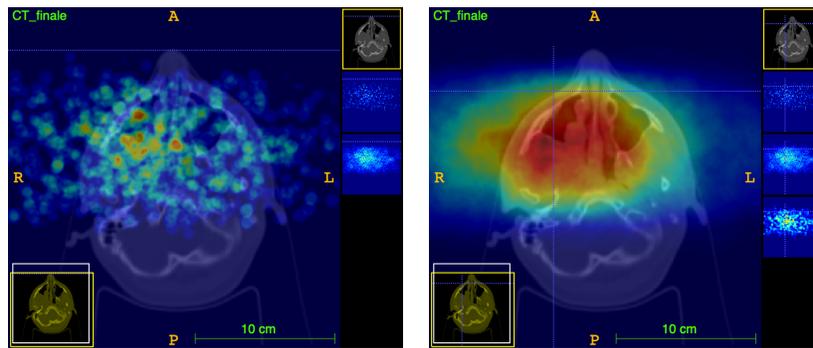


Figura 5.1: Mappe di emissione dei gamma prompt ottenute dalla CT di controllo, utilizzando un raggio di smearing di 0.5 cm (sx) e di 2 cm (dx).

5.1 Test del gamma-index

Il test del gamma-index è solitamente utilizzato per valutare il grado di accordo tra due mappe di distribuzione di dose, dove una è l'informazione di riferimento e l'altra mappa è da valutare. In questo studio, il test sarà applicato a distribuzioni di densità di emissione dei gamma prompt, opportunamente ricavate dalle tracce ricostruite da PAPRICA, con l'obiettivo di evidenziare i voxels diversi tra le mappe che possano essere indice di modifiche morfologiche.

La definizione analitica della funzione Gamma nello spazio bidimensionale spazio-dose è:

$$\Gamma(\vec{r}_e, \vec{r}_r) = \sqrt{\frac{|\vec{r}_e - \vec{r}_r|^2}{\Delta d^2} + \frac{|D_e(\vec{r}_e) - D_r(\vec{r}_r)|^2}{\Delta D^2}} \quad (5.1)$$

con:

- r_e è il punto della mappa da valutare
- r_r sono tutti i punti della mappa di riferimento
- D_d e D_e sono i valori della dose nei punti della mappa di riferimento e della mappa da valutare

- ΔD e Δd sono i valori di tolleranza in termini di dose e spaziali

Il gamma-index è definito come il minimo della funzione Gamma. Il test del gamma-index è rappresentato nella seguente figura [5.2](#) il punto di riferimento corrisponde all'origine dello spazio bidimensionale $(D_r(r_R), r_R)$, la linea blu sono i punti della mappa di emissione da valutare. Attorno al punto di riferimento viene tracciata una circonferenza con raggio pari ai valori di tolleranza, δD e δd , in termini di dose e di spazio. Successivamente, i punti della linea blu posizionati entro la circonferenza, quindi che hanno una distanza sia spaziale che in termini di dose, dal punto di riferimento, inferiore ai parametri di tolleranza, passano il test del gamma-index, ovvero i due punti delle due mappe di emissione, di riferimento e da valutare, vengono considerati uguali.

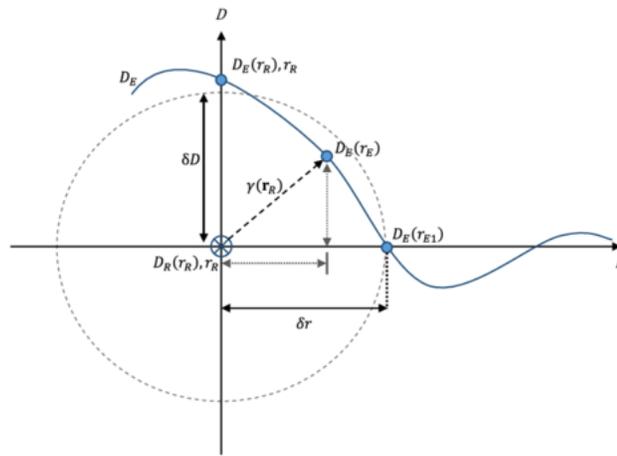


Figura 5.2: Esempio del test del gamma-index con esito positivo. La linea blu è costituita dai punti della mappa di densità di emissione da valutare. In questo esempio i punti della linea blu sono posizionati entro la circonferenza che ha raggio pari ai valori di tolleranza, δD e δd , in termini di dose e di posizione. Il test considera tali punti (entro i valori di tolleranza) uguali tra le due mappe di densità di emissione confrontate e l'esito del test è positivo.

Il test verrà utilizzato per valutare le differenze tra le mappe di emissione dei gamma prompt e non per valutare le differenze in termini di distribuzione di dose. Come accennato in precedenza, per il test del gamma-index si possono variare tre parametri in input. Con riferimento alla figura [5.2](#) il parametro ΔD corrisponde in questo studio al parametro DD, mentre il Δd corrisponde al parametro DTA. In particolare i tre parametri in input del test del gamma-index sono:

- DTA: distance to agreement [mm]
- DD: dose difference [%]
- DTH: threshold [%]

I primi due valori sono i valori di tolleranza che stabiliscono per ogni punto della mappa sotto indagine se passerà o meno il test. Il terzo valore stabilisce quali voxels verranno considerati o meno nel test. La DTA è la distanza tra due punti della mappa di emissione entro cui vengono considerati uguali: più è grande questo parametro, meno punti saranno considerati diversi dal test del gamma-index. La DD è la differenza di dose percentuale (rispetto al valore massimo della mappa, nel nostro caso in termini di densità di emissione) entro cui due punti vengono considerati uguali. Maggiore è la DD e maggiore sarà il numero di punti considerati uguali. Quindi in generale, aumentando i valori di tolleranza, più punti passeranno il test del gamma-index e non verranno considerati diversi.

L'ultimo parametro è la DTH ovvero la soglia in termini di densità di emissione percentuale rispetto al valore massimo di densità di emissione della mappa, tale per cui i voxels che differiscono meno del valore di DTH scelto sono scartati dall'analisi. Con l'aumentare della soglia aumenta il numero di punti trascurati dal test: questo può essere utile per definire la regione da analizzare costituita dai voxels statisticamente significativi, trascurando eventuali punti di emissione dovuti a rumore (ad esempio quelli posizionati esternamente alla CT che avranno valori di densità di emissione bassi e che sono dovuti alla scarsa risoluzione spaziale di PAPRICA nella ricostruzione).

Inoltre il test del gamma-index ha due possibili modalità di esecuzione.

GammaMode: l'output è una mappa in cui vengono visualizzate le differenze tra le mappe di emissione. I diversi livelli di colore corrispondono alla diversa magnitudine delle differenze tra i punti di emissione. E' necessario sottolineare che è presente una corrispondenza tra il singolo voxel della CT, il voxel della mappa di emissione 3D e il voxel della mappa ottenuta dal test del gamma-index. Questa corrispondenza permette di verificare se il test del gamma-index ha identificato dissimili i voxels effettivamente diversi tra le due CT.

PassRateMode: l'output è una mappa in cui vengono visualizzati in verde i voxels che non hanno superato il test del gamma-index, ovvero i voxels diversi. I voxels in rosso invece sono i voxels che sono considerati uguali e per i quali il test del gamma-index ha avuto esito positivo. Anche in questa modalità è presente la corrispondenza tra il singolo voxel della CT, il voxel della mappa di emissione 3D e il voxel della mappa ottenuta dal test del gamma-index.

