

# UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI PADOVA

Dipartimento di Fisica e Astronomia “Galileo Galilei”

Corso di Laurea Triennale in Fisica

Tesi di Laurea

## Caratterizzazione microdosimetrica del fascio di protoni di CATANA

Relatore

*Prof.ssa Laura De Nardo*

Correlatore

*Dott.ssa Valeria Conte*

Laureando

*Ilaria Michelon*

Anno Accademico 2019/2020



# Indice

<b>1</b>	<b>Le radiazioni ionizzanti in terapia oncologica</b>	<b>3</b>
1.1	Radioterapia e adroterapia . . . . .	3
1.2	L'Efficacia Biologica Relativa (RBE) . . . . .	4
<b>2</b>	<b>Microdosimetria</b>	<b>5</b>
2.1	Definizione delle grandezze microdosimetriche . . . . .	5
2.2	Modelli utilizzati per la stima dell'RBE . . . . .	6
<b>3</b>	<b>Caratterizzazione microdosimetrica del fascio di protoni di CATANA</b>	<b>9</b>
3.1	La linea di fascio di CATANA . . . . .	9
3.2	Il Tissue Equivalent Proportional Counter (TEPC) miniaturizzato dei LNL . . . . .	9
3.3	Il set-up sperimentale . . . . .	10
3.3.1	Calibrazione ed estrapolazione degli spettri microdosimetrici . . . . .	11
<b>4</b>	<b>Risultati e discussione</b>	<b>13</b>
4.1	Spettri microdosimetrici . . . . .	14
4.2	Valori medi . . . . .	14
4.3	Stima microdosimetrica dell'RBE . . . . .	15
4.3.1	Calcolo tramite funzione di peso . . . . .	15
4.3.2	Calcolo tramite il modello MKM . . . . .	16
4.3.3	Confronto tra i modelli . . . . .	18
<b>5</b>	<b>Conclusioni</b>	<b>19</b>
	<b>Bibliografia</b>	<b>21</b>



# Introduzione

Lo studio dell'interazione tra radiazioni ionizzanti e tessuto biologico e del danno provocato alle cellule interessate è al centro delle moderne terapie sviluppate per la cura dei tumori. In particolare acquista una notevole importanza l'adroterapia, ossia lo sviluppo di terapie oncologiche basate sull'utilizzo di particelle cariche ad alta energia, con l'obiettivo di massimizzare la probabilità di controllo tumorale e minimizzare le complicazioni al tessuto sano.

Nell'ambito della protonterapia, questo lavoro di tesi è incentrato sull'analisi di dati raccolti presso il Centro di Adroterapia ai Laboratori Nazionali del Sud su un fascio modulato di protoni da 62 MeV, caratterizzati con un nuovo rivelatore costruito ai Laboratori Nazionali di Legnaro, il Contatore Proporzionale Tessuto Equivalente miniaturizzato. Lo scopo dell'analisi è la stima dell'Efficacia Biologica Relativa tramite l'introduzione di opportuni modelli microdosimetrici ed il confronto con dati radiobiologici raccolti sulla stessa linea di fascio. Si vuole infatti confermare, tramite misura di grandezze fisiche, l'evidenza radiobiologica che l'RBE dei protoni varia lungo la profondità di penetrazione, mentre in protonterapia viene assunto un valore costante di 1.1. Se si tenesse conto dell'RBE variabile i piani di trattamento potrebbero essere più accurati e dunque maggiormente efficaci.

La tesi è strutturata in cinque capitoli:

- Nel primo capitolo viene presentata una breve introduzione alle terapie con radiazioni ionizzanti per la cura dei tumori, evidenziando le principali differenze tra la radioterapia convenzionale e l'adroterapia.
- I capitoli due e tre corrispondono alla parte di presentazione dei materiali e metodi. In particolare nel secondo capitolo vengono presentati i modelli utilizzati nell'analisi, viene introdotta la microdosimetria e definite le principali grandezze microdosimetriche; nel terzo vengono descritti i materiali utilizzati sperimentalmente per la raccolta dati.
- Nel quarto capitolo vengono esposti e discussi i risultati sperimentali.
- L'ultimo capitolo conclude il lavoro.



# Capitolo 1

## Le radiazioni ionizzanti in terapia oncologica

### 1.1 Radioterapia e adroterapia

Lo studio dell'interazione tra radiazioni ionizzanti e tessuti biologici è particolarmente importante: la comprensione della correlazione tra grandezze fisiche caratteristiche del campo di radiazione e il danno biologico indotto consentono di utilizzare le radiazioni in modo controllato per la terapia dei tumori. La radioterapia oncologica è infatti una delle principali applicazioni delle radiazioni ionizzanti in ambito medico. I piani terapeutici sono fatti in modo da irraggiare in modo selettivo la zona tumorale, cercando di risparmiare il più possibile i tessuti sani circostanti. Le cellule colpite da una quantità sufficiente di radiazioni muoiono, e ciò comporta una riduzione della massa tumorale, eventualmente fino alla scomparsa.

Da un punto di vista fisico, la principale grandezza utilizzata per quantificare il danno impartito dalle radiazioni è la dose assorbita  $D$ , definita come il rapporto tra l'energia impartita al tessuto e la massa del volume colpito:  $D = \frac{dE}{dm}$ , per  $m \rightarrow 0$ . L'unità di misura è il Gray (Gy).

In generale la radioterapia convenzionale si basa sull'uso di radiazioni a bassa densità di ionizzazione, cioè raggi x,  $\gamma$  ed elettroni. Tali radiazioni hanno un profilo di dose che presenta un massimo in prossimità dello strato superficiale del tessuto irradiato, per poi decrescere esponenzialmente. Le conseguenze principali di tale andamento consistono nella difficoltà di curare tumori posti in profondità rispetto alla superficie e il rischio di danneggiare, oltre che il tessuto malato, anche le cellule sane.

Per migliorare l'efficienza della terapia, verso la metà del '900 è stato introdotto l'utilizzo di particelle cariche definite adroni, quali protoni, particelle alfa e ioni carbonio. La terapia che utilizza gli adroni è definita Adroterapia.

I vantaggi dell'utilizzo di particelle cariche al posto dei fotoni riguardano, innanzitutto, il fatto che le particelle presentano un miglior profilo di dose, infatti il massimo della dose viene rilasciata sul sito del tumore e non oltre, riducendo il danno alle cellule sane. Il massimo rilascio di dose da parte di particelle cariche è definito Picco di Bragg. In Figura 1.1 è riportato un grafico del profilo di dose da parte di fotoni e particelle cariche monoenergetiche a confronto.

Per fare in modo che il massimo di dose rilasciata copra l'intero sito tumorale l'energia dei fasci di particelle viene modulata in modo da ottenere quello che viene denominato *Spread Out Bragg Peak* SOBP (Chaudhary *et al.*, 2014).

Come si vedrà nel prossimo paragrafo, gli adroni hanno anche un vantaggio biologico, rispetto ai fotoni, perchè l'efficacia con cui producono un danno biologico aumenta man mano che perdono velocità, quindi è massima a fine percorso, in concomitanza con il picco di Bragg, dove si trova il tumore da trattare.

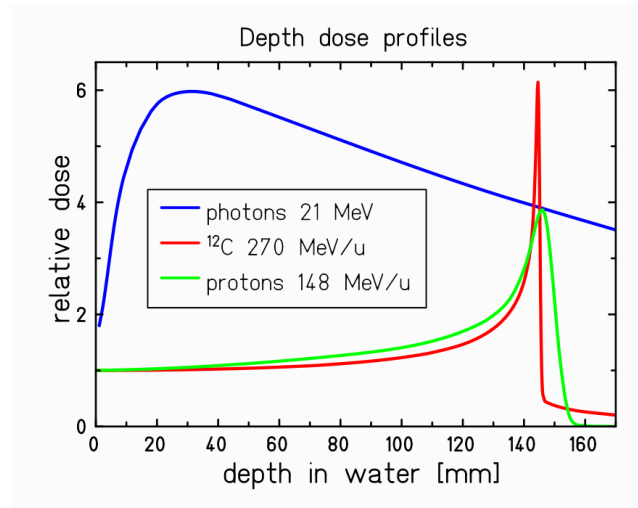


Figura 1.1: Confronto tra il rilascio di dose da parte di fotoni e da parte di protoni e ioni carbonio. Da Kramer M. and Durante M., 2010.

