

E. NICHELATTI

Dipartimento Nucleare
Divisione Tecnologie Fisiche e Sicurezza
Laboratorio Acceleratori di Particelle
Centro Ricerche Casaccia

C. RONSIVALLE

Dipartimento Nucleare
Divisione Tecnologie Fisiche e Sicurezza
Laboratorio Acceleratori di Particelle
Centro Ricerche Frascati

**MODELLO SEMIANALITICO PER IL CALCOLO
DELLA DOSE TRIDIMENSIONALE DEPOSITATA
IN ACQUA DA UN FASCIO DI PROTONI
A SEZIONE GAUSSIANA**

RT/2024/7/ENEA



AGENZIA NAZIONALE PER LE NUOVE TECNOLOGIE,
L'ENERGIA E LO SVILUPPO ECONOMICO SOSTENIBILE

E. NICHELATTI

Dipartimento Nucleare
Divisione Tecnologie Fisiche e Sicurezza
Laboratorio Acceleratori di Particelle
Centro Ricerche Casaccia

C. RONSIVALLE

Dipartimento Nucleare
Divisione Tecnologie Fisiche e Sicurezza
Laboratorio Acceleratori di Particelle
Centro Ricerche Frascati

MODELLO SEMIANALITICO PER IL CALCOLO DELLA DOSE TRIDIMENSIONALE DEPOSITATA IN ACQUA DA UN FASCIO DI PROTONI A SEZIONE GAUSSIANA

RT/2024/7/ENEA



AGENZIA NAZIONALE PER LE NUOVE TECNOLOGIE,
L'ENERGIA E LO SVILUPPO ECONOMICO SOSTENIBILE

I rapporti tecnici sono scaricabili in formato pdf dal sito web ENEA alla pagina www.enea.it

I contenuti tecnico-scientifici dei rapporti tecnici dell'ENEA rispecchiano l'opinione degli autori e non necessariamente quella dell'Agenzia

The technical and scientific contents of these reports express the opinion of the authors but not necessarily the opinion of ENEA.

MODELLO SEMIANALITICO PER IL CALCOLO DELLA DOSE TRIDIMENSIONALE DEPOSITATA IN ACQUA DA UN FASCIO DI PROTONI A SEZIONE GAUSSIANA

E. Nichelatti, C. Ronsivalle

Riassunto

Nell'ambito del progetto TOP-IMPLART, è in fase di sviluppo e collaudo un prototipo di acceleratore lineare di protoni a radiofrequenza e modulazione attiva destinato a un utilizzo per terapia adronica. In previsione dell'elaborazione di piani di trattamento ideati ad hoc per testare le prestazioni del linac, è desiderabile disporre di uno strumento snello per il design di picchi di Bragg allargati nelle tre dimensioni spaziali. La possibilità di sfruttare una rappresentazione matematica analitica del volume di dose depositato in acqua dal fascio di protoni emesso dal linac permette, in linea di principio, una realizzazione più agevole di tale strumento. A tale scopo, in questa relazione si illustra la derivazione di una formula analitica per il calcolo approssimato della distribuzione spaziale di dose nelle tre dimensioni utilizzando i modelli analitici di Bortfeld e di Preston-Koehler. I risultati ottenuti con tale formula vengono confrontati con simulazioni Monte Carlo condotte in FLUKA.

Parole chiave: protonterapia, protoni, acceleratore lineare, linac, dose, curva di Bragg, picco di Bragg, picco di Bragg allargato.

Abstract

As part of the TOP-IMPLART project, a prototype of a radiofrequency proton linear accelerator with active modulation is currently being developed and tested for use in hadron therapy. In anticipation of designing tailored treatment plans to test the linac's performance, it is desirable to have a streamlined tool for designing expanded Bragg peaks in three spatial dimensions. The ability to utilize an analytical mathematical representation of the dose volume deposited in water by the proton beam emitted from the linac facilitates, in principle, the creation of such a tool. To this end, this report presents the derivation of an analytical formula for the approximate calculation of the three-dimensional spatial dose distribution using the analytical models of Bortfeld and Preston-Koehler. The results obtained with this formula are compared with Monte Carlo simulations conducted in FLUKA.

Keywords: protontherapy, protons, linear accelerator, linac, dose, Bragg curve, Bragg peak, spread-out Bragg peak.

INDICE

1. Introduzione	7
2. Formula di Bortfeld per la dose	7
3. Formula di Preston-Koehler per la fluenza	8
3.1 Fluenza di un fascio sottile collimato a sezione gaussiana	10
3.2 Fluenza di un fascio sottile lievemente divergente a sezione gaussiana.....	11
4. Formula approssimata per la dose tridimensionale	11
4.1 Range straggling ed energy straggling.....	11
4.2 Curva di Bragg nella regione assiale.....	12
5. Confronto con simulazioni Monte Carlo	13
5.1 Fluenza originale di PK per fascio infinitesimamente sottile	14
5.2 Fluenza di PK estesa a un fascio sottile collimato a sezione gaussiana	15
5.3 Fluenza e dose tridimensionale per un fascio sottile lievemente divergente a sezione gaussiana	16
5.4 Fascio sottile lievemente divergente a sezione gaussiana: regione assiale.....	20
6. Conclusioni	21
Appendice A	21
A.1 Parametri della formula di Bragg-Kleeman	21
A.2 Correzione polinomiale della formula di Bragg-Kleeman.....	22
Appendice B	23
Appendice C	23
Ringraziamenti	24
Bibliografia	24

1. Introduzione

Il progetto TOP-IMPLART (Terapia Oncologica con Protoni – Intensity Modulated Proton Linear Accelerator for RadioTherapy), finanziato dalla Regione Lazio e condotto dall'ENEA in collaborazione con l'Istituto Superiore di Sanità e l'Ospedale Regina Elena-IFO, prevede la realizzazione di un prototipo di acceleratore lineare (linac) a radiofrequenza di protoni a modulazione attiva per la cura di tumori mediante protonterapia [Rons2011, Pica2020]. Attualmente operativo a 71 MeV, prima energia di interesse clinico, in una prossima fase di sviluppo il linac emetterà un fascio di energia pari a 83 MeV. Il grande vantaggio di questo tipo di acceleratore rispetto ad acceleratori circolari è la rapida ed effettiva modulazione attiva del fascio, che permette di cambiare energia e intensità a ogni impulso, ossia circa ogni 5-10 ms.

Il rilascio di energia di protoni accelerati nella materia è caratterizzato dal fatto che gran parte della dose [Lait2019] (energia per unità di massa) viene depositata quasi alla fine della loro traiettoria, in corrispondenza del cosiddetto picco di Bragg [Gott2011], la cui profondità aumenta all'aumentare dell'energia iniziale dei protoni in modo quasi quadratico. In protonterapia, questa caratteristica si rivela utile per preservare gli organi adiacenti alla massa tumorale, entro la quale si posiziona un'opportuna sovrapposizione di picchi di Bragg, formando così un picco di Bragg allargato (SOBP, *Spread Out Bragg Peak*) [Gott2011], poiché le dimensioni laterali di un solo picco sarebbero tipicamente troppo piccole rispetto al volume del tumore. In previsione di futuri piani di trattamento simulati come test delle prestazioni dell'acceleratore per l'applicazione protonterapica, è perciò necessario predisporre un sistema di design di SOBP nelle tre dimensioni spaziali. Generalmente, per l'approccio a questo tipo di design si fa uso di simulazioni Monte Carlo, le quali forniscono rappresentazioni molto accurate della deposizione di dose, ma richiedono tempi di elaborazione non trascurabili.

Per il nostro intento finale, consistente nel design di piani di irraggiamento di vari tipi di bersagli per diversi campi di applicazione (biomedicale, aerospazio) senza una diretta applicazione clinica su pazienti, sarebbe conveniente disporre di uno strumento basato su formule analitiche o semi-analitiche, in modo da poter codificare ed elaborare in modo agile e veloce la progettazione di SOBP in bersagli tridimensionali di acqua. A tale scopo, in questa relazione utilizziamo due modelli analitici disponibili in letteratura: uno per il calcolo della curva di Bragg di protoni in acqua;¹ l'altro per l'allargamento, nel corso della sua propagazione nella materia, di un fascio di protoni emesso da una sorgente puntiforme unidirezionale (*pencil beam*). Nel nostro approccio, i due modelli vengono opportunamente uniti per ottenere, al prezzo di qualche approssimazione, un modello composito per il calcolo analitico della dose tridimensionale in acqua dovuta a un fascetto sottile a sezione gaussiana di protoni accelerati. Il modello così ottenuto viene quindi confrontato con simulazioni Monte Carlo di fluensa e dose per verificarne l'accuratezza fino a energie di 150 MeV con particolare dettaglio nell'intervallo da 50 a 80 MeV, essendo questo l'intervallo di energie operative dell'acceleratore TOP-IMPLART.

2. Formula di Bortfeld per la dose

In un articolo del 1997, Thomas Bortfeld introdusse una formula analitica per il calcolo approssimato della curva di Bragg (dose per unità di fluensa incidente in funzione della profondità, ovvero dose integrata trasversalmente per singola particella²) di protoni accelerati in acqua [Bort1997]. Tale formula, oltre alla deposizione di dose per ionizzazione, include l'effetto di diminuzione progressiva di

¹ Come sarà specificato in seguito, il modello per la curva di Bragg presente in letteratura è stato da noi leggermente modificato nella sua implementazione.

² Nel seguito, per brevità, parleremo solo di dose omettendo di specificare "per unità di fluensa incidente" o "integrata radialmente per singola particella".

fluenza, durante la propagazione in acqua, a causa di interazioni nucleari anelastiche (INA) e il relativo contributo alla dose dovuto a una frazione (60%) dei protoni persi in tale modo.

Nella nostra implementazione della formula di Bortfeld, sia per motivi pratici che per risultati ottenuti dal confronto con simulazioni, abbiamo modificato alcuni dettagli rispetto al modello esposto nell'articolo originale. In primo luogo, i valori dei parametri α e p della formula di Bragg-Kleeman (BK) $R_0 = \alpha E_0^p$ (che serve a trovare i valori di *range* R_0 in funzione dell'energia iniziale E_0 , dove α e p sono parametri caratteristici del materiale) utilizzati in [Bort1997] sono stati sostituiti con quelli ricavati da simulazioni Monte Carlo, da noi condotte in FLUKA [Fluk2024, Batt2015, Ahdi2022, Vlac2009], di curve di Bragg in acqua dovute a protoni monocromatici con energie tra 5 e 160 MeV con passo 5 MeV fino a 100 MeV e 10 MeV tra 100 e 160 MeV. In secondo luogo, è stata introdotta una correzione polinomiale di quinto grado in modo da ottenere una miglior approssimazione dei valori di *range* ottenuti dalle nostre simulazioni FLUKA rispetto a quella resa dal solo fit con la funzione $R_0 = \alpha E_0^p$. (Dettagli su queste modifiche sono riportati in Appendice A.) In terzo luogo, è stato utilizzato un approccio leggermente diverso, da un punto di vista matematico, da quello di Bortfeld per includere la propagazione della fluenza $\phi_N(z)$ (influenzata dalle INA), come illustrato in [Rons2021]. Inoltre, sempre per ottenere un miglior confronto con le diverse simulazioni FLUKA da noi effettuate, è stato escluso qualsiasi contributo alla dose da protoni persi per INA, ponendo di fatto uguale a zero il relativo coefficiente γ che appare nella formula di Bortfeld. (Ciononostante, nella seguente esposizione includeremo per completezza anche i termini in γ per considerare il caso più generale.) Inoltre, mentre Bortfeld considera lo spettro energetico del fascio come composto da una componente gaussiana e una coda (*tail*) a bassa energia, nel nostro approccio consideriamo quest'ultima come trascurabile.