5.2 La dipendenza dai parametri

In clinica lo standard per DD e DTA sono rispettivamente il 3% e 3 mm [47]. Nel nostro caso, applicando il test del gamma-index non a due distribuzioni di dose ma a due mappe di emissione di gamma prompt, è stato necessario valutare i parametri ottimali in grado di identificare al meglio la variazione morfologica. In questo paragrafo viene valutata la dipendenza del test del gamma-index dai parametri in modo qualitativo. La modalità del test scelta per questo studio di qualità è il PassRateMode in quanto è più facile interpretare

l'interfaccia grafica: vi sono solo due colori ed è meno difficoltoso stabilire se il test con un parametro diverso sia più o meno efficace nell'identificare le differenze morfologiche.

5.2.1 Parametro Dose Threshold

Il primo parametro valutato è la DTH. In figura 5.3 sono mostrati due esempi di mappe ottenute in PassRateMode con soglia DTH pari a 30% (sx) e 65% (dx) per cui è visibile come all'aumentare della soglia aumenti il numero di punti di emissione trascurati, ovvero si restringa la zona dei punti osservati. La scelta comunque di un valore di soglia basso permette di analizzare le differenze in una regione di studio più ampia.

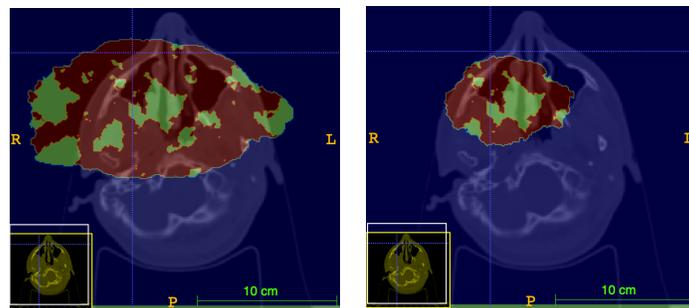


Figura 5.3: Mappe in PassRateMode con parametri *DTA* 30 mm, *DD* 5%, *DTH* 30% (sx) e 65%(dx).

5.2.2 Parametro Dose Difference

Successivamente è stata valutata la DD. Aumentare la DD, significa aumentare la tolleranza del test, per cui un maggior numero di voxels saranno considerati uguali e di conseguenza la mappa in PassRateMode presenterà più voxels colorati di rosso. In questo studio le due mappe di emissione considerate sono piuttosto omogenee e presentano differenze poco evidenti. Ciò significa che per valutarne le differenze sarà necessario scegliere una DD non troppo tollerante che permetta di discriminare i voxels dissimili tra le due mappe di emissione. In figura 5.4 sono mostrate le due mappe in modalità PassRate con DD avente due diversi valori: 5 % e 10 %.

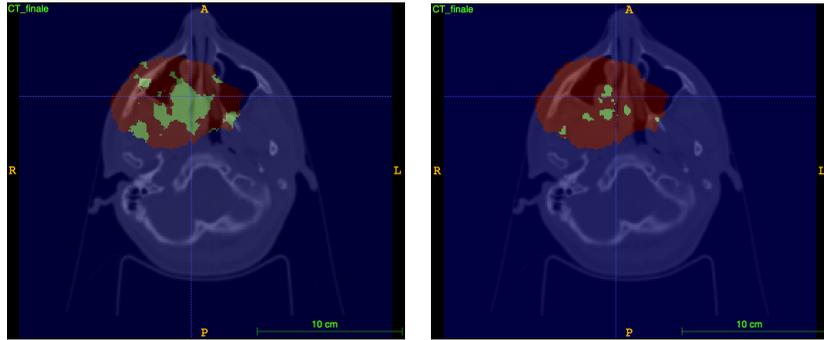


Figura 5.4: Mappe in PassRateMode con parametri DTA 30 mm, DTH 65% e DD 5 % (sx) e 10 % (dx).

Dalla figura 5.4 è possibile osservare che una DD maggiore del valore ottimale, che sarà studiato nella sezione 5.3, risulta essere troppo tollerante e si perde sensibilità nella valutazione delle variazioni morfologiche.

5.2.3 Parametro Distance to Agreement

Infine è stato studiato il parametro DTA . Come vale per la DD , aumentando il valore di tolleranza DTA , aumentano i voxels considerati uguali dal test del gamma-index e di conseguenza le mappe in PassRateMode presentano conteggi più elevati di voxels uguali. Anche in questo caso, date le piccole differenze tra le mappe di emissione in studio, è necessaria una DTA non troppo grande per identificare le differenze. Allo stesso tempo, una DTA troppo piccola aumenta il numero di voxels considerati diversi ma che non corrispondono spazialmente alla differenza morfologica. Quindi la scelta di una DTA intermedia permette di essere abbastanza tolleranti per visualizzare i voxels interessati dalla differenza morfologica ma anche abbastanza critici per trascurare quei voxels considerati diversi ma esterni alla regione da indagare. In figura 5.5 è mostrata l'influenza della scelta della distance to agreement variando il parametro con valori 5 mm, 30 mm e 50 mm, a parità di DD e DTH .

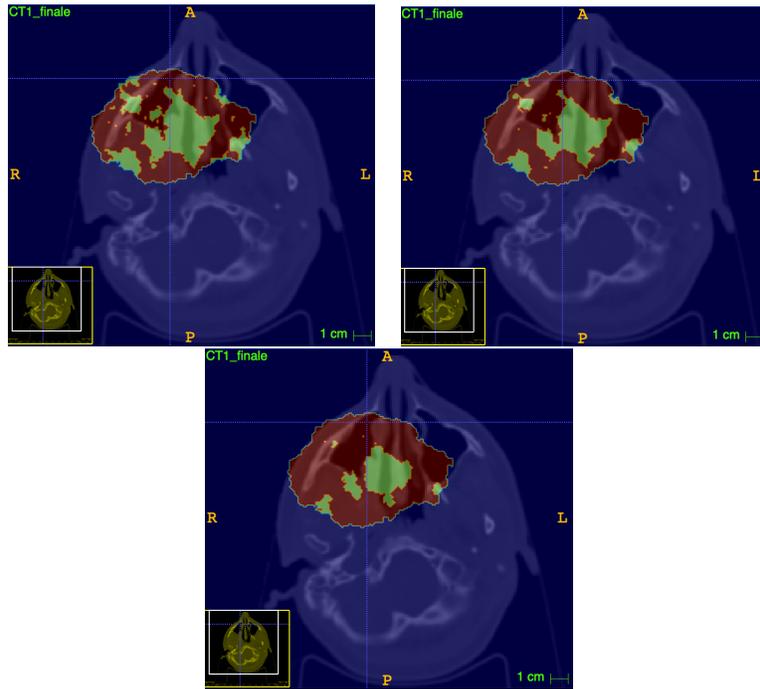


Figura 5.5: Mappe in PassRateMode con parametri DD 5 %, DTH 65% e DTA 5 mm (sx) e 30 mm (dx) e 50 mm (in basso).

Dalle tre immagini è evidente come l'aumentare della DTA riduca il numero di voxels verdi esterni alla regione interessata; allo stesso tempo, però, un aumento eccessivo comporta una perdita di sensibilità alle variazioni anche nella regione di interesse. La scelta di un parametro intermedio risulta essere, qualitativamente, quella ottimale.