## 1.2 L'Efficacia Biologica Relativa (RBE)

A parità di dose al bersaglio alcune radiazioni sono più efficaci di altre nell'indurre un danno biologico. Questa caratteristica delle radiazioni viene descritta attraverso una grandezza chiamata Efficacia Biologica Relativa (EBR, o RBE da *Relative Biological Effectiveness*), definita per una determinata radiazione come il rapporto tra la dose assorbita di una radiazione di riferimento (solitamente raggi X da 200 keV) e la dose assorbita della radiazione in esame che produce lo stesso effetto biologico:  $RBE = \frac{D_X}{D_P}$ .

In generale l'RBE aumenta al crescere del LET (*Linear Energy Transfer*), cioè l'energia trasferita dalle particelle cariche del fascio per unità di lunghezza, fino ad un massimo che si trova a circa 100 keV/μm. Oltre tale massimo decresce a causa dell'intervento di effetti di saturazione. Tuttavia la dipendenza dal LET non è univoca, e anche a parità di LET radiazioni diverse hanno diverso RBE. Infatti l'efficacia di una data radiazione dipende dalla distribuzione microscopica del deposito energetico: radiazioni che interagiscono in modo disuniforme, con zone ad alta densità intervallate da zone in cui l'interazione è quasi nulla, risultano più efficaci di radiazioni che interagiscono in modo omogeneo e spazialmente uniforme (Goodhead, 2006). Il LET, essendo una quantità media, non descrive in dettaglio la distribuzione microscopica del deposito energetico, tuttavia ne riflette in prima approssimazione le caratteristiche: radiazioni a basso LET sono caratterizzate da una struttura di interazione uniforme, mentre radiazioni ad alto LET mostrano una significativa granularità e una struttura di traccia complessa, con una zona centrale ad alta densità di ionizzazione circondata da una zona d'ombra in cui la densità delle interazioni decresce con l'aumentare della distanza dalla traiettoria dello ione primario.

Nel caso di fasci di protoni, in protonterapia si considera un valore uniforme di RBE pari ad 1.1 lungo tutto lo SOBP, nonostante diversi studi abbiano evidenziato che l'RBE cresce all'aumentare della profondità e dunque del LET, variando lungo lo SOBP da ~ 1.1 in ingresso, a ~ 1.15 al centro e fino a ~ 1.7 in prossimità del picco di Bragg (Paganetti H., 2014). I piani di trattamento clinici sono basati sull'ottimizzazione del profilo di dose biologica, definita come il prodotto della dose fisica per l'RBE, quindi è chiaro che una stima errata dell'RBE può portare ad errori dei piani di trattamento. In particolare con i protoni vengono sottostimati i danni prodotti nel tessuto sano retrostante il tessuto neoplastico trattato, oltre il picco di Bragg. Tener conto della variazione dell'RBE consentirebbe di massimizzare la probabilità di controllo tumorale e al contempo di minimizzare le complicazioni ai tessuti sani.

In questo contesto la Microdosimetria offre strumenti teorici e pratici utili.



## Capitolo 2

# Microdosimetria

La Microdosimetria è la branca della fisica che si occupa della descrizione della stocastica del deposito energetico a livello microscopico. Viene introdotta per la prima volta da Harald H. Rossi nel 1959, per definire grandezze fisiche misurabili che siano descrittive dell'interazione della radiazione ionizzante con un bersaglio, e che si correlino con gli effetti biologici dell'irraggiamento (Rossi, 1979).

Il concetto principale alla base della microdosimetria è la nozione di *sito*, il quale corrisponde ad una determinata struttura biologica subcellulare in cui si vuole studiare il processo di deposito energetico che è per sua natura stocastico.

Il primo rivelatore introdotto è il cosiddetto Contatore di Rossi, cioè essenzialmente un contatore proporzionale a gas costruito con materiali-equivalenti. La tessuto-equivalenza implica l'uguaglianza degli stopping-power massici nel materiale e nel tessuto che si vuole simulare. Un contatore di Rossi è costituito da una camera, di forma sferica o cilindrica, contenente un elettrodo centrale che funge da anodo. La cavità viene riempita con un gas tessuto-equivalente a bassa pressione in modo che lo spessore massico del volume di gas, che in genere ha dimensioni intorno al centimetro, sia equivalente a quello di un volume di tessuto di  $1 \mu\text{m}$  di diametro. Quando la radiazione interagisce con le molecole del gas, gli elettroni liberati nei processi di ionizzazione vengono accelerati dal campo elettrico verso l'anodo subendo un processo di valanga elettronica. Se lavora in regime di proporzionalità la carica finale raccolta all'anodo è proporzionale al numero di ionizzazioni inizialmente prodotte, e quindi, con buona approssimazione, anche all'energia depositata (Goodhead, 1982).

### 2.1 Definizione delle grandezze microdosimetriche

Per descrivere la distribuzione di energia nei siti biologici, la microdosimetria fa uso di alcune grandezze fondamentali, quali l'energia specifica  $z$  e l'energia lineale  $y$ , entrambe grandezze stocastiche, cioè descritte da distribuzioni di probabilità. La prima è definita come il rapporto tra l'energia impartita ad un volume e la massa del volume stesso:  $z = \frac{\epsilon}{m} [Gy]$ . Viene definita sia per eventi multipli che per singolo evento, nel qual caso è indicata con pedice,  $z_1$ . L'energia specifica  $z$  è il corrispettivo stocastico della Dose assorbita, che ne rappresenta il valor medio:  $D = \langle z \rangle$ .

L'energia lineale è invece definita come il rapporto tra l'energia depositata nel volume bersaglio e la corda media del volume stesso:  $y = \frac{\epsilon}{l} [\frac{keV}{\mu m}]$ . L'energia lineale è il corrispettivo stocastico in un singolo evento del LET che ne rappresenta il valor medio:  $LET = \langle y \rangle$ . In base al Teorema di Cauchy, la corda media di un volume convesso è esprimibile come  $l = \frac{4V}{S}$ , dove  $V$  ed  $S$  sono rispettivamente il volume e l'area del sito interessato. Per un volume di forma sferica risulta  $l = \frac{4}{3}r$ , con  $r$  raggio della sfera. Tale valore rimane uguale sia che la sfera sia irradiata da un fascio isotropo, sia da un fascio trasversale. Al contrario per un volume cilindrico è necessario distinguere tra i due casi: se il fascio è isotropo  $l = \frac{2}{3}d$ , con  $d$  diametro del cilindro pari alla sua altezza, mentre se il fascio incide trasversalmente  $l = \frac{\pi}{4}d$ .

Si definiscono, in seguito, la distribuzione in frequenza dell'energia lineale  $f(y)$  e la distribuzione in dose  $d(y)$ , le quali descrivono rispettivamente la probabilità di avere un evento con energia lineale compresa tra  $y$  e  $y + dy$  e la frazione di dose assorbita dovuta ad eventi con energia lineale compresa

tra  $y$  e  $y + dy$ . Analogamente si definiscono le distribuzioni  $f(z)$  e  $d(z)$  per l'energia specifica. Valgono le seguenti normalizzazioni e relazioni:

$$\int_0^{+\infty} f(y)dy = 1 \quad (2.1)$$

$$d(y) = \frac{yf(y)}{\int_0^{+\infty} yf(y)dy} \quad (2.2)$$

$$\int_0^{+\infty} d(y)dy = 1 \quad (2.3)$$

A partire dalle distribuzioni è utile definire inoltre l'energia specifica media in frequenza

$$\bar{z}_F = \int_0^{+\infty} zf(z)dz, \quad (2.4)$$

l'energia specifica media in dose

$$\bar{z}_D = \int_0^{+\infty} zd(z)dz, \quad (2.5)$$

l'energia lineale media in frequenza

$$\bar{y}_F = \int_0^{+\infty} yf(y)dy \quad (2.6)$$

e l'energia lineale media in dose

$$\bar{y}_D = \int_0^{\infty} yd(y)dy, \quad (2.7)$$

con  $d(y) = \frac{yf(y)}{\bar{y}_F}$  (ICRU report 36).

Risulta infine opportuno introdurre l'energia media corretta in saturazione,  $y^*$ , utilizzata nel calcolo dell'efficacia biologica tramite il modello MKM:

$$y^* = y_0^2 \frac{\int_0^{+\infty} (1 - \exp(-\frac{y^2}{y_0^2}))f(y)dy}{\int_0^{+\infty} yf(y)dy}, \quad (2.8)$$

Nel caso di protoni il valore di saturazione  $y_0$  è pari a  $124 \text{ keV}/\mu\text{m}$ , come suggerito in ICRU Report 36.