Per il momento, non consideriamo nella formula della dose assorbita né l'effetto del *range straggling* dovuto alla statistica delle interazioni tra protoni e materiale, né quello dovuto alla eventuale non perfetta monocromaticità del fascio (*energy straggling*) [Bort1997]. Con queste condizioni, l'espressione non ancora completa della dose, $\widehat{D}_B(z)$, è descritta dall'Eq. (3) in [Bort1997], che riportiamo qui di seguito

$$\widehat{D}_B(z) = -\frac{1}{\rho} \left[\phi_N(z) \frac{dE}{dz}(z) + \gamma \frac{d\phi_N}{dz}(z) E(z) \right], \quad (1)$$

dove ρ è la densità del materiale ed $E(z)$ è l'energia dei protoni in funzione della profondità di penetrazione z . In seguito, Bortfeld convolve questa espressione con una distribuzione gaussiana, la cui deviazione standard σ include gli effetti di *range straggling* e di non monocromaticità (*energy straggling*), ottenendo un'espressione matematica finale per la dose assorbita $D_B(z)$ (Eq. (26) in [Bort1997]).

Nella nostra implementazione del modello di Bortfeld, la derivata della fluenza $\phi_N(z)$ che appare nella nostra Eq. (1) viene calcolata numericamente poiché il nostro approccio alternativo al calcolo dell'effetto delle INA su tale grandezza [Rons2021] non permette di ottenere un'espressione completamente analitica. Invece, $E(z)$ e la sua derivata vengono calcolate analiticamente con le stesse espressioni di Bortfeld che coinvolgono funzioni speciali. Per semplicità, indichiamo con $D_B(z)$ anche la dose assorbita ottenuta con le nostre modifiche, questo anche grazie al fatto che la teoria esposta nel seguito di questa relazione è consistente con l'uso di uno qualsiasi dei due approcci utilizzati per il calcolo di $D_B(z)$: sia Bortfeld originale che Bortfeld con le nostre modifiche.

3. Formula di Preston-Koehler per la fluenza

A causa della diffusione multipla di Coulomb, un protone accelerato che si propaga in un materiale non segue una traiettoria perfettamente dritta, ma subisce deviazioni angolari a ogni evento di urto elastico. L'effetto globale su un fascio di protoni inizialmente collimati è quello di un progressivo allargamento della sua sezione trasversale nel corso della propagazione nel materiale.

Per il caso di sezione trasversale iniziale idealmente nulla (delta di Dirac bidimensionale), la letteratura scientifica riporta alcuni modelli per descrivere matematicamente l'allargamento del fascio. Grazie alla sua semplicità, uno dei più appetibili per un'applicazione pratica è il modello di Preston-

Koehler (PK) [Pres1968, Gott2010, Gott2012], il quale descrive la sezione trasversale della fluena come una gaussiana

$$\phi_{PK}(x, y, z) = \frac{1}{2\pi\sigma_{PK}^2(z)} \exp\left[-\frac{x^2 + y^2}{2\sigma_{PK}^2(z)}\right] \quad (2)$$

avente deviazione standard $\sigma_{PK}(z)$ dipendente dalla profondità di penetrazione z nel materiale secondo la formula

$$\frac{\sigma_{PK}(z)}{\sigma_{PK}(R_0)} = \sqrt{2(1-t)^2 \ln\left(\frac{1}{1-t}\right) + 3t^2 - 2t}, \quad (3)$$

dove $t \equiv z/R_0$. La Fig. 1 mostra l'andamento di questa funzione. La deviazione standard $\sigma_{PK}(R_0)$ in corrispondenza del range medio R_0 dei protoni in acqua vale circa $0.0217R_0$ secondo la teoria originale di PK (Eq. (12c) in [Pres1968]), ovvero $0.0225R_0$ secondo la revisione di Gottschalk [Gott2012]. Quest'ultimo è il valore che utilizzeremo in questa relazione. La Tab. 1 in [Gott2012] mostra un nutrito elenco di valori di $\sigma_{PK}(R_0)/R_0$ per diversi materiali.

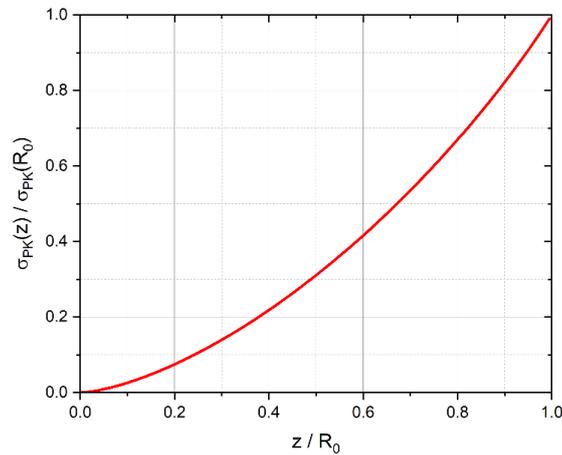


Figura 1. Andamento in funzione della profondità di penetrazione z della deviazione standard trasversale della fluena nel modello di Preston-Koehler (Eq. (3)).

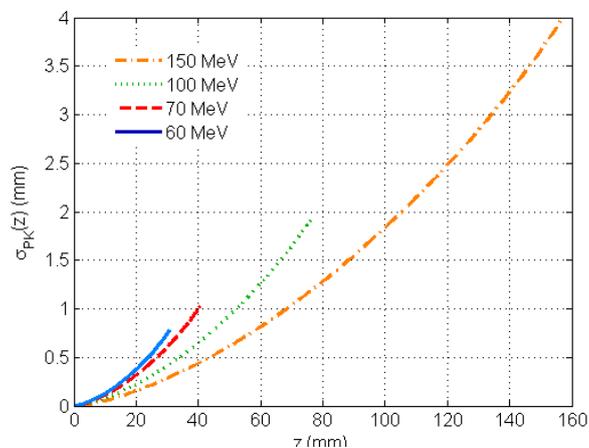


Figura 2. Andamento senza normalizzazioni della deviazione standard di PK, $\sigma_{PK}(z)$, in funzione della profondità di penetrazione z in acqua per alcune energie rappresentative.

Va ribadito che il modello di PK costituisce un'approssimazione gaussiana di quella che è la reale fluena trasversale di un fascio di protoni che si propaga in un materiale. Infatti, una delle sue principali approssimazioni consiste nel trascurare un alone periferico, che comunque corrisponde a una piccola frazione della fluena totale. Per questo motivo, alcuni autori hanno proposto di modellare il fascio mediante la sovrapposizione di due gaussiane concentriche, una per la distribuzione centrale e l'altra per quella periferica [Früh2001], o addirittura con tre gaussiane [Bell2015], essendo quest'ultima opzione dimostratasi efficace per il caso di ioni carbonio [Inan2014]. Altri autori hanno proposto modelli ancora più complessi [Hong1996, Clas2011, West2013, Bell2015, Bell2016, Bell2017, Embr2017]. Un riassunto di alcune basilari tipologie di modelli disponibili al 2015 è presentato in [Bell2015]. Per i nostri scopi, riteniamo che il semplice modello di PK a gaussiana singola sia sufficientemente accurato.

Per avere un'idea più quantitativa di come varia la deviazione standard $\sigma_{PK}(z)$ in funzione sia dell'energia che della profondità di penetrazione, in Fig. 2 se ne riporta l'andamento senza normalizzazioni per alcune energie rappresentative.

3.1 Fluena di un fascio sottile collimato a sezione gaussiana

Consideriamo ora un fascio sottile (*pencil beam*) la cui dimensione trasversale sia finita e descrivibile con la fluena in $z = 0$ uguale a una gaussiana che, per considerare il caso più generale, supponiamo avere deviazioni standard distinte w_x e w_y lungo x e y ,

$$\phi(x, y, 0) = \frac{1}{2\pi w_x w_y} \exp\left[-\frac{1}{2}\left(\frac{x^2}{w_x^2} + \frac{y^2}{w_y^2}\right)\right]. \quad (4)$$

Ipotizzando che il fascio si propaghi nel semispazio $z \geq 0$ occupato da materiale e che i momenti dei protoni che compongono il fascio in $z = 0$ siano tutti paralleli all'asse z , possiamo calcolare la propagazione della sua fluena considerando questa come la sovrapposizione continua di fluenze elementari di PK pesate da $\phi(x, y, 0)$. Il risultato che si ottiene è

$$\phi(x, y, z) = \iint_{\mathbb{R}^2} \phi(\xi, \eta, 0) \phi_{PK}(x - \xi, y - \eta, z) d\xi d\eta. \quad (5)$$

Questo integrale ammette la seguente soluzione analitica

$$\phi(x, y, z) = \frac{1}{2\pi \sigma_x(z) \sigma_y(z)} \exp\left[-\frac{1}{2}\left(\frac{x^2}{\sigma_x^2(z)} + \frac{y^2}{\sigma_y^2(z)}\right)\right], \quad (6)$$

dove

$$\sigma_x(z) = \sqrt{w_x^2 + \sigma_{PK}^2(z)} \quad \text{e} \quad \sigma_y(z) = \sqrt{w_y^2 + \sigma_{PK}^2(z)}. \quad (7)$$

Se la fluena del fascio sottile in $z = 0$ ha simmetria cilindrica intorno all'asse z , allora l'Eq. (6) si riscrive nella seguente in forma polare

$$\phi(r, z) = \frac{1}{2\pi \sigma_r^2(z)} \exp\left[-\frac{r^2}{2\sigma_r^2(z)}\right], \quad (8)$$

con $r = \sqrt{x^2 + y^2}$, $w = w_x = w_y$ e

$$\sigma_r(z) = \sqrt{w^2 + \sigma_{PK}^2(z)}. \quad (9)$$

3.2 Fluenza di un fascio sottile lievemente divergente a sezione gaussiana

Invece di considerare un fascio collimato, consideriamo un fascio, ancora descritto in $z = 0$ dalla fluenza mostrata nell'Eq. (4), ma i cui momenti dei protoni in $z = 0$ siano angolati in misura proporzionale alla loro distanza dall'asse z . Siano m_x ed m_y i coefficienti angolari delle direzioni di tali momenti proiettate rispettivamente sui piani Oxz e Oyz . Dovendo essere tali coefficienti angolari proporzionali alla loro distanza dall'asse z , possiamo supporre $m_x = q_x z$ e $m_y = q_y z$, dove q_x e q_y sono parametri positivi aventi le dimensioni del reciproco di una lunghezza. Con tali assunzioni, l'Eq. (5) diventa

$$\phi(x, y, z) = \iint_{\mathbb{R}^2} \phi(\xi, \eta, 0) \phi_{PK}[x - (1 + q_x z)\xi, y - (1 + q_y z)\eta, z] d\xi d\eta, \quad (10)$$

la cui soluzione analitica è ancora l'Eq. (6), ma con le seguenti espressioni per le deviazioni standard nei piani Oxz e Oyz

$$\sigma_x(z) = \sqrt{(1 + q_x z)^2 w_x^2 + \sigma_{PK}^2(z)} \quad \text{e} \quad \sigma_y(z) = \sqrt{(1 + q_y z)^2 w_y^2 + \sigma_{PK}^2(z)}. \quad (11)$$

Qualora la fluenza in $z = 0$ abbia simmetria cilindrica intorno all'asse z , anche in questo caso vale l'Eq. (8) con $r = \sqrt{x^2 + y^2}$, $w = w_x = w_y$, $q = q_x = q_y$, $m = m_x = m_y = qr$ e

$$\sigma_r(z) = \sqrt{(1 + qz)^2 w^2 + \sigma_{PK}^2(z)}. \quad (12)$$

4. Formula approssimata per la dose tridimensionale

A questo punto, si possono applicare i risultati della Sez. 3 alla teoria di Bortfeld per ottenere, per ora trascurando qualsiasi effetto di *range straggling* ed *energy straggling*, una formula approssimata per la dose nello spazio tridimensionale. Questa formula costituisce una generalizzazione dell'Eq. (1) e si ottiene sostituendo, in tale equazione, $\phi_N(z)$ col prodotto $\phi(x, y, z)\phi_N(z)$, che può essere interpretato come la fluenza totale (ancora senza *straggling*) del fascio. Tuttavia, osserviamo che la derivata della fluenza nell'Eq. (1) corrisponde, pesata da $\gamma E(z)$, a un contributo alla dose da una frazione di quei protoni che le INA rimuovono dal fascio, come spiegato da Bortfeld [Bort1997]. Pertanto, sembra non aver senso includere in questo contributo quei protoni che invece sono rimossi dal fascio per diffusione, ossia quelli il cui andamento è regolato dalla fluenza $\phi(x, y, z)$. Questo significa che, nella nostra generalizzazione tridimensionale, il contributo alla dose del secondo termine tra parentesi quadre nell'Eq. (1) dovrebbe coinvolgere la derivata della sola $\phi_N(z)$, anziché della fluenza totale $\phi(x, y, z)\phi_N(z)$. Si ha allora la seguente semplice espressione della dose tridimensionale (senza *straggling*)

$$\widehat{D}(x, y, z) = \phi(x, y, z) \widehat{D}_B(z), \quad (13)$$

dove $\phi(x, y, z)$ e $\widehat{D}_B(z)$ sono rispettivamente riportati nelle Eqq. (6) e (1).