Nel paragrafo successivo, verrà svolta un'ottimizzazione dei parametri basata su un'analisi quantitativa di alcune proprietà delle mappe ottenute dal test del gamma-index che permetterà l'identificazione della combinazione di parametri per i quali la corrispondenza tra la mappa del gamma-index e la variazione morfologica è maggiore.

5.3 Ottimizzazione dei parametri

Per ottimizzare i parametri in modo quantitativo è stato necessario uno studio delle differenze tra le due CT in termini di Hounsfield Units (HU). La scala Hounsfield è una scala di unità di misura usata per descrivere quantitativamente la radiodensità. Dal confronto delle HU tra i voxels corrispondenti delle due CT è possibile quantificarne le differenze.

In figura 5.6 è mostrata la differenza presente tra le due CT, dovuta alla variazione morfologica.

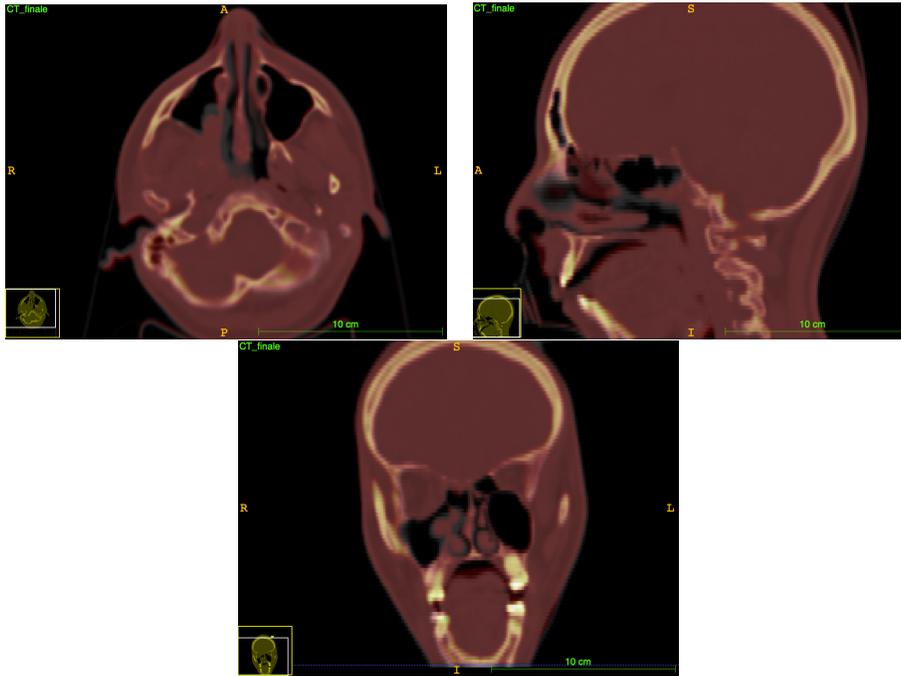


Figura 5.6: La CT di inizio trattamento (in grigio) e la CT di controllo (in rosso) sono sovrapposte per evidenziare i voxels che corrispondono alla variazione morfologica in corrispondenza della cavità nasale.

Per identificare tali differenze tra le due CT dovute alla variazione morfologica è stata costruita una mappa dei ΔHU tra i rispettivi voxels delle due CT.

$$|HU_{1i} - HU_{2i}| = \Delta HU_i \quad (5.2)$$

con i corrispondente all' i -esimo voxel.

In figura [5.7](#) è rappresentata la mappa dei ΔHU ottenuta.

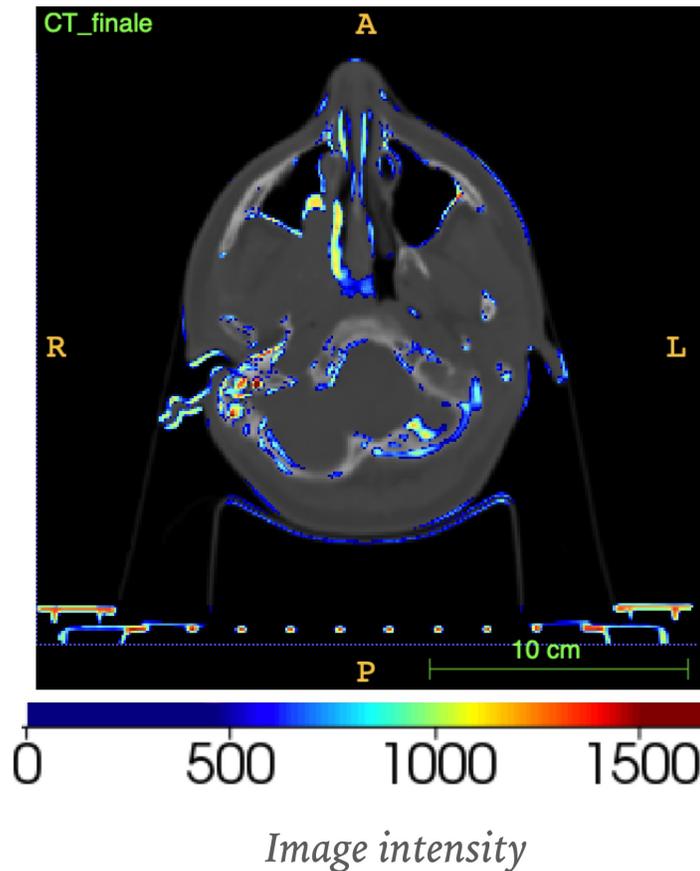


Figura 5.7: Mappa delle differenze assolute in HU tra le due CT.

Dalla mappa è stato possibile stabilire la soglia in termini di ΔHU corrispondente alla differenza morfologica e questa corrisponde a 600. Le differenze in termini di ΔHU inferiori a tale soglia, corrispondono a differenze tra le due CT dovute non a variazioni morfologiche ma a coregistrazione delle immagini. La coregistrazione è un'operazione che viene fatta per rendere possibile il confronto tra due CT e si basa sull'allineamento di determinate strutture anatomiche che rimangono invariate, nel caso della testa si tratta delle ossa del cranio. Quindi, due immagini non perfettamente coregistrate avranno dei voxels che presenteranno differenze in termini di HU dovute al non perfetto allineamento. In figura [5.7](#) è visibile l'effetto di una coregistrazione imperfetta, infatti ci sono voxels che presentano una differenza in HU ma che non appartengono alla regione interessata dalla variazione morfologica (mostrata in figura [5.6](#)). Per valutare la capacità di PAPRICA di identificare le differenze morfologiche sono stati definiti dei parametri di valutazione che valutano diverse proprietà delle mappe in PassRateMode ottenute dal test del gamma-index. Il confronto di questi parametri per le diverse mappe verrà svolto in corrispondenza della soglia di ΔHU relativa alla differenza morfologica.

Per confrontare le mappe ottenute con diverse combinazioni di DD e DTA sono stati

definiti i seguenti parametri:

•

$$\epsilon = \frac{n^{\circ} \text{voxels } \gamma > 1, |\Delta HU \geq l|}{n^{\circ} \text{voxels } \gamma > 1} \quad (5.3)$$

ϵ è la purezza: indica quanti voxels tra quelli identificati diversi dal test hanno effettivamente una ΔHU superiore alla soglia $l = 600$ di interesse. Ovvero, tra i voxels identificati come diversi dal test, quanti realmente erano da identificare.

