



UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Aspectos Físicos de la Hadronterapia

Adriana Mercedes Quiroga Fagua

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Física
Bogotá, Colombia

2014

Aspectos Físicos de la Hadronterapia

Adriana Mercedes Quiroga Fagua

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Magister en Ciencias - Física

Director:
Profesor. Héctor Fabio Castro Serrato

Grupo de Investigación:
CRYOMAG Y FISICA MÉDICA

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Ciencias, Departamento de Física
Bogotá, Colombia

2014

A mi mamita, mi papito y mi hermanito que siempre han estado a mi lado creyendo y apoyando mis sueños.

Y a mí principito, mi gran compañero en esta travesía de la física y de la vida.

Agradecimientos

Al profesor Héctor Castro y a todos mis compañeros de grupo que continuamente estuvieron atentos a aportar y corregir, en especial a Camilo Sevilla, que siempre estuvo dispuesto a ceder un poco de su tiempo para compartir su conocimiento de GEANT4 o de cualquier otro campo que indexase bien.

A la Universidad Nacional de Colombia por las experiencias académicas, personales y profesionales que se forjaron durante este tiempo. Agradezco a la Facultad de Ciencias, al Departamento de Física y Área Curricular por el apoyo económico para participación en varios eventos científicos y a Colciencias por la financiación parcial de este trabajo mediante el proyecto 110152129368.

Resumen

La radioterapia es una técnica que se emplea para eliminar células cancerígenas empleando radiación ionizante. El objetivo en la radioterapia, es minimizar la dosis en órganos a riesgo y concentrarla en el tumor. En este trabajo se reporta un estudio de la técnica hadronterapia abordado desde la perspectiva física. En primera instancia se hace una revisión de la física de los hadrones y de los aspectos biológicos y clínicos. Seguidamente se estudian las técnicas de producción, aceleración y manipulación de los haces. Finalmente, se realiza una simulación en GEANT4 para protones los cuales inciden en un maniquí de agua, que simula el cuerpo humano. En este estudio se simuló las curvas de Bragg para cuatro energías (62, 87, 138 y 214 MeV), considerando en cada caso todas las contribuciones de energía sobre el maniquí. Estas curvas de Bragg, también se hallaron modificando la región sensitiva, con el objeto de analizar cómo es la entrega de energía en regiones más pequeñas. Esto permitió establecer criterios preliminares para la irradiación bajo parámetros establecidos. Estos criterios permiten identificar regiones mínimas sobre las cuales se deposita el máximo de la energía en el pico de Bragg, además de la profundidad a la que se encontrara dependiendo de la energía del haz.

En el estudio se incluye también el perfil lateral de dosis para las cuatro energías en mención. Se realiza análisis para encontrar las partículas secundarias, creadas durante la interacción, en el rango de energía de 100 a 400 MeV, ya que la contaminación por partículas secundarias es de gran interés en radioterapia. Se encontró que las partículas secundarias más abundantes que tendrían efectos considerables en la deposición de dosis son electrones, gammas y neutrones. Para estas partículas se calcularon sus mapas de dosis en un plano transversal a lo largo del eje del haz, encontrando que la dosis producida por estas aumenta al aumentar la energía del haz viéndose los efectos en los primeros tramos (meseta) de la curva antes de llegar al pico de Bragg.

Palabras Clave: Hadronterapia, tumor, protón, región sensitiva, perfil de Dosis, Pico de Bragg, Geant4.

Abstract

Radiotherapy is a technique employed to eliminate cancerous cells using ionizing radiation. The hadrontherapy objective is minimize dose in organs that could be affected by radiation and focus it in the tumor. This work reports the study hadron therapy technique since a physics point view. In first approximation a physical, clinical and biological review about hadrons is done. After it beam's production, acceleration and manipulation techniques are studied. Finally a GEANT4 simulation is realized in protons impacting on a water-phantome, which simulate the human body. In this study Bragg's curves are simulated in four different energies: 62, 87, 138 and 214 MeV, consider in each case every energy contribution over the panthome, as well as Each Bragg's curve was founded using a modification over the sensitive region with the objective to analyze the energy delivery smallest regions. It lead us to establish preliminary criteria for the irradiation under establish parameters. Under those criteria was possible to identify minimum regions in which the maximum energy was deposited, it's to say was possible to establish the Bragg's peak, at the same time was possible to obtain the deepness I which those peaks was located depending to the beam energy.

The study also includes the lateral dose profile for the four energies in question. Analysis is performed to find the secondary particles created during the interaction, in the energy range 100 to 400 MeV, since contamination by secondary particles is of great interest in radiation therapy. We found that the most abundant secondary particles have considerable effects on the dose deposition are electrons, gammas and neutrons. For these particles their dose maps were calculated on a transverse plane along the beam axis, finding that these doses produced increases with increasing beam energy seeing the effects on the first tranches (plateau) of the curve before reach the Bragg's peak.

Keywords: Hadrontherapy, tumor, proton, sensitive region, dose profile, Bragg's peak, Geant4.

CONTENIDO

	Pág.
Resumen.....	V
Abstract	VI
Introducción	1
Estado del Arte	1
PARTE I: FUNDAMENTOS DE HADRONES.....	1
1. FÍSICA DE LOS HADRONES	2
1.1 Características de los hadrones	2
1.2 Interacción de hadrones con la materia.....	4
2. ASPECTOS TÉCNICOS	15
2.1 Producción de hadrones	15
2.2 Aceleración	21
2.3 Transporte y entrega del haz.....	29
3. ASPECTOS BIOLÓGICOS Y CLÍNICOS.....	35
3.1 Interacción hadrones –material biológico	35
3.2 Efectos de la radiación en material biológico	40
3.3 Consideraciones clínicas en hadronterapia	43
PARTE II:	46
SIMULACIÓN	46
4. SIMULACION DE PROTONES EN AGUA	47
4.1 Geant4	47
4.1.1 Esquema de una simulación en Geant4.....	48
4.2 Haz de protones incidiendo en un blanco de agua	51
4.2.1 Descripción.....	51
4.2.2 Generación de partículas primarias	52

4.2.3	Descripción de la geometría.....	52
4.2.4	Lista de Física.....	54
4.2.5	Resultados	55
5.	Conclusiones	81
5.1	Teóricas	81
5.2	Simulación.....	82
	Bibliografía	84

Lista de Símbolos y abreviaturas

Símbolo	Término	Unidad SI	Definición
$-\frac{dE}{dx}$	Perdida de Energía	MeV cm ⁻¹	
C_0	Constante de poder de frenado por colisión	MeV · cm ² · mol ⁻¹	$4\pi N_A r_e^2 m_e c^2$
β	Velocidad de la partícula normalizada con la velocidad de la luz en el vacío	1	
Z	Número atómico del medio absorbente	1	
A	Masa atómica del blanco	g/mol	
z	Número atómico de la partícula cargada pesada		
B_{col}	Número atómico de frenado		
I	Potencial de ionización		

Abreviaturas

Abreviatura	Término
SP	Stopping Power ,poder de frenado o perdida de energía
LET	Transferencia lineal de energía
RBE	Eficiencia biológica relativa
OER	Razón de aumento de oxígeno
BNCT	Radioterapia de Captura neutrónica en Boro
LQ	Lineal cuadrático

Introducción

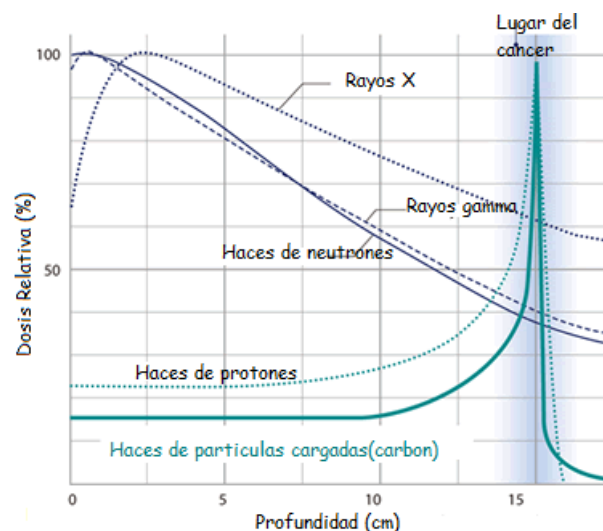
Una de las enfermedades a nivel mundial que tiene mayor índice de mortalidad es el cáncer [1, 2], y en Colombia es el causante de miles de muertes. De acuerdo, al Grupo de Vigilancia Epidemiológica del Cáncer del Instituto Nacional de Cancerología, en el 2006 causó la muerte a 30.998 y en 2010, la cifra aumento a 33.450 personas, que corresponden 16.9% del total de defunciones en el país, donde 16.381 fueron en hombres y 17.069 mujeres [3, 4, 5]. Además, se prevé que al menos el 9% de los hombres y el 12% de las mujeres en Colombia padecerán la enfermedad antes de llegar a los 64 años. Además, se reporta en la International Agency for Research on Cancer (IARC), que las proyecciones para países que poseen bajos recursos no son nada alentadoras, ya que la mayoría de los decesos a nivel mundial (60%) se darán en estos países; lo que ubica al cáncer en Colombia como un problema de salud pública [6, 4].

Actualmente se han desarrollado diferentes procedimientos, tanto diagnósticos como terapéuticos a fin de tratar esta enfermedad. Entre los métodos terapéuticos se dispone de técnicas como quimioterapia, cirugía y radioterapia. La radioterapia, consiste en irradiar el tejido tumoral con radiaciones ionizantes de distinta naturaleza, como rayos X, radiación gamma, electrones y recientemente también con hadrones, con el fin de eliminar las células cancerígenas. El principal objetivo es depositar la mayor dosis en la región tumoral, minimizando el daño en los tejidos u órganos sanos circundantes [7, 8].

En radioterapia convencional, se emplean fotones y electrones que interactúan rápidamente con el medio, perdiendo energía la cual se deposita desde la superficie con una tasa que decae exponencialmente, irradiando tanto tejido canceroso como sano. Por tal razón, los tumores cercanos a órganos vitales y/o profundos, tienen mayor riesgo al ser tratados con esta técnica. Esta desventaja motivo a *Robert Wilson* en 1946 a proponer un nuevo método de irradiación con hadrones al notar que partículas más pesadas pierden su energía al final de la trayectoria, en lo que se conoce como pico de Bragg (ver Figura), en honor a *William Henry Bragg*. Wilson fue el pionero del uso de partículas pesadas en clínica, técnica denominada *hadronterapia*, o terapia con hadrones.

La hadronterapia presenta varias ventajas para el tratamiento de tumores que requieren un alto grado de precisión al encontrarse cerca de órganos vitales [9]. Esto se debe a que los haces de hadrones al ingresar al cuerpo presentan una menor dispersión que haces de electrones y rayos gamma. Por esta razón, los tejidos sanos y las estructuras situadas cerca a la trayectoria del haz reciben muy poca radiación. Además, el alcance de las partículas en una sustancia o medio es solamente función del valor de la energía cinética inicial. Esta característica hace posible que el haz se detenga a una profundidad preestablecida, de tal forma que se elimine el daño de los tejidos en la región posterior o detrás del objetivo [9]. Estas características permiten lograr un aumento de la dosis absorbida en la región del Pico de Bragg, donde se localiza el tejido canceroso que corresponde al blanco, minimizando la dosis entregada en los tejidos sanos y demás estructuras por donde pasa la radiación [10].

Figura Distribución de Dosis relativa en profundidad para diferentes tipos de radiación (Extraído de [11] y modificado). La región denominada pico de Bragg, se encuentra ubicada en el lugar del tumor y en ella hay mayor concentración de dosis. En la radioterapia convencional se emplean rayos X, y rayos gamma; este tipo de radiación interactúa rápidamente con el medio irradiando a los tejidos posteriores y previos al lugar en el que se encuentra el cáncer, mientras que partículas como protones e iones pesados pierden poca energía en la entrada y luego al alcanzar una profundidad depositan la mayor cantidad de energía (Pico de Bragg).



La hadronterapia a pesar de tener 50 años desde que fue propuesta aun hoy en día existen dudas sobre los efectos secundarios que pueden generar este tipo de radiación en el cuerpo humano, a corto, mediano y largo plazo. Estos efectos se pueden producir debido a deposiciones de dosis adicionales, por fragmentos formados en las colisiones inelásticas del proyectil con el blanco. Además, no se tiene bien determinado sobre qué tipo de tumores será más eficaz emplear un tipo

particular de hadrón. Es esta la motivación que ha dado paso al desarrollo de este trabajo, en el cual se hace un primer acercamiento a la técnica buscando:

Estudiar los fundamentos físicos de la técnica de hadronterapia.

Para ello se considerara la siguiente ruta a lo largo del presente texto: está distribuido en dos partes, la primera parte se titula *fundamentos de los hadrones*, compuesto por los tres primeros capítulos. En el capítulo 1, se estudia la física de los hadrones, lo cual permite tener claro el tipo de interacciones de mayor interés si se desea hacer análisis dosimétricos. En el capítulo 2 se indican algunos aspectos técnicos relacionados a la producción, aceleración y manipulación del haz, encontrando que los equipos de aceleración y el método de entrega del haz serán cruciales para garantizar calidad en el haz, y por tanto la calidad del tratamiento. En el capítulo 3 se muestran algunas cantidades radiobiológicas que evidencian el potencial de los hadrones frente a la terapia convencional.

La parte II titulada *simulación* contiene el capítulo 4, en el que se muestran los resultados de la simulación denominada *Hadrontherapy* hecha empleando el código Geant4. Se simula un maniquí de agua de $(50 \times 50 \times 50)mm^3$, sobre el cual incide un haz de protones monoenergéticos. Se reconstruyen las curvas de Bragg para diferentes energías y para diferentes volúmenes sensitivos. De esta manera se evalúa la precisión de entrega de dosis para volúmenes tumorales pequeños. En el estudio también se incluye una estimación de las partículas secundarias creadas y finalmente se encuentran los perfiles o mapas de dosis asociados al proyectil y a las secundarias que tienen mayores contribuciones en dosis.

Estado del Arte

El inicio de la radioterapia (RT), que hoy se denomina convencional, surge tras el descubrimiento de los rayos X por Röntgen. Mientras que la terapia que emplea hadrones como los neutrones, protones e iones pesados, ha estado muy ligada al desarrollo en los aceleradores. Se reporta que el primer uso de neutrones rápidos con fines terapéuticos, se da posterior a la invención del ciclotrón de Lawrence y Livingston en 1931 en la Universidad de Berkeley (California). Desde 1938, los ciclotrones se han utilizado ampliamente para el tratamiento de pacientes, sin embargo, las dos primeras aplicaciones se enfocaron en la producción de radioisótopos y más tarde el uso terapéutico de los haces de neutrones rápidos. Posteriormente, se aceleraron haces de protones con fines clínicos. Los primeros tratamientos con este tipo de haz se realizaron a finales de 1932, donde se usó un ciclotrón de 27 pulgadas que alcanzaba una energía cercana a los 5 MeV. En 1936 se estudiaron las potencialidades de los neutrones con fines terapéuticos, por Gordon Locher e independientemente por los hermanos Lawrence. Dos años después se trataron los primeros pacientes con ciclotrones de 37 y 60 pulgadas [12].

El inicio de hadronterapia usando protones e iones cargados se da en 1946 por el fundador del Fermilab, *Robert Wilson* en Estados Unidos. El realizaba estudios para aclarar el proceso de frenado de protones rápidos en la materia [13]. En este estudio identificó que los perfiles de dosis-profundidad tienen un aumento significativo de la dosis al final de su alcance en la materia, el llamado "pico de Bragg" [12]. El estudio de la interacción de protones con tejido mostró tener ventajas físicas y radiobiológicas, en contraste con las propiedades ofrecidas por los fotones usados en RT convencional.

El estudio de terapia con protones inicio en Estados Unidos se extiende posteriormente a Europa. En la *Universidad de Uppsala* (Suecia) en 1957, allí se contaba con un ciclotrón que lograba alcanzar energías de 185 MeV. Se proporcionó tratamiento a un pequeño número de pacientes con cáncer. Las respuestas del tumor fueron evaluadas como buenas en algunos de los pacientes [14]. Desde julio de 1994, el tratamiento con protones a energías de 180 MeV se incrementó de seis semanas al año a 10 semanas y el número de pacientes tratados que era inferior a 5 en el año 1991, se incrementó

en 1993 entre 10 y 15 pacientes y entre 1994-1995, 29 pacientes eran tratados al año, 48 pacientes en 1998 y 41 pacientes en 1999. Así el número de pacientes se ha ido incrementado sistemáticamente [14].

El Harvard Cyclotron Laboratory (HCL) en Estados Unidos, es otro centro de protonterapia que ha tratado alrededor de 7.700 pacientes. Este centro utiliza un sincrociclotrón que acelera el haz a 160 MeV. Fue construido inicialmente al igual que otros aceleradores para la investigación de la física en 1949. En Japón se encuentra el centro de protonterapia más activo el *National Institute of Radiological Sciences* (NIRS), que ha pasado de haces con energía de 70 MeV a 90 MeV generados por un ciclotrón que hasta 1993 también se había utilizado para la terapia de neutrones rápidos.

Hasta ahora solo se ha hecho mención de centros dedicados al tratamiento de tumores empleando protones y neutrones rápidos. Esto es debido a que partículas más pesadas para el tratamiento su aceleración requerirá instrumentos más sofisticados, como imanes más potentes y que ocupen menor espacio. La primera instalación que empleó iones pesados fue el *Heavy Ion Medical Accelerator* en Chiba (HIMAC), en Japón. Este centro empezó a funcionar en 1994. En este se realizaban experimentos clínicos con iones pesados, en la actualidad es uno de los que presenta mayor actividad. Así por ejemplo, para la investigación cuenta con haces mono energéticos de 10 mm de diámetro de He, C, O, N, Ne, Si, Ar y Fe, alcanzando energías de 230 a 800 MeV/uma, dependiendo del ion [11]. En el 2002, se inician experimentos clínicos con iones de carbono en *Hyogo Ion Beam Medical Center*, en Hyogo (Japón). Más tarde el *Heidelberg Ion Therapy* (HIT), en Heidelberg (Alemania) empezó a operar en el 2009 y se constituye hoy en día en uno de los principales centros de investigación de terapia con iones y el primero con un gantry apto para iones. Las actividades en este centro están direccionadas hacia realizar estudios clínicos empleando protones e iones y así determinar qué tumores van a beneficiarse de la radiación de iones [15].

PARTE I

FUNDAMENTOS DE HADRONES

1. FÍSICA DE LOS HADRONES

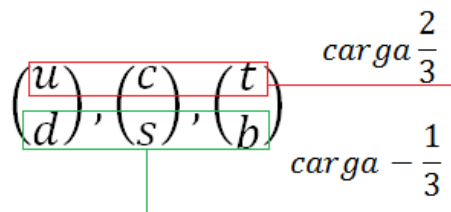
1.1 Características de los hadrones

Desde que se tiene referencia escrita, uno de los intereses de los científicos de cada época hasta nuestros días, ha sido conocer los constituyentes primarios de la materia, para lograrlo se requiere de altas energías de aceleración[16]. Partículas como los *hadrones* [17] fueron en clasificadas considerando sus constituyentes primarios. Estos son denominados quarks, se unen por medio de la fuerza fuerte; de allí su nombre proveniente del griego que significa “fuerte”. A continuación se estudia brevemente los constituyentes de los hadrones y su clasificación de acuerdo al número de estos constituyentes.

▪ *Constituyentes de los hadrones: Quarks*

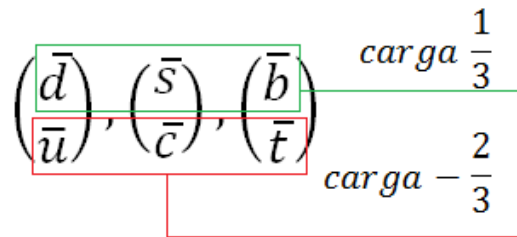
El primer modelo que da cuenta de los constituyentes de los hadrones o quarks, fue proporcionado por los trabajos teóricos de *M. Gell-Mann*, *Y. Nemman* y *G. Zweig*, a mediados de los años sesenta. En esta teoría se señala que todos los *hadrones* observados podrían ser interpretados *como estados ligados de partículas fundamentales de spin 1/2 con sus correspondientes antipartículas*. Inicialmente solo se propusieron tres, pero en la actualidad se consideran seis quarks con sus respectivas antipartículas y son denotados como se ilustran en la Figura 1-1.

Figura 1-1 Quarks con su respectiva carga. Donde *down* (d) abajo, *up* (u) arriba, *strange* (s) extraño, *charmed* (c) encanto, *bottom* (b) fondo y *top* (t) cima.



La carga de los quarks está dada en términos de la carga del electrón. En la Figura 1-1 se encuentran los quarks según el modelo de partículas estándar aceptado actualmente. Los quarks se denominan como: *down* (d) abajo, *up* (u) arriba, *strange* (s) extraño, *charmed* (c) encanto, *bottom* (b) fondo y *top* (t) cima, y sus correspondientes antiquarks; los cuales se encuentran en la Figura 1-2 con su carga asociada [17].