4.1 Range straggling ed energy straggling

Per includere gli effetti di *range* ed *energy straggling*, nel modello di Bortfeld viene applicata una convoluzione tra la funzione $\widehat{D}_B(z)$ e una gaussiana lungo z avente deviazione standard σ (Eqq. (12-19) in [Bort1997], vedere anche Appendice B per il calcolo di σ). In questa maniera, Bortfeld ottiene un'espressione $D_B(z)$ per la dose assorbita contenente le funzioni speciali gamma e parabolica del cilindro. Con le modifiche di cui abbiamo accennato nella Sez. 2, questa è la funzione di dose che abbiamo implementato e per il suo calcolo abbiamo scritto un'apposita funzione MATLAB [Mat12010].

Seguendo l'esempio di Bortfeld, nella nostra generalizzazione tridimensionale la dose assorbita $D(x, y, z)$ si dovrebbe calcolare con un'analogia convoluzione,

$$D(x, y, z) = \int_{-\infty}^{R_0} \widehat{D}(x, y, \zeta) \frac{\exp[-(z - \zeta)^2 / (2\sigma^2)]}{\sqrt{2\pi} \sigma} d\zeta. \quad (14)$$

Se l'andamento della fluena $\phi(x, y, \zeta)$ è tale che essa possa essere considerata circa uguale a $\phi(x, y, z)$ nell'intorno di z entro il quale la gaussiana non assume valori trascurabili, ossia approssimativamente all'interno dell'intervallo $z - 3\sigma \leq \zeta \leq z + 3\sigma$, essa può essere portata fuori dall'integrale, ottenendo

$$D(x, y, z) \simeq \phi(x, y, z) \int_{-\infty}^{R_0} \widehat{D}_B(\zeta) \frac{\exp[-(z - \zeta)^2 / (2\sigma^2)]}{\sqrt{2\pi} \sigma} d\zeta = \phi(x, y, z) D_B(z). \quad (15)$$

La precedente equazione stabilisce che la dose tridimensionale è approssimativamente uguale alla fluena del fascio sottile gaussiano, calcolata con l'Eq. (6), moltiplicata per la dose calcolata con la formula di Bortfeld, ovvero tramite la sua implementazione nel nostro codice MATLAB con le modifiche accennate in precedenza. La forma radiale dell'Eq. (15), in caso di simmetria cilindrica intorno all'asse z , è chiaramente

$$D(r, z) = \phi(r, z) D_B(z), \quad (16)$$

dove $\phi(r, z)$ è data dall'Eq. (8).

Il portar fuori la fluena $\phi(x, y, z)$ dall'integrale nell'Eq. (14), anche se parzialmente giustificato da un supposto piccolo valore di σ (se lo spettro energetico del fascio non è troppo esteso), come mostrato in Appendice C per un caso scelto, è un passaggio delicato e va verificato utilizzando parametri confrontabili con le condizioni sperimentali per le quali vogliamo applicare il modello tridimensionale di dose così ricavato. Una strada per farlo è quella di utilizzare simulazioni Monte Carlo per il confronto.

4.2 Curva di Bragg nella regione assiale

Una delle conseguenze più significative sulla dose dell'allargamento del fascio di protoni durante la sua propagazione in acqua è la progressiva diminuzione della curva di Bragg nella regione vicina all'asse z di propagazione rispetto a quella che sarebbe la sua forma standard, ossia $D_B(z)$. Questo effetto è rilevante soprattutto per fasci di protoni estremamente sottili ($w \rightarrow 0$).

Al fine di capire quanto può essere importante un tale fenomeno, abbiamo valutato la frazione $D_{cyl}(C, z)$ della dose $D(r, z)$, data dall'Eq. (16), che è presente entro cilindri coassiali di lunghezza infinita, centrati attorno all'asse z e aventi diversi valori del raggio C per alcune energie rappresentative. A tale scopo, per ogni valore di z , abbiamo calcolato l'integrale di $D(r, z)$ sulla sezione circolare del cilindro, giacente sul piano Oxy , ottenendo la soluzione analitica

$$D_{cyl}(C, z) = \iint_{r \leq C} D(r, z) dx dy = 2\pi \int_0^C r D(r, z) dr = \left\{ 1 - \exp\left[-\frac{C^2}{2\sigma_r^2(z)}\right] \right\} D_B(z). \quad (17)$$

Limitandoci per semplicità al caso $w = 0$, corrispondente alla situazione in cui la fluena $\phi(r, z)$ coincide con la fluena di Eq. (2), la Fig. 3 mostra le frazioni $D_{cyl}(C, z)$ di curva di Bragg entro cilindri di vari raggi C , includendo il caso di curva di Bragg standard corrispondente a $C = \infty$, per le energie rappresentative di 60, 70, 100 e 150 MeV. Si noti come, per le energie più alte, il picco di Bragg tenda quasi a sparire per i valori più piccoli di C .

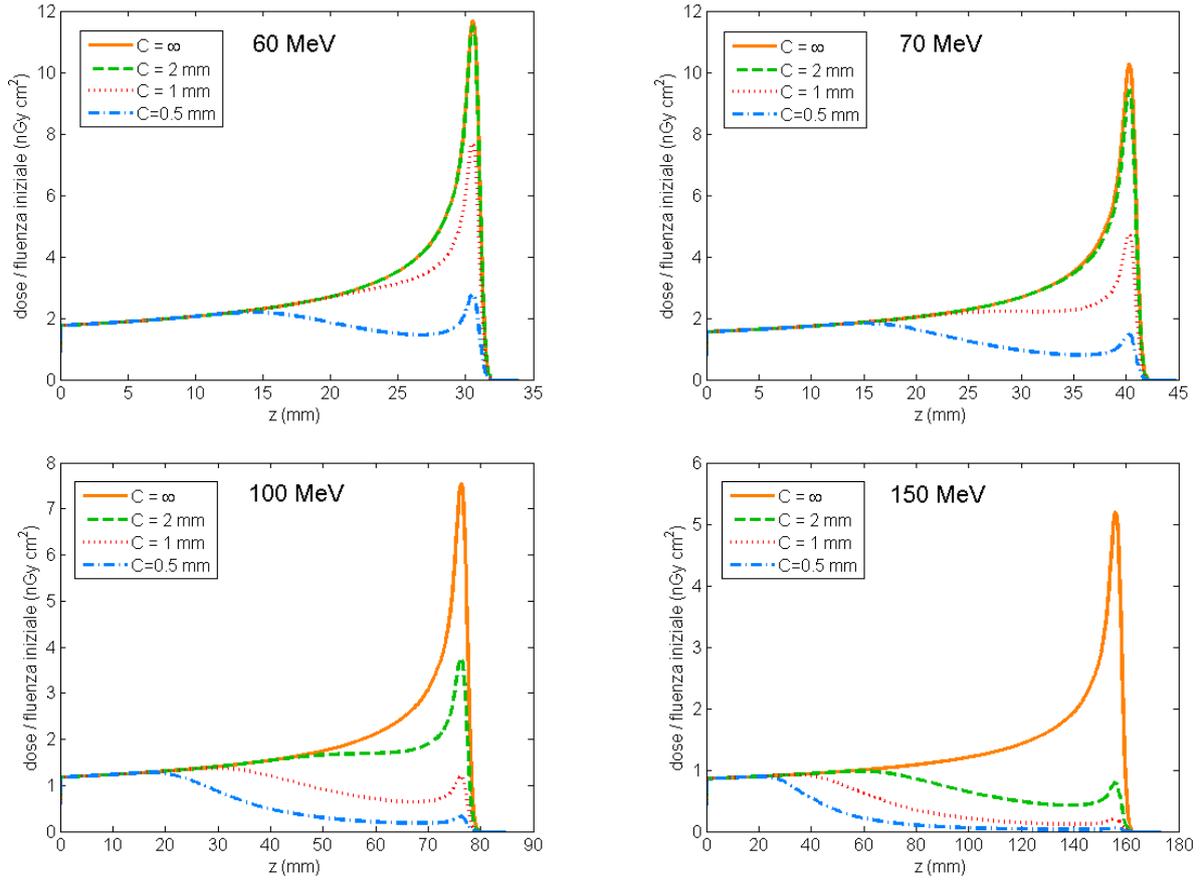


Figura 3. Frazioni $D_{cyl}(C, z)$ di curve di Bragg teoriche ottenute integrando la dose sul piano Oxy entro cilindri di raggio C . All'energia di 60 MeV, le curve corrispondenti a $C = \infty$ e $C = 2$ mm sono praticamente quasi indistinguibili l'una dall'altra. Vedere il testo per maggiori dettagli.

Dall'Eq. (17) si può facilmente verificare che l'altezza del picco di Bragg diminuisce, rispetto a quella della curva di Bragg standard, di un fattore pari a circa³ $1 - \exp\left[-\frac{C^2}{2\sigma_r^2(R_0)}\right]$.

5. Confronto con simulazioni Monte Carlo

Per una verifica delle formule analitiche discusse in questa relazione, abbiamo effettuato alcuni confronti con simulazioni Monte Carlo di trasporto di protoni in acqua. Inizialmente, abbiamo verificato la formula originale di PK alle energie di 60, 70 e 150 MeV, verificando in seguito alle energie di 50, 60, 70 e 80 MeV la sua estensione al caso di fascio sottile collimato a sezione gaussiana. Per un confronto Monte Carlo con la formula del fascio sottile lievemente divergente, siamo partiti da coordinate generate nello spazio delle fasi mediante il software LINAC [Cran1994] di dinamica del fascio multi-particella e il software SRIM [Zieg2010], all'energia media di circa 70 MeV, estrapolandoli in seguito con Mathematica [Math2024] per ottenere un file di input caricabile in FLUKA contenente una popolazione statisticamente sufficiente di coordinate nello spazio delle fasi. Con lo stesso approccio, abbiamo infine verificato la formula analitica che abbiamo ricavato per la dose tridimensionale. Per tutti questi confronti, il fascio di protoni è stato supposto avere simmetria cilindrica, ossia con fluensa e dose descritte rispettivamente dalle Eqq. (8) e (16).

³ Specifichiamo *circa*, non esattamente, perché la profondità del picco di Bragg è un po' minore di R_0 .

5.1 Fluenza originale di PK per fascio infinitesimalmente sottile

Poiché le simulazioni Monte Carlo di fluenza includono il calo di quest'ultima durante la propagazione del fascio a causa delle INA, mentre la formula di PK non include questo effetto, ci limitiamo per ora a confrontare a varie profondità le deviazioni standard delle gaussiane previste dalla teoria di PK con quelle dei fit gaussiani delle curve radiali di fluenza simulate, escludendo dal confronto l'altezza di tali gaussiane.