•

$$\eta = \frac{n^{\circ} \text{voxels } \gamma < 1, |\Delta HU \geq l|}{n^{\circ} \text{voxels } \gamma < 1} \quad (5.4)$$

η rappresenta l'errore del test: tra i voxels non identificati diversi dal test, quanti hanno ΔHU superiore alla soglia di interesse. Questi sono i voxels che sarebbero stati da identificare ma il test non li ha identificati diversi.

•

$$\delta = \frac{n^{\circ} \text{voxels } \gamma < 1, |\Delta HU \geq l|}{n^{\circ} \text{voxels con } |\Delta HU \geq l|} \quad (5.5)$$

δ , definita come efficienza, fornisce l'informazione seguente: quanti dei voxels con ΔHU superiore alla soglia di interesse sono stati identificati come diversi dal test.

Per definire la regione delle CT in cui svolgere il confronto delle mappe del test del gamma-index per diverse combinazioni di DD e DTA, è stato fissato il parametro DTH pari a 90%. In questo modo, si ottiene una mappa del gamma-index in corrispondenza della regione interessata dalla variazione morfologica e in cui l'effetto della non perfetta coregistrazione risulta limitato.

Dalle mappe ottenute con le diverse combinazioni di DD e DTA (DTH = 90%) sono stati studiati i parametri di valutazione [5.3](#) [5.5](#). La combinazione ideale dovrebbe avere ϵ e δ massimi ed η minimo. Per prima cosa, il parametro DTA è stato fissato a 30 mm, valore risultato accettabile dallo studio riportato in sezione [5.2](#), e DD è stata variata tra 2 % e 12 %.

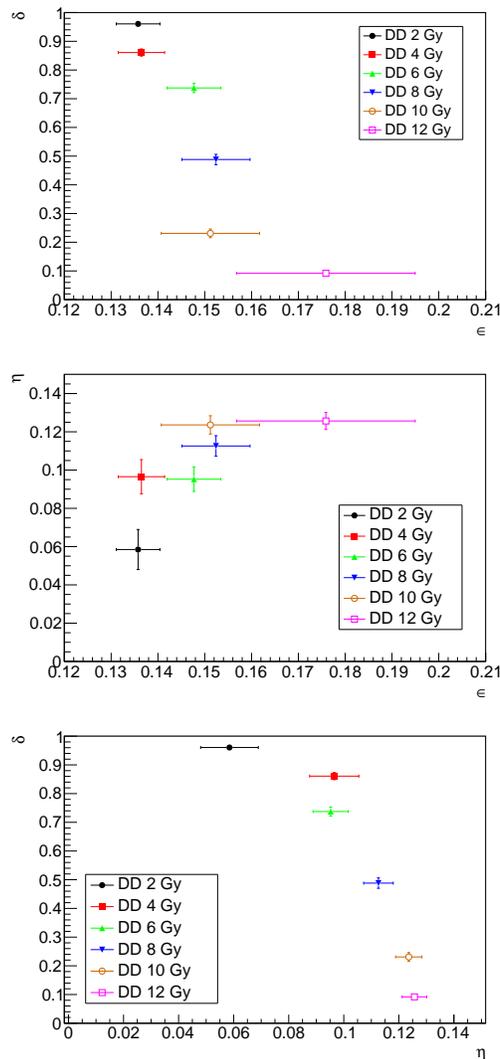


Figura 5.8: Nella prima figura (a partire dall'alto) è mostrato l'andamento di ϵ vs δ , nella seconda figura l'andamento di ϵ vs η , mentre in basso l'andamento di η vs δ per le diverse combinazioni con DD variabile e DTA = 30 mm.

In figura 5.8 sono mostrati gli andamenti dei parametri di valutazione per le mappe del test del gamma-index con DTA fisso pari a 30 mm e DD che varia tra 2 % e 12 %.

Dal grafico di ϵ vs δ la combinazione ideale dovrebbe avere ϵ e δ grandi. La scelta intermedia è DD = 6 % che ha ϵ compatibile con DD = 8 % ma δ decisamente superiore sempre rispetto a DD = 8 %. Dal grafico di ϵ vs η , la combinazione ideale dovrebbe avere ϵ grande e η piccolo. La scelta intermedia è sempre DD = 6 % che ha η compatibile con DD = 4 % ma ϵ superiore e ϵ compatibile con DD = 8 % ma η inferiore. Dal grafico di η vs δ la combinazione ideale dovrebbe avere δ grande e η piccolo. In questo caso la combinazione migliore

è quella con $DD = 2\%$ però dati gli scarsi risultati ottenuti nelle valutazioni precedenti, viene presa in esame $DD = 4\%$.

Dalle precedenti considerazioni, le combinazioni con $DD = 4\%$ e $DD = 6\%$ sono quelle che più si avvicinano al comportamento della combinazione ideale.

Successivamente, è stato fissato $DD = 4\%$ e DTA è stato variato tra 10 mm e 50 mm. In figura 5.9 sono mostrati gli andamenti dei parametri di valutazione per le mappe del test del gamma-index con DD fisso pari a 4% e DTA che varia tra 10 mm e 50 mm.

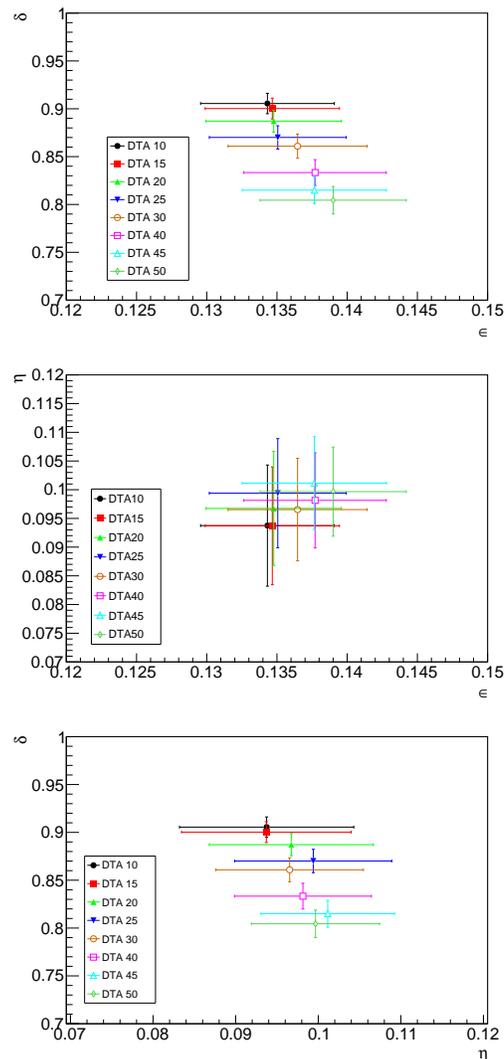


Figura 5.9: Nella prima figura (a partire dall'alto) è mostrato l'andamento di ϵ vs δ , nella seconda figura l'andamento di ϵ vs η , mentre in basso l'andamento di η vs δ per le diverse combinazioni con DTA variabile e $DD = 4\%$.