Figura 1-2 Antiquarks con su respectiva carga en términos de la carga del electrón



La masa de los quarks y la energía de enlace dotan de masa a los hadrones. Estas estimaciones de la masa de quarks individuales, se encuentra en concordancia con lo observado experimentalmente para los hadrones, aunque es de resaltar que ninguna de las masas de estas partículas elementales se puede obtener a partir de mediciones de quarks libres, debido a que estos nunca se han visto, a pesar de los muchos experimentos para encontrarlos [17], sin embargo, se tiene valores aproximados que se registran en la Tabla 1-1.

Tabla 1-1 Masas de quarks aproximadas

Nombre	Símbolo	Masa $\frac{GeV}{c^2}$
Down	d	$m_d \approx 0.3$
Up	u	$m_u \approx m_d$
Strange	s	$m_s \approx 0.5$
Charmed	c	$m_c \approx 1.5$
bottom	b	$m_b \approx 4.5$
Top	t	$m_t \approx 174$

Por lo que este modelo permite explicar la composición de hadrones. Por ejemplo, para los protones la combinación de quarks consiste de (u, u, d) [17].

▪ **Clasificación de los hadrones: Bariones y mesones**

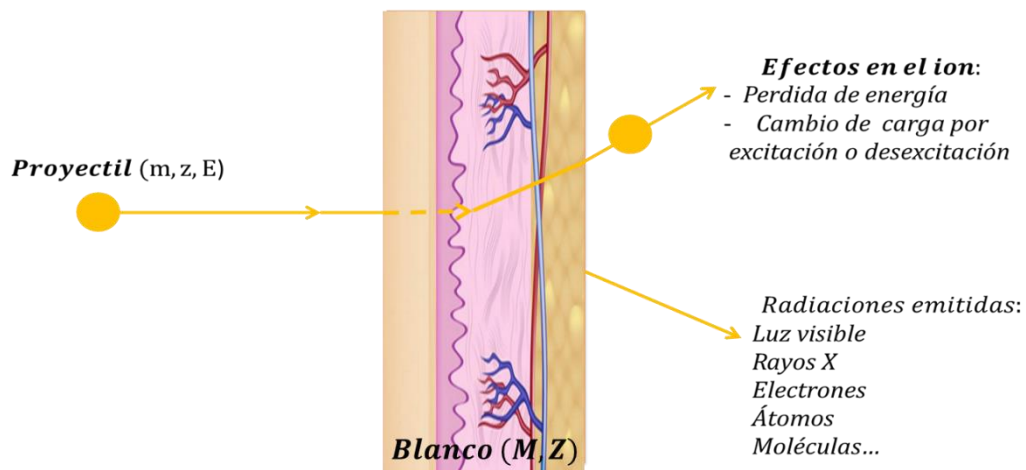
Los hadrones a su vez se dividen en dos clases. Los *bariones* y los *mesones*, estos dos grupos difieren en su masa y en la cantidad de quarks que los componen. Por un lado, *los bariones* significan

"pesado", contienen 3 quarks. Un ejemplo de este grupo es el protón y las demás partículas pesadas, en cuanto a los *mesones*, que significa "entre", contiene todas aquellas partículas que tienen masa entre la del electrón y la del protón; además están compuestos por un quark y un antiquark [18].

1.2 Interacción de hadrones con la materia

En la hadronterapia es de interés revisar las interacciones que sufre el haz incidente con el cuerpo humano. El siguiente es un esquema de los efectos físicos observados al interactuar una partícula cargada (proyectil), en un blanco sólido (ver Figura 1-3).

Figura 1-3 Esquema de los efectos físicos producidos al incidir un hadrón cargado en un medio sólido [19].



En general, un proyectil al interactuar con un blanco puede variar su energía inicial provocando efectos de pérdida de energía, modificar su carga efectiva, ionizar átomos del blanco, interactuar con el blanco y causar emisiones de diferentes tipos de radiación, entre otras. Las interacciones causantes de depositar y dispersar la energía en el medio son producidos por colisiones inelásticas y elásticas. En las colisiones inelásticas (nucleares o electrónicas), la energía cinética total no se conserva, por lo que parte de ella es absorbida como energía de excitación, ionización, desintegración del núcleo o creación de partículas (ver Figura 1-4). En colisiones elásticas (nucleares o electrónicas), la energía cinética total blanco – proyectil se conserva, por lo que su efecto es cambio en la dirección del haz.

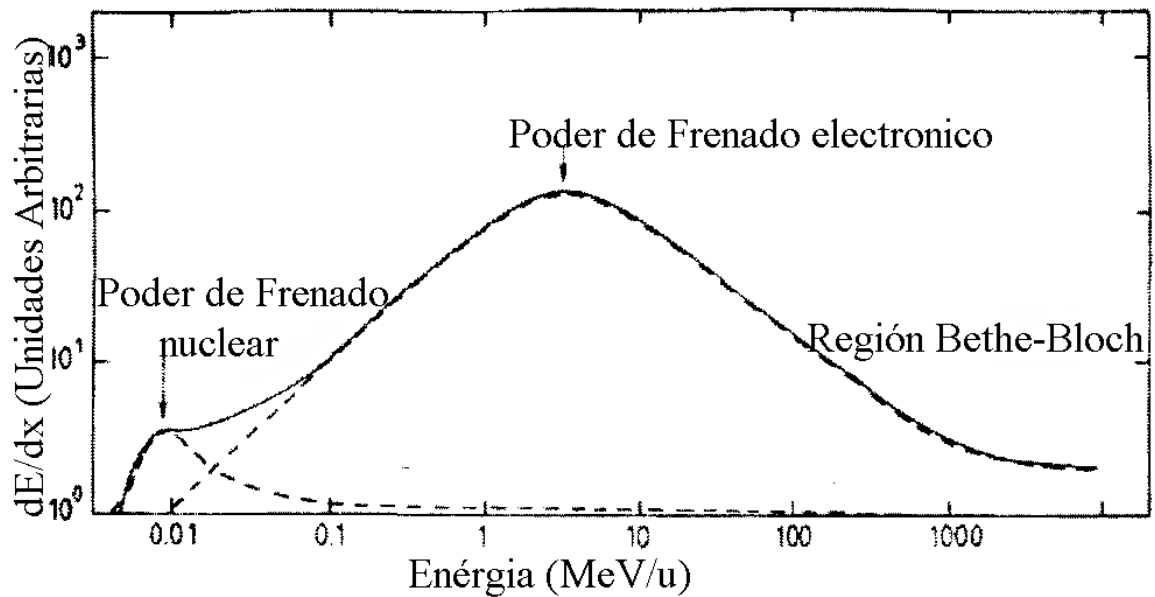
Tabla 1-2 Diferentes tipos de interacciones de partículas cargadas considerando b como el parámetro de impacto con respecto al radio atómico (a) [20].

$b \gg a$		$b \approx a$		$b \ll a$	
Electrónica (Coulomb)				Nuclear	
Elastica		Inelastica		Elastica	
Elastica		Inelastica		Inelastica	
<p>Número de interacciones: pocas. Incrementan a energías menores a 100 eV</p> <p>Pérdida de energía: nula</p>		<p>Número de interacciones: elevado</p> <p>La pérdida de energía: debida a la interacción con un solo electrón es pequeña, sin embargo globalmente la pérdida de energía es grande.</p> <p>Puede causar polarización atómica, excitación o ionización mediante la eliminación de un electrón de valencia</p>		<p>Número de interacciones: poco frecuentes para partículas cargadas pesadas</p> <p>Pérdida de energía: nula</p>	
				<p>Bremsstrahlung Número de interacciones: minoritaria Se pierde energía y se emiten fotones. La <i>probabilidad</i> para este tipo de interacción es <i>inversamente proporcional a la masa al cuadrado</i>, para partículas cargadas pesadas se puede despreciar esta contribución</p> <p>Fragmentación Aumenta al aumentar el z del proyectil</p>	

1.2.1 Colisiones inelásticas

El *stopping power (SP)*, poder de frenado o pérdida de energía con el medio por unidad de longitud del material que atraviesa [6,7,21], considera las colisiones inelásticas. El SP total resulta ser la suma de los poderes de frenado debidos a interacciones electrónicas y nucleares (ver Figura 1-5).

Figura 1-4 Representación esquemática de la pérdida de energía debida a colisiones inelásticas electrónicas y nucleares (línea continua) (extraído de [21]). A bajas energías predominan pérdidas de energía debido a colisiones inelásticas nucleares, mientras que para energías superiores a 100 eV las colisiones dominantes son inelásticas con electrones atómicos (líneas discontinua).



Por lo que el poder de frenado total se representa como:

$$S_{total} = -\left(\frac{dE}{dx}\right)_{total} \quad (1-1)$$

$$-\left(\frac{dE}{dx}\right)_{total} = S_{electronico} + S_{nuclear}$$

El signo negativo implica que las partículas incidentes pierden energía a medida que pasan a través del cuerpo.

- ***Poder de frenado por colisiones inelásticas con los electrones atómicos***

La energía del haz incidente empleado en hadronterapia es de cientos de MeV/u, dependiendo del tipo de partícula y de la profundidad a la cual se encuentre el tejido a irradiar, por lo que el proceso dominante de pérdida de energía está regido por las colisiones inelásticas con los electrones atómicos (ver

Figura 1-4). Sin embargo, al final de su trayectoria el poder de frenado nuclear se vuelve relevante, sobre todo cuando la partícula incidente es pesada.

EL SP debido a colisiones electrónicas, es descrito con dos teorías y datos experimentales que se acoplan y son válidas en rangos de energía diferentes (ver Figura 1-5). A bajas energías (menores a 30 keV) se emplean datos experimentales y la teoría de Linchard, comúnmente llamada modelo de electrones libres en un gas [22]. Válida a energías intermedias (30 keV > E < 1 MeV), energías superiores a 1 MeV la teoría aceptada es la de **Bethe- Bloch**. Esta incluye aproximaciones relativistas y correcciones cuánticas [19] (ver las correcciones en Tabla 1-3). Esta considera la **pérdida de energía promedio** por colisiones electrónicas y se define como:

$$-\left(\frac{dE}{dx}\right) = \frac{C_0(z^2Z)}{\beta^2A} B_{col} \quad (1-2)$$

Donde C_0 hace referencia la *constante de poder de frenado por colisión* y se define como $C_0 = 4\pi N_A r_e^2 m_e c^2 = 0.3071 \text{ MeV} \cdot \text{cm}^2 \cdot \text{mol}^{-1}$, β es la velocidad de la partícula normalizada con la velocidad de la luz en el vacío c , Z es el número atómico del medio absorbente, A es la masa atómica del absorbedor en g/mol y z es el número atómico de la partícula cargada pesada o carga efectiva según la forma de Barkas y B_{col} corresponde al *número atómico de frenado*. Este varía de acuerdo al rango de energía, como se muestra en la Tabla 1-3.

Tabla 1-3 Expresiones para el número atómico de frenado (tomado de [20])

Relación del poder de frenado	B_{col}
Clásica – Bohr (1913)	$\ln \sqrt{\frac{2m_e v^2}{I}}$
Mecánica cuántica no relativista Bethe (1931)	$\ln \frac{2m_e v^2}{I}$
Mecánica cuántica relativista Bethe(1931)r	$\ln \frac{2m_e c^2}{I} + \ln \frac{\beta^2}{1 - \beta^2} - \beta$
Mecánica cuántica relativista con correcciones de forma $\frac{C}{Z}$ y de densidad δ	$\ln \frac{2m_e c^2}{I} + \ln \frac{\beta^2}{1 - \beta^2} - \beta^2 - \frac{C}{Z} - \delta$

En las aproximaciones consideradas en el factor B_{col} de la tabla anterior, se encuentran cantidades δ y C , que son correcciones que se incluyen cuando la velocidad del haz es alta (a poca profundidad); la corrección de densidad (δ) se origina por la interacción del proyectil con el medio, ya que a su paso polariza los átomos del medio con su campo eléctrico, disminuyendo el campo eléctrico que perciben electrones más lejanos, lo que genera una disminución en las colisiones con dichos electrones. Por otro lado, la corrección por capas (C), tiene en cuenta cuando la velocidad de la partícula incidente es menor o comparable a la de los electrones atómicos del medio, ya que se asume al electrón en reposo respecto al haz incidente.

Además de las anteriores cantidades, el *potencial de ionización* (I) es otro factor de importancia [20], ya que hace referencia a la *frecuencia orbital promedio de los electrones atómicos del medio*, por la constante de Planck. Sin embargo, para el cálculo de esta cantidad se emplean formulas semiempíricas [23], como:

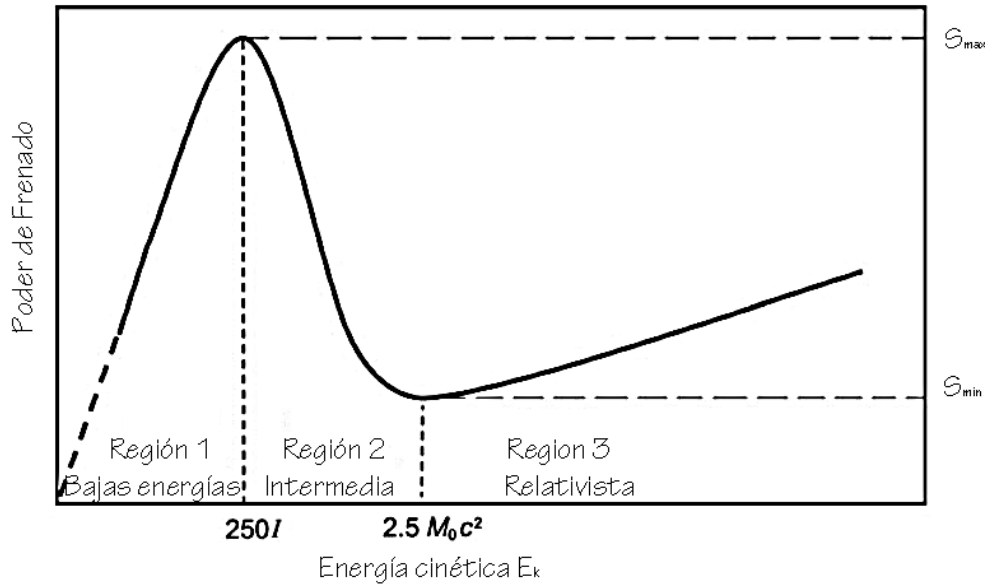
$$\frac{I}{Z} = \begin{cases} 12 + \left(\frac{Z}{Z}\right) eV & Z < 13 \\ 9.76 + 58.8Z^{-1.19} eV & Z \geq 13 \end{cases} \quad (1-3)$$

Para SP electrónico se pueden distinguir tres regiones (ver Figura 1-5), dependerán de la aproximación del número atómico de frenado. En la región 1 las energías cinéticas son bajas. Allí aumenta el SP con la energía hasta alcanzar un pico. En la Región 2 para energías intermedias, después del pico, el $SP \propto (1/v^2)$ o como $(1/E_k)$ de la partícula cargada hasta que se alcanza un mínimo $\sim 2.5M_0c^2$ (M_0 : masa en reposo de la partícula cargada). Además, en esta región a velocidades menores a 10 MeV/u, si las partículas proyectil son ligeras, sufren procesos de recombinación e ionización por lo que z deberá cambiarse siguiendo la formula empírica de la carga nuclear efectiva z_{ef} que corresponde a una aproximación de Barkas [24]:

$$z_{ef} = z \left(1 - \exp \left(-125\beta z^{-\frac{2}{3}} \right) \right) \quad (1-4)$$

En la *Región 3* hay un incremento en el SP a medida que aumenta la E_k debido a los efectos relativistas de la ecuación Bethe –Bloch [20].

Figura 1-5 Poder de frenado vs Energía cinética para una partícula cargada en donde se puede distinguir 3 regiones (Tomado de [20]).



El cambio en el número atómico del proyectil (z) por la aproximación de Barkas debe ser tenida en cuenta en la ecuación de Bethe-Bloch puesto que cerca del final del rango la velocidad del proyectil será del orden de la velocidad de Bohr. En este proceso las partículas empiezan a recoger electrones, realizando **captura electrónica**. Así la formación del pico de Bragg, considera dos elementos. El primero es la dependencia en la ecuación de Bethe-Bloch de la forma $1/v^2$, lo cual muestra que la deposición máxima de energía, se presenta al alcanzar una cierta profundidad, y el segundo de los elementos del $-dE/dx$ explica la disminución después de alcanzar su máximo a causa de z_{ef} , ya que este tiende a cero al final del rango¹.

¹ El rango corresponde a alcance máximo que tiene la partícula antes de depositar toda su energía, es proporcional a A/z^2 y considerando que para aplicaciones terapéuticas el máximo alcance es de aproximadamente 30 cm a energías de 220 MeV en el caso de protones y 425 MeV/u para iones de carbono. La pérdida de energía también está directamente relacionada con la carga del proyectil al cuadrado, esto muestra que la pérdida de energía de un ion de carbono será 36 veces más alta que la pérdida de energía de un protón de igual velocidad [54]

- ***Poder de Frenado por colisiones nucleares***

Las colisiones nucleares, en particular las colisiones inelásticas, desempeñan un rol importante en terapia con hadrones, especialmente en los últimos μm de la trayectoria, en la cual este será el proceso dominante. Cuando un proyectil con suficiente energía impacta contra el núcleo, se emiten partículas, por lo que el núcleo y el proyectil quedarán en un estado cuasi- excitado. Para alcanzar su estado de equilibrio se pueden generar dos procesos: uno, es llamado ***proceso de evaporación***, en el cual las partículas pueden *decaer* consecutivamente emitiendo iones ligeros, hasta que alcanzan su estado fundamental. El otro proceso que puede ocurrir es la *desintegración* simultánea, al que se le denomina ***fragmentación***. Estos procesos son de gran interés en terapia con hadrones, siendo este último el más relevante.

Fragmentación

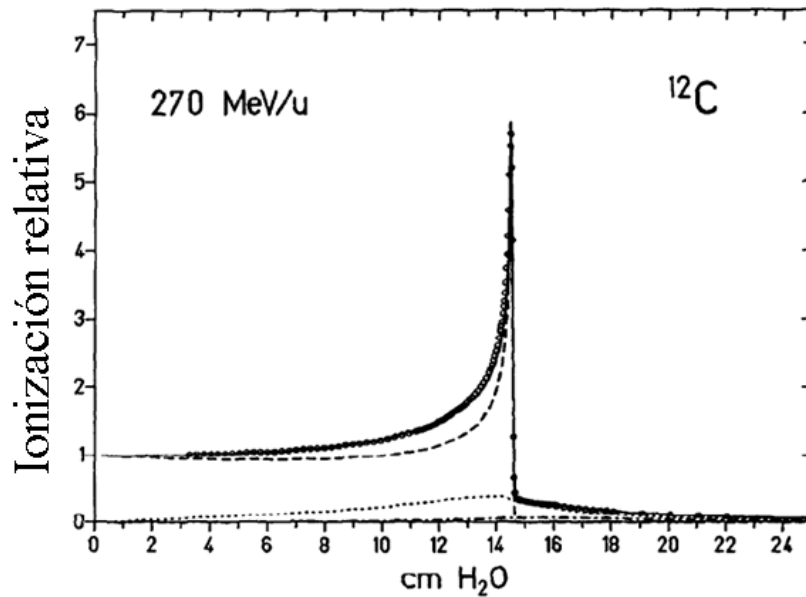
Uno de los objetivos en radioterapia con hadrones es lograr la deposición de dosis adecuada en la región de interés, sin afectar el tejido sano. Por lo que se debe tener en consideración las partículas secundarias que se producen en la interacción, y que tan lejos logran depositar su energía. Los hadrones al penetrar en profundidad antes de frenar tienen mayor probabilidad de chocar inelásticamente con núcleos atómicos, lo cual origina fragmentación. Esta interacción produce pérdida en la energía de la partícula primaria, además, de aumentar el número de partículas proyectil, con número atómico menor al del haz inicial. La *fragmentación del haz* es un proceso en el que el haz incidente o núcleo proyectil, después de sufrir una colisión nuclear con el blanco es descompuesto en partículas más ligeras [21, 24]. Estas partículas secundarias poseen una velocidad similar a la de las partículas primarias y depositan energía en el medio. Ya que el alcance de los fragmentos está relacionado con el número atómico del proyectil de la forma A/z^2 su valor será mayor que los del haz incidente, por lo cual depositarán energía más allá de la curva de Bragg del haz primario. El proceso de *fragmentación* también puede darse *en los núcleos blancos*. Independientemente del origen de *los fragmentos*, se reconoce que estos introducen efectos indeseados que no han sido cuantificados en su totalidad, que causan cambios en las características biológicas y físicas del haz primario [22, 24].

Una característica física de las que se tiene certeza que cambia es la distribución de dosis. Esta se modifica al existir contribuciones más allá de la región del pico de Bragg debido a las partículas secundarias que se generan (ver Figura 1-6). Considerando el aspecto biológico de la producción de

fragmentos en el volumen blanco se reducirá el daño biológico, ya que solo una fracción de las partículas primarias con alto poder de frenado restringido (LET) alcanzarán el máximo de Bragg, sin fragmentación.