Abbiamo utilizzato FLUKA per simulare la propagazione in acqua di un fascio infinitesimalmente sottile (sorgente puntiforme) di protoni monocromatici, tutti diretti lungo l'asse z . Sono state considerate tre energie in tre simulazioni distinte: 60, 70 e 150 MeV. Nelle simulazioni, sono state rilevate con dieci detector di tipo USBIN in modalità BEAMPART [Fluk2024a] le distribuzioni radiali di fluenza del fascio a dieci valori di distanza dalla sorgente, determinati con la formula $nR_0/10$, con $n = 1, 2, \dots, 10$. Lo spessore di tutti i detector USBIN disposti a tali distanze è stato posto pari a $R_0/200$. In ognuna delle tre simulazioni, il valore di R_0 è stato preventivamente determinato con una simulazione FLUKA di fluenza integrata trasversalmente in funzione della profondità z .

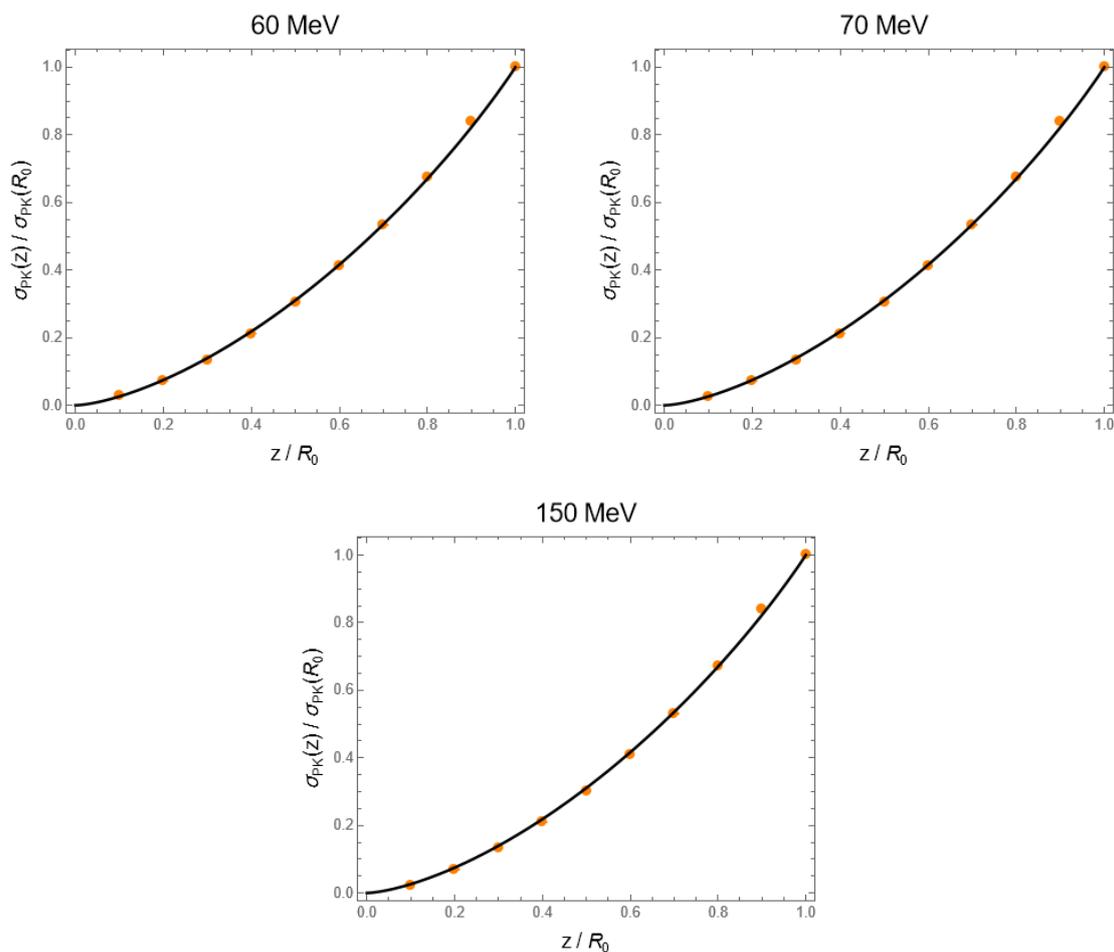


Figura 4. Confronto tra le deviazioni standard delle distribuzioni radiali di fluenza trovate con simulazioni FLUKA (pallini arancioni) e l'andamento previsto dalla formula di PK (linee continue nere), Eq. (3). Le barre di errore associate ai dati ottenuti con FLUKA sono troppo piccole per essere distinguibili.

Per ognuna delle dieci fluenze radiali trovate con FLUKA a ogni energia, $\phi_{FL}(r, nR_0/10)$, è stato effettuato un best fit in Mathematica con funzione gaussiana e determinata la corrispondente deviazione standard radiale. I valori così trovati, normalizzati alla deviazione standard trovata per la fluenza alla profondità $z = R_0$, sono stati graficati insieme alla curva prevista dal modello di PK, Eq. (3). La Fig. 4 mostra che la formula di PK è in ottimo accordo con i risultati ottenuti dalle simulazioni per tutte e tre le energie. La davvero minuscola discrepanza visibile a $z = 9R_0/10$ è probabilmente

attribuibile al leggerissimo alone esterno alla gaussiana centrale che ha portato alcuni autori, come già discusso, a utilizzare modelli composti da due o tre gaussiane, o anche più complessi, e che quindi fa sovrastimare leggermente la deviazione standard nel caso si utilizzi una singola gaussiana per il fit.

5.2 Fluena di PK estesa a un fascio sottile collimato a sezione gaussiana

Dopo le simulazioni per il fascio infinitesimamente sottile, abbiamo effettuato quattro simulazioni Monte Carlo, sempre con FLUKA, alle energie 50, 60, 70 e 80 MeV per un fascio monocromatico sottile, a simmetria cilindrica intorno all'asse z e collimato, avente fluena a sezione gaussiana in $z = 0$ con FWHM uguale a 17.2 mm. Questo valore corrisponde a una deviazione standard $w = 17.2/2.355 \text{ mm} = 7.30 \text{ mm}$. I detector USBIN sono stati impostati con le stesse caratteristiche riportate in Sez. 5.1.

La propagazione della deviazione standard di un simile fascio sottile è descritta dall'Eq. (9). Le curve ottenute con tale formula sono state confrontate con i risultati delle simulazioni Monte Carlo. Queste ultime sono state condotte esattamente con lo stesso approccio e gli stessi parametri discussi nella Sez. 5.1, essendo la forma iniziale del fascio l'unica differenza. La Fig. 5 mostra il confronto tra le deviazioni standard risultanti dai fit gaussiani delle simulazioni e le curve analitiche ottenute dall'Eq. (9).

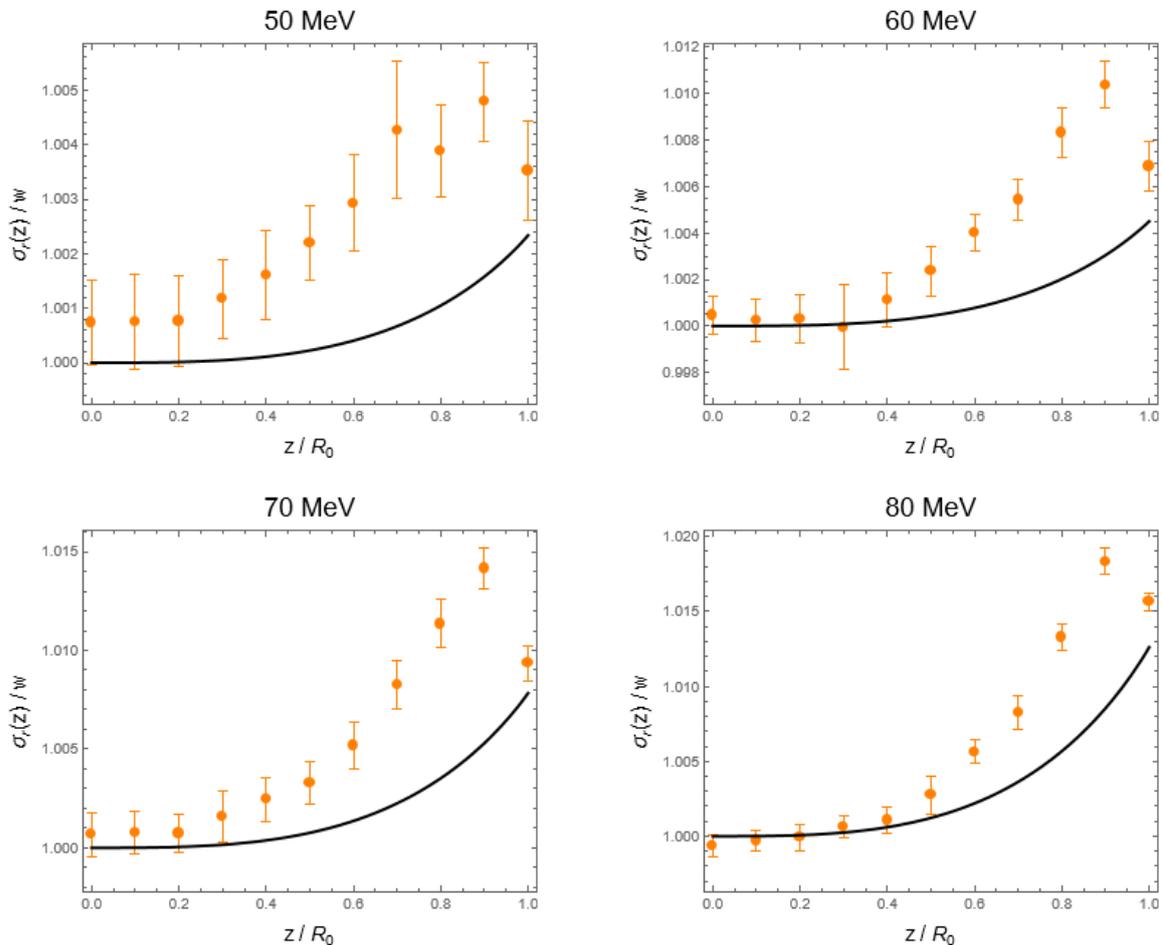


Figura 5. Confronto tra le deviazioni standard delle distribuzioni radiali di fluena trovate con simulazioni FLUKA (pallini arancioni) e l'andamento previsto dalla formula che abbiamo introdotto come estensione al caso di dimensione finita della formula di PK (linee continue nere), Eq. (9). Le barre di errore associate ai dati ottenuti con FLUKA corrispondono a una confidenza del 95%.

Si osservi che, per tutte e quattro le energie considerate, gli scarti esistenti tra i dati ottenuti con FLUKA e le curve analitiche sono quantitativamente molto piccoli, corrispondenti a differenze relative pari a frazioni di percentuale (meno di 1%). Anche in questo caso, come già osservato nella Sez. 5.1 per

i soli punti in $z = 9R_0/10$, attribuiamo tali piccole discrepanze al fatto che le distribuzioni radiali generate da FLUKA non sono perfettamente gaussiane, ma hanno un leggerissimo alone esterno che diventa sempre più presente al crescere della profondità, fatto che induce a sovrastimare la deviazione standard della curva radiale pensata come singola gaussiana in fase di fit.

In ogni caso, per avere un'idea di quanto poco gravi siano le discrepanze di cui sopra, possiamo confrontare le distribuzioni radiali di fluena, quella simulata con FLUKA e quella calcolata analiticamente, per un caso scelto. Il caso che corrisponde allo scarto maggiore tra i due approcci (scarto pari a 0.00978) è quello corrispondente a all'energia di 80 MeV in $z = 9R_0/10$. La Fig. 6 mostra le due distribuzioni radiali in questione. Si noti quanto bene si sovrappongono le due curve. Trascurando la parte a distanza radiale vicina allo zero ($r < 5$ mm), perché influenzata dal rumore della simulazione, si trova che lo scarto maggiore tra le due curve vale circa 0.006 (unità arbitrarie) in corrispondenza della distanza radiale pari a circa 13 mm, come mostra l'inserito di Fig. 6.