Il legame tra le quantità microdosimetriche fisiche misurate e gli effetti biologici delle radiazioni viene descritto in modo appropriato dalla Teoria dell'Azione Duale della Radiazione, proposta da Kellerer e Rossi. Tale teoria si basa sull'assunzione che la radiazione produca delle *sublesioni* a livello cellulare, le quali si combinano a coppie causando delle *lesioni* biologiche che hanno una determinata probabilità di causare un danno permanente alla cellula. Il numero di sublesioni è direttamente proporzionale all'energia impartita dalla radiazione e la probabilità di combinazione delle sublesioni è diversa da zero solo entro una certa distanza, definita *sito sensibile* (Goodhead, 1982).

## 2.2 Modelli utilizzati per la stima dell'RBE

Per stimare l'Efficacia Biologica Relativa del fascio di protoni utilizzato e valutare come il valore di RBE cresca lungo lo SOBП vengono applicati due diversi modelli: la funzione di peso biologica di T. Loncol e il modello MKM (*Microdosimetric Kinetic Model*) di R. B. Hawkins modificato.

Il modello presentato da Loncol in (Loncol T. *et al*, 1994) si basa sull'assunzione di poter stimare il valore di RBE di un fascio di radiazioni tramite una funzione di peso biologica denominata  $r(y)$ , la quale rappresenta la probabilità di danno biologico delle cellule quando interessate da un evento di deposito energetico corrispondente a  $y$ . Tale funzione è puramente empirica ed è stata ottenuta a partire dagli studi sui danni precoci alle cellule epiteliali intestinali nei topi tramite l'utilizzo di fasci

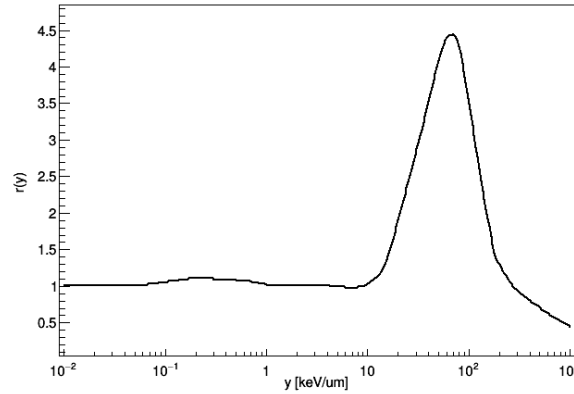


Figura 2.1: Funzione di peso biologica in funzione del logaritmo dell'energia lineale  $y$ .

di neutroni. L'andamento della funzione è presentato in Figura 2.1 in funzione dell'energia  $y$ , la quale è riportata in scala logaritmica.

Tramite  $r(y)$  è quindi possibile stimare l'RBE microdosimetrico come:

$$\text{micro-RBE} = \int r(y)d(y)dy \quad (2.9)$$

Il termine *micro* è utilizzato per differenziare tale stima microdosimetrica dai valori radiobiologici. Per valutare l'esattezza dell'RBE ottenuto con tale modello, le stime microdosimetriche ottenute vengono confrontate con dati radiobiologici relativi a misure eseguite nell'anno 2014 sulla stessa linea di fascio di CATANA con cellule di glioma U87 (Chaudhary *et al.*, 2014). In tal caso il modello radiobiologico prevede la misura della sopravvivenza delle cellule irradiate dal fascio ed il fit dei dati di sopravvivenza ottenuti (SF) in funzione della dose  $D$  tramite l'equazione quadratica lineare:  $SF = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}$ . I parametri  $\alpha$  e  $\beta$  così ottenuti vengono utilizzati per calcolare l'RBE radiobiologico come rapporto della dose rilasciata dai raggi X di riferimento  $D_{SF^X}$ , di cui si conoscono i parametri del fit lineare quadratico, e la dose rilasciata dai protoni in esame  $D_{SF^P}$ , tramite la seguente formula:

$$RBE_{SF} = \frac{D_{SF^X}}{D_{SF^P}} = \frac{\alpha_P + \sqrt{\alpha_P^2 - 4\beta_P \ln(SF)}}{\alpha_X + \sqrt{\alpha_X^2 - 4\beta_X \ln(SF)}} \quad (2.10)$$

con  $\alpha_P$ ,  $\beta_P$ ,  $\alpha_X$  e  $\beta_X$  parametri ottenuti dal fit lineare quadratico. Nel nostro caso verrà considerato un livello di sopravvivenza del 10% ( $SF=0.1$ ).

Il secondo modello utilizzato per la stima dell'RBE microdosimetrico è il *Microdosimetric Kinetic Model* (MKM), il quale si basa sulla Teoria dell'Azione Duale della Radiazione, introdotta precedentemente per correlare il danno biologico impartito da una radiazione alle grandezze microdosimetriche che si misurano sperimentalmente.

In particolare viene utilizzata una versione modificata del modello, introdotta in (Kase Y. *et al.*, 2011), che stima l'RBE sulla base del modello lineare quadratico della curva di sopravvivenza (SF) in funzione della dose. In tal caso il parametro  $\beta_P$  viene considerato uguale a  $\beta_X$ , mentre  $\alpha_P$  viene calcolato nel seguente modo:

$$\alpha_P = \alpha_0 + ky^* \quad (2.11)$$

in cui  $y^*$  è il valor medio in saturazione dell'energia lineale in dose. Il parametro  $k$  è dato dalla seguente formula:

$$k = \frac{\beta_P}{\rho\pi r_d^2} \quad (2.12)$$

con  $r_d$  definito come il raggio del dominio, ossia il volume interessato dalla radiazione e  $\rho$  è la densità di massa dell'acqua.

Tramite i parametri  $\alpha_P$  e  $\beta_P$  così calcolati l'RBE microdosimetrico viene stimato nello stesso modo definito in precedenza, tramite l'Eq. 2.10, considerando anche in questo caso un tasso di sopravvivenza del 10%.



## Capitolo 3

# Caratterizzazione microdosimetrica del fascio di protoni di CATANA

CATANA (Centro di Adroterapia e Applicazioni Nucleari Avanzate) è il primo centro di adroterapia nato in Italia. Situato presso i Laboratori Nazionali del Sud dell'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (INFN-LNS), è dedicato alla cura del melanoma oculare tramite fasci accelerati di protoni. Il melanoma oculare è un tipo di tumore maligno che interessa la regione dell'occhio. In particolare il più frequente tumore dell'occhio insorgente in età adulta è rappresentato dal melanoma uveale che tende a crescere sia all'interno del bulbo oculare, sia all'esterno, invadendo i tessuti orbitali che circondano il bulbo.

Il centro è attivo sin dal 2002 e ad oggi conta più di 300 pazienti trattati, con una percentuale di successo vicina al 95%.

Di seguito vengono presentati la linea di fascio da 62 MeV utilizzato a CATANA ed il set-up sperimentale con il quale sono stati raccolti i dati analizzati in questa tesi.

### 3.1 La linea di fascio di CATANA

La linea di fascio di CATANA per la terapia contro il melanoma oculare si basa sull'utilizzo di un fascio di protoni da 62 MeV accelerato dal Ciclotrone Superconduttore K800 presente ai LNS. Tale ciclotrone consiste in un acceleratore di particelle ciclico compatto con un raggio di 90 cm dotato di due bobine superconduttive al Nb-Ti e immerse in un bagno di elio liquido (LHe) ad una temperatura di 4.2 K. In questo modo il ciclotrone risulta avere un campo magnetico interno che può raggiungere valori fino a 4.8 T e può accelerare fasci ionici dai protoni all'uranio ad energie sino a 80 MeV/A.

Il fascio accelerato viene fatto passare dalla zona di vuoto dell'acceleratore alla zona in aria, in cui vengono eseguite poi le misure sperimentali, tramite un sistema di diffusione composto di due fogli sottili di Tantalio divisi a loro volta da una finestra di Kapton spessa circa  $50\mu\text{m}$ . Tale sistema viene introdotto per ottenere un fascio di protoni omogeneo e minimizzare la perdita di energia (Cirrone G.A.P. *et al.*, 2004). L'intero sistema di trasmissione viene controllato tramite l'utilizzo di camere a ionizzazione, le quali monitorano la dose rilasciata al paziente durante la terapia. La stessa linea di fascio viene utilizzata presso CATANA sia in fase di caratterizzazione e studio del fascio, sia nella pratica clinica, in cui il fascio viene convogliato verso il paziente tramite opportuni strumenti di posizionamento.