Dal grafico di ϵ vs δ la combinazione ideale dovrebbe avere ϵ e δ grandi. ϵ risulta compatibile tra le diverse combinazioni o comunque varia poco quindi le tre combinazioni con δ maggiore vengono prese in esame (DTA = 10 mm, DTA = 15 mm, DTA = 20 mm). Dal grafico di ϵ vs η , la combinazione ideale dovrebbe avere ϵ grande e η piccolo. ϵ risulta compatibile tra le diverse combinazioni o comunque varia poco quindi le tre combinazioni con η minore vengono prese in esame (DTA = 10 mm, DTA = 15 mm, DTA = 20 mm). Dal grafico di η vs δ la combinazione ideale dovrebbe avere δ grande e η piccolo. Dato che le η delle diverse combinazioni, sono tra loro compatibili o comunque variano poco, vengono studiate le prime combinazioni con δ maggiore.

Dalle precedenti considerazioni, le combinazioni con DTA = 10 mm, DTA = 15 mm e DTA = 20 mm sono quelle che più si avvicinano al comportamento della combinazione ideale. E' stato scelto per DTA il valore intermedio pari a 15 mm.

Per il controllo di DTA, lo studio è stato ripetuto con DD = 6 % e il valore di DTA = 15 mm è stato confermato.

Successivamente a conferma dei valori DD = 4 % e DD = 6 %, è stato fissato DTA = 15 mm e variato nuovamente DD. Gli andamenti dei parametri di valutazione sono rimasti invariati a conferma dei valori di DD precedentemente trovati.

Al termine di questo primo studio, sono due le combinazioni che meglio soddisfano l'andamento dei parametri di valutazione. In seguito le combinazioni più efficienti e i corrispondenti parametri di valutazione:

- DD = 4 % DTA = 15 mm DTH = 90%
 $\delta = (90 \pm 1) \%$
 $\epsilon = (13.5 \pm 0.5) \%$
 $\eta = (9.1 \pm 1.0) \%$
- DD = 6 % DTA = 15 mm DTH = 90%
 $\delta = (77 \pm 1) \%$
 $\epsilon = (14.2 \pm 0.5) \%$
 $\eta = (9.9 \pm 0.7) \%$

Dai valori dei parametri di valutazione e dalle corrispondenti incertezze si evince che ϵ ed η sono compatibili mentre δ risulta essere maggiore per la combinazione con DD = 4 %. Prima di trarre conclusioni, è necessario fare attenzione alla definizione di δ (eq. 5.5): infatti l'utilizzo di una DD minore, comporta un numero di voxels identificati diversi dal test del gamma-index superiore e quindi anche il valore di δ risulta di conseguenza superiore per costruzione. Dato che per le due combinazioni avere un δ superiore non comporta anche una maggiore ϵ o η , non è possibile definire la combinazione con DD = 4 % migliore.

5.3.1 Rho

Come accennato in precedenza, una DD minore implica per definizione un maggior numero di voxels identificati diversi. Per valutare se i voxels in più identificati diversi con

DD = 4 % rispetto a quelli identificati con DD = 6 % siano effettivamente i voxels interessati da una variazione morfologica, è stato introdotto il parametro ρ per le due combinazioni:

$$\rho = \frac{n^{\circ} \text{voxels } \gamma > 1, |\Delta HU \leq l}{n^{\circ} \text{voxels } |\Delta HU \leq l|} \quad (5.6)$$

ρ identifica i falsi positivi, ovvero fornisce la seguente informazione: quanti dei voxels con soglia inferiore a quella di interesse, quindi non da identificare perchè non corrispondono alla variazione morfologica, vengono però identificati come dissimili dal test del gamma-index. Per le due combinazioni di parametri selezionate, è stato calcolato il parametro ρ .

- DD = 4 % DTA = 15 mm DTH = 90%
 $\rho = (86.0 \pm 0.5)\%$
- DD = 6 % DTA = 15 mm DTH = 90%
 $\rho = (69.0 \pm 0.6)\%$

Dal valore di ρ per le due combinazioni si può concludere che, per DD = 4 %, i voxels in più identificati diversi dal test del gamma-index non sono voxels di interesse, quindi a parità di ϵ ed η , la combinazione con DD = 6 % permette di ottenere una maggiore corrispondenza tra i voxels identificati dal test e i voxels interessati dalla variazione morfologica.

A conferma di questa conclusione, sono state visualizzate le mappe in PassRateMode con il programma ITK-SNAP.

In figura 5.10 sono rappresentate le mappe in modalità PassRate con DD = 4 %, DTA = 15 mm (sx) e con DD = 6 % e DTA = 15 mm (dx) in sovrapposizione alla mappa delle differenze in ΔHU .

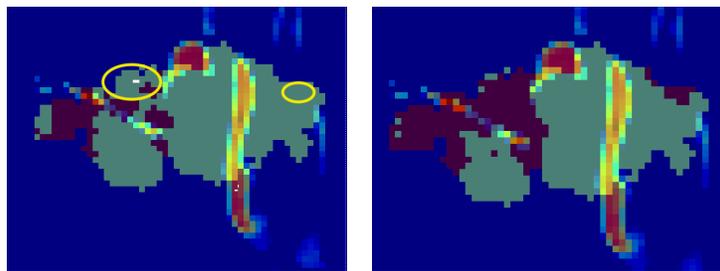


Figura 5.10: Sovrapposizione delle mappe in PassRateMode e mappa dei ΔHU per DD = 4 % (sx) e DD = 6 % (dx). In giallo sono evidenziate come esempio alcune delle regioni identificate diverse dal test con DD = 4 % e non dal test con DD = 6 % che non corrispondono alla variazione morfologica.

Dalla figura viene confermata la maggiore corrispondenza dei voxels identificati dal test del gamma-index con DD = 6 % e i voxels interessati dalla variazione morfologica.

In figura 5.11 è rappresentata la slice delle due CT, nelle tre viste geometriche, in cui risulta evidente la variazione morfologica in sovrapposizione alla mappa in modalità PassRate ottenuta dal test del gamma-index con parametri DD = 6 %, DTA = 15 mm, DTH = 90% e alla mappa dei Δ HU.

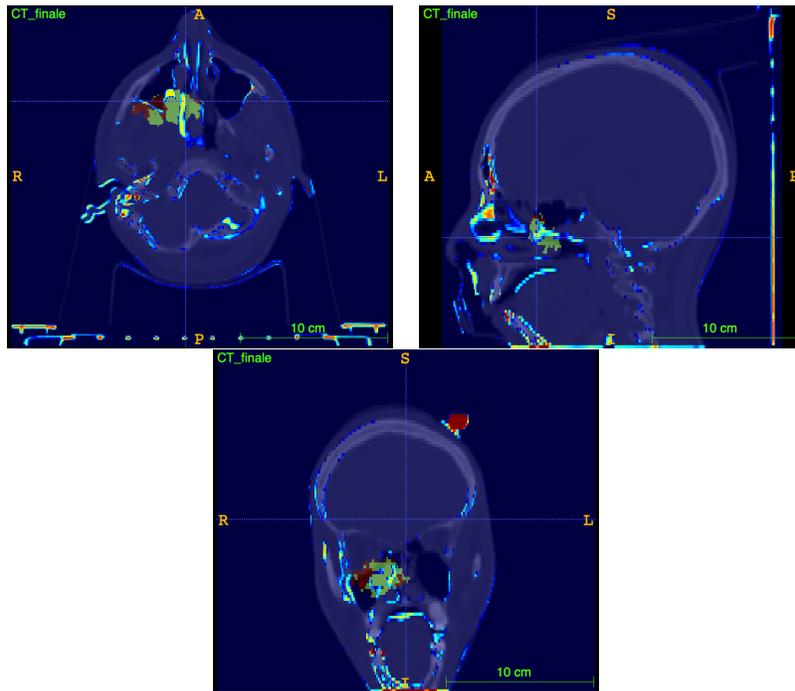


Figura 5.11: La mappa in modalità PassRate ottenuta con la combinazione di parametri DD = 6 %, DTA = 15 mm, DTH = 90% è sovrapposta alla CT di inizio trattamento nelle tre viste geometriche e alla mappa dei Δ HU.