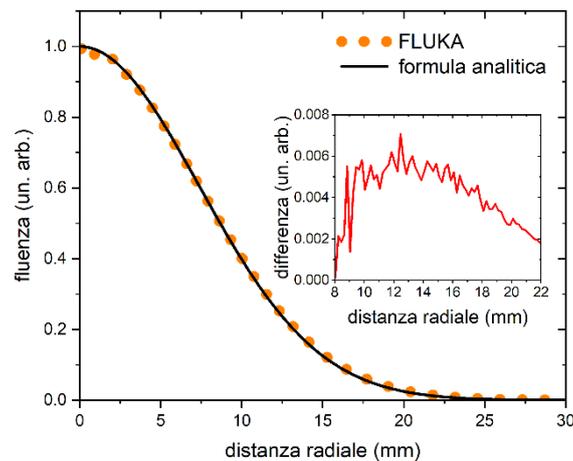


Figura 6. Distribuzione radiale di fluena alla profondità $z = 9R_0/10$ in acqua per un fascio sottile collimato di dimensione trasversale finita ($FWHM = 17.2$ mm in $z = 0$) avente energia 80 MeV: confronto tra la simulazione Monte Carlo condotta in FLUKA e il calcolo analitico effettuato, in presenza di simmetria cilindrica, con le Eq. (6) e (9). L'inserito mostra la differenza tra la simulazione FLUKA e la curva analitica nell'intervallo $8 \leq r$ (mm) ≤ 22 .

Per quanto sopra osservato, riteniamo che la corrispondenza trovata tra simulazioni e curve analitiche sia sufficientemente accurata da poter considerare accettabile, per i nostri scopi, il modello che abbiamo ottenuto utilizzando la formula di PK per un fascio sottile a sezione gaussiana.

5.3 Fluena e dose tridimensionale per un fascio sottile lievemente divergente a sezione gaussiana

Il caso di un fascio di protoni avente dimensione trasversale finita e lieve divergenza (in media proporzionale alla distanza dall'asse) è stato analizzato utilizzando un approccio differente dai precedenti per la generazione delle simulazioni Monte Carlo in FLUKA. Esso è consistito nel generare con i software LINAC e SRIM le coordinate nello spazio delle fasi di 12955 protoni con energia media di circa 70 MeV. Questa distribuzione di coordinate corrisponde al passaggio dei protoni emessi dal linac attraverso la seguente sequenza di materiali prima di arrivare al bersaglio d'acqua: finestra di titanio (25 μm); aria (17 cm); finestra di mylar alluminato (20 μm di mylar + 22 μm di alluminio); elio (170.8 cm); altra finestra di mylar alluminato (20 μm di mylar + 2 μm di alluminio); aria (60 cm).

I dati così simulati sono stati analizzati in Mathematica al fine di generare, mantenendo la stessa covarianza dei dati originali, una nuova popolazione di coordinate nello spazio delle fasi che fosse molto più numerosa (500mila protoni) e quindi più adatta da un punto di vista statistico a essere usata come input in una simulazione FLUKA. Si noti che, per ottenere valori medi e deviazioni standard compatibili, abbiamo dovuto preventivamente escludere dai dati originali quelli che cadevano troppo esternamente a una distribuzione statistica multi-normale dei dati più centrali; il criterio usato a tale scopo, adattato al particolare campione di dati e codificato in Mathematica, è stato quello di escludere dati con energie E_0 al di fuori dell'intervallo tra 68.9 e 72.0 MeV e dati con valori di coordinate trasversali (x, y) e pendenze

(m_x, m_y) sui piani Oxz e Oyz superiori a 1.85 volte la radice quadrata dei rispettivi valori sulla diagonale della matrice di covarianza.⁴ Il numero di punti nello spazio delle fasi considerati come accettabili dopo questa operazione è sceso a 12005, per un totale di 950 punti scartati (circa 7% della popolazione).

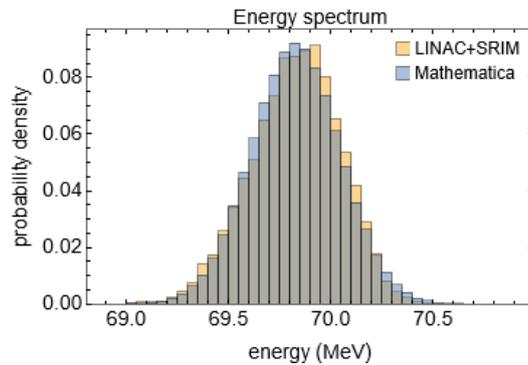


Figura 7. Istogrammi a confronto: spettro energetico dei dati originali (LINAC+SRIM) e dei dati generati con Mathematica.

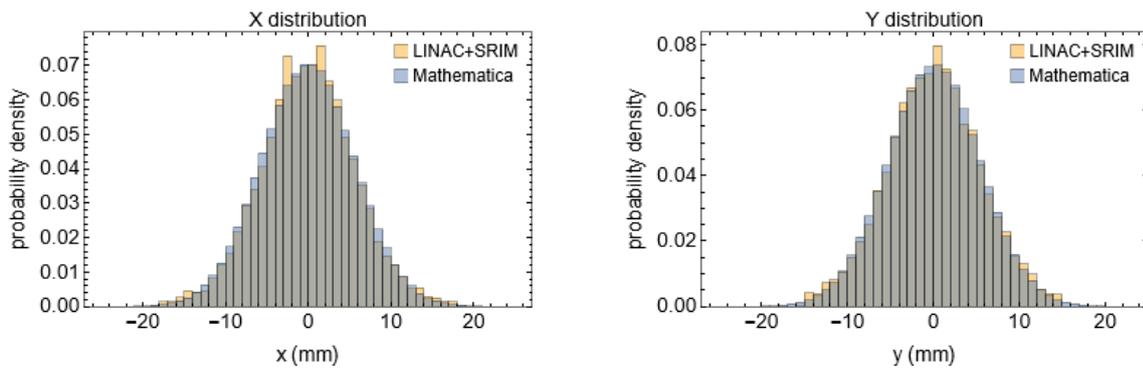


Figura 8. Istogrammi a confronto: valori delle coordinate x e y dei dati originali (LINAC+SRIM) e dei dati generati con Mathematica.

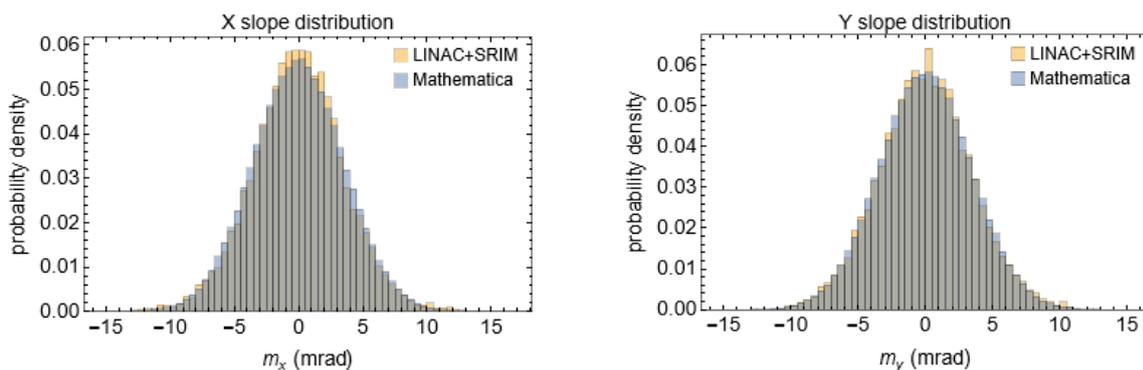


Figura 9. Istogrammi a confronto: valori delle pendenze m_x ed m_y dei dati originali (LINAC+SRIM) e dei dati generati con Mathematica.

⁴ Il valore 1.85 è stato scelto dopo vari tentativi, confrontando a parità di numerosità della popolazione i valori medi e le deviazioni standard dei dati generati da Mathematica con quelli selezionati dal file originale per ottenere una coincidenza sufficientemente buona. In linea di principio, avremmo potuto usare valori diversi per ognuna delle variabili, ma ci siamo accontentati di usarne uno per tutte visto il risultato soddisfacente.

Le Figg. 7-9 mostrano il confronto degli istogrammi dei parametri dei 12005 dati originali accettati, ottenuti con i software LINAC e SRIM e con il processo di esclusione, con quelli dei dati generati da Mathematica (500mila dati). La Tab. 1 mostra il confronto tra le medie e le deviazioni standard di tali istogrammi.

	LINAC+SRIM		Mathematica	
	Media	Dev. standard	Media	Dev. standard
E_0 (MeV)	69.83	0.2165	69.83	0.2168
x (mm)	-3.633×10^{-3}	5.634	-4.769×10^{-3}	5.632
y (mm)	5.657×10^{-3}	5.389	5.880×10^{-3}	5.386
m_x (mrad)	-18.57×10^{-3}	3.533	-23.90×10^{-3}	3.530
m_y (mrad)	9.812×10^{-3}	3.424	13.86×10^{-3}	3.426

Tabella 1. Valori medi e deviazioni standard degli istogrammi mostrati nelle Figg. 7-9.

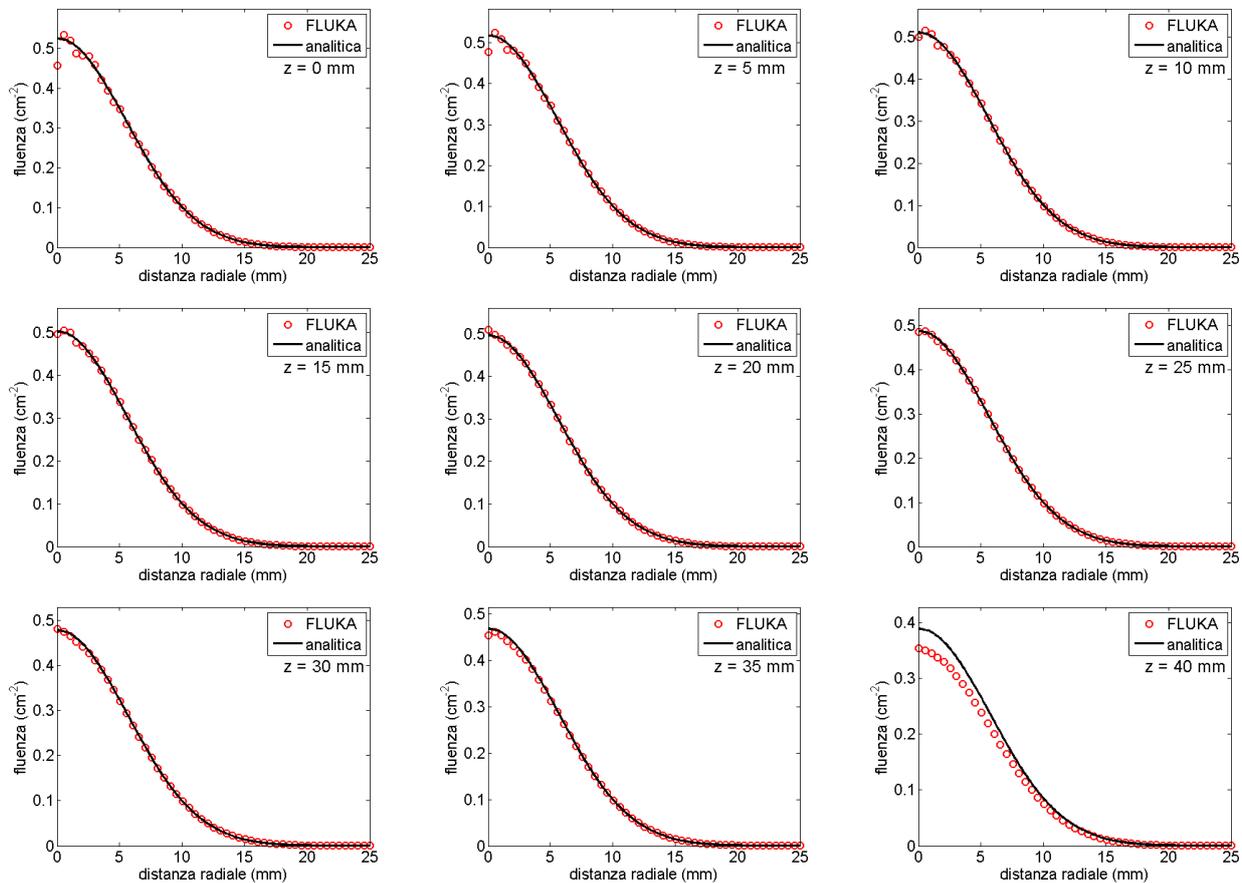


Figura 10. Distribuzioni radiali di fluenza a varie distanze dalla sorgente per un fascio di protoni con coordinate nello spazio delle fasi generate da simulazione: confronto tra simulazioni FLUKA e calcoli analitici. Vedere il testo per maggiori dettagli.