### 3.2 Il Tissue Equivalent Proportional Counter (TEPC) miniaturizzato dei LNL

Il prototipo di Contatore Proporzionale Tessuto-Equivalente usato nel set-up sperimentale di CATANA è un nuovo modello di TEPC miniaturizzato costruito ai Laboratori Nazionali di Legnaro dell'Istituto Nazionale di Fisica Nucleare (LNL-INFN), il quale ha il vantaggio rispetto ai modelli precedenti di

poter lavorare in modalità a gas statico, cioè senza la necessità di fluire gas al suo interno in modo continuo (Conte V. *et al.*, 2019).

Il nuovo mini-TEPC è costituito da un volume sensibile di forma cilindrica di diametro ed altezza pari a 0.9 mm, contenente un anodo consistente in un filo di tungsteno placcato in oro di  $10\mu\text{m}$  di diametro. La parete catodica che circonda il volume sensibile è costituita da uno strato di plastica conduttrice tessuto-equivalente A-150 di spessore 0.35mm, la quale è circondata da uno strato isolante di Rexolite<sup>®</sup> di spessore 0.35mm. Infine, l'intero cilindro è rivestito esternamente con uno strato di titanio spesso 0.2mm, in modo che il diametro totale esterno ammonti a 2.7mm. Tenuto conto degli stopping-power dei protoni nei diversi materiali, lo spessore acqua-equivalente delle pareti del rivelatore è 1.37mm. In Fig.3.1 viene riportata una sezione longitudinale del dispositivo.

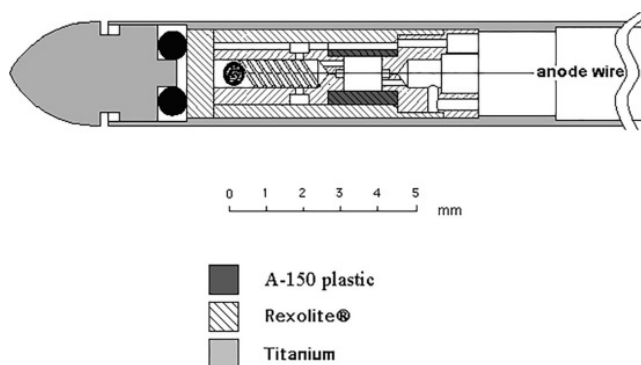


Figura 3.1: Rappresentazione della sezione del TEPC miniaturizzato dei LNL (Conte V. *et al.*, 2019).

Per poter essere utilizzato, il rivelatore è stato pulito mediante pompaggio ad alto vuoto per alcuni giorni, in seguito è stato lavato con il gas diverse volte (cicli ripetuti di riempimento e svuotamento), tenuto in flusso continuo per diversi giorni per minimizzare il degassamento successivo, ed infine riempito nuovamente con gas propano puro alla pressione di 45.4 kPa, alla temperatura di 21.8 °C e sigillato. La pressione di 45.4 kPa corrisponde ad uno spessore massico di  $0.075\text{ mg/cm}^2$  in gas propano puro, che è equivalente ad uno spessore massico di  $0.1\text{ mg/cm}^2$  di gas propano tessuto-equivalente (Chiriotti S. *et al.*, 2015). Moltiplicando  $0.075\text{ mg/cm}^2$  per il rapporto medio degli stopping power massici dei protoni in propano e acqua, 1.12 (Ziegler J. F. *et al.*, 2010), si ottiene per il diametro equivalente in acqua il valore  $0.85\ \mu\text{m}$  (Conte V. *et al.*, 2019).

### 3.3 Il set-up sperimentale

Per questo lavoro di analisi sono state eseguite misure di rivelazione tramite il TEPC a 31 posizioni lungo lo SOBP. Le diverse profondità sono state ottenute aggiungendo successivamente spessori calibrati di Polimetilmetacrilato (PMMA) posizionati in un apposito supporto allineato tra il contatore ed il collimatore del fascio. In tal modo la profondità equivalente in acqua risulta uguale allo spessore dello strato di PMMA moltiplicato per un fattore pari a 1.16, corrispondente al rapporto tra lo stopping-power dei protoni in PMMA e in acqua (Ziegler J. F. *et al.*, 2010). Agli spessori di PMMA va aggiunto lo spessore acqua-equivalente del rivelatore, che, come detto in precedenza, è 1.37 mm. La prima misura è stata presa con il rivelatore nudo, senza alcun spessore davanti. In Figura 3.2 viene riportata la fotografia del set-up sperimentale, raffigurante il rivelatore posizionato all'isocentro del fascio collimato.

Le misure sono state prese ponendo l'anodo come punto di messa a terra e alimentando il catodo a -700 V. Gli impulsi elettrici rilevati all'anodo sono inviati ad un preamplificatore in carica a basso rumore, quindi in parallelo a due amplificatori lineari aventi guadagni diversi nel rapporto 10:1, infine digitalizzati da due CAMAC-ADC a 14 e 13 bit, per le zone a basso e ad alto LET rispettivamente. Lo shaping time all'amplificatore è stato regolato a  $0.5\ \mu\text{s}$ , come miglior compromesso tra minimizzazione del rumore elettronico e massimizzazione delle capacità di rateo di acquisizione. La corrente di fascio è stata regolata in modo da mantenere il rateo dei conteggi costante a 10 kHz. Il livello minimo di segnale rivelabile sopra la soglia di rumore è risultato, dopo la calibrazione, pari a circa  $0.3\text{ keV}/\mu\text{m}$ .

Durante l'acquisizione dati, per ognuna delle misure effettuate, è stata considerata una statistica di almeno  $10^6$  eventi, cosicchè il contributo dell'incertezza statistica risulti trascurabile.

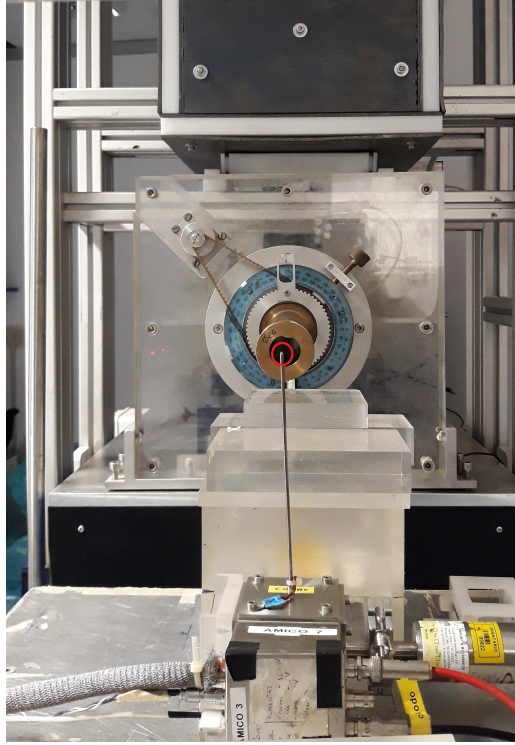


Figura 3.2: Fotografia del set-up sperimentale. Il cerchio rosso identifica il mini-TEPC.

Il segnale in uscita dalla catena di acquisizione del TEPC è composto da due diversi segnali digitali generati dai due ADC posti dopo gli amplificatori, i quali corrispondono a due spettri di energia crescente. Tali spettri vengono poi uniti per ottenere un unico spettro microdosimetrico che copra l'intero range dell'energia rilasciata dai protoni.

Per poter procedere all'analisi è necessario innanzitutto applicare le procedure di calibrazione in energia lineale ed estrapolazione, presentate di seguito.

### 3.3.1 Calibrazione ed estrapolazione degli spettri microdosimetrici

La procedura di calibrazione si basa sull'utilizzo del *proton-edge*, ossia l'identificazione della posizione in prossimità della quale si ha il massimo dell'energia rilasciata. Nel caso analizzato in questo lavoro il massimo si ha per una profondità di 30.84mm. La regione dello spettro  $yd(y)$ , a tale profondità, corrispondente al *proton-edge* viene inizialmente fittata con una funzione di Fermi definita nel seguente modo:

$$yd(y) = \frac{A}{1 + e^{B(y-C)}} \quad (3.1)$$

dove C ha le stesse dimensioni di y e identifica la posizione del punto di flesso, B rappresenta la ripidità della funzione intorno al punto di flesso. Tramite questi parametri viene calcolata la posizione del punto di flesso, che viene utilizzata come marker per identificare il *proton-edge*. In corrispondenza del valore del punto di flesso trovato viene calcolata l'energia lineale y come rapporto tra il massimo stopping-power dei protoni in gas propano e la corda media, che in tal caso è pari a  $\frac{\pi}{4}d$ . In accordo con SRIM (Ziegler J. F. *et al.*, 2010) si trova l'energia  $y = 162 \text{ keV}/\mu\text{m}$ . Tale valore viene infine moltiplicato per il rapporto tra lo stopping power medio in massa dell'acqua e del gas propano  $S_m^{(acqua)}/S_m^{(propano)}$ , per riportare la calibrazione all'acqua, ottenendo così il valore di  $143 \text{ keV}/\mu\text{m}$ . Tale valore finale viene quindi assegnato al punto di flesso del fit di Fermi e viene fissato come parametro per calibrare anche gli altri spettri.