Segun el articulo “*Clinical and research validity of hadrontherapy with ion beams*” [25] se indica que el valor de z más adecuado (en el caso de los iones) es $z = 6$, que corresponde al ion del carbono, teniendo en cuenta que *si z aumenta la fragmentación también lo hará y se depositara dosis en regiones sanas, además de ensancharse el pico de Bragg.*

Figura 1-6 Curva de Bragg para el ion ^{12}C para 270 MeV/u en agua. La línea unida por círculos representa la distribución de dosis medida, la línea con guiones indica la distribución de dosis asociada a la partícula primaria y la línea punteada corresponde a los fragmentos de la partícula primaria.



- **Poder de frenado restringido**

Ya se ha hecho mención a las características del poder de frenado total. Sin embargo, en terapia es de interés analizar el *poder de frenado restringido* o **Transferencia Lineal de Energía (LET)**, definido como la energía transferida al medio *a lo largo de la trayectoria del ion* [26]. El poder de frenado restringido, se define como un equilibrio entre la energía perdida por colisiones, entre la partícula cargada incidente y el electrón atómico, menos la energía de electrones secundarios liberados por la partícula cargada al atravesar la distancia dx con energías mayores a 100 eV o a un

“threshold” preestablecido, en el que se establece que no existe transferencia de energía localmente en (dx).

$$LET = S_{elec} - \left(\frac{dE}{dx} \right)_{100eV}$$

La LET fue un término introducido por Zirkle y Tobias como un *parámetro universal para medir el daño biológico*, a mayor LET mayor será el daño biológico causado [27].

La tabla (ver Tabla 1-4) se presenta con diferentes haces empleados en terapia y sus respectivas LET, en agua. En terapia convencional las energías requeridas son entre 3 y 25 MeV dependiendo de la profundidad, mientras que para terapia con hadrones se emplea 65 MeV para tumores superficiales y para tumores más profundos (decenas de cm) y la energía requerida es $> 200 \text{ MeV}$ [2], dependiendo del tipo de partícula proyectil. La LET, se puede clasificar dependiendo de la energía inicial del haz. En: alta LET si esta es $> 100 \frac{\text{keV}}{\mu\text{m}}$, mientras que una LET será considerada baja si es $< 20 \frac{\text{keV}}{\mu\text{m}}$.

Tabla 1-4 Transferencia de Energía Lineal asociada a diferentes partículas de interés en radioterapia en un blanco de agua [21]. Donde m_e corresponde a la masa del electrón y u representa unidad masa atómica con un valor de $1,660\,538\,921(73) \times 10^{-27} \text{ kg}$.

Radiación	Carga	Masa	Energía MeV	LET $\left[\frac{\text{keV}}{\mu\text{m}} \right]$	
Electrón	$-1e$	$1 m_e$	0,01	2,30	
			0,1	0,42	
			1	0,25	
Fotón	0	0	$^{60}\text{Co} - \text{rayos } \gamma$	0,2 – 2	
Neutrón	0	$1839 m_e = 1,0009 u$	14	3 – 30	
Protón	$+1 e$	$1836 m_e = 1,0008 u$	2	16	
			5	8	
			10	4	
			200	0,4	
Partículas α He^{+2}	$+2 e$	$2 u$	5	95	
Nucleos de carbono C^{+6}	$+6 e$	$6 u$	$10 - 250 \text{ MeV}/u$	14 – 170	
^{20}Ne	$+10 e$	$20 u$	$525 \text{ MeV}/u$	50	
^{40}Ar	$+18 e$	$40 u$	$730 \text{ MeV}/u$	150	
BNCT Terapia de Captura Neutrónica en Boro	^4He	$+1 e$	$4 u$	$7 \mu\text{m}$	150
	^7Li	$+1 e$	$7 u$	$5 \mu\text{m}$	150

1.2.2 Colisiones elásticas

Las colisiones elásticas electrónicas y nucleares, a pesar de no contribuir en la deposición de energía, estas modifican el pico de Bragg, ensanchándolo debido a dispersiones.

▪ *Dispersiones*

El proceso de dispersiones múltiples tiene lugar a energías muy bajas y es en estos rangos que la dispersión de la carga nuclear efectiva z_{ef} contribuye y se evidencia en el perfil de dosis en función de la profundidad específicamente en el ancho de la curva de Bragg. Este ensanchamiento presenta una distribución gaussiana $f(\Delta E)$

$$f(\Delta E) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} \exp\left(-\frac{(\Delta E - \langle \Delta E \rangle)^2}{2\sigma^2}\right)$$

Con

$$\sigma^2 = 4\pi z_{ef}^2 Z N \Delta x \left(\frac{1-\beta^2}{1-\beta^2}\right) \quad (1-5)$$

Un aporte importante en el ancho de la curva de Bragg (ver ec. 1-6) es el $FWHM = 2\sqrt{2\ln 2}\sigma$ (*Full width at half maximum*). Por ejemplo, para haces que tengan altas energías y una gran penetración, la anchura del pico de Bragg será mayor, pero su altura disminuirá. A continuación se muestra una tabla con esta información para iones de carbono [24].

Tabla 1-5 Valores de energía, rango y dispersión para iones de carbono [22].

Energía [MeV/u]	90	198	270	330
Alcance (posición del pico) [mm]	21.3	82.8	144.3	200.5
Dispersión FWHM [mm]	0.7	2.3	5.0	7.0

Para aplicaciones clínicas, como un tumor en la cabeza, los alcances corresponden a 10 cm, con una dispersión de FWHM de 4 a 5 mm.

Además de las dispersiones múltiples en terapia se debe considerar la **dispersión lateral**, a fin de evitar que se irradien órganos y tejidos sanos que se ubiquen cerca del tumor o la región a irradiar.

La *dispersión lateral* es producto de repetidas interacciones tipo Coulomb de los proyectiles con los núcleos blanco. Además, reacciones nucleares también contribuyen a ensanchar el haz lateralmente principalmente el pico de Bragg. En esta región el haz primario deposita su energía y la dosis residual generada por las partículas secundarias. La dispersión múltiple de Coulomb es descrita por la teoría de Moliere, la cual señala que a pequeños ángulos (θ la distribución espacial angular, (con respecto al ángulo sólido), se puede aproximar a una función gaussiana [23, 28], de la forma:

$$f(\theta) = \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma_\theta} \exp\left(-\frac{\theta^2}{2\sigma_\theta^2}\right)$$

Donde

$$\sigma_\theta = \frac{14.1 \text{ MeV}}{\beta pc} z \sqrt{\frac{\Delta x}{L_{rad}}} \left(1 + \frac{1}{9} \log_{10} \frac{\Delta x}{L_{rad}}\right) \quad (1-6)$$

Con σ_θ , desviación estándar, p el momentum, L_{rad} a la longitud de radiación y Δx el espesor del medio irradiado. La *longitud de radiación* es un parámetro del medio absorbente, definido como la distancia por encima de la cual la energía de un electrón incidente es reducida en un factor de $1/e$ [23]. Para el agua, $L_{rad} = 36.08$. Así, a mayor dispersión, más grande será el ensanchamiento del pico de Bragg [24].

2. ASPECTOS TÉCNICOS

2.1 Producción de hadrones

Los hadrones se pueden obtener de fuentes naturales y artificiales. En tratamientos terapéuticos las fuentes con las que se cuenta son artificiales, ya que uno de los objetivos es la manipulación de la radiación en ambientes controlados (centros clínicos). Estas fuentes se emplean en el diagnóstico y tratamiento del cáncer. A continuación se presentan algunas de las fuentes artificiales de partículas como: neutrones, protones y otras partículas cargadas.

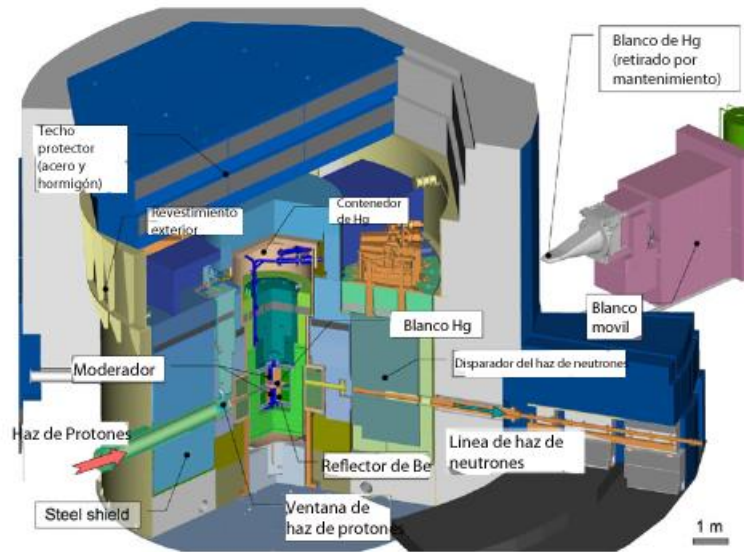
2.1.1 Fuentes de Neutrones

Los neutrones han sido utilizados para tratamientos mucho antes que los protones y los iones pesados, por lo que se tendrá en cuenta cuáles son sus principales fuentes de producción. Antes de dar paso a las fuentes, se mencionara una aplicación de los neutrones para combatir el cáncer. Esta aplicación se denomina **Radioterapia de Captura Neutrónica en Boro (BNCT)**, se basa en el empleo del boro como un capturador de neutrones al tener una sección eficaz alta de absorción. Los neutrones tienen corto alcance, por lo que generalmente este tipo de terapia se emplea para tumores de cabeza, superficiales.

Para obtener neutrones una de las técnicas empleadas consiste en bombardear un blanco con partículas a altas energías. La partícula incidente logra desintegrar el núcleo a través de reacciones nucleares inelásticas, emitiendo varias clases de partículas (p , α , partículas pesadas...) entre ellas el neutrón. Este **método es llamado espalación** (ver Figura 2-1). Una característica de los blancos utilizados es que tienen un Z alto, usualmente se emplea Plomo (Pb), tungsteno (W), plata (Ag), o bismuto (Bi). Sin embargo, es posible también obtener neutrones al bombardear objetivos con Z ligeros, los haces de partículas cargadas (ej. protones) deben tener alta energía. Dentro de las ventajas de esta técnica es la generación de neutrones en un amplio rango de energías (desde eV hasta GeV)

y en intervalos de tiempo corto, del orden de nanosegundos [29]. La Figura 2-1, ilustra vista una fuente de neutrones tipo espalación.

Figura 2-1 Vista de la primera fuente de neutrones tipo espalación del J-PARC Japan Proton Accelerator Research Complex) proyecto con una pulsación de 1 MW y puesto en marcha en 2008 en Japón (Tomado de [30] y modificado).



Un segundo método de obtención de neutrones, emplea *una fuente de compuestos*. La fuente se basa en la excitación de núcleos, tal que al desexcitarse emiten neutrones, esto ocurre al irradiar un blanco compuesto por más de un material con una fuente radioactiva que finalmente logra la emisión. La reacción nuclear que ha sido utilizada durante mucho tiempo para tener una fuente de neutrones es (α, n) , donde el compuesto se forma de tal manera que uno de los elementos sea un emisor de partículas α , usualmente Ra, Po o Pu, y un elemento de bajo número atómico usualmente Be, de modo que al incidir las partículas α en el berilio generan un estado inestable de otro elemento, que finalmente al decaer emite neutrones. En general, una fuente de neutrones de este tipo debe tener la forma



Este tipo de fuentes compuestas, como el plutonio-berilio presenta una ventaja: la estabilidad de la producción de neutrones con respecto al tiempo, ya que el tiempo de vida media del Pu^{239} es de 24360 años [31], sin embargo, el flujo de neutrones es poco.

Un tercer modo de obtener neutrones, es a través de la **fusión**, en la que se obliga a dos núcleos ligeros (hidrógeno y sus isótopos) a formar un nuevo núcleo más pesado en un estado excitado. Para alcanzar el estado fundamental el nuevo núcleo emite fotones y neutrones, pero requiere gran cantidad de energía para fusionar los núcleos. Sin embargo, la energía requerida es menor que en las fuentes de espalación.

Una cuarta fuente, son los **reactores nucleares**. Allí se originan neutrones producto de la fisión inducida. Los reactores nucleares son la fuente estacionaria más potente de neutrones. Las reacciones empleadas son la de ${}^7\text{Li}(p,n){}^7\text{Be}$ y en ellas se producen alrededor de $\sim 10^{17}$ neutrones s^{-1} . Por lo que los reactores como fuentes de neutrones son adecuados para centros clínicos, sin embargo, los gastos de mantenimiento son bastante elevados [32], por lo que su acceso es limitado.

A continuación se presenta una tabla con ejemplos de algunos isótopos artificiales usados como fuentes de neutrones y su correspondiente reacción.

Tabla 2-1 Isótopos usados como fuentes de neutrones (Tomado de [29], y modificado)

Fuente	Isótopo	Tipo de reacción
Californio	${}_{98}^{252}\text{Cf}$	Fisión espontánea
Deuterio- Helio	${}^2_1\text{D}-{}^3_2\text{He}$	Fusión nuclear
Tritio-Helio	${}^3_1\text{T}-{}^4_2\text{He}$	Fusión nuclear
Uranio	${}_{92}^{235}\text{U}$	Fusión nuclear
Litio	${}^7_3\text{Li}$	Espalación
Berilio	${}^9_4\text{Be}$	Espalación
Plutonio-Berilio	${}_{94}^{238}\text{Pu} - \text{Be}$	(α, n)
Plutonio-Berilio	${}_{94}^{239}\text{Pu} - \text{Be}$	(α, n)
Americio-Berilio	${}_{95}^{241}\text{Am} - \text{Be}$	(α, n)
Americio-Boro	${}_{95}^{241}\text{Am} - \text{B}$	(α, n)
Americio-Flúor	${}_{95}^{241}\text{Am} - \text{F}$	(α, n)
Americio-Litio	${}_{95}^{241}\text{Am} - \text{Li}$	(α, n)
Radio-Berilio	${}_{88}^{226}\text{Ra} - \text{Be}$	(α, n)
Antimonio-Berilio	${}_{51}^{124}\text{Sb} - \text{Be}$	(γ, n)

2.1.2 Fuentes de protones e iones.

Al igual que los neutrones, los protones y los iones han sido utilizados para el tratamiento de tumores. Los dos últimos, debido a sus propiedades radiobiológicas, son más aptos para atacar tumores

profundos y/o cercanos a órganos vitales. En la hadronterapia se requieren fuentes con un flujo constante, monoenergético y con alta calidad del haz. Un tipo de fuentes se obtiene bombardeando un material con partículas, a altas energías, de modo que estas logran excitar el núcleo del material blanco, volviéndolo inestable y haciendo que al decaer emita protones, neutrones, partículas α y fotones (*espalación*). Las partículas emitidas dependen del material blanco y de la energía de la partícula incidente [29].

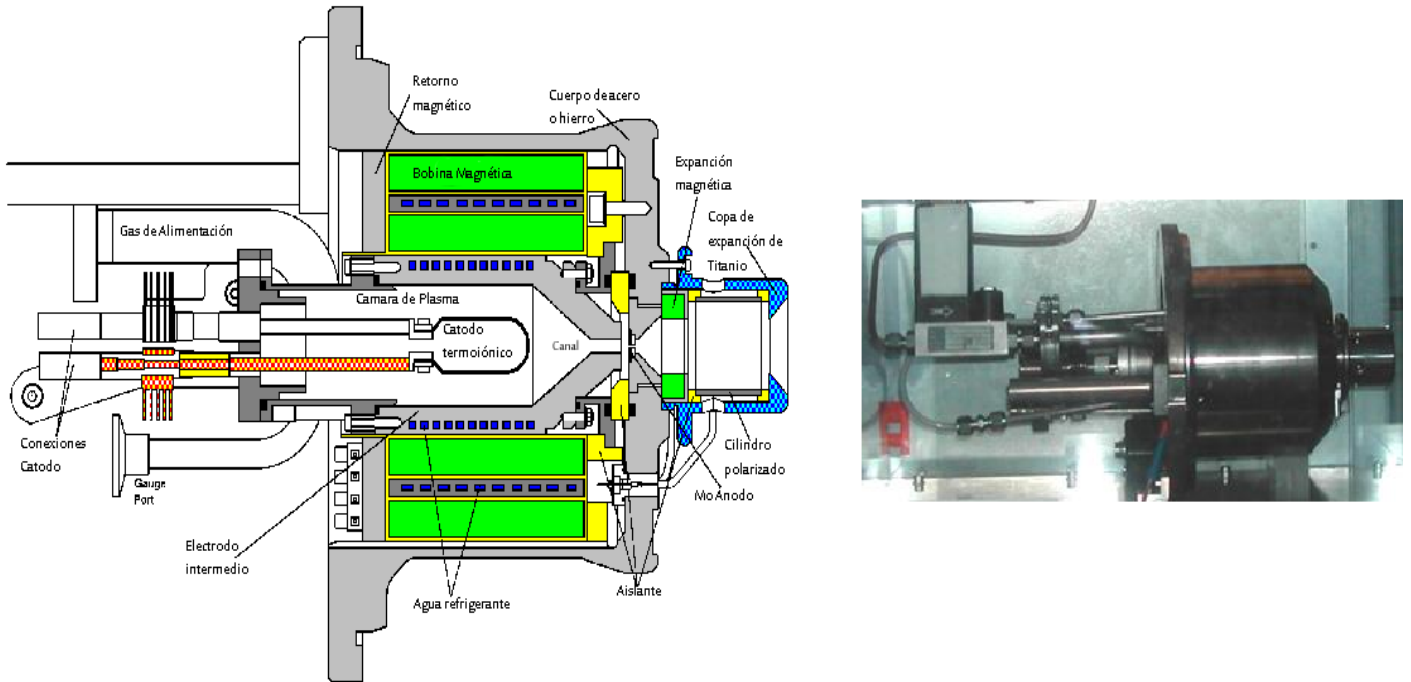
Tabla 2-2 Fuentes de protones (Tomada de [29])

Elemento	Isotopo	Tiempo de vida media $T_{\frac{1}{2}}$ [μ s]
Indio	$^{109}_{53}I$	103
Cesio	$^{113}_{55}Cs$	17
Talio	$^{147}_{69}Tm$	360
Lutecio	$^{151}_{71}Lu$	120
Tantalio	$^{157}_{73}Ta$	300
Renio	$^{161}_{75}Re$	370
Bismuto	$^{185}_{83}Bi$	44

Para obtener protones, se tiene un *Duoplasmatron*, que consiste en un contenedor cilíndrico metálico que almacena un gas y al aplicarle un campo eléctrico se logran disociar los elementos atómicos del gas y finalmente obtener los protones o iones requeridos. Así para lograr obtener protones se usa un gas de hidrogeno, que al disociarse consigue que en el proceso se obtengan una eficiencia de 70 % de protones [33].

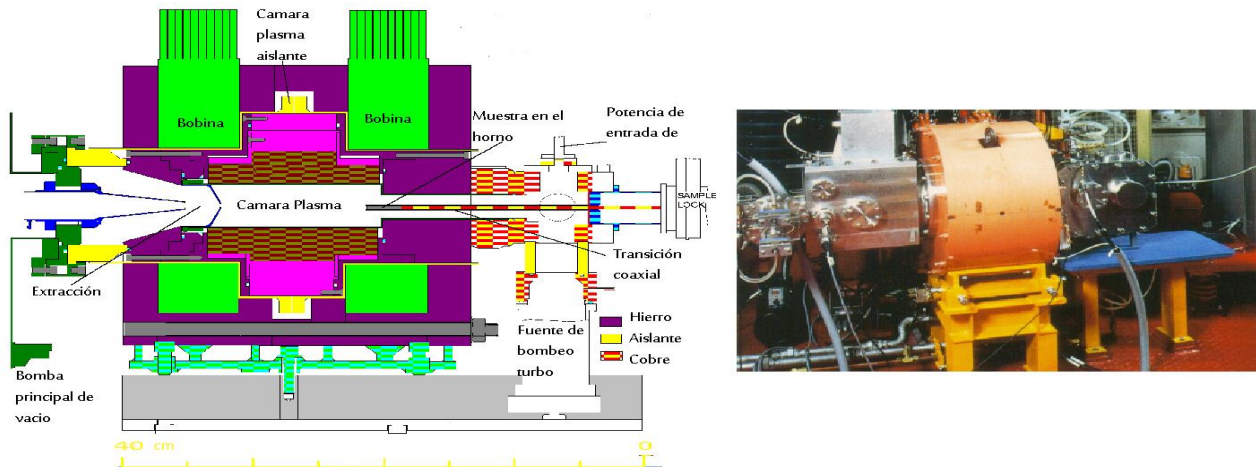
La fuente Duoplasmatron (ver Figura 2-2) utilizada en el CERN, para la producción de protones, está formada por un electrodo polarizado, un electrodo intermedio compuesto de hierro y agua fría que forma el cátodo de la cámara plasma. El canal posterior a la cámara de plasma tiene un diámetro de 5mm y de 12 mm de longitud, el cátodo (con dimensiones 16 mm por 92 mm) está hecho de una mezcla termoiónica que se fusiona a una corriente de calentamiento de 50 A. Además, el flujo de hidrogeno es de 3-6 mbar/min, la presión en la cámara plasma se estima que esta entre 0.7 a 2 mbar. Para la extracción del haz se utiliza un campo de aceleración (aceleración o desaceleración), el gap de extracción es de 16.5mm y la corriente del haz es de 250 - 320 mA [33].