Dalla figura 5.11 si osserva come i voxels identificati come diversi dal test del gamma-index corrispondano effettivamente alle variazioni morfologiche visibili nelle due CT.

E' necessario sottolineare che questa scelta ottimale dei parametri non è indipendente dal caso specifico in studio. Infatti, i parametri ottimali del test del gamma-index saranno diversi per la valutazione di altre due CT, coregistrate in modo diverso e che presentino una variazione morfologica di dimensione e forma diverse e posizionata ad una profondità differente.

Conclusioni

L'obiettivo dello studio è stato valutare le potenzialità di una tecnica di range monitoring innovativa per i trattamenti di adroterapia con protoni basata sulla rivelazione dei gamma prompt attraverso il processo di produzione di coppie tramite il rivelatore PAPRICA. Per monitorare le eventuali variazioni tra frazioni successive del trattamento si ricorre al monitoraggio inter-frazione: il metodo permette di controllare la distribuzione di dose tra le diverse frazioni in modo da verificarne la conformità con quella pianificata.

Per valutare la possibilità di utilizzare PAPRICA per il monitoraggio, è stato simulato il piano di trattamento con codice Monte Carlo FLUKA su due CT, la prima acquisita a inizio trattamento e una di rivalutazione a metà trattamento, di un paziente trattato al CNAO durante il trial clinico INSIDE affetto da carcinoma adenoido cistico. Tra le due frazioni del trattamento considerate sono avvenute delle modifiche della lesione neoplastica. Per il monitoraggio inter-frazione sono stati confrontati gli spettri di emissione 1D ricostruiti dei fotoni prompt da PAPRICA lungo la direzione del fascio di protoni. Per ovviare al bias di ricostruzione presente in questi spettri e dovuto alla fisica e alla geometria del rivelatore si è ricorso alla tecnica dell'unfolding tuttavia la bassa statistica degli eventi ricostruiti non ha permesso di trarre conclusioni attendibili.

Nonostante i risultati ottenuti per il monitoraggio inter-frazione 1D, è stata valutata la possibilità di utilizzare PAPRICA per eseguire un monitoraggio inter-frazione 3D ricostruendo le mappe di emissione 3D dei fotoni prompt.

Per il confronto tra le mappe di emissione ricostruite per le due CT è stato utilizzato il test del gamma-index, attualmente in uso nella routine clinica per confrontare le mappe di distribuzioni di dose. Questo test presenta tre parametri in input: DD [%], DTA [mm], DTH [%]. I primi due definiscono la tolleranza del test in termini di dose percentuale e di spazio, il terzo stabilisce la soglia in termini di densità di emissione percentuale per cui svolgere il test. Tali parametri sono stati ottimizzati in questo studio al fine di ottenere una mappa del gamma index che meglio identificasse la variazione morfologica. Il test in modalità PassRate fornisce una mappa che discrimina i voxels delle due CT in uguali o diversi.

Per confrontare le mappe ottenute con diverse combinazioni di DD, DTA e DTH, sono stati definiti quattro parametri di valutazione il cui andamento è stato correlato alla differenza in termini di Hounsfield Units presente nelle regioni affette dalla variazione morfologica. La regione della CT analizzata, corrispondente alla variazione morfologica, è stata definita dalla soglia DTH, input del test, fissata a 90. La combinazione risultata più efficiente è DD = 6 %, DTA = 15 mm, DTH = 90% e i parametri di valutazione corrispondenti

sono:

- $\delta = (77 \pm 2)\%$
- $\eta = (9.9 \pm 0.5)\%$
- $\rho = (69.1 \pm 0.6)\%$
- $\epsilon = (14.2 \pm 0.5)\%$

Il valore di δ significa che il 77% dei voxels della regione della CT in studio con ΔHU superiore alla soglia di interesse sono stati identificati dal test. Dal valore di η si deduce che il 10% dei voxels con ΔHU superiore alla soglia di interesse, non sono stati identificati diversi dal test. Il valore di ρ significa che tra i voxels identificati diversi dal test, il 69% ha un ΔHU inferiore alla soglia di interesse. Il risultato ottenuto per ϵ significa che oltre ai voxels della variazione morfologica sono stati identificati diversi dal test anche voxels con ΔHU inferiore alla soglia di interesse che risultano in realtà uguali nelle due CT.

Nonostante PAPRICA sia in grado di osservare la zona di variazione morfologica, l'efficienza con cui i voxel identificati diversi fra le mappe ricostruite dalla CT1 e CT2 è bassa, pari a $\sim 14\%$. Ciò è conseguenza della bassa risoluzione di PAPRICA.

In conclusione, i risultati ottenuti con il test del gamma-index sono promettenti, tuttavia sono presenti dei limiti alla tecnica in quanto questa ottimizzazione è vincolata dalla coregistrazione delle due CT. Inoltre questo studio è ancora uno studio Monte Carlo. Nei prossimi anni sarà necessario proseguire l'analisi con un campione di indagine ampio e trovare un metodo efficiente che permetta, in base al caso clinico, di ottimizzare i parametri del test. La costruzione del rivelatore PAPRICA, attualmente in corso, permetterà infine di stabilire le performance del rivelatore e la possibilità effettiva di utilizzare la tecnica proposta dal progetto PAPRICA per il range monitoring inter-frazione 3D.

Bibliografia

- [1] Global Cancer Statistics. I numeri del cancro.
<https://www.airc.it/news/i-numeri-del-cancro-fotografia-dal-mondo>.
- [2] Harald Paganetti. Range uncertainties in proton therapy and the role of monte carlo simulations. *Physics in Medicine and Biology*, 57(11):R99–R117, may 2012.
- [3] Christian Richter, Guntram Pausch, Steffen Barczyk, Marlen Priegnitz, Isabell Keitz, Julia Thiele, Julien Smeets, Francois V. Stappen, Luca Bombelli, Carlo Fiorini, Lucian Hotoiu, Irene Perali, Damien Prieels, Wolfgang Enghardt, and Michael Baumann. First clinical application of a prompt gamma based in vivo proton range verification system. *Radiotherapy and oncology*, 2016.
- [4] Gianfaldoni S, Gianfaldoni R, Wollina U, Lotti J, Tchernev G, and Lotti T. An overview on radiotherapy: From its history to its current applications in dermatology. *Open Access Maced J Med Sci*, 2017.
- [5] Vincenzo Patera and Ilaria Mattei. Nuclear interactions and medicine. *The European Physical Journal Plus*, 2019.
- [6] A. Brahme, J. . Roos, and I. Lax. Solution of an integral equation encountered in rotation therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 1982.
- [7] Robert R. Wilson. Radiological use of fast protons. *Radiology*, 1946.
- [8] Juliette Thariat, Samuel Valable, Carine Laurent, Siamak Haghdoost, Elodie A. Pérès, Myriam Bernaudin, François Sichel, Paul Lesueur, Mathieu Césaire, Edwige Petit, Aurélie E. Ferré, Yannick Saintigny, Sven Skog, Mihaela Tudor, Michael Gérard, Sebastien Thureau, Jean-Louis Habrand, Jacques Balosso, and François Chevalier. Hadrontherapy interactions in molecular and cellular biology. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(1), 2020.
- [9] R. Orecchia, A. Zurlo, A. Loasses, M. Krengli, G. Tosi, S. Zurrída, P. Zucali, and U. Veronesi. Particle beam therapy (hadrontherapy): basis for interest and clinical experience. *European journal of cancer (1990)*, 1998.
- [10] NIST Database.
<https://physics.nist.gov/PhysRefData/Star/Text/PSTAR.html>.