Infine, lo spettro in frequenza ottenuto viene fittato linearmente tra  $0.4$  e  $0.5 \text{ keV}/\mu\text{m}$  ed estrapolato a  $0.01 \text{ keV}/\mu\text{m}$ .

Il risultato finale della calibrazione e dell'estrapolazione è presentato in Figura 3.3, in cui viene rappresentata sull'asse delle ordinate la distribuzione in frequenza  $f(y)$  normalizzata e sull'asse delle ascisse l'energia lineale  $y$ .

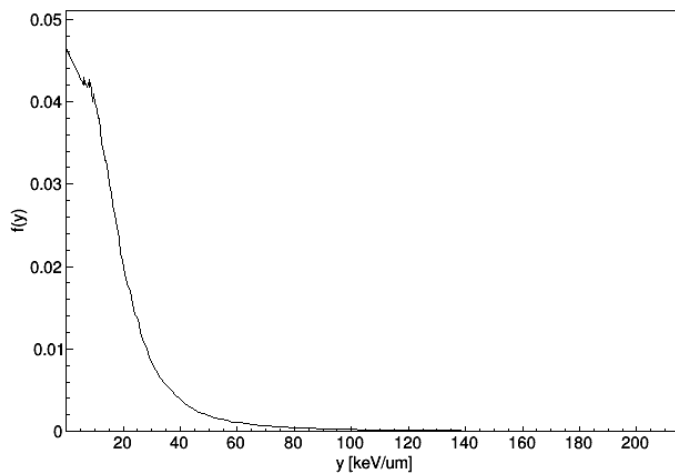


Figura 3.3: Spettro in frequenza  $f(y)$  calibrato, in funzione dell'energia lineale  $y$ , misurato ad una profondità di 30.84 mm utilizzando un fascio di protoni da 62 MeV.

Per l'analisi dati presentata in seguito e la migliore interpretazione degli spettri si usa rappresentare le distribuzioni in funzione del  $\log(y)$ .



## Capitolo 4

# Risultati e discussione

Prima di procedere alla presentazione dell'analisi, si riportano in Figura 4.1 i profili di dose relativi alla caratterizzazione microdosimetrica in esame ed a quella radiobiologica di riferimento, in funzione della profondità lungo lo SOBP. In particolare, la linea continua nera rappresenta il profilo di dose che caratterizza il set-up sperimentale utilizzato per la misura degli spettri microdosimetrici, mentre i puntini blu si riferiscono al profilo di dose relativo al set-up utilizzato per le misure radiobiologiche. Si evidenziano infine, tramite un asterisco rosso, le posizioni a cui sono state effettuate le misure degli spettri microdosimetrici, e tramite le frecce blu le posizioni delle misure radiobiologiche a cui si fa riferimento. Essendo l'energia del fascio utilizzato per le misure radiobiologiche leggermente più elevata rispetto a quella per le misure microdosimetriche, per poter confrontare i risultati, le profondità a cui sono state eseguite le misure di riferimento sono state riscalate sottraendo 0.9 mm ad ognuna. Tale shift è stato ottenuto uguagliando il profilo di dose a R80, cioè considerando la dose all'80% del valore del picco ed il relativo range.

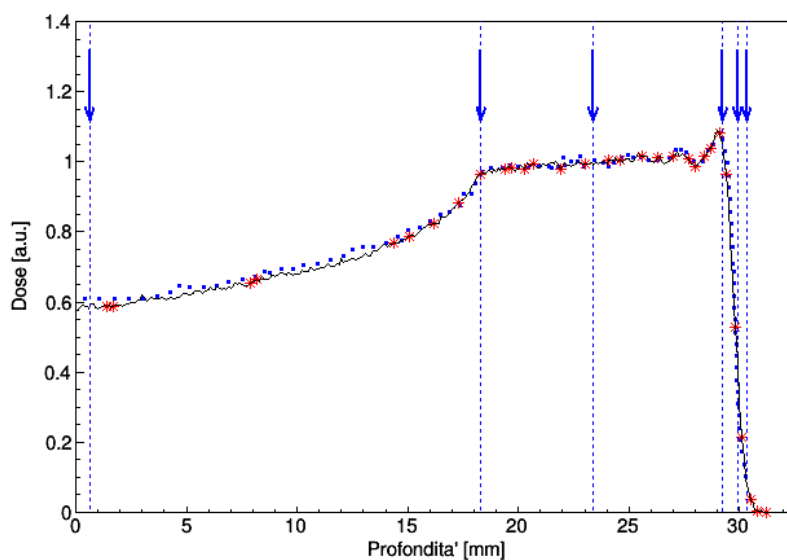


Figura 4.1: Profili di dose. La linea continua nera si riferisce al profilo di dose lungo il quale sono state effettuate le misure degli spettri microdosimetrici, mentre i puntini blu si riferiscono al profilo di dose lungo il quale sono state effettuate le misure radiobiologiche. I simboli indicano le posizioni a cui sono state effettuate le misure, rispettivamente per gli spettri microdosimetrici (asterisco rosso) e per i dati radiobiologici (freccia blu).

## 4.1 Spettri microdosimetrici

Per la procedura di analisi dati sono stati innanzitutto ricavati gli spettri microdosimetrici, ossia i grafici della funzione  $yd(y)$  in funzione di  $y$ , per ognuna delle profondità a cui sono state eseguite le misure lungo lo SOBP. In Figura 4.2 vengono riportati tutti gli spettri ottenuti a confronto in un unico grafico. Si considera un'incertezza di 0.3 mm sulle posizioni a cui sono state prese le misure.

Analizzando il grafico si nota che alla profondità di 1.4 mm il rilascio di dose si ha per eventi di circa  $y = 1 \text{ keV}/\mu\text{m}$ , mentre spostandosi lungo lo SOBP la dose rilasciata avviene per eventi di energia crescente. Il picco di Bragg si ha approssimativamente ad una profondità di 29.1 mm, come si vede in Figura 4.1. Lo spettro microdosimetrico corrispondente a tale posizione è rappresentato in Figura 4.2 evidenziato in blu. In tal caso si nota come la dose sia rilasciata con maggiore probabilità da eventi di circa  $7 \text{ keV}/\mu\text{m}$ , corrispondenti a protoni con un'energia di circa 6 MeV che hanno un range residuo di 0.5 mm (Ziegler J. F. *et al.*, 2010). L'ultimo spettro è stato raccolto ad una posizione di 31.2 mm ed è evidenziato in marrone nel grafico. Questo assume una forma molto più strutturata rispetto agli altri in quanto si tratta di una posizione molto oltre il picco di Bragg, in cui la statistica di eventi raccolti risulta molto bassa. Infatti a tale posizione diminuisce la fluenza delle particelle, anche per correnti di fascio molto alte.

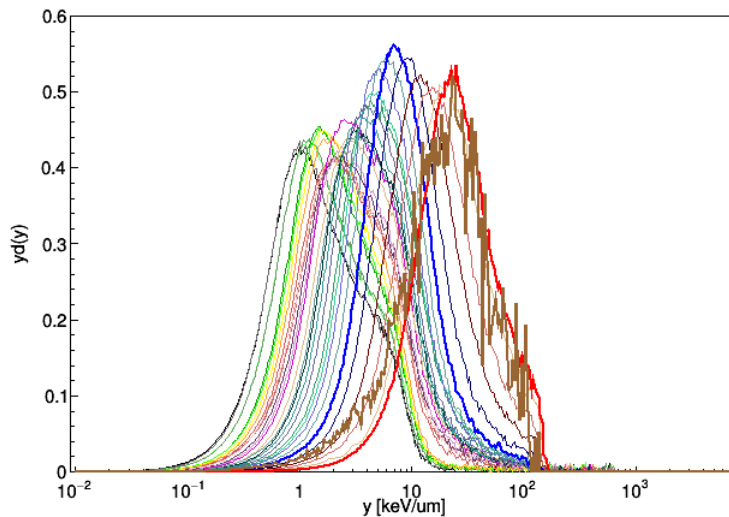


Figura 4.2: Spettri microdosimetrici ottenuti lungo lo SOBP.