Figura 2-2 Esquema interno de Fuente Douplasmatron de protones (izquierda); Imagen de Duoplasmatron (Derecha). Tomado de <http://linac2.home.cern.ch/linac2/sources/source.htm> y modificado.



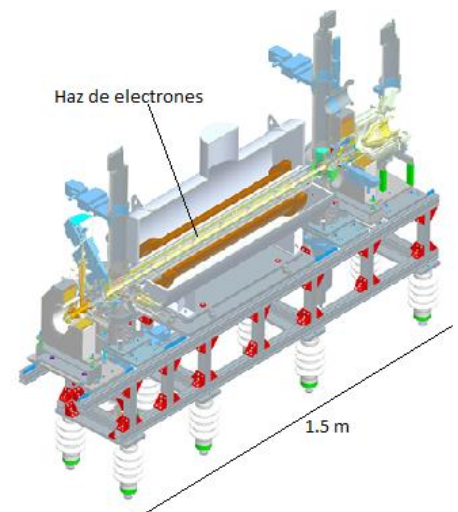
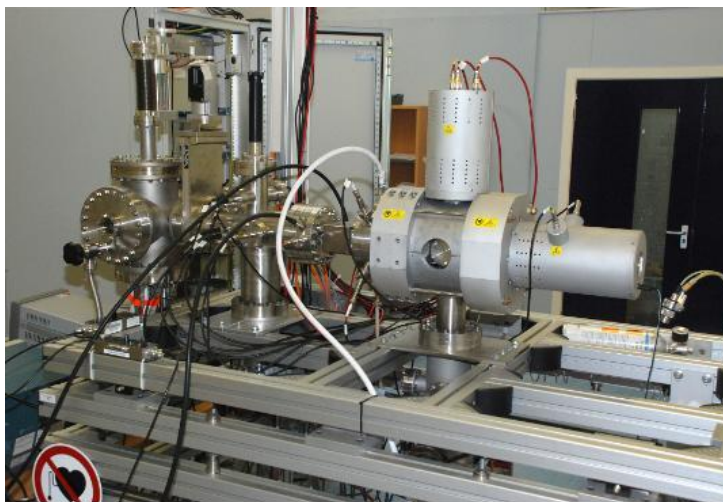
Los iones pueden ser obtenidos empleando el *Electron Cyclotron Resonance* (ECR) (ver Figura 2-3). Esta fuente se caracteriza por ser muy versátil, puesto que puede producir diferentes clases de iones e isótopos radiactivos. Este tipo de dispositivos fue desarrollado en 1974 y se basa en la producción de iones a partir de un plasma confinado magnéticamente, el cual es calentado y logra ionizar las moléculas o átomos formando los iones requeridos. Para la producción de iones pesados con esta fuente es necesario una concentración apropiada de campo magnético, una frecuencia de microondas adecuada, un buen vacío y un flujo constante de material en la cámara de plasma y finalmente un sistema de extracción adecuado [34].

Figura 2-3 (Tomado de [33]y modificado), Derecha: Fotografía de ERC NIRS, que opera con una frecuencia de 10 GHz (ECR at 3.6 kG), un voltaje de extracción de 25kV max. (Tomado de http://neutrons.ornl.gov/conf/icis09/presentations/I-18_Kitagawa.pdf)



En la *fuentes de iones EBIS*, emplea moléculas de algún tipo o mezcla de gases, los cuales se bombardean con una corriente de electrones, emitidos desde un cátodo caliente. Los electrones ionizan las moléculas de gas, que se confinan en una pequeña región, empleando campos eléctricos y un campo magnético externo. Esta región se denomina trampa de iones. Una vez que el ion está confinado se somete, si se requiere, a un bombardeo de electrones adicional lo que permitiría tener un ion más ligero.

Figura 2-4 Izquierda: Fotografía de la fuente de iones EBIS (Tomado de <http://www.hud.ac.uk/jaa/environment/ebisource/>.) Derecha: Corte transversal de la EBIS. La región central es la "trampa", donde los electrones se separan de los átomos para crear iones cargados positivamente.



2.2 Aceleración

Para el tratamiento con hadrones, los aceleradores más usados son los ciclotrones y sincrotrones, denominados *aceleradores cíclicos* debido a la trayectoria circular que sufren los haces en su interior. Sin embargo, los aceleradores lineales son también utilizados en los centros de radioterapia con hadrones. La Tabla 2-3 muestra un panorama de los usos de los aceleradores empleados en tratamientos convencionales con rayos X, gamma y electrones, incluyendo la hadronterapia en la que se emplean neutrones, protones e iones pesados y son denominadas como terapias en desarrollo.

Tabla 2-3 Evolución de los aceleradores desde la terapia convencional a la hadronterapia (Tomado y modificado de [21])

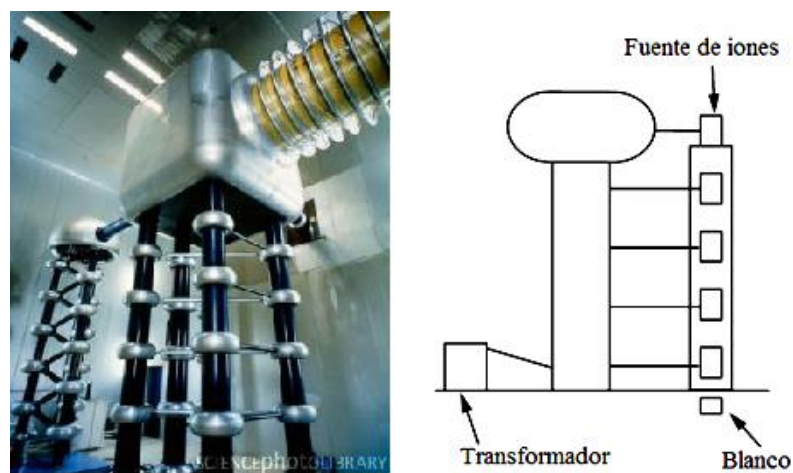
Fecha	Proceso	Energía [MeV]	Comentarios
TERAPIA CONVENCIONAL			
RADIOTERAPIA CON RAYOS X			
1905	Tubo de rayos X	0.05 -0.45	Sustituido
1947	Van de Graaff	3	Sustituido
1948	Betatrón	25	Sustituido
1953	Acelerador Lineal	4-25	Más eficaz para tumores profundos arraigados
RADIOTERAPIA CON RAYOS GAMMA (Braquiterapia)			
1910	Agujas de radio	1-3	Sustituido
1951	“Bomba” de Cobalto	1.17, 1.33	En uso
RADIOTERAPIA CON ELECTRONES (Útil para el cáncer superficial)			
1947	Van de Graaff	3	Sustituido
1948	Betatrón	25	Sustituido
1953	Acelerador Lineal	4-25	En uso
TERAPIA CON NEUTRONES			
1969	Ciclotrón	30	En uso
1975	Aceleradores de deuterio-tritio	14	
1968	Californium-252	14	
HADRONTERAPIA			
TERAPIA CON PROTONES			
1955	Ciclotrón Sincrotrón Aceleradores lineales	60-250	En uso
NUEVAS TERAPIAS EN DESARROLLO			
Radioterapia de captura neutrónica en boro (BNCT)		Apto para el tratamiento de alta precisión de tumores, que ocupan el boro, por ejemplo, los gliomas.	
Radioterapia con iones		400MeV/u	En uso

2.2.1 Aceleradores lineales (LINACS)

Los aceleradores de alto voltaje empleados tanto en física de partículas como en terapia, tuvieron su apogeo a partir de 1940. En ese año se desarrollaron fuentes de alto voltaje que permitieron la aceleración [35], de partículas livianas (electrones) y pesadas (como protones e iones). El principio de funcionamiento de los aceleradores lineales o LINACS de protones y núcleos fue ideado por Luis Álvarez en Berkeley en 1946. Previo a este tipo de aceleradores, se emplearon aceleradores electrostáticos tipo *Van de Graaff* (1931) y *Cockcroft-Walton* (1932) [36]. En estos se genera una diferencia de potencial que acelera una partícula a una alta energía.

Los *aceleradores Cockcroft-Walton* (ver Figura 2-5) tienen un transformador de alto voltaje que crea un voltaje alterno, así en un primer momento el voltaje oscilara entre una diferencia de potencial electrostática (+ V y V-), y posteriormente el voltaje aumentara y oscilara nuevamente, esto se repetirá hasta conseguir un voltaje mucho mayor al inicial. Este tipo de acelerador alcanza ≈ 10 MV [37].

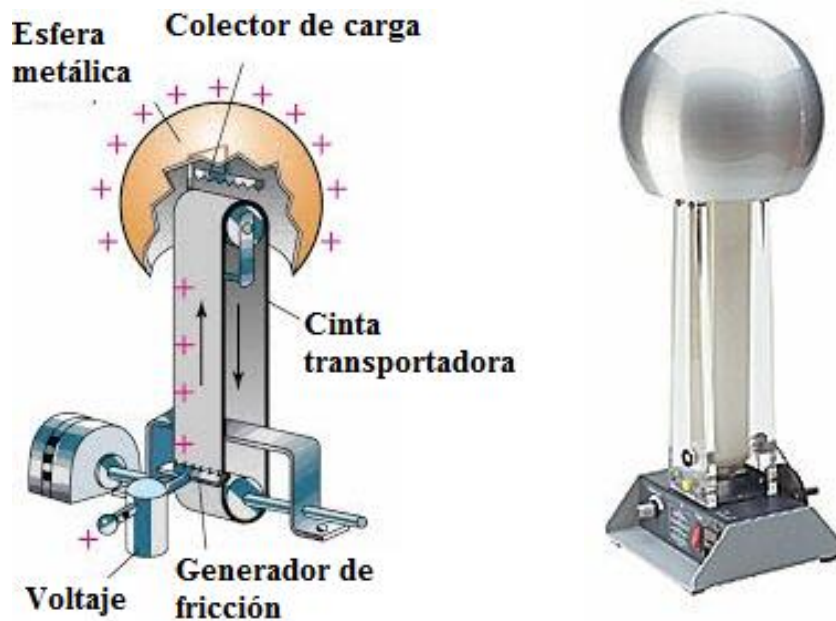
Figura 2-5 Cockcroft-Walton. Izquierda Fotografía del generador Cockcroft-Walton en Fermilab. El generador constituye la primera etapa de aceleración de partículas subatómicas. Los electrones se añaden a los átomos de hidrógeno en una fuente de iones en el interior del generador, dando lugar a iones de hidrógeno (un protón con dos electrones) que salen del acelerador de alto voltaje con una energía de 750 mil electronvoltios (keV). Los protones viajan a través de aceleradores cada vez más potentes antes de entrar en el colisionador protón-antiprotón. (Tomado y modificado de <http://www.sciencephoto.com/media/559/view>); Derecha esquema del generador [37]



El *acelerador Van de Graaff* (ver Figura 2-6 a) consiste en un electrodo de alto voltaje (esfera hueca) y una correa de goma que funciona de forma continua circulando entre el electrodo de bajo voltaje y el de alto voltaje del acelerador. Las cargas eléctricas se generan debido a la fricción entre la goma

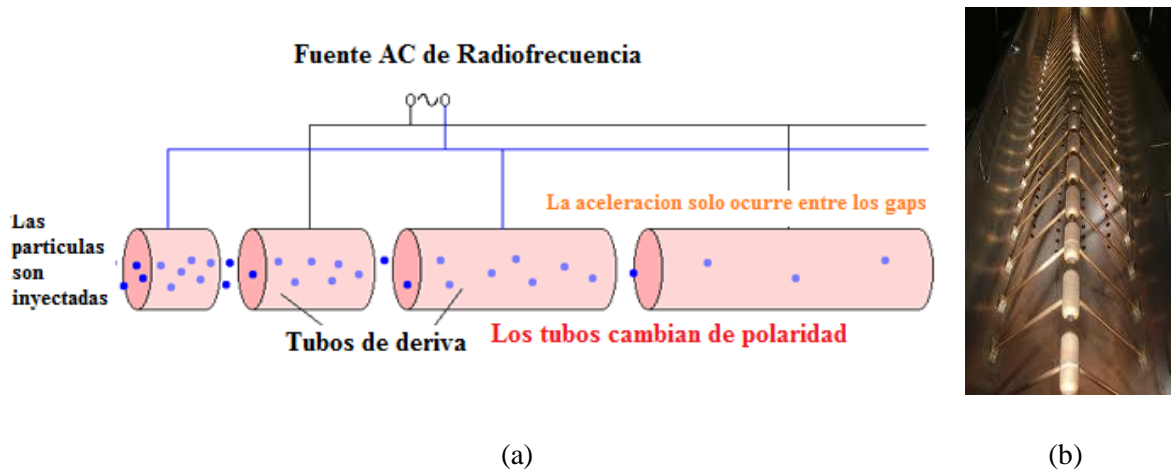
lo cual produce cargas estáticas. La correa transporta las cargas mecánicamente para el electrodo de alto voltaje, donde las cargas son recogidas. La colección de carga se realiza en el interior del electrodo hueco, donde el potencial es constante. La fuente de iones se encuentra en el interior del electrodo de alta tensión. Los iones son acelerados en el vacío dentro de un tubo recto conductor del haz que conecta el electrodo de alto voltaje a la zona de destino fuera del acelerador. Este tipo de acelerador electrostático puede alcanzar unos 25 MeV [38].

Figura 2-6 Diagrama de un generador electrostático Van de Graaff. Las cargas son generadas por fricción y transportadas por una correa a la cúpula esférica (Colector de carga).



En aceleradores lineales o *LINAC* (ver Figura 2-7), las cargas son aceleradas por el campo eléctrico que se encuentra en medio de los tubos de deriva. Tales tubos están al vacío y se conectan unas terminales de un oscilador de RF, generando un campo eléctrico oscilante. Las partículas con carga positiva son aceleradas por el campo, generándose un movimiento hacia el siguiente tubo de deriva. A medida que las partículas van pasando a través de un tubo al otro, cambia la dirección del campo eléctrico acelerando el haz, este proceso ocurre una y otra vez, hasta que se alcanza la energía requerida o la longitud de los tubos de deriva llega a su límite, puesto que al aumentar paulatinamente la velocidad, las longitudes de los tubos deben aumentar también para asegurar una aceleración continua del haz [39].

Figura 2-7 Acelerador lineal. (a) Esquema de funcionamiento. El acelerador lineal es un tubo dentro del cual un campo eléctrico oscila a alta radio frecuencia. Dentro del tubo del acelerador hay tubos de deriva que son más pequeños. En la separación de los tubos, hay un campo eléctrico encargado de acelerar las partículas, y en las caras de los tubos se forma un campo magnético para colimar [38] (b) Imagen de uno de los primeros aceleradores lineales del CERN

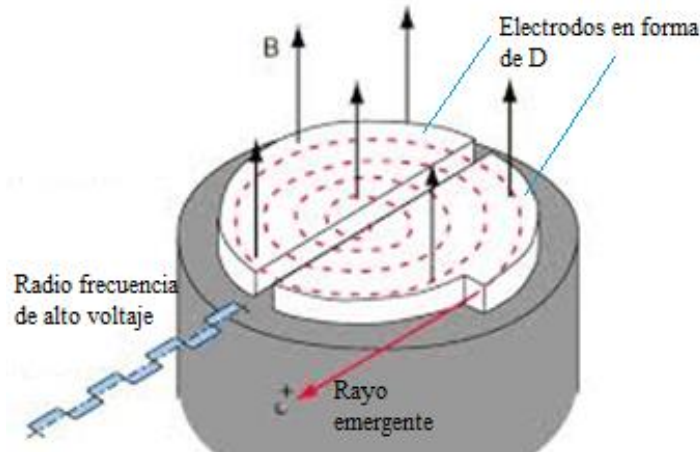


Este tipo de aceleradores son empleados en terapia con protones usualmente se usan a baja radio frecuencia de aceleración. Debido a que las corrientes de los haces poseen una intensidad de $10 - 20 \text{ nA}$ [40]. Sin embargo, en el proyecto TOP por su acrónimo en inglés de *Terapia Oncologica con Proton*, en Roma que inicio en 1993, se construyó un acelerador lineal de alta frecuencia (3GHz) de aceleración, con aberturas pequeñas y grandes gradientes de campo en este caso de 15 MeV/m y una longitud de 10 m, cuyo fin es el tratamiento de tumores oculares [41].

2.2.2 Aceleradores cíclicos

Son requeridos en terapia con hadrones, debido que las partículas a acelerar son pesadas por lo tanto más difícil aumentar su energía cinética por medio de aceleradores lineales. Por lo que Lawrence en 1930, propone curvar las partículas en un camino circular con un campo magnético, dando inicio a los primeros aceleradores cíclicos, denominados *ciclotrones* (ver Figura 2-8).

Figura 2-8 Representación esquemática de un ciclotrón. Los iones introducidos en el medio del ciclotrón son inducidos por un campo magnético a seguir una trayectoria circular en espiral a través de dos las Dees y cada vez que cruzan la brecha, las partículas son aceleradas por un campo eléctrico hasta que son extraídas [35, 37]



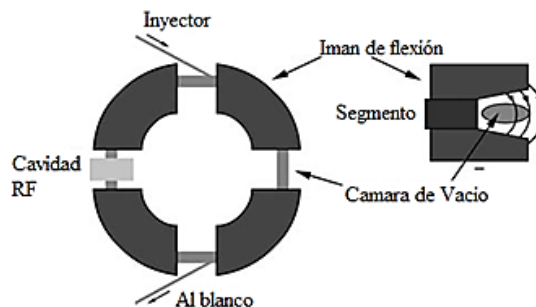
En un *ciclotrón* el campo magnético es homogéneo y perpendicular a la fuerza de las partículas que viajan en círculos dentro de una "caja" compuesta de dos mitades de electrodos llamados Dees debido a su forma [37]. Los ciclotrones funcionan al emplear una diferencia de potencial que se aplica en los dos electrodos en forma de D. La fuente de iones se encuentra ubicada en el centro del dispositivo, y son aceleradas por el campo eléctrico en el gap o brecha entre los dos electrodos en forma de D. El campo magnético curva las partículas cargadas de nuevo hacia el gap. Si la radiofrecuencia (RF) de alto voltaje, coincide con la del haz, las partículas son aceleradas. Posteriormente, el campo eléctrico se invierte acelerándola nuevamente, de modo que la energía de las partículas aumenta, al igual que el radio de la trayectoria seguida. Al conseguir el radio máximo, la partícula deja el ciclotrón con una gran energía. Cuando una partícula cargada se mueve en un plano perpendicular a un campo magnético, viajan en una órbita circular [37].

Los ciclotrones logran alcanzar energías fijas, debido a que se mantiene invariable tanto el campo como la radiofrecuencia, sin embargo cuando se quiere irradiar un el tumor en su forma 3D se debe poder controlar la profundidad que alcance el haz, lo cual se logra variando la energía del haz incidente. Esta variación no sucede rápidamente. Para cambiar la energía se interpone entre el paciente y la línea de transferencia de salida del haz un material absorbente, el cual degradada la intensidad y simultáneamente su calidad. Esta degradación causa dispersión del haz, aumentando el tamaño trasversal y longitudinal difuminando los bordes del tumor e irradiando finalmente tejido sano. Por lo que, si se logra mantener la calidad del haz y la energía sin emplear absorbentes, el

instrumento será una mejor opción para emplear en terapia [42] y es justamente el caso de los *sincrotrones*.

Los sincrotrones (ver Figura 2-9) aceleran las partículas variando los dos campos eléctrico y magnético, para mantener la trayectoria de las partículas en un movimiento circular con radio constante. La aceleración se lleva a cabo por voltajes de radiofrecuencia, la cual modifica conforme las partículas son aceleradas, mientras que la sincronización mantiene el principio de estabilidad de fase (el haz y el campo este en fase). La razón con la que aumenta la energía de las partículas está relacionada con el incremento de la intensidad del campo magnético, puesto que se debe mantener la trayectoria circular y concentrar el haz [43].

Figura 2-9 Esquema de un sincrotrón, las partículas se inyectan en el anillo sincrotrón (como se muestra en la parte superior) con sus energías ya planteadas por un acelerador lineal [34, 35].



La capacidad de variación de la energía de un ciclo a otro lo hace útil para su uso con fines terapéuticos, de modo que se puede ajustar la energía sin necesidad de interponer absorbentes, por tanto, sin disminuir la calidad del haz [42]. Sin embargo, estos aceleradores son equipos robustos y su tamaño es proporcional a intensidad del campo magnético. Un ejemplo de un ciclotrón es el C230 (IBA- Ion Beam Applications s.a), el cual funciona a temperatura ambiente con un campo de 3 T y corrientes de extracción superiores a 300 nA. El peso total del núcleo de hierro y de las bobinas de cobre es 220 toneladas con un diámetro de 4 m. Los sincrotrones el del HIT (*Heidelberg Ion beam Therapy center* - Alemania) tiene un diámetro de alrededor de 25 metros. Para que su tamaño no sea un impedimento en la implementación en clínica se están desarrollando equipos más compactos, como los ciclotrones superconductores (ver Figura 2-10) con una peso de 80 toneladas con 3 m de diámetro y sincrotrones de un radio de 2 m y con un peso menor a 2 toneladas [44], que pueden ser fácilmente instalados a centros que se encuentren operando.