- [11] M. Testa. Physical measurements for ion range verification in charged particle therapy. phd thesis. *Université Claude Bernar*, 2010.
- [12] Antony J. Lomax. Charged particle therapy: the physics of interaction. *The cancer journal (Sudbury, Mass.)*, 2009.
- [13] Teruhiko Terasawa, Tomas Dvorak, Stanley Ip, Gowri Raman, Joseph Lau, and Thomas A. Trikalinos. Systematic review: Charged-particle radiation therapy for cancer. *Annals of Internal Medicine*, 2009.
- [14] Balconi L. Studio di fattibilità di una tecnica innovativa per range monitoring con fotoni prompt in adroterapia. *Bachelor's thesis, Università degli studi di Milano*, 2020.
- [15] Dieter Schardt, Thilo Elsässer, and Daniela Schulz-Ertner. Heavy-ion tumor therapy: Physical and radiobiological benefits. *Rev. Mod. Phys.*, 2010.
- [16] E.J. Hall and A.J. Giaccia. *Radiobiology for the Radiologist*. Wolters Kluwer Health, 2012.
- [17] Ugo Amaldi and Gerhard Kraft. Radiotherapy with beams of carbon ions. *Reports on Progress in Physics*, 2005.
- [18] Saha J Mohamad O, Sishc BJ. Carbon ion radiotherapy: A review of clinical experiences and preclinical research, with an emphasis on dna damage/repair. *Cancers (Basel)*, 2017.
- [19] Belli Mauro Indovina Luca. The response of living organisms to low radiation environment and its implications in radiation protection. *Frontiers in Public Health*, Vol. 8, pp. 938, 2020.
- [20] Christian P Karger and Peter Peschke. RBE and related modeling in carbon-ion therapy. *Physics in Medicine & Biology*, 63(1):01TR02, dec 2017.
- [21] G.W. Barendsen, C.J. Koot, G.R. van Kersen, D.K. Bewley, S.B. Field, and C.J. Parnell. The effect of oxygen on impairment of the proliferative capacity of human cells in culture by ionizing radiations of different let. *International Journal of Radiation Biology and Related Studies in Physics, Chemistry and Medicine*, 10(4):317–327, 1966.
- [22] M. Schwarz. Treatment planning in proton therapy. *European physical journal plus*, 2011.
- [23] Van Herk M. Errors and margins in radiotherapy. *Seminars in Radiation Oncology*, vol 14 (Elsevier) pp 52–64, 2004.
- [24] Guntram Pausch, Jonathan Berthold, Wolfgang Enghardt, Katja Römer, Arno Straessner, Andreas Wagner, Theresa Werner, and Toni Kögler. Detection systems for range monitoring in proton therapy: Needs and challenges. *Nuclear instruments and methods in physics research. Section A, Accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment*, 2020.

- [25] C Agodi, G Battistoni, F Bellini, G A P Cirrone, F Collamati, G Cuttone, E De Lucia, M De Napoli, A Di Domenico, R Faccini, F Ferroni, S Fiore, P Gauzzi, E Iarocci, M Marafini, I Mattei, S Muraro, A Paoloni, V Patera, L Piersanti, F Romano, A Sarti, A Sciubba, E Vitale, and C Voena. Charged particle's flux measurement from PMMA irradiated by 80 MeV/u carbon ion beam. *Physics in Medicine and Biology*, 57(18):5667–5678, aug 2012.
- [26] Katia Parodi. Pet monitoring of hadrontherapy. *Nuclear Medicine Review*, 15(C):37 – 42, 2012.
- [27] Silvia Muraro, Giuseppe Battistoni, Francesco Collamati, Erika De Lucia, Riccardo Faccini, Fernando Ferroni, Salvatore Fiore, Paola Frallicciardi, Michela Marafini, Ilaria Mattei, Silvio Morganti, Riccardo Paramatti, Luca Piersanti, Davide Pinci, Antoni Rucinski, Andrea Russomando, Alessio Sarti, Adalberto Sciubba, Elena Solfaroli-Camilloci, Marco Toppi, Giacomo Traini, Cecilia Voena, and Vincenzo Patera. Monitoring of hadrontherapy treatments by means of charged particle detection. *Frontiers in oncology*, 2016.
- [28] Theresa Werner, Jonathan Berthold, Fernando Hueso-González, Toni Koegler, Johannes Petzoldt, Katja Roemer, Christian Richter, Andreas Rinscheid, Arno Straessner, Wolfgang Enghardt, and Guntram Pausch. Processing of prompt gamma-ray timing data for proton range measurements at a clinical beam delivery. *Physics in Medicine & Biology*, 64(10):105023, may 2019.
- [29] Chul-Hee Min, Chan H. Kim, Min-Young Youn, and Jong-Won Kim. Prompt gamma measurements for locating the dose falloff region in the proton therapy. *Applied Physics Letters*, 2006.
- [30] Giuseppe Battistoni, Julia Bauer, Till T. Boehlen, Francesco Cerutti, Mary P. W. Chin, Ricardo Dos Santos Augusto, Alfredo Ferrari, Pablo G. Ortega, Wioletta Kozłowska, Giuseppe Magro, Andrea Mairani, Katia Parodi, Paola R. Sala, Philippe Schoofs, Thomas Tessonier, and Vasilis Vlachoudis. The FLUKA code: An accurate simulation tool for particle therapy. *Frontiers in oncology*, 2016.
- [31] Fernando Hueso-González and Thomas Bortfeld. Compact method for proton range verification based on coaxial prompt gamma-ray monitoring: A theoretical study. *IEEE Transactions on Radiation and Plasma Medical Sciences*, 4(2):170–183, 2020.
- [32] Joost M. Verburg, Kent Riley, Thomas Bortfeld, and Joao Seco. Energy- and time-resolved detection of prompt gamma-rays for proton range verification. *Physics in medicine and biology*, 2013.
- [33] Kenneth S Krane. *Introductory nuclear physics*. Wiley, New York, NY, 1988.
- [34] Patrick Maynard Stuart Blackett, Giuseppe Paolo Stanislao Occhialini, and Ernest Rutherford. Some photographs of the tracks of penetrating radiation. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A, Containing Papers of a Mathematical and Physical Character*, 139(839):699–726, 1933.