Risulta infine evidente lo spettro a 30.8 mm (evidenziato in rosso in Figura 4.2) in cui è individuabile la *proton – edge*, ossia la porzione finale all'estremo destro dello spettro in cui il numero di conteggi cala molto rapidamente. Tale effetto è prodotto dal rilascio, da parte dei protoni, della massima energia possibile all'interno del volume sensibile.

## 4.2 Valori medi

I valori medi dell'energia lineale  $y_F$ ,  $y_D$  e  $y^*$  sono stati ricavati tramite le Equazioni 2.6, 2.7 e 2.8. In Figura 4.3 viene riportato l'andamento delle grandezze calcolate, in funzione della profondità a cui è stata eseguita la misura.

Per stimare l'errore sui valori medi è stata considerata l'incertezza sull'energia lineale  $y$ , quantificata intorno al 5%. Tale valore proviene per un 2% dall'errore sistematico introdotto dalla procedura di calibrazione degli spettri e per un 3% dalle incertezze standard di tipo-A su misure ripetute, come descritto in (GUM, 2008), essendo stati eseguiti, in fase di raccolta dati, diversi set di misure per ogni posizione. Il contributo dell'errore statistico viene considerato trascurabile in quanto durante la raccolta dati si sono considerati campioni di almeno un milione di eventi. In questo modo quindi l'unico contributo all'errore su  $y_F$  e  $y_D$  è fornito dall'incertezza del 5% sulla  $y$ . Anche nel caso di  $y^*$  è stata considerata un'incertezza del 5%, sebbene sia necessario considerare, oltre il contributo

di  $\sigma_y$ , anche un'eventuale contributo dipendente dal valore di saturazione  $y_0 = 124 \text{ keV}/\mu\text{m}$ . Per questo motivo sono stati svolti dei test spostando gli spettri a destra e a sinistra del valore di  $y^*$  e si è verificato che la distribuzione degli eventi intorno a  $124 \text{ keV}/\mu\text{m}$  non incide molto sull'errore del 5% stimato.

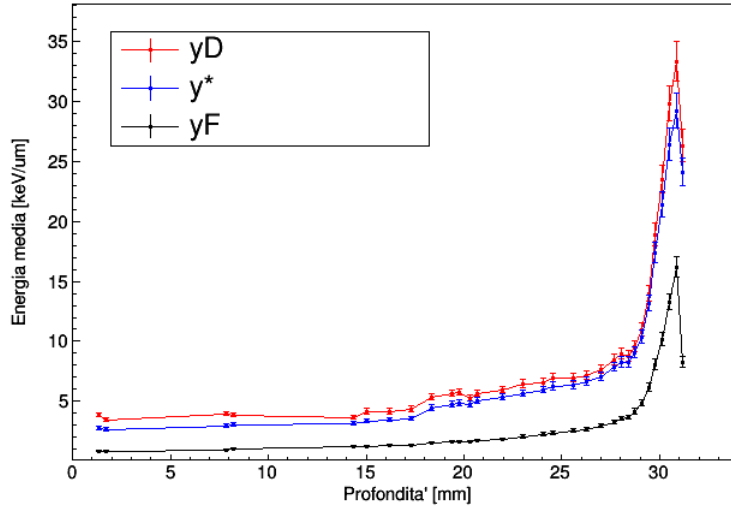


Figura 4.3: Valori medi calcolati  $y_F$ ,  $y_D$ ,  $y^*$  in funzione della profondità, con le relative barre d'errore.

## 4.3 Stima microdosimetrica dell'RBE

### 4.3.1 Calcolo tramite funzione di peso

Il primo modello utilizzato per la stima dell'Efficacia Biologica Relativa consiste nell'utilizzo della funzione di peso biologica (BWF da *Biological Weighting Function*) proposta da Loncol, per il quale il valore dell'RBE microdosimetrico viene calcolato ad ogni profondità lungo lo SOBP pesando le distribuzioni in dose dell'energia lineale  $d(y)$  con la funzione di peso  $r(y)$ , tramite l'Equazione 2.9.

Per poter confrontare tali dati con quelli radiobiologici di riferimento è necessario considerare che la funzione di peso  $r(y)$  è stata determinata per un diverso *end-point* biologico, ossia la tolleranza del tessuto intestinale nei topi vivi, a differenza del caso studiato in (Chaudhary P. *et al.*, 2014) nel quale si considera la risposta di cellule di glioma U87. Per rapportare i due risultati e tenere conto delle diverse sezioni d'urto biologiche, i valori microdosimetrici calcolati sono stati quindi riscaldati di un fattore pari al rapporto tra 1.1 e l'RBE microdosimetrico della prima posizione. In tal modo il valore del primo punto in ingresso allo SOBP risulta esattamente  $(1.10 \pm 0.08)$ . L'errore sull'RBE microdosimetrico dato dalla funzione di peso è stimato pari al 5%, mentre l'errore sull'RBE scalato è ottenuto per propagazione con il fattore considerato.

Tali dati sono stati quindi confrontati con i dati radiobiologici di riferimento ottenuti dalle misure effettuate sulla medesima linea di fascio utilizzando cellule di glioma U87 (Chaudhary P. *et al.*, 2014). In particolare, in quest'ultimo studio sono state eseguite misure a 6 posizioni precise lungo lo SOBP, indicate in Figura 4.1 dalle frecce blu, e, tramite il fit lineare quadratico del tasso di sopravvivenza  $SF$  in funzione della dose, sono stati ricavati i valori dei parametri  $\alpha_P$  e  $\beta_P$  per ognuna delle posizioni, utilizzando la relazione  $SF = e^{-(\alpha D + \beta D^2)}$ .

Considerando per i raggi X i parametri  $\alpha_X = (0.11 \pm 0.03) \text{ Gy}^{-1}$  e  $\beta_X = (0.06 \pm 0.01) \text{ Gy}^{-2}$ , sono stati poi calcolati i valori di RBE radiobiologici applicando l'Equazione 2.10. Nel caso in esame è stato utilizzato un valore di sopravvivenza pari al 10% lungo lo SOBP, ossia  $SF = 0.1$ . L'errore sull'RBE radiobiologico è stimato al 10%.

In Figura 4.4 è riportato il grafico delle stime dell'RBE tramite il modello BWF a confronto con i dati radiobiologici. Viene indicato inoltre, tramite una linea tratteggiata grigia, il valore di riferimento per l'RBE fissato in protonterapia ad 1.1.

Come si osserva dal grafico, per quanto riguarda l'andamento dell'RBE microdosimetrico, fino alla profondità di circa 17.3 mm il micro-RBE assume un valore pari esattamente ad 1.1 e successivamente cresce fino a valori di 1.2-1.4 in prossimità del picco di Bragg. Il massimo valore si ha oltre il picco alla profondità di 30.8 mm, in cui il valore del micro-RBE risulta pari a  $2.5 \pm 0.2$ .

Le stime fornite dall'applicazione della BWF risultano, inoltre, essere consistenti con i dati radiobiologici di riferimento. In particolare le nuove stime differiscono per un 1% dai dati di riferimento in ingresso allo SOBP, per un 4% nella regione antecedente il picco di Bragg, per un 9% in prossimità del picco e per un 7% oltre. Inoltre, la compatibilità tra i due set di dati, tenendo in considerazione l'incertezza su ciascun valore, risulta essere sempre ottima lungo l'intero SOBP.

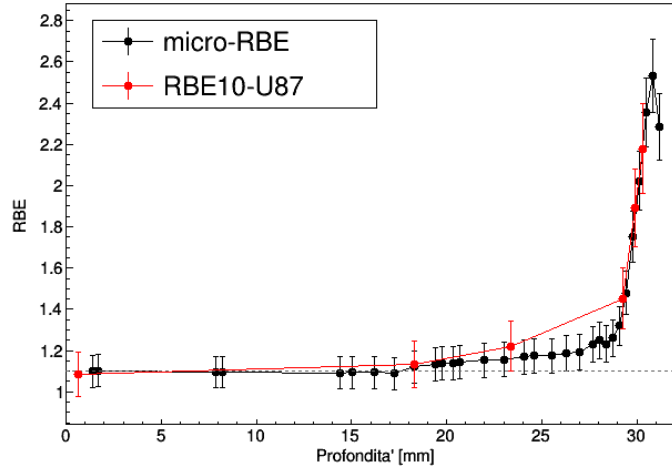


Figura 4.4: Stime dell'RBE microdosimetrico tramite la funzione di peso (micro-RBE) a confronto con i valori di RBE ottenuti dai dati radiobiologici (RBE10-U87).