Figura 2-10 Ciclotrón superconductor de 250 MeV (Tomado de [44])



Se ha mostrado el funcionamiento de aceleradores empleados en terapia de hadrones, mostrando como para cada tipo de terapia se hace necesario de un conjunto de equipos para la aceleración del haz, además constituye un elemento esencial para el funcionamiento de fuentes de partículas. En la Tabla 2-3 se encuentra, información relacionada con los rangos requeridos en cada tipo de terapia, las intensidades del haz requeridas y el tipo de acelerador empleado.

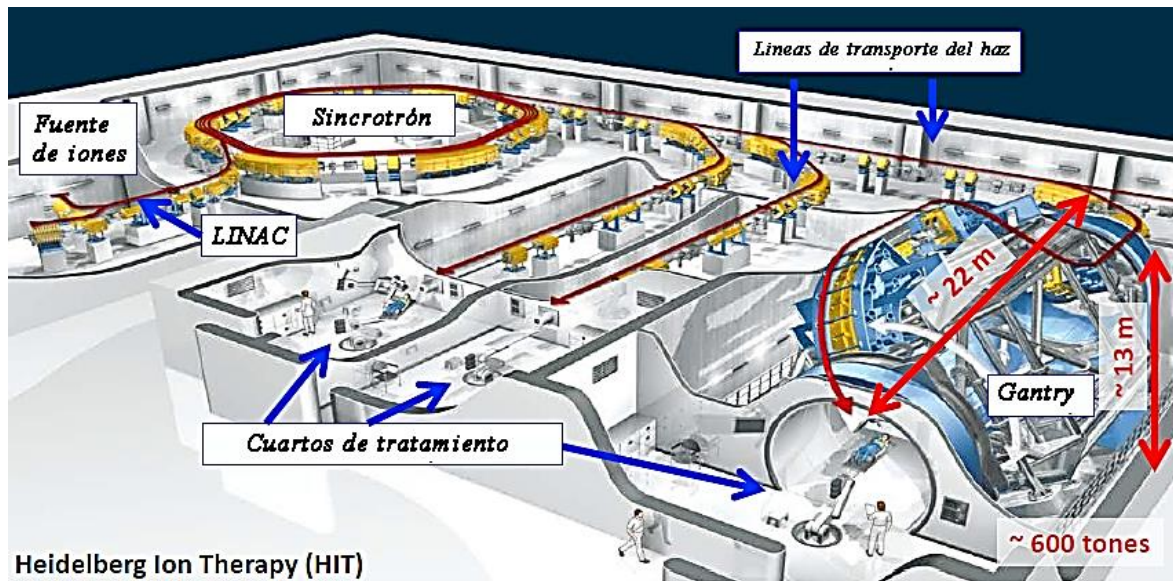
Tabla 2-4 Elementos requeridos en terapia con protones, iones pesados y neutrones.

ACELERADORES EN HADRONTERAPIA			
Protones e iones pesados		Neutrones	
TERAPIA CON PROTONES	TERAPIA CON IONES PESADOS: HELIO, CARBONO, OXÍGENO Y NEÓN.	TERAPIA CON NEUTRONES RÁPIDOS	TERAPIA CON BNCT (Boron Neutron Capture Therapy)
Rango de energía de 60 – 250 MeV.	Rangos de energía desde 50 hasta 430 MeV /u	Energías suficientemente altas como para penetrar en el tejido tan eficazmente como haces de fotones estándar ~20 MeV	Se requieren moderadores para degradar la energía del neutrón a rangos de ~keV
Intensidad media del haz de 10 – 20 nA.	Intensidades de haz comparable a los necesarios para la terapia de protones	Intensidad media del haz primario debe ser de mínimo 40 μA	
Elevada intensidad magnética, requiere aceleradores grandes.	Elevada intensidad magnética, requiere aceleradores grandes.		Se emplean reactores o aceleradores de protones a energías de 2 – 4 MeV para tener neutrones por espalación
En los primeros tratamientos con protones se emplearon sincrociclotrones con rangos de energía 160-340MeV	Se emplean sincrotrones		No existe un acelerador especializado para BNCT.
Disponible en entornos clínicos estándar	No están disponibles en entornos clínicos estándar	Disponibles en entornos clínicos estándar	No están disponibles en entornos clínicos estándar

2.3 Transporte y entrega del haz

El haz proveniente del acelerador debe ser manipulado para que se pueda dirigir hacia la sala de tratamiento. Para ello es empleado un sistema de transporte, el cual se acopla a un dispositivo que permite dirigir y entregar el haz al paciente (ver Figura 2-11), denominado cabezal o gantry.

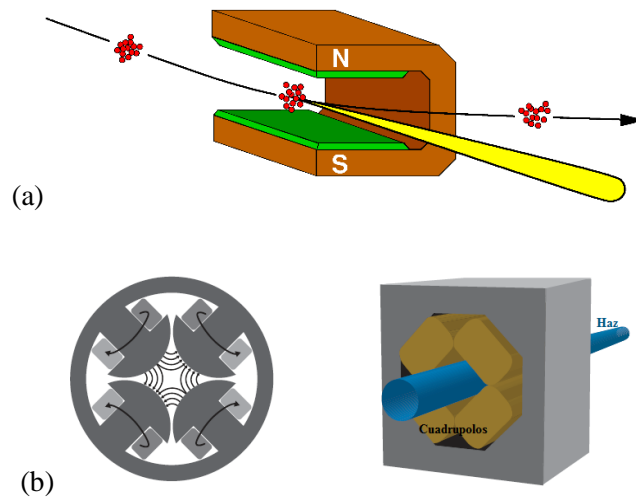
Figura 2-11 Esquema del centro de tratamiento HIT (Heidelberg Ion Therapy). Esta fue la primera instalación en tener un cabezal adecuado para el tratamiento con iones de carbono. Nótese el tamaño del Gantry con respecto a la instalación.



2.3.1 Líneas de transporte del haz

Los hadrones cargados al salir del acelerador viajan en una línea de transporte del haz para ser conducidos a cada sala de tratamiento. La línea de transporte se mantiene en vacío para evitar que el aire afecte los iones transportados, degradando el haz. Los hadrones son dirigidos y enfocados a lo largo de la línea con una serie de imanes. Estos imanes se denominan dipolos y cuádruplos confinan el haz en el centro de la línea de transporte.

Figura 2-12 Esquema interno de las líneas de transporte del haz. (a) **Dipolos:** Curvan el haz. (b) **Cuádruplos:** Focalizan el haz



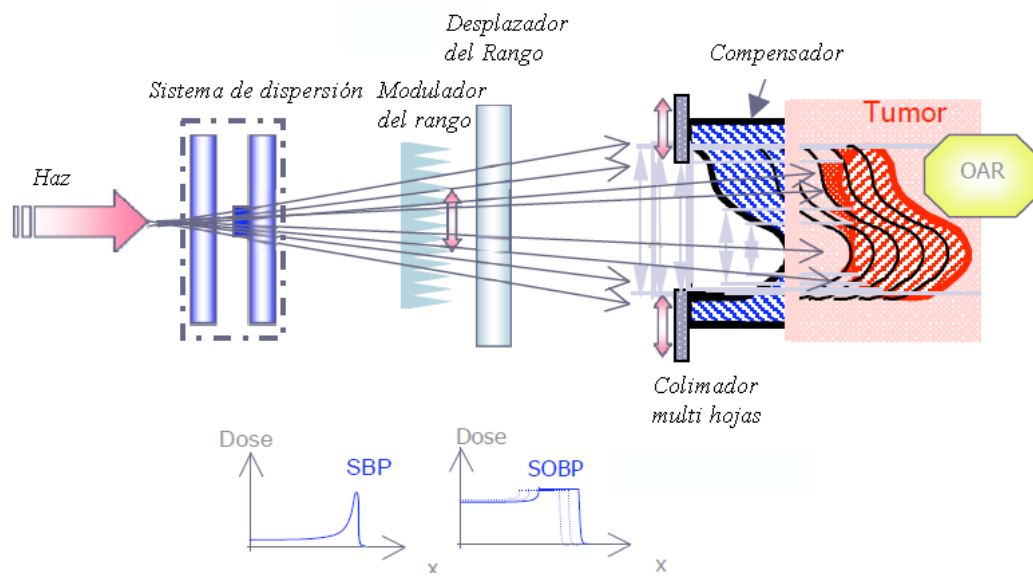
2.3.2 Métodos de entrega del haz

Hasta ahora se ha mostrado como se producen las partículas, como se aceleran y como se conducen hasta la sala de tratamiento, sin embargo hay otro proceso de suma importancia mediante el cual el haz es manipulado para depositar la dosis en el volumen deseado con precisión. En terapia los rangos de profundidad a los que se requiere entregar el haz varían de unos cuantos milímetros a decenas de centímetros. Para entregar el haz se han desarrollado dos sistemas: uno denominado pasivo, empleado originalmente en radioterapia convencional y el otro es el llamado activo.

El primer *método de entrega pasivo* (ver Figura 2-13) se basa en el empleo de un modulador, el cual se encarga de dispersar, degradar o colimar el haz con el fin de aumentar el campo o sección transversal del haz incidente con el fin de irradiar el volumen tumoral en su totalidad. De esta manera se desplaza y ensancha el pico de Bragg dando lugar a la región denominada SOPB, por su acrónimo en inglés, *Spread Out Bragg Peak* (Pico de Bragg ensanchado). Generalmente el modulador se compone de placas de plástico de diferentes espesores, que hacen que el haz proveniente del acelerador se degrade. Para que el haz se extienda lateralmente se requiere de un sistema de doble dispersión o un sistema magnético que hace que el haz se desplace por el área requerida [45]. Este sistema de entrega es considerado el más seguro en el caso de los tumores móviles además de ser el más usual [46]. Sin embargo, presenta el inconveniente al tener que ubicar en el camino del haz diversos materiales, lo cual conlleva la producción de fragmentos nucleares producidos por

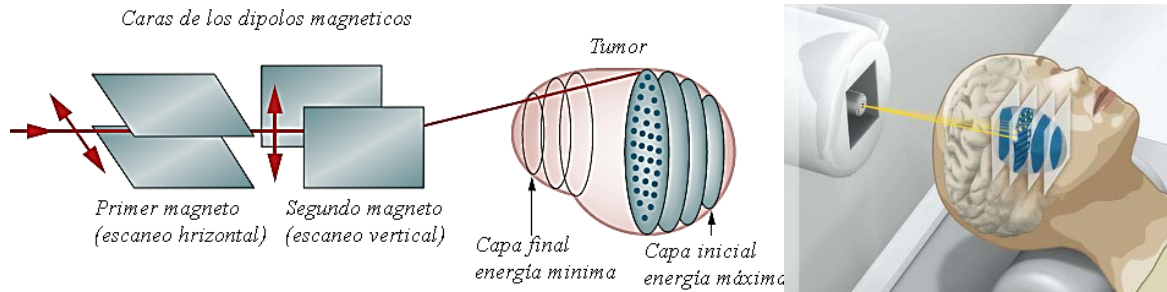
interacciones nucleares con el modulador, ocasionando contaminación del haz y una entrega de dosis adicional en la región de entrada.

Figura 2-13 Esquema de funcionamiento del sistema de liberación pasivo. Se indica la entrada del haz monoenergético el cual tendrá un pico de Bragg a una profundidad definida y se desplaza según requiera para irradiar el volumen completo del tumor, seguidamente se encuentra el compensador y el colimador que permiten adaptar el haz al tamaño y forma del tumor y finalmente se encuentra la zona radiada. En la parte inferior se muestra como se modifica la curva de deposición de dosis en profundidad considerando un solo haz (SBP) y la superposición de varios haces modificando la energía con los instrumentos situados antes del tumor (SOPB).



El otro método de entrega del haz es el *sistema de conformación (del haz) activo* (ver Figura 2-14). Este aprovecha el hecho de que el haz es cargado, para orientarlo por medio de dipolos magnéticos transformando el haz en un "lápiz" que permite dibujar el volumen de interés, escaneándolo a través de delgadas "tajadas" del tumor a una profundidad constante. La energía del haz de partículas se cambia rápidamente para ajustar la profundidad de penetración, de modo que las rebanadas sucesivas del tumor pueden ser tratadas, al guiar el haz por el sistema magnético en un patrón de fila a fila de píxel a píxel. Sin embargo, se requiere de un sincrotrón que pueda modificar rápidamente la energía, de manera que se irradie el volumen, sin importar que tan irregular sea y sin el uso de moderadores, minimizando la entrega de dosis en regiones diferentes al blanco [47].

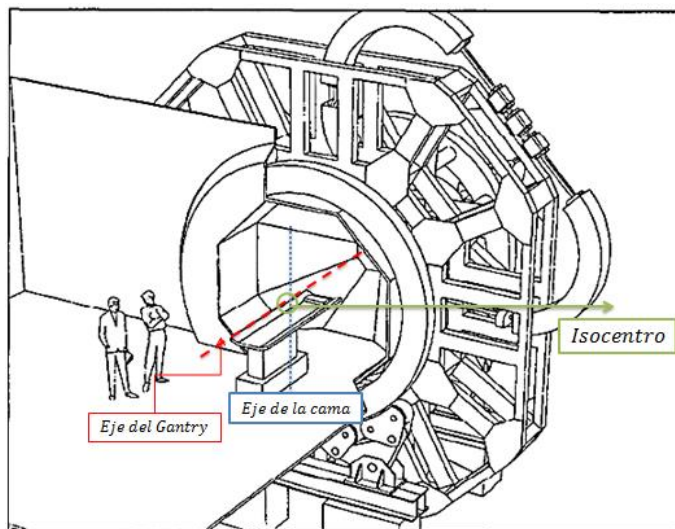
Figura 2-14 El método de entrega activo. El método requiere de un sincrotrón, tal que se varié fácilmente la energía y la profundidad del pico de Bragg pueda ser elegida rápidamente (imagen de la derecha tomada de <http://newscenter.lbl.gov/feature-stories/2010/10/18/ion-beam-therapy/>).



2.3.3 Direccionamiento del haz - Gantry

Estos dispositivos, de entrega del haz al paciente, son denominados *gantries o cabezales*. Estos permiten administrar y distribuir el haz en cualquier dirección en torno al paciente y así irradiar completamente el volumen tumoral [37], gracias a su estructura mecánica giratoria. El gantry es considerado como uno de los componentes más importantes de las instalaciones de hadronterapia [21] y en general son bastante grandes. Para terapia con protones el gantry tiene un diámetro de 10 m [44] y para iones pesados su tamaño se incrementa ya que se requieren imanes más potentes.

Figura 2-15 Gantry. Izquierda: Esquema de un gantry isocentrico (Tomado de [44] y modificado); Derecha Gantry para protones (Tomado de [22])



Los gantries pueden ser de dos clases *isocéntrico* y *excéntrico*. El gantry isocentrico (ver Figura 2-15) se caracteriza por que se mueve en torno al paciente, rotando con respecto a un eje y enviando el haz en un ángulo tal que el tumor se encuentre en el punto de intersección de estos dos ejes (cama y eje de rotación del gantry) el que es llamado isocentro. La cama podrá girar en el plano horizontal 360° y el gantry girará $\pm 90^\circ$ respecto el eje vertical, mientras que para un *gantry excéntrico* la camilla se encuentra fija a este y varía su posición según varía el ángulo del gantry [22]

En la siguiente tabla se muestran los centros de hadronterapia en el mundo, indicando el tipo de partícula usada, método de aceleración, de transporte del haz, y la fecha en la que se iniciaron los tratamientos y el número de pacientes tratados hasta la fecha de reporte.

Tabla 2-5 Instalaciones de terapia en funcionamiento extraído de <http://ptcog.web.psi.ch/ptcentres.html>

Centro	País	Partícula	Sincrotrón (S) o ciclotrón (C)*, Energía máx. (MeV)	Dirección del haz	Inicio de tratamientos	Total de pacientes tratados	Fecha de reporte
ITEP, Moscow	Rusia	P	S 250	1 horiz.	1969	4246	Dec-10
St.Petersburg	Rusia	P	S 1000	1 horiz.	1975	1372	Dec-11
PSI, Villigen	Suiza	P	C 250	1 gantry, 1 horiz.	1996	1107	Dec-11
Dubna	Rusia	P	C 200****	horiz.	1999	828	Dec-11
Uppsala	Suecia	P	C 200	1 horiz.	1989	1185	Dec-11
Clatterbridge	Inglaterra	P	C 62	1 horiz.	1989	2151	Dec-11
Loma Linda	CA., Estados Unidos	P	S 250	3 gantry, 1 horiz.	1990	15000	Jan-11
Nice	Francia	P	C 65	1 horiz.	1991	4417	Dec-11
Orsay	Francia	P	C 230	1 gantry, 2 horiz.	1991	5634	Dec-11
NRF - iThemba Labs	Sur África	P	C 200	1 horiz.	1993	521	Dec-11
IU Health PTC, Bloomington	IN., Estados Unidos	P	C 200	2 gantry, 1 horiz.	2004	1431	Dec-11
UCSF	CA., Estados Unidos	P	C 60	1 horiz.	1994	1391	Dec-11
HIMAC, Chiba	Japón	C-ion	S 800/u	horiz., vertical	1994	6569	Dec-11
TRIUMF, Vancouver	Canadá	P	C 72	1 horiz.	1995	161	Dec-11
HZB (HMI), Berlín	Alemania	P	C 72	1 horiz.	1998	1859	Dec-11
NCC, Kashiwa	Japón	P	C 235	2 gantry	1998	772	Dec-10
HIBMC, Hyogo	Japón	P	S 230	1 gantry	2001	3198	Dec-11
HIBMC, Hyogo	Japón	C-ion	S 320/u	horiz., vertical	2002	788	Dec-11

PMRC(2), Tsukuba	Japón	P	S 250	gantry	2001	2166	Dec-11
NPTC, MGH Boston	MA., Estados Unidos	P	C 235	2 gantry, 1 horiz.	2001	5562	Oct-11
INFN-LNS, Catania	Italia	P	C 60	1 horiz.	2002	290	Dec-11
Shizuoka Cáncer Center	Japón	P	S 235	3 gantry, 1 horiz.	2003	1175	Dec-11
STPTC, Koriyama-City	Japón	P	S 235	2 gantry, 1 horiz.	2008	1378	Dec-11
WPTC, Zibo	China	P	C 230	2 gantry, 1 horiz.	2004	1078	Dec-11
MD Anderson Cancer Center, Houston	TX., Estados Unidos	P	S 250	3 gantry, 1 horiz.	2006	3400	Feb-12
UFPTI, Jacksonville	FL., Estados Unidos	P	C 230	3 gantry, 1 horiz.	2006	3461	Dec-11
NCC, Ilsan	Corea del Sur	P	C 230	2 gantry, 1 horiz.	2007	810	Dec-11
RPTC, Munich	Aleman ia	P	C 250	4 gantry, 1 horiz.	2009	895	Dec-11
ProCure PTC, Oklahoma City	OK., Estados Unidos	P	C 230	1 gantry, 1 horiz, 2 horiz/60 deg.	2009	623	Dec-11
HIT, Heidelberg	Aleman ia	P	S 250	2 horiz.	2009	94	Dec-11
HIT, Heidelberg	Aleman ia	C-ion	S 430/u	2 horiz.	2009	568	Dec-11
UPenn, Philadelphia	PA., Estados Unidos	P	C 230	4 gantry, 1 horiz.	2010	433	Dec-11
GHMC, Gunma	Japón	C-ion	S 400/u	3 horiz., vertical	2010	271	Dec-11
IMP-CAS, Lanzhou	China	C-ion	S 400/u	1 horiz.	2006	159	Dec-11
CDH Proton Center, Warrenville	IL., Estados Unidos	P	C 230	1 gantry, 1 horiz, 2 horiz/60 deg.	2010	367	Dec-11
HUPTI, Hampton	VA., Estados Unidos	P	C 230	4 gantry, 1 horiz.	2010	no data	start Aug-10
IFJ PAN, Krakow	Polonia	P	C 60	1 horiz.	2011	11	Dec-11
Medipolis Medical Research Institute, Ibusuki	Japón	P	S 250	3 gantry	2011	180	Dec-11
CNAO, Pavia	Italia	C-Ion, p	S 430/u	3 horiz/1 vertical	2011	5	Dec-11
ProCure Proton Therapy Center, New Jersey	NY., Estados Unidos	P	C 230	4 gantry	2012	15	Apr-12

3. ASPECTOS BIOLÓGICOS Y CLÍNICOS

El cáncer es un conjunto de enfermedades que puede originarse en cualquier lugar del cuerpo. El cáncer se origina cuando los procesos celulares de división y multiplicación se proliferan de forma descontrolada ocasionando un exceso de tejido que puede llegar a invadir o destruir órganos o tejidos [22]. Uno de los procedimientos para el tratamiento del cáncer es la radioterapia (RT). Esta técnica permite controlar o destruir el tejido tumoral mediante la irradiación. La RT convencional usa fotones o electrones para el tratamiento, depositando la mayor cantidad de energía a poca profundidad de la superficie debido a la naturaleza de sus interacciones. Una terapia alternativa que ha estado en continuo estudio desde 1946 es la hadronterapia. En ese año se propuso el uso de partículas pesadas como protones, iones de helio, carbón, oxígeno, neón y otros; para ser empleados en tratamientos contra el cáncer. La terapia con hadrones mostró tener características físicas favorables, como la deposición de energía a mayor profundidad y con menor dispersión, convirtiéndola en opción adecuada para el tratamiento de tumores localizados en regiones cercanas a órganos vitales. En este capítulo se presentan las características radiobiológicas de los hadrones, mostrándose algunos efectos biológicos de este tipo de radiación al incidir en el cuerpo.