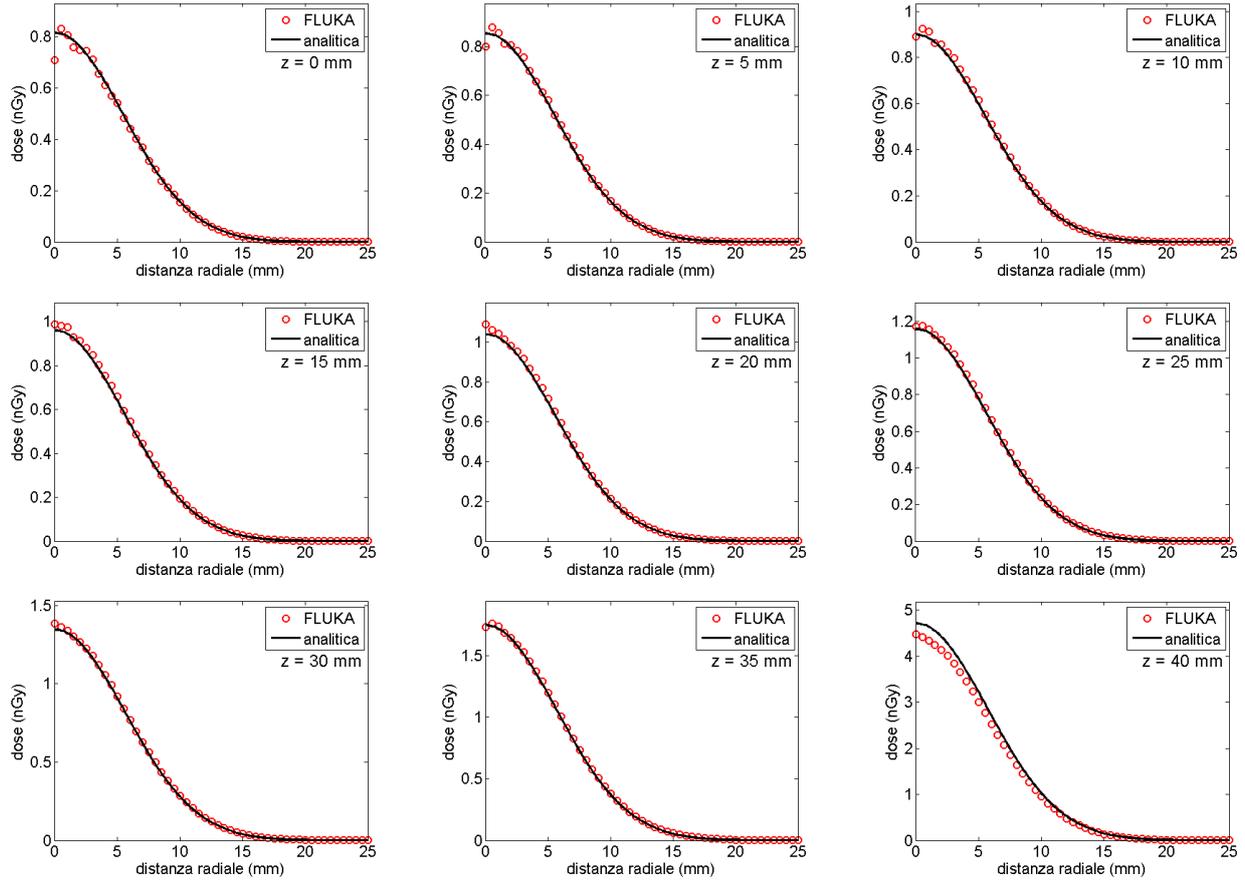


Figura 11. Distribuzioni radiali di dose a varie distanze dalla sorgente per un fascio di protoni con coordinate nello spazio delle fasi generate da simulazione: confronto tra simulazioni FLUKA e calcoli analitici. Vedere il testo per maggiori dettagli.

Per semplicità e grazie alle piccole differenze riscontrate tra le componenti x e y dei parametri in Tab. 1, per i successivi calcoli di fluenza e dose con le funzioni analitiche si è assunto che il fascio di protoni avesse simmetria cilindrica intorno all'asse z e che fosse centrato esattamente in $(0,0)$ sul piano Oxy . La presente ipotesi porta a scrivere, per le deviazioni standard della distanza radiale e della pendenza radiale, rispettivamente w e σ_m , i valori medi delle deviazioni standard riportate nell'ultima colonna di Tab. 1, ottenendo

$$w = \frac{5.632 + 5.386}{2} \text{ mm} = 5.509 \text{ mm}, \quad \sigma_m = \frac{3.530 + 3.426}{2} \text{ mrad} = 3.478 \text{ mrad}. \quad (18)$$

Dovendo essere $m = qr$ (Sez. 3.2), è lecito supporre che debba valere la stessa relazione anche per le deviazioni standard delle quantità coinvolte, ossia $\sigma_m = qw$. Pertanto, invertendo quest'ultima relazione, si ricava la stima $q = 0.6313 \text{ mrad/mm}$. Per i calcoli analitici, attenendoci ai valori riportati nell'ultima colonna di Tab. 1, si supporrà che il fascio abbia energia media $E_0 = 69.83 \text{ MeV}$, alla quale corrisponde un *range* in acqua $R_0 \approx 40.5 \text{ mm}$, ed *energy straggling* $\sigma_{E_0} = 216.8 \text{ keV}$.

Per quanto riguarda le simulazioni FLUKA effettuate con i punti nello spazio delle fasi generati da Mathematica, si è optato per l'utilizzo di detector USRBIN a simmetria cilindrica, ottenendo pertanto distribuzioni radiali corrispondenti a medie sull'intero angolo polare. In questo caso, si è scelto di utilizzare di un unico USRBIN, in modalità sia BEAMPART che DOSE [Fluka2024a], esteso nell'intero intervallo $0 \leq z \leq 50 \text{ mm}$ e sezionabile lungo z in 500 fette di spessore $100 \mu\text{m}$.

Le distribuzioni radiali di fluenza e di dose sono state simulate in FLUKA e calcolate analiticamente (usando le Eqq. (8) e (16)) a distanze pari a multipli di 5 mm dalla sorgente fino alla distanza massima di

40 mm. Le Figg. 10 e 11 mostrano i risultati del confronto tra le curve radiali simulate con FLUKA e quelle calcolate in MATLAB con le formule analitiche. Dai confronti presentati in queste figure, si nota un accordo eccellente tra le simulazioni FLUKA e le curve radiali calcolate con le Eqq. (8) e (16). Una lieve differenza in altezza è però presente alla distanza più grande analizzata, $z = 40$ mm. Questa differenza può essere attribuita al fatto che il calcolo analitico della componente della fluenza in funzione di z dovuta alle INA, $\phi_N(z)$, con la formula introdotta in [Rons2021] tende a far sovrastimare leggermente la fluenza nelle vicinanze del picco di Bragg, come mostra la Fig. 12 (sinistra); in questa figura, per avere un confronto più significativo con le simulazioni FLUKA, la curva di fluenza analitica è l'integrale sul piano Oxy del prodotto di $\phi(r, z)$ per $\phi_N(z)$.⁵ Questa sovrastima si riflette anche nel calcolo della curva di Bragg $D_B(z)$, come si vede confrontando le altezze dei picchi di Bragg nella Fig. 12 (destra).⁶

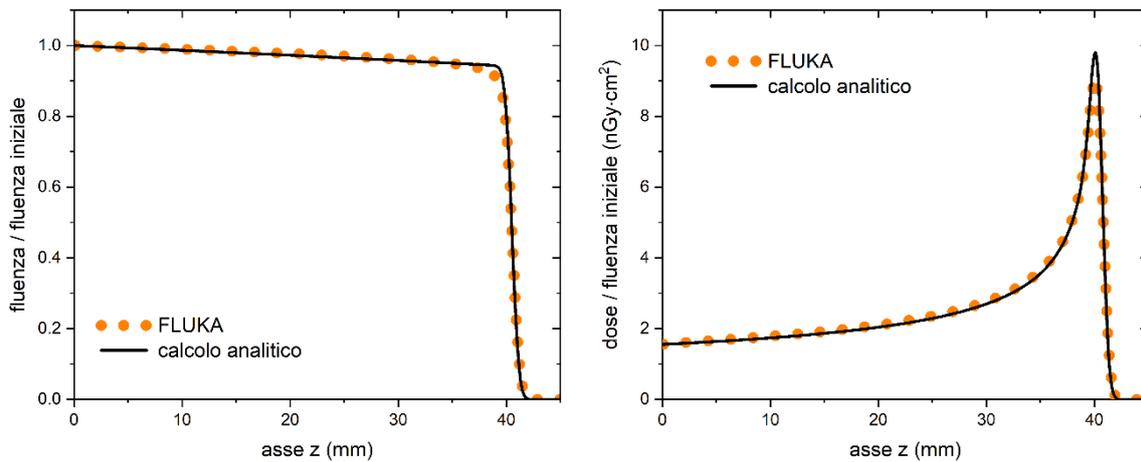


Figura 12. Fluenza (sinistra) e curva di Bragg (destra) in acqua di un fascio di protoni di energia media 69.83 MeV ed energy straggling 216.8 keV, definito in $z = 0$ da coordinate nello spazio delle fasi (vedi testo): confronto tra simulazione FLUKA e calcolo analitico.

5.4 Fascio sottile lievemente divergente a sezione gaussiana: regione assiale

Per il caso precedentemente analizzato nella Sez. 5.3, è interessante verificare come viene distorta la curva di Bragg nella regione assiale. In analogia con quanto visto nella Sez. 4.2, possiamo calcolare gli integrali sul piano Oxy della curva di dose entro cilindri coassiali di raggio C , in particolare facendo uso dell'Eq. (17), che era stata scritta per il caso generale, anche se i successivi esempi in Fig. 3 erano stati specializzati al caso $w = 0$.

Pertanto, utilizziamo i valori dei parametri del fascio di protoni riportati nella Sez. 5.3. Poiché il fascio in esame ha una larghezza finita ($w > 0$) in $z = 0$, confrontare direttamente le curve di Bragg integrate trasversalmente entro cilindri di diversi raggi C non sarebbe di aiuto, perché otterremmo curve di Bragg con valori proporzionali a $F = 1 - \exp\left(-\frac{C^2}{2w^2}\right)$ in $z = 0$, ottenendo così un confronto tra curve su scale verticali molto differenti. Optiamo allora per confrontare le curve di Bragg in questione normalizzandole a tale fattore F , in modo che condividano lo stesso valore in $z = 0$ e si possa così apprezzare la variazione in altezza del picco di Bragg.