### 4.3.2 Calcolo tramite il modello MKM

Il secondo modello utilizzato per la stima dell'RBE è il *Microdosimetric Kinetic Model* modificato, proposto da Y. Kase. Come introdotto in precedenza, tale modello prevede la stima dell'RBE microdosimetrico tramite l'utilizzo dei parametri  $\alpha$  e  $\beta$  introdotti dal fit lineare quadratico della curva di sopravvivenza in funzione della dose assorbita.

Innanzitutto sono stati ricavati i parametri del fit lineare  $\alpha_P = \alpha_0 + ky^*$ , utilizzando i valori di  $\alpha_P$  derivati dai dati radiobiologici nelle 6 posizioni misurate e prendendo le relative stime  $y^*$  calcolate in questo lavoro. Si sono quindi trovati i valori  $\alpha_0 = (0.05 \pm 0.04) Gy^{-1}$  e  $k = (0.035 \pm 0.003) \frac{\mu m}{keV} Gy^{-1}$ , con errori ricavati dal fit. Si riporta in Figura 4.5 il grafico del fit lineare.

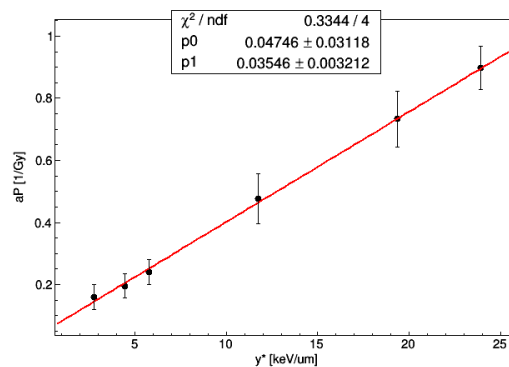


Figura 4.5: Fit lineare degli  $\alpha_P$  radiobiologici in funzione di  $y^*$  e relativi parametri:  $p_0$  identifica  $\alpha_0$ , mentre  $p_1$  identifica  $k$ .

Tramite il parametro  $k$  è stato innanzitutto possibile ricavare il raggio del dominio  $r_d$ , invertendo la Formula 2.12. Si è trovato  $r_d = (0.71 \pm 0.07) \mu m$ , che risulta essere consistente con il diametro simulato dal rivelatore, ossia  $0.75 \mu m$  in propano puro alla densità di  $1 g/cm^3$ .

In seguito, sono stati usati questi parametri per calcolare i valori di  $\alpha_P$  della curva di sopravvivenza per il caso in esame, usando la stessa relazione precedente, cioè  $\alpha_P = \alpha_0 + ky^*$ . È stato quindi calcolato l'errore sulle  $\alpha_P$  a partire dalle incertezze sui parametri  $\alpha_0$  e  $k$  ottenute dal fit. Il parametro  $\beta_P$  invece viene considerato dal modello MKM pari al parametro  $\beta$  derivato nel caso di raggi X, perciò  $\beta_P = \beta_X = (0.06 \pm 0.01) Gy^{-2}$ . Considerando nuovamente una probabilità di sopravvivenza delle cellule pari al 10% viene calcolato l'RBE, tramite l'Equazione 2.10, per ognuna delle profondità a cui è stata eseguita la misura. L'errore sui valori ottenuti viene calcolato propagando sulla formula usata e considerando le incertezze su  $\alpha_X$  e  $\beta_X$  fornite dallo studio radiobiologico (Chaudhary *et al.*, 2014) e l'incertezza su  $\alpha_P$  ottenuta in precedenza. Per fornire una prima valutazione dei dati ottenuti, anche in questo caso è stato fatto un confronto con i dati radiobiologici precedentemente descritti.

Si riporta in Figura 4.6 il grafico di confronto tra i valori ottenuti tramite il modello MKM e i dati radiobiologici di riferimento.

Come nel caso precedentemente analizzato, prendendo come punto di riferimento il valore di 1.1 fissato in protonterapia (linea tratteggiata), si nota facilmente come i valori calcolati tramite il modello MKM si distribuiscano bene attorno alla linea fino alla profondità di circa 20 mm, per poi crescere nella regione centrale. In particolare si ha un valore di  $1.5 \pm 0.3$  in corrispondenza del picco di Bragg, a 29.1 mm, e l'andamento dei dati raggiunge un massimo pari a  $2.9 \pm 0.6$  alla profondità di 30.8 mm. Come si osserva in figura, inoltre, i dati ottenuti dall'applicazione del modello microdosimetrico risultano consistenti con i dati radiobiologici di riferimento in quanto differiscono da questi per meno dell'1% lungo tutto il profilo.

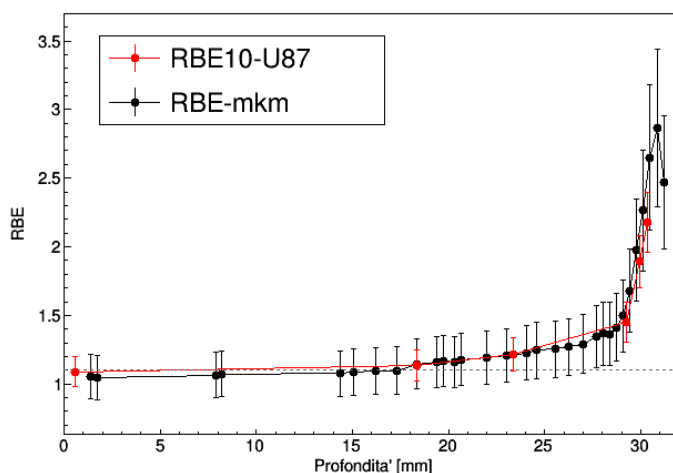


Figura 4.6: Stime dell'RBE microdosimetrico tramite modello MKM (RBE-mkm) a confronto con i valori di RBE ottenuti dai dati radiobiologici (RBE10-U87).

Sempre nell'ambito del modello MKM si è ritenuto opportuno valutare nello specifico l'andamento dell'RBE nella porzione dello SOBP successiva al picco di Bragg, la quale corrisponde, da un punto di vista biologico, alla porzione di tessuto sano retrostante il tumore da trattare. Questa ulteriore verifica risulta importante ai fini di valutare il possibile danno biologico indotto dalla radiazione anche al tessuto sano posto oltre il sito tumorale.

Essendo una zona a bassi valori di dose assorbita, la probabilità di sopravvivenza risulta essere più grande del 10% e il parametro del fit lineare quadratico  $\beta$  assume un valore trascurabile. In questo modo, la stima dell'RBE risulta pari al rapporto tra i parametri  $\alpha$  dei protoni rispetto ai fotoni:  $RBE_\alpha = \frac{\alpha_P}{\alpha_X}$ . I valori ottenuti vengono riportati in Tabella 4.1.

Come si può osservare, i valori di RBE risultano molto più grandi rispetto a quelli calcolati precedentemente a queste stesse profondità, riferite ad un tasso di sopravvivenza SF=0.1.

<i>Profondita'</i> [mm]	29.43	29.78	30.13	30.48	30.84	31.19
$RBE_\alpha$	5	6	8	9	10	8
$\sigma_{RBE_\alpha}$	1	2	2	3	3	2

Tabella 4.1: Valori ottenuti per l' $RBE_\alpha$  oltre il picco di Bragg, considerando basse dosi e alta probabilità di sopravvivenza.

### 4.3.3 Confronto tra i modelli

A questo punto, dopo aver verificato quindi la compatibilità con i dati radiobiologici di riferimento, si sono confrontati tra loro i valori ottenuti tramite l'applicazione della funzione di peso e il modello MKM. In Figura 4.7 viene riportato il grafico di confronto.

Innanzitutto, già osservando il grafico è possibile vedere che tutte le stime ottenute tramite la funzione di peso ricadono esattamente entro la barra d'errore relativa ai valori ottenuti dal modello MKM, rappresentati in rosso nel grafico. Infatti, calcolando la compatibilità tra i valori, si trova compatibilità ottima per tutte le profondità a cui sono state eseguite le misure. Tuttavia, calcolando la varianza percentuale dei dati ottenuti dalla funzione di peso rispetto a quelli ottenuti dal secondo modello, si ottiene che le stime differiscono per meno del 10% fino alla profondità di 28 mm, per esattamente un 10% nella zona che precede il picco di Bragg, fino a raggiungere una differenza del 12 % in corrispondenza del picco e della zona successiva.