3.1 Interacción hadrones –material biológico

3.1.1 Dosis

Para cuantificar los efectos de la radiación en el cuerpo, se presentan las cantidades que describen el haz en términos de la energía depositada en el medio. La dosis de radiación es una de estas cantidades que depende de varios factores como la intensidad, la energía de radiación, el tiempo de exposición (flujo de partículas en un tiempo específico), el área expuesta y la profundidad de deposición de energía [48].

La **dosis absorbida** (D) es la cantidad de energía total absorbida (ε) por unidad de masa (m) del medio. La dosis absorbida se representa con

$$D = \frac{d\varepsilon}{dm} \quad (3-1)$$

En el SI las unidades de la dosis absorbida son los gray (Gy), donde $1 \text{ Gy} = 1 \text{ Jkg}^{-1} = 6.25 \times 10^{12} \text{ MeVkg}^{-1}$. Esta dosis representa la energía por unidad de masa que logra producir efectos biológicos atribuibles a la radiación. Algunos de los efectos de la radiación son proporcionales a D , mientras que otros dependen de D en una forma más complicada. Sin embargo, si $D = 0$ esto implica que no puede haber efecto de la radiación. Por lo que, la dosis absorbida es la cantidad más importante en la física radiológica [49].

Para cuantificar los efectos biológicos no solo se requiere conocer la energía total depositada, sino también de la densidad del depósito de esta energía. La cantidad que pondera estos efectos se denomina como **dosis equivalente** (H) o **equivalente de dosis**, se utiliza para tener una mejor estimación del daño biológico causado a las células por ionización. Los riesgos más importantes implican mutaciones que pueden causar cáncer. La unidad es el Sievert (Sv), $1 \text{ Sv} = 1 \text{ Gy}$. La dosis equivalente es

$$H = \sum[\omega_R D] \quad (3-2)$$

donde ω_R es el factor de ponderación de la radiación, y tiene en cuenta a largo plazo los riesgos en exposiciones regulares a dosis dependiendo el tipo de radiación(ver pag 38).

3.1.2 Eficiencia Biológica Relativa (RBE)

Para comprender los efectos de las radiaciones en el cuerpo es necesario introducir algunos conceptos radiobiológicos que permiten evaluar sus efectos en el cuerpo humano. Uno de los conceptos de mayor interés en radiobiología es la **eficiencia biológica relativa** (RBE) [50]ecuación (3-3), también conocida como **factor de calidad** Q , definido como:

$$RBE = \frac{\text{Dosis de radiacion de particula necesaria para producir el efecto } E}{\text{Dosis de radiacion de referencia para producir un efecto } E} \quad (3-3)$$

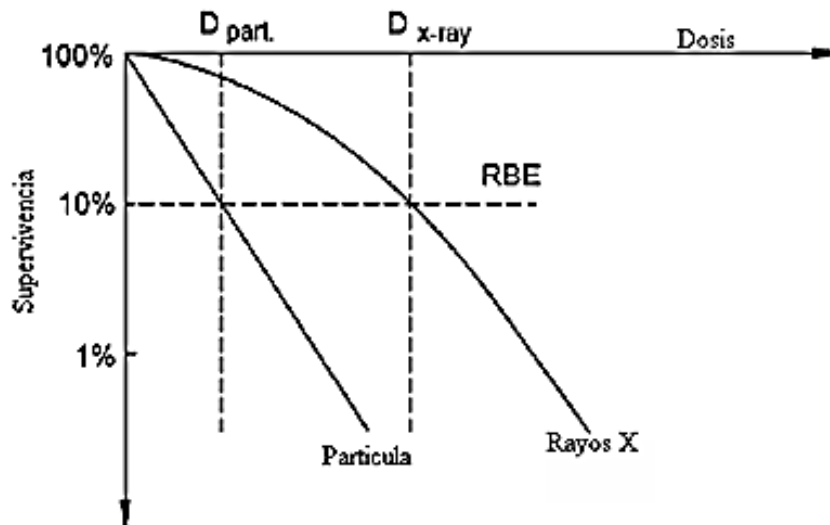
La RBE se puede visualizar en curvas de supervivencia (Figura 3-1). Estas curvas se realizan en base a diferentes modelos que muestran el comportamiento de las células ante el impacto de radiaciones ionizantes. Uno de los modelos es el *lineal cuadrático* (LQ), que se expresa como:

$$SF = e^{-\alpha D - \beta D^2}, \quad (3-4)$$

Donde *SF* es la *fracción de supervivencia*, *D* es la dosis radiada, α y β son los coeficientes de los términos lineal y cuadrático [51]. En este modelo se considera que la radiación produce sub-lesiones que pueden producir una lesión letal si ambas sub-lesiones están suficientemente cerca una de la otra.

Considerando el modelo LQ, el parámetro RBE se identifica ubicando el porcentaje de células que siguen activas para reproducción y haciendo el cociente entre la dosis de la partícula con la dosis de la radiación de referencia. Este cociente permite comparar y sumar los efectos producidos por exposiciones a distintos tipos de radiación y así evaluar la eficiencia biológica con respecto a la radiación de referencia (generalmente rayos X).

Figura 3-1 Curvas de supervivencia representan la fracción de células que sobreviven, es decir que siguen siendo activas para la reproducción y por tanto para reparar en función de la dosis recibida [50]



La RBE no es un valor constante, depende de varios parámetros, tanto físicos como biológicos. En cuanto a los parámetros *físicos* está el **tipo de partícula** (a mayor *Z* mayor densidad de ionización) y la **energía del haz** (a mayor energía, el diámetro del haz será mayor, con esto la LET (Transferencia

lineal de energía o poder de frenado restringido) disminuye y a su vez la densidad de ionización). Así que para elevar el RBE, se debe aumentar el número atómico o disminuir la energía del haz.

Con respecto a los parámetros *biológicos*, se encuentran: el **tipo de célula blanco** (ya que diferirá entre tipos de células su capacidad de reparación), el **fraccionamiento de la dosis** (cuanto menor sea el tiempo entre los haces inyectados menor será el tiempo que el ADN disponga para la reparación por tanto el RBE aumenta) el **estado de oxigenación** de la región a irradiar.

La RBE de los hadrones cargados ha mostrado ser mayores comparada con las de los haces de radiación empleados en terapia convencional (fotones). Esto significa que se requiere una dosis más baja para lograr el mismo efecto biológico [45]. Al considerar la distribución de dosis al final del recorrido (Pico de Bragg), donde la LET es muy alta, la densidad de ionización excede la necesaria para dañar el ADN, por lo que la RBE disminuye.

▪ **Factor de ponderación de la radiación (w_R)**

El **factor de ponderación de la radiación** w_R se define sobre la base de la RBE. Este factor se empezó a considerar en 1991, en publicación del ICRP 60 [52]. El factor de ponderación de la radiación depende exclusivamente de las características de la radiación, en particular de su transferencia lineal de energía (LET). La utilidad del factor de ponderación radica en que se emplea para calcular la *dosis equivalente* (H). Esta permite evaluar rápidamente el daño biológico que se causará debido a algún tipo de radiación. En la Tabla 3-1, se encuentra que para protones y partículas más masivas w_R será mayor.

Tabla 3-1 Factor de peso por radiación para diferentes partículas [53]

Radiación	Energía	w_R
Fotones	Todas las energías	1
Electrones y muones	Todas las energías	1
Neutrones	$E_n < 1 \text{ MeV}$	$2.5 + 18.2e^{-\frac{(\ln(E_n))^2}{6}}$
	$1 \text{ MeV} \leq E_n \leq 50 \text{ MeV}$	$5.0 + 17.0e^{-\frac{(\ln(2E_n))^2}{6}}$
	$E_n > 50 \text{ MeV}$	$2.5 + 3.25e^{-\frac{(\ln(0.04E_n))^2}{6}}$
Protones	$E_n > 10 \text{ MeV}$	5
Partículas alfa, productos de fisión y núcleos pesados	Todas las energías	20

3.1.3 Cociente de aumento de oxígeno (OER)

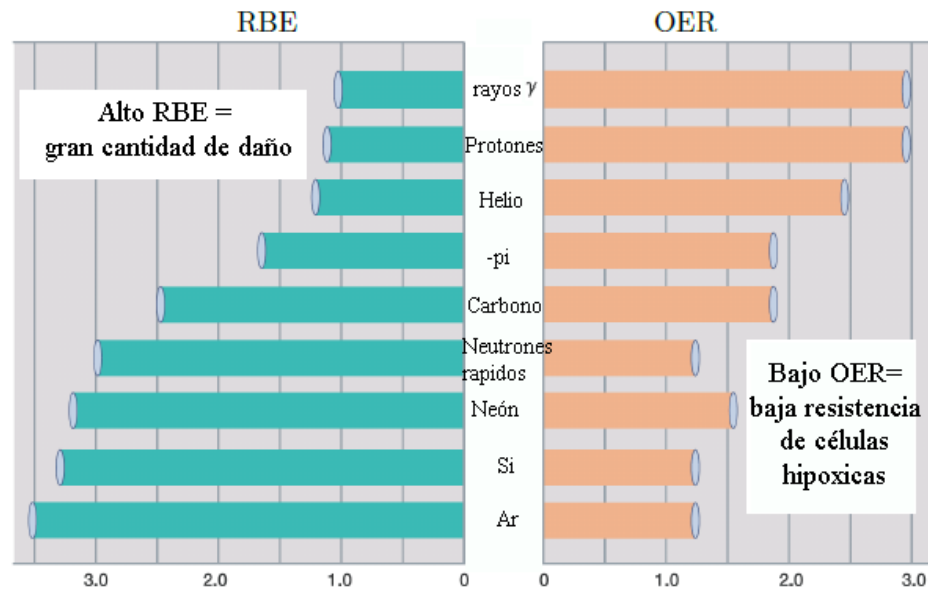
El *Oxygen Enhancement Ratio* (*OER*), o cociente de aumento de oxígeno, es un parámetro que permite identificar el tipo de radiación que se debe emplear en un tratamiento. Esto se debe a que muchos tumores tienen un suministro inadecuado de sangre, con células deficientes en oxígeno. Estas células se denominan *hipóxicas*, se ha encontrado, estas células son más resistentes a los rayos X, que células oxigenadas en una proporción de 3:1. En consecuencia la presencia de células hipóxicas requiere el aumento de la dosis para la eliminación de tumor. Sin embargo, una porción creciente de células hipóxicas pueden oxigenarse durante el curso del tratamiento fraccionado; este proceso se conoce como la reoxigenación. Las células hipóxicas que se convierten en reoxigenadas durante el tratamiento dejan de ser radioresistentes a fracciones posteriores de radioterapia. Sin embargo, la reoxigenación no puede tener lugar en los tumores avanzados, por lo que se requiere de un tipo de radiación diferente al empleado convencionalmente.

Las radiaciones de alta LET como los hadrones reducen considerablemente las diferencias de sensibilidad de radiación entre las células oxigenadas e hipóxicas [21]. Lo cual hace a los hadrones aptos para este tipo de situaciones.

El OER es definido como la fracción de la dosis requerida para dar un cierto efecto, en ausencia de oxígeno y la requerida para causar el mismo efecto en presencia de oxígeno [54], es una constante superior a 1, independiente de la dosis absorbida y se representa como:

$$OER = \frac{\text{Dosis aplicada en tejido hipoxico}}{\text{Dosis necesaria para obtener el mismo efecto en tejido oxigenado}} \quad (3-5)$$

Figura 3-2 Valores de RBE y OER, para diferentes partículas [28], para evaluar el mejor tipo de radiación para atacar un determinado tumor se deben evaluar estos dos parámetros.

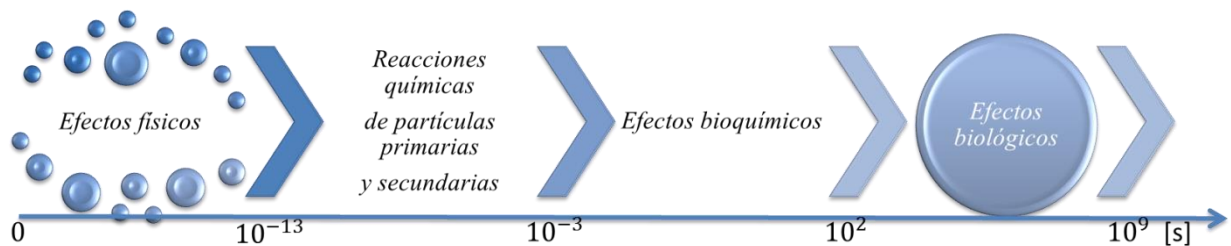


En la Figura 3-2 es posible observar que con iones de Carbono los dos parámetros biológicos poseen valores intermedios, sin embargo, si se aumenta el número atómico la ventajas de un parámetro frente al otro aumentan levemente.

3.2 Efectos de la radiación en material biológico

El objetivo final de la terapia con radiación ionizante es destruir las cadenas de ADN, que se encuentran dentro del núcleo celular, ya que al dañarlas, la reproducción y las demás funciones celulares no se pueden reparar causando la muerte de la célula. A continuación se indica en una escala de tiempo las consecuencias de la deposición de energía en un sistema biológico.

Figura 3-3 Secuencia temporal de efectos radiobiológicos resultantes de la irradiación [21].



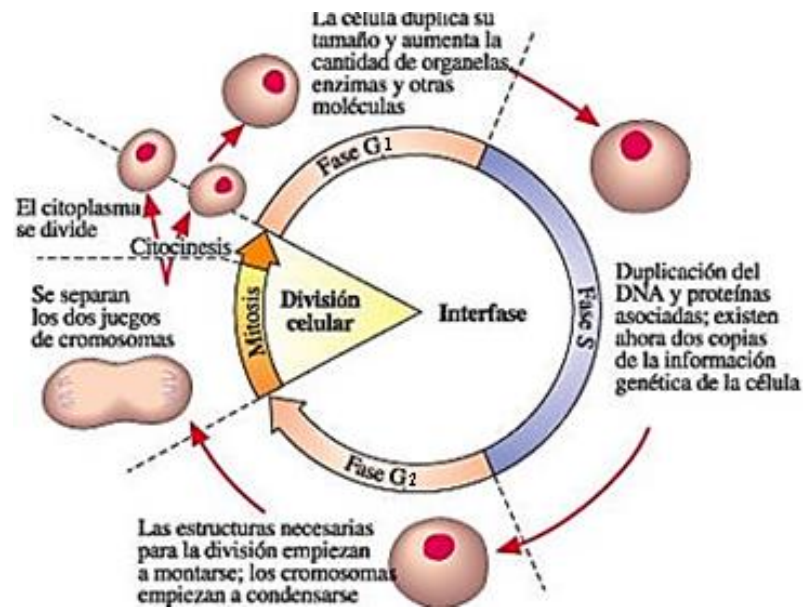
En la Figura 3-3, se muestra que en un periodo de tiempo de 0 a alrededor de 10^{-13} s, se produce el proceso físico de deposición de energía en el cuerpo. En un segundo periodo de tiempo, se producen reacciones químicas que se generan por radicales libres o moléculas y átomos inestables creados por ionización atómica. Los radicales libres primarios y secundarios son altamente reactivos y crean reacciones químicas en cadena que pueden dañar el ADN de las células produciéndose daño biológico. En un tercer periodo (horas), los efectos bioquímicos debidos a productos metaestables aparecen. Finalmente efectos biológicos como la división celular (muerte celular-mutaciones), daño temprano en tejidos y cáncer, pueden aparecer varios años después [21]. Los efectos a largo plazo se generan debido al periodo del *ciclo celular*.

3.2.1 Ciclo celular

La absorción de la energía de la radiación inicia un gran número de procesos a nivel celular y subcelular. El daño a esta escala puede tomar algún tiempo (semanas, meses y años) antes de que se pueda observar algún efecto; debido al ciclo celular. Otro factor que influye en que tanto daño se cause debido a la irradiación, es la sensibilidad de las células a la radiación y esta varía de una fase a otra [7]. Las fases celulares son cuatro, va desde el nacimiento a partir de una división celular hasta la formación de células hijas.

La Figura 3-4 ilustra las fases celulares: fase *M* o de *Mitosis*, en esta fase la célula se divide y una nueva célula inicia su ciclo, su duración es entre 1 y 2 horas. En la fase *S* o de *Síntesis*, el contenido del ADN es duplicado; usualmente el proceso ocurre en un periodo de 6 a 8 horas. En medio de las fases *M* y *S*, la fase *G₁* o de *Gap1* se produce, y tarda de 1 a 8 h en este periodo de tiempo se presintetiza en ADN. Entre *S* y *M* ocurre *Gap2* *G₂*, esta es la fase de post-síntesis del ADN y tiene un rango de duración de 2 a 4 horas. Se completa el ciclo de 10 a 20 horas en los mamíferos [21]. Sin embargo, cuando se trata de células malignas el tiempo del ciclo celular se reduce. A pesar de esto, durante la regeneración, después de sufrido un daño por radiación, las células normales pueden proliferar más rápidamente [55].

Figura 3-4 Esquema del ciclo celular



La radiosensibilidad en el ciclo celular varía de fase a fase. En las fases M y G_2 la sensibilidad de las células es mayor, mientras que en la fase S las células son más radioresistentes [7], [50]. Estas variaciones de radiosensibilidad no siempre ocurren del modo mencionado, ya que dependerá del tipo de célula. Considerar los tiempos en el ciclo celular se convierte en una herramienta vital para la planeación del fraccionamiento de la dosis en el paciente, puesto que el objetivo de realizar irradiaciones fraccionadas es eliminar las fases más radiosensibles, produciendo una sincronización de la fase de las células supervivientes. Como los tiempos de evolución de una fase a otra dependen del tipo de célula, al cabo de un tiempo se produce una redistribución de las fases. Este hecho se utiliza en radioterapia fraccionando la dosis total, suministrando el tratamiento a intervalos de tiempo, tal que se produzca una redistribución.

De modo, que para evaluar la efectividad del fraccionamiento de la dosis, se debe considerar: *la redistribución y la repoblación* que se produce con el tiempo. El espaciado temporal de las fracciones debe de ser tal que se produzca una redistribución sin repoblación apreciable. Otro efecto que se debe considerar en el fraccionamiento es la *reparación celular* del ADN, ya que el tiempo de reparación es de horas [7].

En la Tabla 3-2, se muestra de forma resumida las ventajas radiobiológicas que presenta la terapia con hadrones cargados pesados. Incluye dos aspectos como la *migración celular*, relacionado con la

capacidad de movilidad de las células (ya sean cancerígenas o sanas) a otras regiones; y aspecto importante de considerar si se desea impedir la metástasis. El otro elemento es la *angiogénesis* o cicatrización de las heridas causadas por exposición a la radiación, evidenciándose que los haces consiguen inhibir angiogénesis, que podría contribuir a la destrucción del tumor [47].

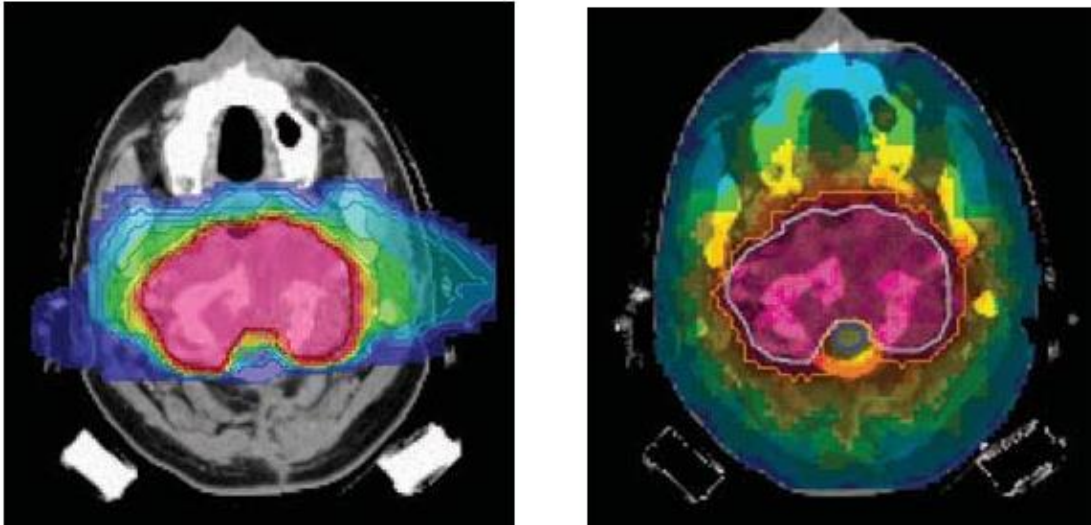
Tabla 3-2 Ventajas radiobiológicas de los iones pesados o hadrones cargados pesados en radioterapia [31]. En la tabla se consideran dos regiones de la curva de Bragg, la meseta es la zona previa al pico en el cual la deposición de energía es reducida compara con el pico(segunda región).