A questo punto, è importante osservare che, per il caso di Sez. 5.3, la differenza tra le curve di Bragg così normalizzate è molto piccola al variare di C . Per questo motivo, la Fig. 13 riporta solo due casi estremi corrispondenti a $C = \infty$ (curva di Bragg standard) e $C = 0.5$ mm. Come si può verificare, è

⁵ La funzione $\phi_N(z)$ avrebbe, per sua definizione [Rons2021], un decadimento "spigoloso" a zero, ossia con derivata discontinua, in $z = R_0$. Per simulare l'effetto dello straggling, prima della moltiplicazione per $\phi(r, z)$, $\phi_N(z)$ è stata moltiplicata per la funzione $\frac{1}{2} \operatorname{erfc}\left(\frac{z-R_0}{\sqrt{2}\sigma}\right)$. Quest'ultima funzione è il risultato della convoluzione tra $\frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \exp\left(-\frac{z^2}{2\sigma^2}\right)$ e $1 - \theta(z - R_0)$, dove θ è la funzione theta di Heaviside.

⁶ Per il calcolo della curva di Bragg, non si è applicato il metodo descritto nella precedente nota, visto che l'effetto dello straggling è già incluso tramite la convoluzione mostrata nell'Eq. (14).

interessante notare che, quando $C^2 \ll 2w^2$, il rapporto tra l'altezza della curva di Bragg nel suo picco e quella in $z = 0$ si riduce, rispetto alla curva di Bragg standard, di un fattore indipendente da C e approssimativamente uguale a $w^2/[w^2 + \sigma_{PK}^2(R_0)]$. Essendo nel presente caso $\sigma_{PK}^2(R_0) \ll w^2$, tale fattore è pari a circa $1 - \sigma_{PK}^2(R_0)/w^2 \simeq 0.965$. Come si può notare confrontando la Fig. 13 con il secondo plot di Fig. 3, l'andamento della dose nella regione assiale è indicativo dell'effetto della variazione di dimensione trasversa del fascio sulla distribuzione della dose nel volume bersaglio: in pratica, questo effetto risulta tanto più rilevante quanto più il rapporto $w/\sigma_{PK}(R_0)$ si avvicina a zero (caso di un fascio idealmente sottile, ossia con sezione trasversale idealmente nulla in $z = 0$), mentre diventa sempre meno rilevante al crescere di tale rapporto.

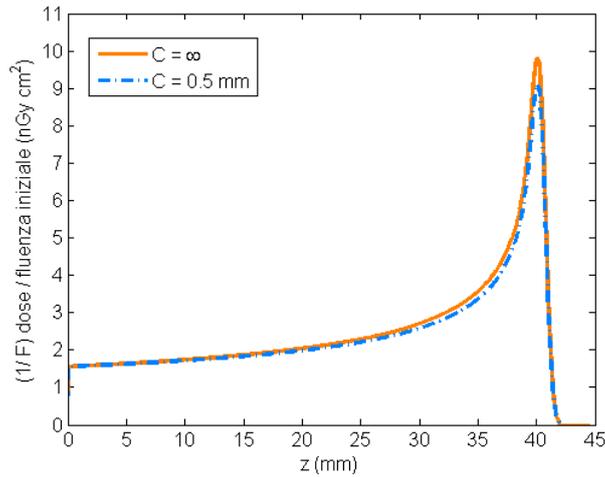


Figura 13. Frazioni $D_{cyl}(C, z)$ di curve di Bragg teoriche ottenute integrando la dose sul piano Oxy entro cilindri di raggio C e normalizzate a $F = 1 - \exp\left(-\frac{C^2}{2w^2}\right)$ per un fascio di protoni di energia media 69.83 MeV ed *energy straggling* 216.8 keV, definito in $z = 0$ da coordinate nello spazio delle fasi (vedi Sez. 5.3).

6. Conclusioni

In questa relazione, abbiamo sviluppato un modello analitico per la deposizione tridimensionale di dose in acqua dovuta a un fascio sottile a sezione gaussiana di protoni accelerati. Il modello si basa sulla composizione dei due modelli analitici di Bortfeld e di Preston-Koehler che consentono, rispettivamente, il calcolo approssimato di curve di Bragg e dell'allargamento di fasci sottili nella materia. Alle energie di attuale nostro interesse, le verifiche effettuate confrontando i risultati ottenuti dal modello con quelli simulati in FLUKA hanno mostrato una buona accuratezza, con alcune piccole discrepanze riguardanti l'altezza del picco di Bragg e l'alone esterno alla gaussiana centrale che rappresenta la sezione trasversale del fascio. Si può concludere che il modello risulta essere sufficientemente accurato per i nostri scopi, almeno alle energie per le quali sono state effettuate le verifiche. Futuri sviluppi prevedono l'implementazione del modello qui sviluppato in un codice per il design di SOBP tridimensionali.

Appendice A

In questa Appendice, mostriamo come abbiamo ricavato i parametri α e p della formula di BK $R_0 = \alpha E_0^p$ utilizzando simulazioni Monte Carlo (FLUKA) in acqua, nonché la correzione polinomiale a tale formula che perfeziona la riproduzione dei valori di range R_0 ottenuti con FLUKA.

A.1 Parametri della formula di Bragg-Kleeman

Per ognuna delle energie considerate (da 5 a 160 MeV, con passo di 5 MeV fino a 100 MeV e 10 MeV da 100 a 160 MeV), abbiamo eseguito simulazioni di fluena in FLUKA. Nell'ipotesi di distribuzione gaussiana del *range straggling*, la curva di fluena assume un valore minimo di pendenza in corrispondenza del range medio R_0 . Calcolando la derivata della curva di fluena ed eseguendone un fit con una curva

gaussiana, si ottiene pertanto una stima di R_0 ponendolo uguale al valore centrale di tale gaussiana con relativa incertezza al livello di confidenza desiderato. La Fig. A.1 mostra i valori di R_0 così ottenuti in funzione dell'energia E_0 , nonché il fit con la funzione di BK $R_0 = \alpha E_0^p$ dei punti graficati, con α e p parametri di fit. I valori di questi parametri risultanti dal fit sono mostrati in Tab. A.1 e ivi confrontati con i valori riportati nell'articolo originale di Bortfeld.

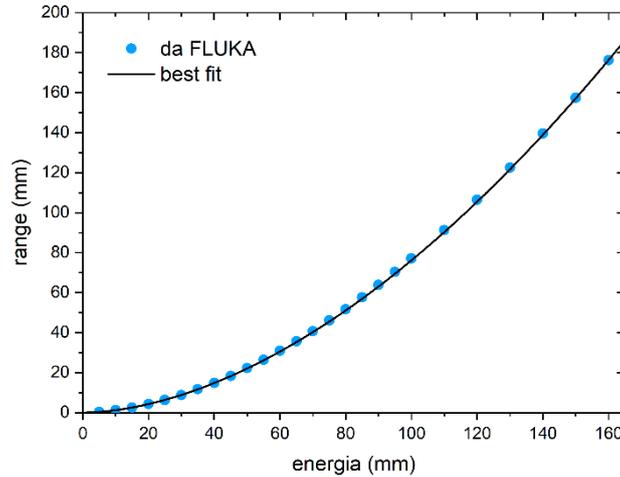


Figura A.1 Valori di range dedotti da simulazioni Monte Carlo di fluena in acqua eseguite in FLUKA e relativo best fit con la funzione di BK $R_0 = \alpha E_0^p$.

	Nostro fit da dati FLUKA	Bortfeld [Bort1997]
α ($\mu\text{m}/\text{MeV}$)	20.24 ± 0.10	22
p	1.7876 ± 0.0018	1.77

Tabella A.1 Parametri della formula di BK per il range di protoni in acqua.

A.2 Correzione polinomiale della formula di Bragg-Kleeman

Nel nostro approccio personalizzato della formula di Bortfeld, lo scarto tra il range dei protoni valutato dalle simulazioni FLUKA (come spiegato nella Sez. A.1) e quello ottenibile dalla formula di BK, $R_0 = \alpha E_0^p$, è stato fittato con un polinomio di quinto grado $p_5(E_0)$ in modo da ottenere una formula ancora più precisa di quella di BK. In questo modo, la nostra rappresentazione del range è data dalla formula composita

$$R_0(E_0) = \alpha E_0^p + p_5(E_0) = \alpha E_0^p + \sum_{n=0}^5 a_n E_0^n. \quad (\text{A.1})$$

I valori dei coefficienti polinomiali a_n sono riportati in Tab. A.2. Si noti che a_0 deve essere identicamente nullo affinché il range valga zero in presenza di energia iniziale nulla.

a_0 (μm)	a_1 ($\mu\text{m}/\text{MeV}$)	a_2 ($\mu\text{m}/\text{MeV}^2$)	a_3 ($\mu\text{m}/\text{MeV}^3$)	a_4 ($\mu\text{m}/\text{MeV}^4$)	a_5 ($\mu\text{m}/\text{MeV}^5$)
0	-8.79671	0.20812	0.00181	-2.64611×10^{-5}	5.62779×10^{-8}

Tabella A.2 Valori dei coefficienti a_n utilizzati per la correzione polinomiale della formula di BK.

Appendice B

Per il caso di un fascio di protoni non monocromatico, la cui distribuzione energetica sia descrivibile con una gaussiana di deviazione standard σ_{E_0} (*energy straggling*),⁷ la teoria di Bortfeld [Bort1997] stabilisce che si sommi in quadratura tale deviazione standard, dopo una opportuna conversione, con quella relativa al *range straggling*, causato dalla statistica delle interazioni dei protoni, considerati perfettamente monocromatici, lungo il loro percorso nella materia che porta a diverse distanze di fine propagazione. Sotto l'assunzione che queste distanze siano distribuite, nel caso monocromatico, in modo gaussiano attorno al loro valor medio, corrispondente al range R_0 , indichiamo con σ_{mono} la deviazione standard di tale gaussiana. È facile capire che anche la distribuzione di energia descritta da σ_{E_0} si traduce in una distribuzione di differenti distanze percorse dai protoni. La teoria di Bortfeld stabilisce che l'effetto delle due distribuzioni gaussiane in questione si possa sintetizzare con un'unica distribuzione gaussiana di distanze avente deviazione standard σ .

Per sommare in quadratura l'*energy straggling* e il *range straggling*, occorre convertire l'informazione energetica descritta da σ_{E_0} in una informazione di distanza percorsa. La formula utilizzata a tale scopo è ricavabile con lo stesso sviluppo matematico che si applicherebbe alla propagazione di errori. Tenendo presente la formula di BK, si ottiene quindi la seguente espressione per la deviazione standard totale σ (Eq. (19) in [Bort1997])

$$\sigma^2 = \sigma_{\text{mono}}^2 + \sigma_{E_0}^2 \left(\frac{dR_0}{dE_0} \right)^2 = \sigma_{\text{mono}}^2 + \sigma_{E_0}^2 \alpha^2 p^2 E_0^{2p-2}. \quad (\text{B.1})$$

Appendice C

In questa Appendice, cerchiamo un criterio approssimato per stabilire sotto quali condizioni la fluenza $\phi(x, y, z)$ mostrata nell'Eq. (6) può essere portata fuori dall'integrale, come abbiamo fatto nell'Eq. (15). Per semplicità, ci specializzeremo al caso in cui il fascio sottile possieda simmetria cilindrica, ossia con i parametri radiali introdotti nella Sez. 3.2.

Consideriamo ora l'Eq. (14). In un intorno di z , il primo fattore interno all'integrale può essere approssimato come⁸

$$\bar{D}(r, \zeta) \simeq \left[\phi(r, z) + \frac{\partial \phi}{\partial \zeta}(r, \zeta) \Big|_{\zeta=z} (\zeta - z) \right] \bar{D}_B(\zeta). \quad (\text{C.1})$$

Come già scritto nel testo, il contributo della fluenza all'integrale è significativo solo in intorni di z di larghezza pari a circa 3σ . Questo ci fa concludere che, se $\frac{\partial \phi}{\partial \zeta}(r, \zeta) \Big|_{\zeta=z} \cdot 3\sigma$ è trascurabile rispetto a $\phi(r, z)$, allora $\phi(r, \zeta) \simeq \phi(r, z)$ e quindi la fluenza può essere portata fuori dall'integrale.