- [35] *Interactions of X Rays and Gamma Rays*, chapter 2, pages 16–28. John Wiley and Sons, Ltd, 2016.
- [36] J. W. MOTZ, HAAKON A. OLSEN, and H. W. KOCH. Pair production by photons. *Rev. Mod. Phys.*, 41:581–639, Oct 1969.
- [37] Glenn F Knoll. *Radiation detection and measurement*. John Wiley and Sons, 2010.
- [38] Ervin B. Podgoršak. *Interaction of Charged Particles with Matter*, pages 299–386. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 2014.
- [39] Gianluca Aglieri Rinella and on behalf of the ALICE Collaboration. The alpine pixel sensor chip for the upgrade of the alice inner tracking system. *Nuclear instruments and methods in physics research. Section A, Accelerators, spectrometers, detectors and associated equipment*, 2017;2016;.
- [40] Calvi G. A feasibility study of an innovative imaging technique for range monitoring in particle therapy. *Master’s Thesis, Università degli studi di Milano*, 2019.
- [41] Plastic Scintillators.
- [42] Michela Marafini, Andrea Attili, Giuseppe Battistoni, Nicola Belcari, Maria Giuseppina Bisogni, Niccolò Camarlinghi, Fabrizio Cappucci, Matteo Cecchetti, Piergiorgio Cerello, Fabio Ciciriello, G A Pablo Cirrone, Silvia Coli, Francesco Corsi, Giacomo Cuttone, Erika de Lucia, S. Ferretti, Riccardo Faccini, Elisa Fiorina, Paola Maria Frallicciardi, Giuseppe Giraud, Eleftheria Kostara, Aafke Christine Kraan, Francesco Licciulli, B. Liu, N. Marino, Cristoforo Marzocca, Gianvito Matarrese, C. Morone, Matteo Morrocchi, Silvia Katlauskas Muraro, Vincenzo Patera, Filippo Pennazio, Cristiana Peroni, L. Piersanti, Maria Antonietta Piliero, Giovanni Pirrone, Angelo Rivetti, Fabrizio Romano, Valeria Rosso, Paola Sala, Alessio Sarti, A. Sciubba, Giancarlo Sportelli, Cecilia Voena, Richard Wheadon, and Alberto Del Guerra. The inside project: Innovative solutions for in-beam dosimetry in hadrontherapy. *Acta Physica Polonica A*, 127:1465–1467, 2015.
- [43] Elisa Fiorina, Veronica Ferrero, Guido Baroni, Giuseppe Battistoni, Nicola Belcari, Niccolò Camarlinghi, Piergiorgio Cerello, Mario Ciocca, Micol De Simoni, Marco Donetti, Yunsheng Dong, Alessia Embriaco, Marta Fischetti, Gaia Franciosini, Giuseppe Giraud, Aafke Kraan, Francesco Laruina, Carmela Luongo, Davide Maestri, Marco Magi, Giuseppe Magro, Etesam Malekzadeh, Carlo Mancini Terracciano, Michela Marafini, Ilaria Mattei, Enrico Mazzoni, Paolo Mereu, Riccardo Mirabelli, Alfredo Mirandola, Matteo Morrocchi, Silvia Muraro, Alessandra Patera, Vincenzo Patera, Francesco Pennazio, Alessandra Retico, Angelo Rivetti, Manuel Dionisio Da Rocha Rolo, Valeria Rosso, Alessio Sarti, Angelo Schiavi, Adalberto Sciubba, Elena Solfaroli Camillocci, Giancarlo Sportelli, Sara Tampellini, Marco Toppi, Giacomo Traini, Serena Marta Valle, Francesca Valvo, Barbara Vischioni, Viviana Vitolo, Richard Wheadon, and Maria Giuseppina Bisogni. Detection of interfractional morphological changes in proton therapy: A simulation and in vivo study with the inside in-beam pet. *Frontiers in Physics*, 8:660, 2021.

- [44] T. T. Böhlen, F. Cerutti, M. P. W. Chin, A. Fassò, A. Ferrari, P. G. Ortega, A. Mairani, P. R. Sala, G. Smirnov, and V. Vlachoudis. The FLUKA code: Developments and challenges for high energy and medical applications. *Nuclear data sheets*, 2014.
- [45] S. Arumugam and C. Jermaine. Closest-point-of-approach join for moving object histories. In *22nd International Conference on Data Engineering (ICDE'06)*, pages 86–86, 2006.
- [46] ITK SNAP. User guide.
<http://www.itksnap.org/docs/fullmanual.php>.
- [47] Heng Li, Lei Dong, Lifei Zhang, James N. Yang, Michael T. Gillin, and X. Ronald Zhu. Toward a better understanding of the gamma index: Investigation of parameters with a surface-based distance methoda). *Medical Physics*, 38(12):6730–6741, 2011.

Ringraziamenti

I mesi di tesi sono stati mesi di lavoro, sono stati mesi in cui ho conosciuto persone, fatto esperienze, mesi di riflessione e di crescita.

Vorrei ringraziare gli zii, Michele e Cristina, per la loro disponibilità e compagnia nel periodo di pandemia. Ringrazio anche lo zio Massimo, che ogni volta che mi vede, scherzando, mi chiede se ho finito di studiare e ogni volta lo sorprendo.

Vorrei ringraziare tutti gli amici, in particolare Giulia e Andrea che, vicini o distanti, mi hanno sostenuto, ridandomi sempre la motivazione per andare avanti.

Un ringraziamento particolare va alla nonna Bianca che, quasi tutte le sere passate a Milano, mi ha fatto compagnia tra Piola e Gioia e a Parma è sempre stata un punto di riferimento. Abbiamo condiviso momenti di soddisfazione e speranza e momenti in cui non mi sembrava ne combinassi una buona. La sua pazienza, comprensione, empatia sono state di grande aiuto sia nel percorso universitario che nella vita.

Vorrei ringraziare mio papà Antonio che è sempre riuscito a farmi riflettere, facendomi trovare nuove chiavi di lettura per capire e interpretare tutte le difficoltà degli ultimi anni.

Ringrazio ora mamma Alessandra, per la sua pazienza, disponibilità, amore. In questi mesi (direi anche negli ultimi anni) mi ha sempre sostenuto e ascoltato. Mi ha voluto bene in tutte le sfumature del mio carattere.. e diciamo che la sessione esami non tirava fuori il meglio di me. Mi è stata vicino sempre, non è mancata nemmeno un giorno e sinceramente non so bene come abbia fatto a sopportarmi!

Durante i mesi di tesi vorrei ringraziare Giacomo C., Yun, Giuseppe B. e tutto il gruppo di ricerca che mi ha sempre aiutato quando tra me e ROOT non c'era sintonia!

Vorrei ringraziare Salvatore G. per i consigli, la sua disponibilità e tutto il sostegno che mi ha dato negli ultimi mesi.

Un ultimo ringraziamento va ad Ilaria.

L'inizio della tesi a distanza è stato un trauma.. dovevo confessarle che la schermata del mio terminale era continuamente: "Break*** Segmentation Violation"?!

A settembre, con il rientro a Milano, sono iniziati i mesi migliori della mia tesi. E' iniziato un periodo di lavoro veramente coinvolgente e costruttivo. Sono riuscita a toccare con mano il mondo della ricerca, come si ragiona, come vengono le nuove idee, come ci si sente quando il risultato non era quello sperato e come ci si esalta quando le cose funzionano. Tutto questo è stato vissuto a pieno, non solo a livello lavorativo ma anche umano. Si è creato un vero e proprio rapporto, dalla colazione al bar con i soliti 8 minuti di attesa, alle chiavi del pomeriggio da allungare ai suoceri, alle crisi delle 17.00 in cui non tornava nessun ragionamento. Lavorare con lei: il suo modo di affrontare la giornata, di risolvere i problemi e di ragionare in generale è stato per me spunto di crescita personale.

In conclusione, sono molto soddisfatta della mia esperienza di tesi, non solo a livello lavorativo ma proprio come esperienza di vita.