<i>Efecto en</i>	Región Curva de Bragg	
	Meseta	Pico
<i>Tejido irradiado</i>	Tejido normal	Tumor
<i>Energía</i>	Alta	Baja
<i>Energía Lineal Transferida</i>	Baja	Alta
<i>Dosis</i>	Baja	Alta
<i>Eficiencia Biológica Relativa</i>	~1	> 1 <i>Efectiva para tumores radioresistentes</i>
<i>Cociente de aumento de oxígeno (OER)</i>	~3	> 3 <i>Eficaz contra las células tumorales hipóxicas</i>
<i>Dependencia del ciclo celular</i>	Alta	Baja <i>Aumento de la letalidad en el volumen de destino porque las células radioresistentes en la fase se (S) sensibilizan</i>
<i>Dependencia del fraccionamiento</i>	Alta	Baja
<i>Efectos sobre migración celular</i>	Incrementa	Disminuye <i>Reducción de hacer metástasis</i>
<i>Angiogénesis (cicatrización de las heridas)</i>	Incrementa	Disminuye <i>Reducción de la cicatrización en el tumor</i>

3.3 Consideraciones clínicas en hadronterapia

Clínicamente se ha logrado establecer que existen ventajas de la RT con protones, frente a la IMRT (*Radioterapia de intensidad modulada*) con fotones. Esto se evidencia en la reducción de la dosis total a tejido sano, fuera del volumen blanco de planificación, debido a su perfil característico dosis-profundidad. Además, se ha encontrado que hay disminución en el riesgo de desarrollar tumores secundarios en niños, adolescentes y adultos jóvenes tratados, ya que en IMRT a pesar de lograr irradiar la región tumoral, la deposición de dosis es mayor en tejido sano [24], comparada con la terapia con hadrones.

Figura 3-5 Comparación entre la irradiación con iones de carbono (izquierda) y la irradiación con fotones (derecha). Mediante la técnica IMRT, nueve canales son utilizados para distribuir la dosis. Para la terapia de carbono con un scanned beam, la dosis en los canales de entrada son sólo dos por lo que es mucho menor que para IMRT [56].



De acuerdo a la experiencia clínica con iones (más pesados que los protones), los iones de carbono son los usualmente empleados para el tratamiento de tumores poco sensibles. Estos iones tienen una RBE cercana a 1, en el canal de entrada y en la región del pico de Bragg, esta aumenta sustancialmente entre 3 y 4. Para iones más pesados que el carbono existen inconvenientes para su implementación en terapia, debido a varias razones: (i) **la fragmentación nuclear** del proyectil es un factor desfavorable, ya que los fragmentos modifican las distribuciones de dosis; (ii) el *LET* es alto en el canal de entrada, (debido a su dependencia con el número atómico del proyectil). El ion de oxígeno se puede utilizar en casos como tumores muy hipóxicos. Con los iones de ${}^4\text{He}$ a ${}^{10}\text{B}$, que están entre la masa del protón y la del carbono, se han hecho experimentos preliminares en los que se encuentra que también pueden tener aplicaciones en terapia [47].

En la Tabla 3-3 se muestran tumores que son tratados usualmente con protones e iones de carbono, indicando las ventajas y particularidades de estos haces.

Tabla 3-3 Algunos tumores que han sido tratados clínicamente empleando hadrones cargados.

Terapia	Tumores	Ventaja	Energía típica [MeV]	Comentario
Protones	Pediátricos Cercanos a órganos críticos: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Región de la cabeza y el cuello <ul style="list-style-type: none"> ○ Base del cráneo ○ Órbita ○ Cerebro ▪ Hígado ▪ Parte superior del abdomen ▪ Pelvis ▪ Pulmón ▪ Proximidad de la médula espinal 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Toxicidad reducida ▪ Pueden desviarse y focalizarse con ayuda de imanes 	60-250	Adecuado para el tratamiento de tumores con una precisión muy elevada. Se requiere cuando el tumor está cerca de una estructura fundamental de alto riesgo.
Iones de Carbono	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Baja radiosensibilidad ▪ Próstata ▪ Pulmón ▪ Hueso específico ▪ Sarcomas de tejidos blandos 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Alta RBE ▪ Toxicidad minimizada ▪ El costo total del tratamiento es comparable con el de IMRT, puesto que la dosis de iones puede ser administrada en una o pocas fracciones [25]. 	400 por nucleón	Combina las ventajas de las terapias de neutrones y protones, es decir el tratamiento de tumores poco sensibles a la terapia de rayos gamma, gracias a un mayor efecto biológico más alta precisión sobre los tejidos sanos

PARTE II:

SIMULACIÓN

4. SIMULACION DE PROTONES EN AGUA

La hadronterapia y en general cualquier terapia que emplee radiaciones ionizantes, requiere una planeación del tratamiento, para lo cual se tiene en cuenta los procesos físicos de interacción del haz en el cuerpo. Se requiere que se lleve a cabo rápidamente. Es por ello que la simulación constituye una herramienta de cálculo que optimiza los métodos de planeación de la deposición de dosis espacial y los efectos biológicos generados. En la actualidad existen diferentes códigos Monte Carlo para simular transporte de partículas, como FLUKA, Geant4, MCNPX, PHITS, entre otros, que son empleados para hacer este tipo de cálculos en pacientes, incluyendo la producción y el transporte de protones, neutrones, partículas alfa e iones pesados. En parte se presentan los resultados de una simulación desarrollada con Geant4 para un haz de protones en un maniquí de agua. Como resultado se presentan las curvas de deposición de dosis en profundidad, también se incluye una estimación de partículas secundarias producidas por fragmentación y unos mapas de dosis asociados a las partículas secundarias con mayor impacto en la entrega de dosis. Se analiza también el área mínima transversal necesaria para absorber la energía del haz, para distintas energías.

4.1 Geant4

Geant4 es la última versión del código desarrollado en el CERN, para simular la interacción de la radiación al pasar por la materia [57, 58]. GEANT proviene del acrónimo “GEometry And Tracking”. Geant4 es la primera versión que utiliza programación orientada a objetos (en C++), puesto que versiones anteriores se encontraban en FORTRAN. El paso de FORTRAN a C++ se llevó a cabo entre 1993 y 1994, cuando dos grupos del CERN y KEK, independientemente investigaron nuevas técnicas para mejorar el código existente, Geant3.

Geant4 se ha adaptado a diferentes campos de aplicación, aunque inicialmente estaba orientado a la simulación de física en altas energías. En la actualidad sus aplicaciones incluyen áreas como la física nuclear, aceleradores, en física médica se ha implementado en tomografía, terapia convencional y terapia con hadrones [57, 59].

Geant4 contiene herramientas para varios los dominios de la simulación, permitiendo describir estructuras geométricas detalladas. En Geant4 cada track de partículas se compone de muchos pasos. Cada paso contiene toda la información acerca de las interacciones de partículas con la materia. La pérdida de energía por ionización se calcula para cada paso mediante la fórmula de Bethe-Bloch. La pérdida de energía tiene dos contribuciones una pérdida de energía continua y por producción de electrones secundarios. El umbral de producción se define como la energía E_{CUT} mínimo por encima del cual las partículas secundarias se producen y se realiza un seguimiento. Cuando $E < E_{CUT}$, E se agrupa en la pérdida continua de energía y cuando $E > E_{CUT}$ se producen electrones secundarios. En Geant4 este umbral o threshold se establece como un rango en milímetros, no en términos de la energía para evitar la dependencia del tipo de partículas y el material. Dependiendo de cada rango se asocia un material y una energía cinética. Para los electrones y los positrones, la conversión del rango a energía cinética se realiza de acuerdo a C.S.D.A. o “*continuous slow down approximation*”, que es obtenido cuando la dispersión angular es muy pequeña. Esto se puede hacer mediante la desactivación del proceso de dispersión múltiple y la generación de rayos delta [59].

4.1.1 Esquema de una simulación en Geant4

Para desarrollar una simulación empleando el código Geant4 se requiere especificar 11 elementos [60]:

1. Especificar el tipo de partículas del haz primario
2. Identificar los procesos que sufre la partícula al interactuar con el medio, es decir, se identifica la física
3. Elegir el modelo que describe cada proceso. Para ello se emplean listas de física predefinidas, o también es posible construirlas.
4. Definir materiales del medio que se utilizarán
5. Construir la geometría del medio

6. Asignar materiales a los componentes de la geometría
7. Especificar los componentes sensibles del detector
8. Modelar la respuesta de los detectores
9. Generar eventos primarios
10. El transporte de partículas primarias a través del sistema y la producción de partículas secundarias, se simula mediante su interacción con la materia
11. Almacenamiento de datos del evento para posterior análisis

Una simulación en Geant4 requiere de categorías y clases obligatorias, opcionales y necesarias. En la Figura 4-1, se esquematiza el funcionamiento de Geant4. Las categorías *obligatorias* requieren que el usuario las especifique antes de la ejecución. Estas clases están relacionadas con la geometría, partículas, materiales y listas de procesos físicos (en la Figura 4-1 recuadros naranja). Las clases *opcionales* (en gris) están involucradas con información que se retorna al usuario, como la interface de usuario, visualización y almacenamiento de datos. Finalmente, las clases necesarias para la ejecución se señalan en el esquema como rectángulos negros. Estas no tienen que ser implementadas por el usuario.

La ejecución de una simulación se da por medio de la clase *Run*. Sin embargo, una vez empieza la ejecución, no se puede cambiar parámetros de la geometría, de los detectores sensitivos, ni de la lista de procesos físicos. El run o ejecución está compuesto de elementos que se denominan eventos y pertenecen a la clase *Event*. Un evento está compuesto por información de la partícula incidente y de su energía cinética inicial. La clase *Track* guarda información tanto de la partícula primaria como de las secundarias, creadas debido a interacciones con el medio. Esta información se guarda hasta que la energía cinética se reduce a cero. Esta clase es de gran importancia, ya que recopila datos del movimiento de la partícula, energía, tiempo, posición, masa y carga. A continuación se presenta una tabla con todas las categorías necesarias para una simulación en Geant4 y su característica más relevante.

Figura 4-1 Diagrama de funcionamiento de Geant4 con las categorías de clases obligatorias (naranja), opcionales (gris) y necesarias (negro) [61].

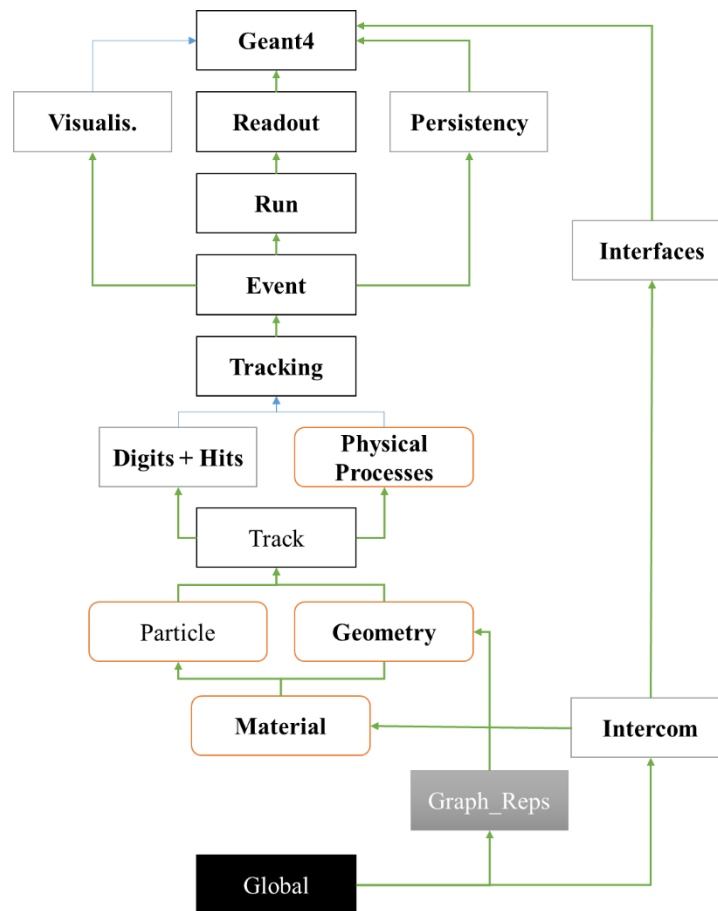


Tabla 4-1 Tabla con las categorías de clases en Geant4 [61].

Categoría de clase	Característica
Global	Contiene información de: <ul style="list-style-type: none"> • Unidades • Constantes • Valores numéricos • Números aleatorios
Materiales	Contiene información de las propiedades físicas de los materiales
Partículas	Contiene información de las propiedades físicas de las partículas
Geometría	Describe la estructura y geometría para propagar las partículas a través de este.

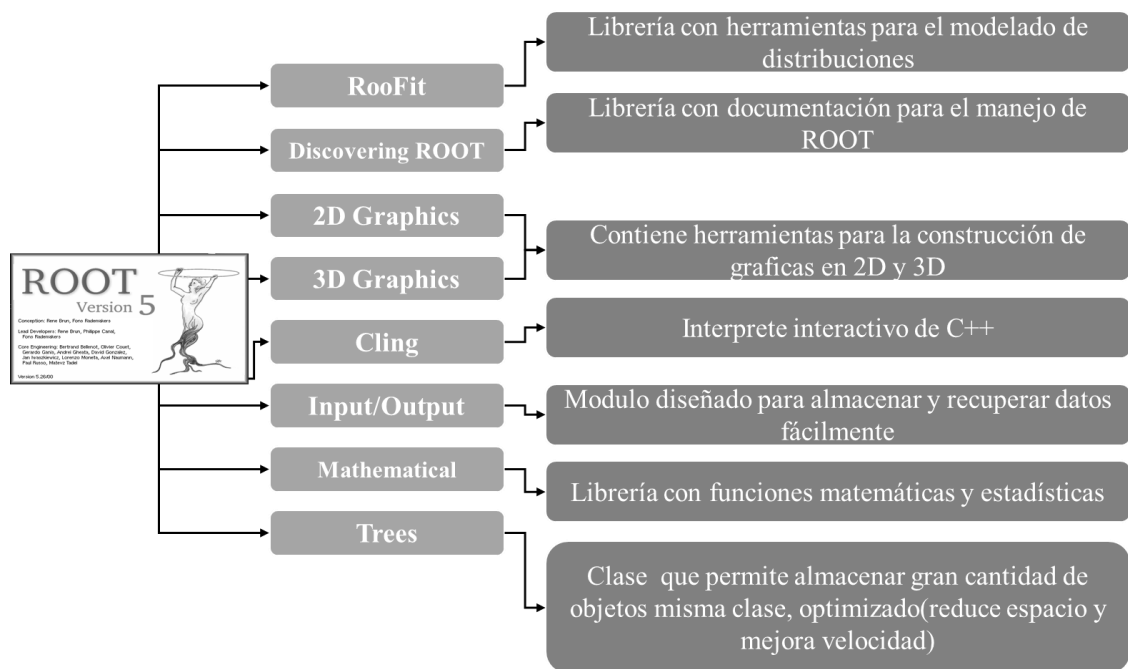
Track	Describe el seguimiento de partículas y procesos físicos que estas experimentan Los tracks están compuestos de steps
Tacking	Describe la evolución del estado del track. Proporciona información de choques y digitalización.
Event	Los eventos pueden ser descritos en términos de sus track.
Run	Denominado también como ejecución Describe una colección de eventos con un haz y detector comun
Readout	Lectura de salida de datos

4.2 Haz de protones incidiendo en un blanco de agua

4.2.1 Descripción

La simulación se denominó *Hadrontherapy*. A través de ella es posible estimar la producción de partículas secundarias por evento de un haz mono energético de protones al incidir en un maniquí de agua. Se construyeron curvas de Bragg, variando la región sensitiva y la energía cinética del haz. Se estiman los mapas de dosis paralelos al eje de propagación del haz principal (protones) y de las partículas creadas por interacciones con el maniquí de agua.

Para el análisis de los datos se empleó ROOT, que es un framework orientado a objetos desarrollado en C++ (para más detalles <http://root.cern.ch/drupal/x>). Este permite hacer filtros y presentar los datos de diferentes maneras según se requiera. A continuación se presenta un esquema (Figura 4-2) con algunas de las utilidades que tiene ROOT para el tratamiento de datos.

Figura 4-2 Esquema de algunas de las herramientas que presenta ROOT para el análisis de datos en física.

4.2.2 Generación de partículas primarias

Cuando se generan las partículas primarias se define el estado inicial de la simulación. A partir de la inicialización geant4 hace un seguimiento de las partículas a través del sistema, considerando las interacciones que tenga cada evento, hasta que se detengan, o hasta que se transporten más allá de los límites del “volumen madre” (ver 4.2.3).

La generación del evento primario se puede hacer usando una interfaz o un generador de eventos o partículas. El haz de partículas se crea mediante la definición de su tipo, posición, dirección de movimiento y la energía cinética inicial. El evento primario en la presente simulación considera protones de energías de décimas hasta cientos de MeV. Se considera que cada evento será monoenergético, puntual y centrado en el maniquí.

4.2.3 Descripción de la geometría

En Geant4 existen dos puntos de referencia utilizados en la definición de la geometría. El primero es el volumen 'Madre' o 'Mother' y el segundo corresponde a un marco de referencia interno de la simulación. El volumen 'Madre' incluye todo el espacio tridimensional que la simulación tiene que

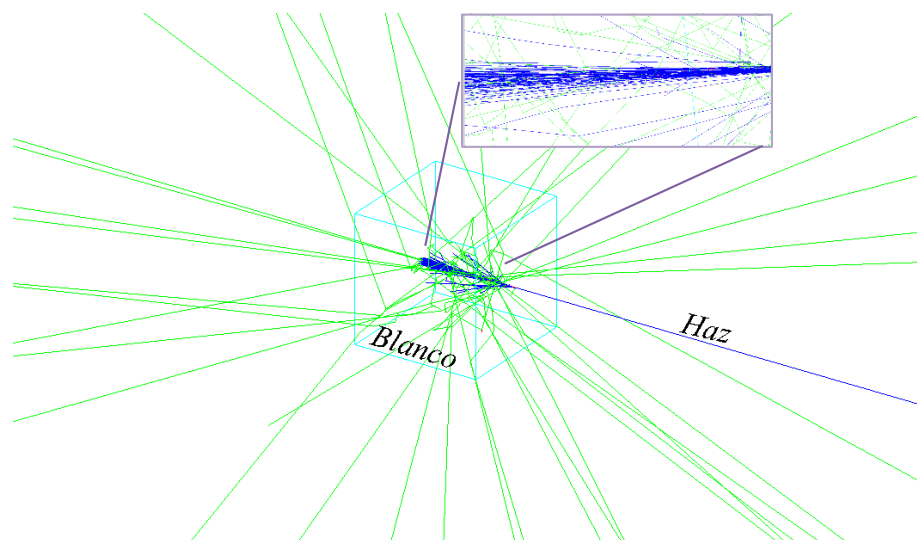
considerar. El marco de referencia interno de Geant4 es un sistema cartesiano que tiene su origen en el centro del volumen "Madre". Cada componente del sistema se define como un volumen geométrico cuyo centro se coloca en un punto en el marco de referencia del otro volumen.

Con los volúmenes asignados, se establecen los materiales que los constituyen. Estos se pueden definir como elementos o compuestos. Los compuestos se definen por su composición atómica dada por una fórmula química o fracciones de peso, la densidad a una temperatura y presión y media de excitación energética.

En Geant4 todas las geometrías hacen referencia a volúmenes construidos en la simulación, incluyendo a los volúmenes sensitivos y a piezas de material en el que las partículas no interactúan al atravesar. En la simulación se construyó un maniquí homogéneo cubico de $(500 \times 500 \times 500)mm^3$. El blanco está compuesto por agua con una masa atómica de $1.01g/mol$, predefinido en *nistMan* de geant4 como "G4_WATER". Este volumen se denomina sensitivo (SensitiveVolumeWaterBox), ya que actúa como detector y sobre él se guarda información del track de cada partícula.

En Figura 4-3, se esquematiza la geometría del volumen sensitivo, además de visualizar el haz inicial. El haz de protones se encuentra ubicado sobre el eje z y se señala con color azul las trazas de partículas cargadas positivas, que corresponden a los protones lanzados.

Figura 4-3 Esquema de la geometría del sistema a analizar, que consiste en un maniquí de agua de $(500 \times 500 \times 500)mm^3$ en el cual se realizan las detecciones y que se denomina volumen sensitivo. El maniquí se irradia con un haz puntual de protones monoenergéticos.



En esta misma figura las líneas verdes indican las trayectorias de partículas neutras y las rojas corresponden a cargas negativas.