Il criterio così enunciato non è di facile verifica nel caso più generale. È però possibile verificarlo in casi particolari. Un esempio è costituito dal fascio sottile e leggermente divergente di protoni definito dalle coordinate nello spazio delle fasi, considerato nella Sez. 5.3 per il confronto con simulazioni FLUKA. Per questo caso, la dimensione radiale del fascio in $z = 0$ è definita da $w = 5.53$ mm. L'energia media è 69.83 MeV, alla quale corrisponde un *range* medio in acqua $R_0 = 40.5$ mm. La deviazione standard di PK in corrispondenza del *range* medio è $\sigma_{PK}(R_0) \simeq 0.0225 R_0 = 0.911$ mm. Inoltre, il parametro per la divergenza del fascio è stato valutato essere $q \simeq 0.6313$ mrad/mm. Questo significa che la dimensione radiale del fascio in corrispondenza del *range* medio è definita da $\sigma_r(R_0) \simeq 5.74$ mm.

⁷ Come già specificato in Sez. 2, nel nostro approccio assumiamo che sia trascurabile il contributo alla dose, considerato da Bortfeld nello sviluppo del suo modello (Eqq. (23-25) in [Bort1997]), dovuto alla coda (*tail*) a bassa energia dello spettro energetico.

⁸ In accordo con la simmetria ipotizzata, utilizziamo le coordinate cilindriche (r, z) , con $r^2 = x^2 + y^2$.

Mappando con Mathematica [Math2024] i valori della funzione $\left| \frac{\partial \phi}{\partial z}(r, z) / \phi(r, z) \right|$ nel dominio⁹ $(r, z) \in \{0 \leq r \leq 3\sigma_r(R_0)\} \times \{0 \leq z \leq R_0\}$, come mostra la Fig. C.1, abbiamo ottenuto che tale funzione assume il valore massimo 0.00964 mm^{-1} in corrispondenza di $(r, z) = (3\sigma_r(R_0), R_0)$.

Essendo il contributo della fluena all'integrale di convoluzione significativo solo in intorno di z di larghezza circa 3σ , si può concludere che la condizione per portare la fluena fuori dall'integrale dell'Eq. (14), in questo specifico caso, è soddisfatta quando 3σ è molto più piccolo del reciproco del valore massimo precedentemente trovato, ossia quando $\sigma \ll 34.6 \text{ mm}$. Per il caso oggetto di esame, la distribuzione di energia può essere approssimata con una gaussiana che ha, come già detto, valor medio pari a $E_0 = 69.83 \text{ MeV}$ e deviazione standard (*energy straggling*) $\sigma_{E_0} \simeq 216.8 \text{ keV}$ (vedi Tab. 1). Sommando in quadratura questo valore con il *range straggling* [Bort1997], si ottiene uno *straggling* totale pari a $\sigma \simeq 498 \text{ }\mu\text{m}$, che quindi soddisfa abbondantemente la condizione $\sigma \ll 34.6 \text{ mm}$. Per questo caso, è quindi perfettamente lecito utilizzare l'Eq. (15).

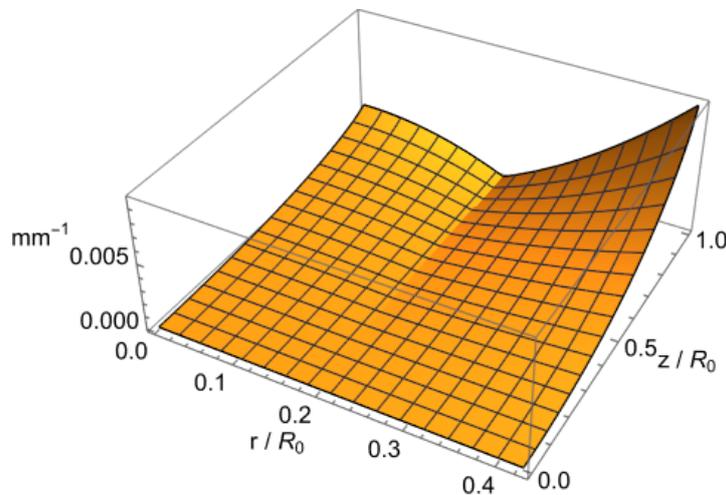


Figura C.1 Mappa della funzione $\left| \frac{\partial \phi}{\partial z}(r, z) / \phi(r, z) \right|$ nel dominio $(r, z) \in \{0 \leq r \leq 3\sigma_r(R_0)\} \times \{0 \leq z \leq R_0\}$ per la ricerca del suo massimo.

Ringraziamenti

Ricerca effettuata nell'ambito del progetto TOP-IMPLART (Terapia Oncologica con Protoni - Intensity Modulated Proton Linear Accelerator for RadioTherapy) finanziato dalla Regione Lazio.

Bibliografia

Ahdi2022 C. Ahdida, D. Bozzato, D. Calzolari, F. Cerutti, N. Charitonidis, A. Cimmino, A. Coronetti, G. L. D'Alessandro, A. Donadon Servelle, L.S. Esposito, R. Froeschl, R. García Alía, A. Gerbershagen, S. Gilardoni, D. Horváth, G. Hugo, A. Infantino, V. Kouskoura, A. Lechner, B. Lefebvre, G. Lerner, M. Magistris, A. Manousos, G. Moryc, F. Ogallar Ruiz, F. Pozzi, D. Prelipcean, S. Roesler, R. Rossi, M. Sabaté Gilarte, F. Salvat Pujol, P. Schoofs, V. Stránský, C. Theis, A. Tsinganis, R. Versaci, V. Vlachoudis, A. Waets, M. Widorski, *New capabilities of the FLUKA multi-purpose code*, *Front. Phys.* **9**(2022)788253.

⁹ Il valore massimo di r è posto uguale a $3\sigma_r(R_0) \equiv 17.2 \text{ mm}$ perché, per valori più grandi, la fluena può essere considerata trascurabile (Eq. (6)).

- Batt2015 G. Battistoni, T. Boehlen, F. Cerutti, P.W. Chin, L.S. Esposito, A. Fassò, A. Ferrari, A. Lechner, A. Empl, A. Mairani, A. Mereghetti, P.G. Ortega, J. Ranft, S. Roesler, P.R. Sala, V. Vlachoudis, G. Smirnov, *Overview of the FLUKA code*, Ann. Nucl. Energy **82** (2015) 10-18.
- Bell2015 V.E. Bellinzona, M. Ciocca, A. Embriaco, A. Fontana, A. Mairani, M. Mori, K. Parodi, *On the parametrization of lateral dose profiles in proton radiation therapy*, Phys. Med. **31** (2015) 484-492.
- Bell2016 V.E. Bellinzona, M. Ciocca, A. Embriaco, A. Ferrari, A. Fontana, A. Mairani, K. Parodi, A. Rotondi, P. Sala, T. Tessonier, *A model for the accurate computation of the lateral scattering of protons in water*, Phys. Med. Biol. **61** (2016) N102-N117.
- Bell2017 V.E. Bellinzona, *Development and implementation of a non Gaussian model for the lateral dose prediction in a proton therapy treatment planning system*, J. Phys.: Conf. Series **841** (2017) 012009.
- Bort1997 T. Bortfeld, *An analytical approximation of the Bragg curve for therapeutic proton beams*, Med. Phys. **24** (1997) 2024-2033.
- Clas2011 B. Clasie, H. Paganetti, H.M. Kooy, *Dose calculation algorithms*, in Proton Therapy Physics, H. Paganetti ed., CRC Press (Boca Raton, USA), 2011, pp. 381-412.
- Cran1994 K.R. Crandall, M. Weiss, TERA 94/34 ACC 20, internal note (1994).
- Embr2017 A. Embriaco, V.E. Bellinzona, A. Fontana, A. Rotondi, *An accurate model for the computation of the dose of protons in water*, Phys. Med. **38** (2017) 66-75.
- Fluk2024 Sito web del software FLUKA: <https://fluka.cern>.
- Fluk2024a Manuale online del software FLUKA: <https://flukafiles.web.cern.ch/manual/index.html>.
- Früh2001 R. Frühwirth, M. Regler, *On the quantitative modelling of core and tails of multiple scattering by Gaussian mixtures*, Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A **456** (2001) 369-389.
- Gott2010 B. Gottschalk, *On the scattering power of radiotherapy protons*, Med. Phys. **37** (2010) 352-367.
- Gott2011 B. Gottschalk, *Physics of proton interactions in matter*, in Proton Therapy Physics, H. Paganetti ed., CRC Press (Boca Raton, USA), 2011, pp. 19-59.
- Gott2012 B. Gottschalk, *Techniques of proton radiotherapy: transport theory*, arXiv:1204.4470 [physics.med-ph] (2012) 1-43.
- Hong1996 L. Hong, M. Goitein, M. Bucciolini, R. Comiskey, B. Gottschalk, S. Rosenthal, C. Serago, M. Urie, *A pencil beam algorithm for proton dose calculations*, Phys. Med. Biol. **41** (1996) 1305-1330.
- Inan2014 T. Inaniwa, N. Kanematsu, Y. Hara, T. Furukawa, M. Fukahori, M. Nakao, T. Shirai, *Implementation of a triple Gaussian beam model with subdivision and redefinition against density heterogeneities in treatment planning for scanned carbon-ion radiotherapy*, Phys. Med. Biol. **59** (2014) 5361-5386.
- Lait2019 R.F. Laitano, *Fondamenti di dosimetria delle radiazioni ionizzanti*, 5ª ed., ENEA (Frascati), 2019.
- Math2024 Wolfram Research, Inc., Mathematica, v. 14.0, Champaign, Illinois (2024). Sito web: <https://www.wolfram.com/mathematica>.
- Matl2010 MathWorks MATLAB, v. 7.10.0 (R2010a), The MathWorks Inc., Natick, Massachusetts (2010). Sito web: <https://www.mathworks.com>.
- Pica2020 L. Picardi, A. Ampollini, G. Bazzano, E. Cisbani, F. Ghio, R.M. Montecali, P. Nenzi, M. Piccinini, C. Ronsivalle, F. Santavenere, V. Surrenti, E. Trinca, M. Vadrucci, E. Wembe Tafo, *Beam commissioning of the 35 MeV section in an intensity modulated proton linear accelerator for proton therapy*, Phys. Rev. Accel. Beams **23** (2020) 020102.

- Pres1968 W.M. Preston, A.M. Koehler, *The effects of scattering on small proton beams*, manoscritto del 1968 non pubblicato, disponibile online all'indirizzo:
<https://gray.mgh.harvard.edu/attachments/article/212/PrestonAndKoehler1968.pdf>
- Rons2011 C. Ronsivalle, M. Carpanese, C. Marino, G. Messina, L. Picardi, S. Sandri, E. Basile, B. Caccia, D.M. Castelluccio, E. Cisbani, S. Frullani, F. Ghio, V. Macellari, M. Benassi, M. D'Andrea, L. Strigari, *The TOP-IMPLART Project*, Eur. Phys. J. Plus **126** (2011) 68.
- Rons2021 C. Ronsivalle, E. Nichelatti, L. Picardi, R.M. Montereali, *Semianalytical tool for spread-out Bragg peak optimization in an active energy-modulation proton therapy linac*, Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. A **988** (2021) 164924.
- Vlac2009 V. Vlachoudis, *FLAIR: A powerful but user friendly graphical interface for FLUKA*, in Proceedings of International Conference on Mathematics, Computational Methods & Reactor Physics (M&C 2009), New York (Saratoga Springs, 2009).
- West2013 D.C. Westerly, X. Mo, W.A. Tomé, T.R. Mackie, P.M. DeLuca Jr., *A generalized 2D pencil beam scaling algorithm for proton dose calculation in heterogeneous slab geometries*, Med. Phys. **40** (2013) 061706.
- Zieg2010 J.F. Ziegler, M.D. Ziegler, J.P. Biersack, *SRIM – the stopping and range of ions in matter*, Nucl. Instrum. Methods Phys. Res. B **268** (2010) 1818–1823.

ENEA
Servizio Promozione e Comunicazione
www.enea.it

Stampa: Laboratorio Tecnografico ENEA - C.R. Frascati
giugno 2024