Un'ulteriore osservazione va fatta riguardo agli errori in gioco. Infatti l'incertezza valutata per il micro-RBE risulta molto inferiore rispetto a quella calcolata per l'RBE-mkm, la quale ammonta ad un 15% del valore in prossimità del picco di Bragg. Tale errore elevato è motivato dal fatto che gli errori sui parametri  $\alpha_X$  e  $\beta_X$  forniti in radiobiologia ammontano rispettivamente ad un 25% e 17%, quindi propagando sulla stima dell'RBE si ottiene un errore più grande.

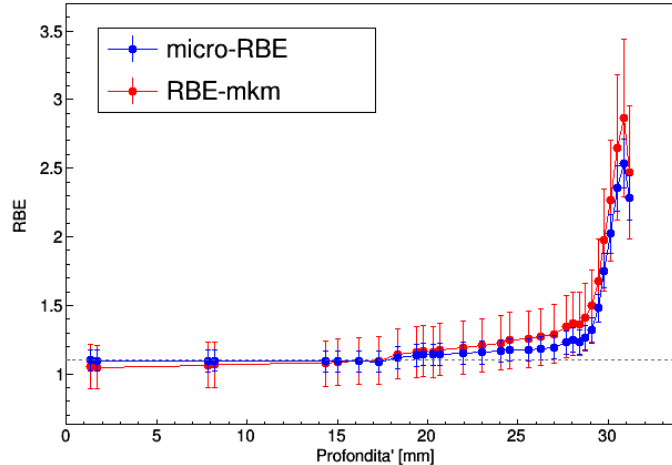


Figura 4.7: RBE calcolato tramite la funzione di peso (micro-RBE) a confronto con i valori ottenuti con il modello MKM (RBE-mkm).

In generale, è possibile osservare come con il modello MKM sia stato possibile valutare l'RBE a diversi livelli di sopravvivenza cellulare e basse dosi. In tali condizioni, infatti, l'applicazione della funzione di peso sottostima i valori effettivi di RBE. Tuttavia, è opportuno osservare che la funzione di peso permette di tenere conto di tutta l'informazione spettrale e non solo del suo valore medio, a differenza del modello MKM. Questa caratteristica rende il modello BWF uno strumento più sensibile a variazioni microscopiche di energia rispetto all'MKM.

Infine, è possibile affermare che entrambi i modelli verificano l'ipotesi di RBE crescente lungo lo SOBP, raggiungendo valori più elevati di 1.7 oltre il picco di Bragg, come ci si aspettava.

## Capitolo 5

# Conclusioni

Dall'analisi dei dati raccolti a CATANA sul fascio di protoni da 62 MeV risulta che l'ipotesi iniziale di RBE crescente lungo lo SOBП è verificata sia per il modello di Loncol con la funzione di peso, sia con il modello MKM modificato. Tali modelli sono infatti entrambi compatibili con i dati radiobiologici di riferimento, i quali sono stati ottenuti dallo studio su cellule di glioma U87 irradiate sulla stessa linea di fascio. Va osservato che la funzione di peso di Loncol è stata ottimizzata mediante benchmark su un *end-point* biologico diverso da quello qui studiato. Ciononostante, l'RBE così calcolato, a partire dagli spettri microdosimetrici, risulta in ottimo accordo con l'RBE misurato sul campione biologico. In linea generale, l'utilizzo della funzione di peso consente di tener conto di tutta la distribuzione microdosimetrica, e non solo del suo valore medio, come fa il modello MKM. Questa considerazione rende la funzione di peso uno strumento più potente, perchè sensibile a campi di radiazione diversi eppure caratterizzati dal medesimo valor medio. Tuttavia, mentre la funzione di peso è idonea a riprodurre i dati di RBE per una sopravvivenza del 10%, essa certamente sottostima l'RBE a basse dosi e alti livelli di sopravvivenza, ossia nella zona oltre il picco di Bragg, dove la dose crolla. A tale zona corrisponde infatti la porzione di tessuto sano che si vuole preservare, retrostante il tumore. In questo contesto, il modello MKM offre maggiore flessibilità in quanto consente di calcolare l'RBE a livelli arbitrari di dose.

Risulta comunque opportuno precisare che tale evidenza vale solo nel caso della funzione di peso considerata in questo lavoro, il cui andamento è riportato in Figura 2.1. Se si considerassero infatti diverse funzioni di peso valutate per diversi end-point biologici, si potrebbe dimostrare che anche per il modello BWF i valori di RBE risultano più elevati di quelli precedentemente stimati per livelli di dose bassi e alto tasso di sopravvivenza. Un esempio di funzione di peso che può essere applicata a basse dosi per la stima dell'RBE microdosimetrico è quella valutata per l'inattivazione delle cellule V79, come riportato in Paganetti *et al.*, 1997.

In ogni caso, i risultati ottenuti sul fascio terapeutico di CATANA confermano la correlazione tra le grandezze introdotte dalla microdosimetria e l'effetto biologico della radiazione incidente.

Va notato che una caratterizzazione microdosimetrica completa di uno SOBП richiede circa un'ora di misure, mentre la caratterizzazione radiobiologica, oltre ad essere molto più costosa, richiede almeno due settimane di misure, quindi non può essere usata in modo abituale.

L'utilizzo della microdosimetria in adroterapia può quindi contribuire ad una migliore definizione dei piani di trattamento che tenga conto della variabilità dell'Efficacia Biologica Relativa lungo la profondità di penetrazione dei fasci.





# Bibliografia

- Chaudhary P., et al., 2014. *Relative Biological Effectiveness along monoenergetic and modulated Bragg peaks of a 62 MeV-therapeutic proton beam: a preclinical assessment*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, Vol. 90, No. 1, pp. 27-35.
- Chiriotti S., Moro D., Colautti P., Conte V., Grosswendt B., 2015, *Equivalence of pure propane and propane TE gases for microdosimetric measurements*. Radiation Protection Dosimetry, Vol. 166, No. 1-4, pp. 242-246.
- Cirrone G.A.P., et al., 2017. *Clinical and research activities at the CATANA Facility of INFN-LNS: from the conventional hadrontherapy to the laser-driven approach*. Frontiers in Oncology, Vol. 7, Article 223.
- Conte V., Bianchi A., Selva A., Petringa G., Corrone G.A.P., Parisi A., Vanhavere F., 2019. *Microdosimetry at the CATANA 62 MeV proton beam with a sealed miniaturized TEPC*. Physica Medica, Vol. 64, pp. 114-122.
- Goodhead D. T., 1982. *An assesement of the role of Microdosimetry in Radiobiology*. Radiation Research, Vol. 91, pp. 45-76.
- Goodhead D. T., 2006. *Energy deposition stochastics and track structure: what about the target?*. Radiation Protection Dosimetry, Vol. 122, No. 1-4, pp. 3-15.
- GUM, Guide to the expression of uncertainty in measurment, JCGM 100; 2008.
- ICRU 36, 1983. *Microdosimetry*. International Commission on Radiation Units and Measurements.
- Kase Y., et al., 2011. *Microdosimetric approach to NIRS-defined biological dose measurement for carbon-ion treatment beam*. Journal of Radiation Research, Vol. 52, pp. 59-68.
- Krämer M., Durante M., 2010. *Ion beam transport calculations and treatment plans in particle therapy*. European Physical Journal D, Vol. 60, pp. 195-202.
- Loncol T., et al., 1994. *Radiobiological effectiveness of radiation beams with broad LET spectra: microdosimetric analysis using biological weighting functions*. Radiation Protection Dosimetry, Vol. 52, No. 1-4, pp. 347-352.
- Paganetti H., et al., 1997. *Calculation of relative biological effectiveness fro proton beam using biological weighting functions*. International Journal of Radiation Oncology Biology Physics, Vol. 37, No. 3, pp. 719-729.
- Paganetti H., 2014. *Relative Biological Effectiveness (RBE) values for proton beam therapy. Variations as a function of biological endpoint, dose, and linear energy transfer*. Physics in Medicine and Biology, Vol. 59, pp. 419-472.
- Rossi H. H., 1979. *The role of microdosimetry in radiobiology*. Radiation and Environmental Biophysics, Vol. 17, pp. 29-40.
- Ziegler J. F., Ziegler M. D., Biersack J. P., 2010. *SRIM The stopping and range of ions in matter*. Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B, Vol. 268, pp. 1818-1823.