4.2.4 Lista de Física

La física en Geant4 se denomina como lista de la física y en esta se codifican los procesos y modelos físicos que tiene una partícula al atravesar un medio. Los modelos existentes consideran varias combinaciones de partículas y energía. También hay modelos que cubren rangos de energía y tipos similares de partículas. La lista de la física es responsabilidad de quien desarrolle la simulación (en la Tabla 4-2 se enuncian algunas listas de física provistas por Geant4)

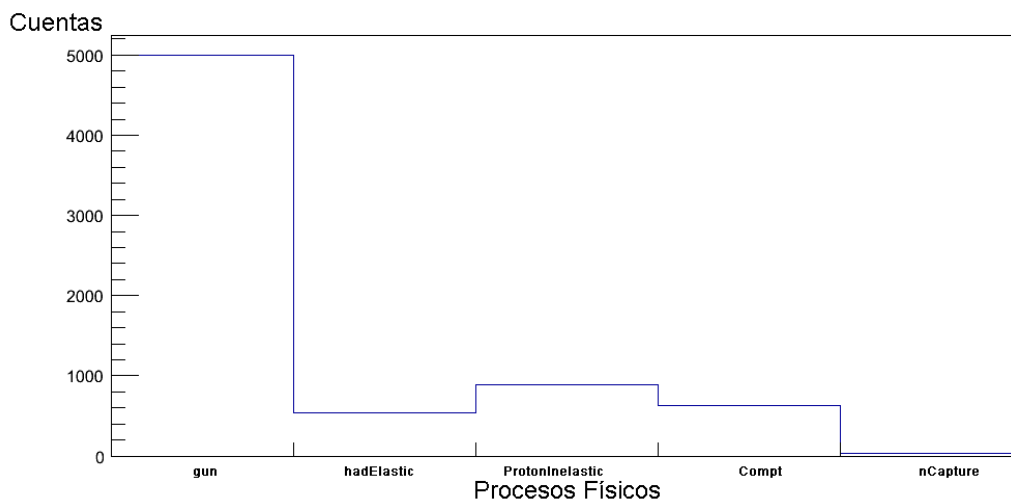
Tabla 4-2 Algunos de los modelos que contiene GEANT4 para colisiones inelásticas para hadrones (Tomado de [57])

<i>Siglas del modelo</i>	Nombre del modelo	Rangos de energía	Partículas a las que aplica
LHEP	Low –High Energy Physics	0-100 TeV	Todos los hadrones
PRECO	Pre-compound	0-70 MeV	Protones , neutrones
BERT	Bertini cascade	0-15 GeV	Protones, neutrones, piones, kaones, hiperones
BIC	Binary cascade	0-15 GeV	Protones, neutrones, piones
BIC_Ion	BinaryLightIon cascade	0-15 GeV/u	Iones
INCL	Intra-Nuclear Cascade	150-3000 MeV	Protones, neutrones, piones, kaones, iones ligeros
QGSP	Quark Gluon String Precompound	12-10 ⁵ GeV	Protones, neutrones, piones, kaones
FTFP	Fritiof Precompound	3-10 ⁵ GeV	Protones, neutrones, piones, kaones, hiperones
CHIPS	Chiral Invariant Phase Space	0-100TeV	Todos los hadrones
QMD	Quantum molecular Dynamics	10- 3000 MeV	Protones, neutrones e iones
DPMJET	Dual parton model	10-10 ⁶ GeV/u	Iones

Para simulación desarrollada se consideró la *lista de física QGSP_BIC_EMY*, que es recomendada para este tipo de aplicaciones por [62], en especial si las partículas proyectil son protones, ya que contiene modelos de **QGSP** (Quark Gluon String Precompound) define los modelos hadronicas de nucleones, **BIC** (Binary Ion Cascade) define los modelos inelásticos de iones , la lista de física **QGSP** junto con **BIC** describe la producción de partículas secundarias que se producen en las interacciones de los protones y los neutrones con los núcleos y **EM** define los modelos electromagnéticos utilizados por todas las partículas, el termino **Y** indica que el modelo EM está adaptado para el uso en física médica.

En la Figura 4-4 se encuentra un histograma en el cual se ejemplifica los procesos que se generan por interacción del haz con el maniquí de agua a una energía de 120 MeV. Donde se encuentra que la mayoría de procesos que ocurren dicha energía, corresponde a *colisiones inelásticas* de los protones, lo cual da lugar a la ionización, que es precisamente el objetivo primario de la radioterapia y que era de esperarse. En segunda instancia se encuentra Compton, sin embargo, por este tipo de interacción no se deposita energía en el medio por lo que no es de interés en este estudio, y la última de las interacciones que tiene un aporte significativo, son la *colisiones elásticas* con hadrones que serán las responsables de la penumbra que tenga el haz sobre su eje de propagación y que se analizara con detalle en los perfiles de dosis laterales.

Figura 4-4 Histograma algunos de los procesos para un haz de protones 62 MeV empleando la lista de física QGSP_BIC_EMY, para 5000 eventos.



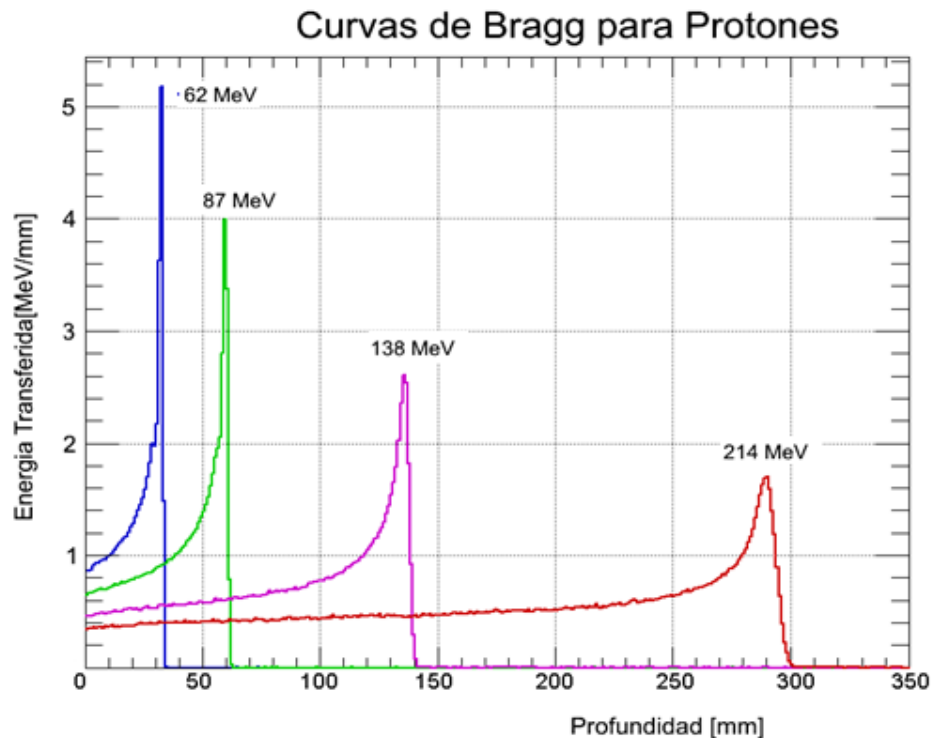
4.2.5 Resultados

▪ *Curvas de Bragg*

Uno de los primeros resultados que se deben extraer son las curvas de Bragg. Ya que servirán para validar la simulación. Estas curvas contienen información importante de la distribución de energía en el maniquí irradiado, aspecto de interés en terapia para el tratamiento de un paciente. En la Figura 4-5 se encuentran las curvas de energía transferida en función de la profundidad para energías de 62, 87, 138 y 214 MeV, el blanco escogido es un bloque de agua de aristas de 500 mm. Se escogió como material del volumen sensitivo agua, por dos razones. Una de ellas es que para el control de calidad

en radioterapia se suele emplear un maniquí con esta geometría y material. En el informe técnico N° 398 del Organismo Internacional de Energía Atómica, se hace énfasis en la importancia de tener patrones primarios de dosis absorbida en agua para diferentes haces externos incluyendo los haces empleados en terapia convencional y también a protones e iones pesados. Los patrones que se generan al irradiar maniqués de agua permiten perfeccionar conceptos aplicados a la dosimetría de las radiaciones y posibilitan minimizar la incertidumbre en la dosimetría de haces aplicada a radioterapia [63]. Estos maniqués se construyen con estas características, ya que, el cuerpo humano está compuesto por esta sustancia en un porcentaje entre el 65 % a 80%, dependiendo de la etapa de la vida y de las características del individuo. En cuanto a las energías escogidas, se quiso considerar un rango en el cual el pico de Bragg estuviera ubicado tanto cerca de la piel como lejano a esta, simulando tumores poco profundos y profundos, de manera que se muestra la variación de la intensidad del pico de Bragg al incrementar la energía cinética del haz (ver Figura 4-5).

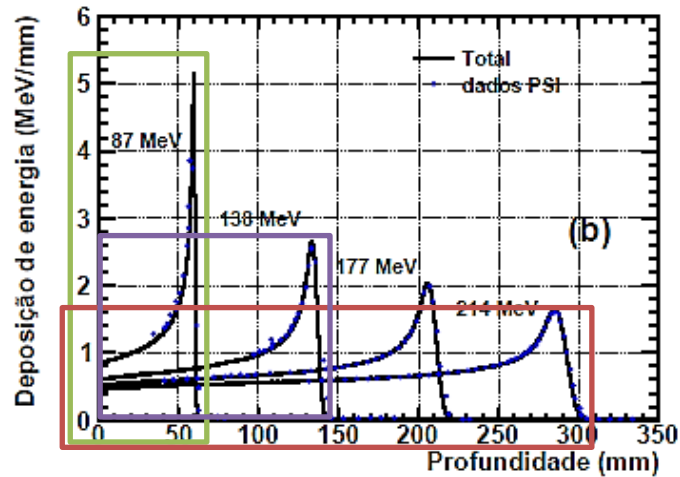
Figura 4-5 Curvas de Bragg simuladas con QGSP_BIC_EMY para 4 diferentes energías de haz, en donde se puede observar como varía la intensidad del pico de Bragg al cambiar la energía.



Para la validación de la simulación se comparan los datos experimentales reportados por Lucas Norberto Burigo provenientes del PSI (*Paul Scherrer Institut*) [63], en el que se considera también

un blanco de agua (ver Figura 4-6). Esta validación se realizó tomando 3 valores de energía 87, 138 y 214 MeV.

Figura 4-6 Curvas de Bragg en las cuales se consideran datos experimentales del PSI (Tomado de Burigo), las cuales sirven para validar la simulación *Hadrontherapy* para energías 87, 138 y 214 MeV.



En la Figura 4-6, se señalan las curvas que se compararan y que se emplean para validar *Hadrontherapy*. De esta gráfica solo se consideran los datos experimentales que reporta Burigo [63] encontrando un buen ajuste entre Figura 4-5 y Figura 4-6. En la Tabla 4-3 se hace explícita la comparación, para ello se toma el valor de la máxima profundidad alcanzada por el haz de protones y el de energía transferida o depositada en el pico de Bragg (el punto máximo). Se encuentra un error relativo aproximado al 2.5%, entre la simulación que se presenta y los datos del PSI.

Tabla 4-3 Comparación entre profundidad y energía transferida para tres haces de protones.

Energía cinética inicial del haz [MeV]	Máxima profundidad [mm]		Energía Transferida en el pico de Bragg [MeV/mm]	
	<i>Simulado</i>	<i>PSI</i>	<i>Simulado</i>	<i>PSI</i>
87	61	61	4	3.9
138	140	140	2.6	2.5
214	300	300	1.7	1.6

Con los datos recolectados en la Tabla 4-3 se encuentra que la simulación que se presenta es apta para el estudio de protones en agua.

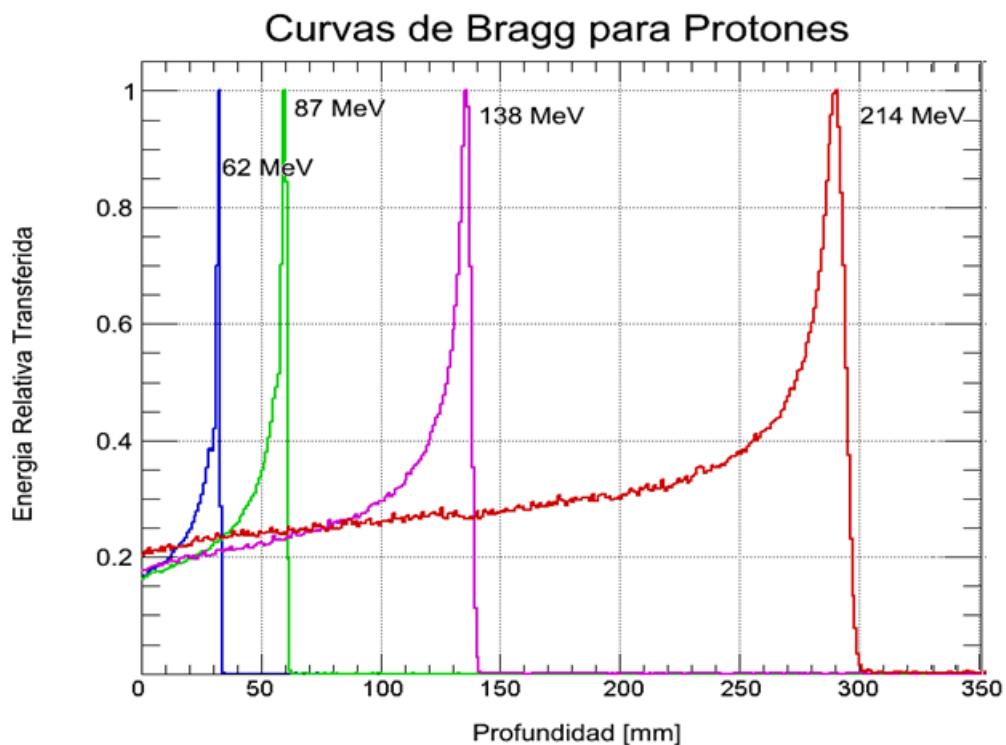
Análisis de la energía transferida relativa al pico de Bragg.

Para hacer un análisis de la energía depositada en el maniquí en diferentes regiones y por diferentes haces de protones monoenergéticos, se requiere hacer una normalización de las curvas con respecto

a su pico el cual corresponde al punto en el cual absorbe mayor energía el medio, de modo que el número de eventos no sea relevante. Al normalizar la curva se obtiene la energía transferida relativa en función de la profundidad y con ella se estima el porcentaje de energía depositada en el maniquí de agua.

La energía se deposita a pocos milímetros de la entrada del haz; se puede tomar como la piel del paciente a tratar y así identificar el porcentaje de energía relativa absorbida en comparación con la región en la que se encuentra el pico de Bragg. En la Figura 4-7, se identifica que al aumentar la energía del haz en la entrada, la deposición de energía en la meseta (región previa al pico de Bragg) de la curva aumenta, por lo que en regiones como la piel se transfiere entre el 18% y 20% de la energía en contraste con el pico. Haces con energías superiores a 214 MeV causarían mayores daños en la piel.

Figura 4-7 Curvas de Bragg normalizadas respecto al pico para haces de protones de 62 MeV, 87 MeV, 138 MeV y 214 MeV. En la gráfica se identifica el porcentaje de deposición de energía para cada uno de los haces en comparación con el punto máximo de entrega de energía (pico de Bragg)



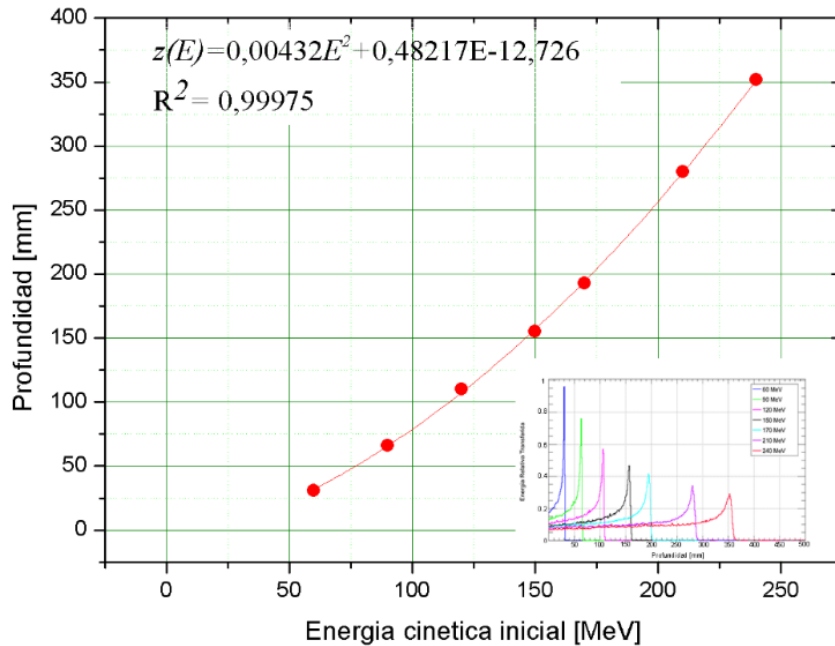
Determinación de la ubicación en profundidad del pico de Bragg

La relación que existe entre la ubicación en profundidad del pico de Bragg (z en milímetros) y la energía del haz inicial se determinó considerando siete diferentes haces incidiendo en el maniquí cubico de $(500 \times 500 \times 500)mm^3$. La relación encontrada entre los dos parámetro es:

$$z(E)[mm] = 0.00432(2) \left[\frac{mm}{MeV^2} \right] E^2 + 0.50(6) \left[\frac{mm}{MeV} \right] E - 13(4)[mm]$$

De tal manera que si se conoce cualquiera de las dos variables se podrá encontrar la otra. Por lo que esta expresión se convierte en uno de los elementos a considerar sí que quiere realizar la planeación de irradiación de un tumor bajo los parámetros como el medio a irradiar, el tipo de partícula, entre otros mencionados previamente.

Figura 4-8 Gráfica de ubicación del pico de Bragg en profundidad en función de la energía cinética inicial del haz de protones al irradiar un maniquí de agua.



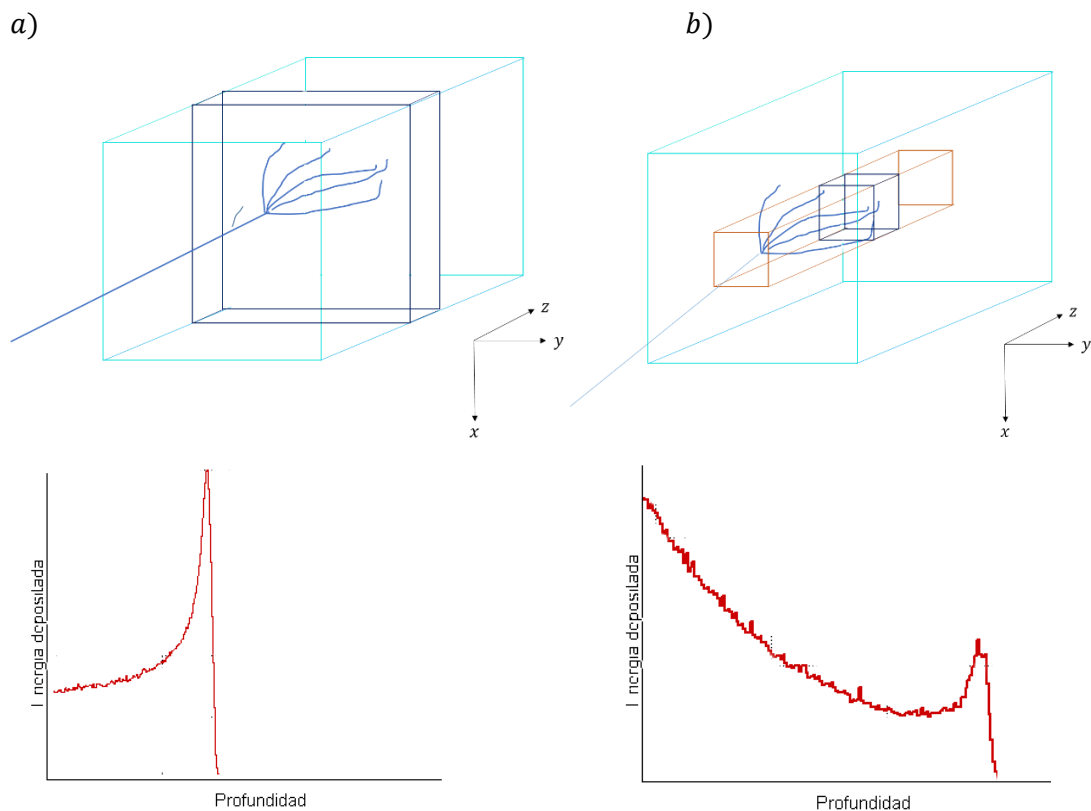
Conociendo la relación de energía del haz y profundidad que alcanza el pico de Bragg, se puede determinar que para el tratamiento de tumores en la región de la cabeza y/o cuello se requiere de energías del haz menores o iguales a 138 MeV, es decir profundidades menores a 15 cm, mientras que los haces de energía superior serán adecuados para zonas del tronco. Sin embargo, estos haces

de energías superiores, presentan mayor dispersión lateral, por lo que si el tumor a irradiar es muy pequeño o está cerca de órganos vitales, la precisión de la deposición de dosis deberá considerarse con mayor detalle. Es por ello que se presenta un estudio de como varía la curva de Bragg al modificar la región en la que se desea depositar la energía.

Análisis de la energía transferida variando el volumen sensitivo.

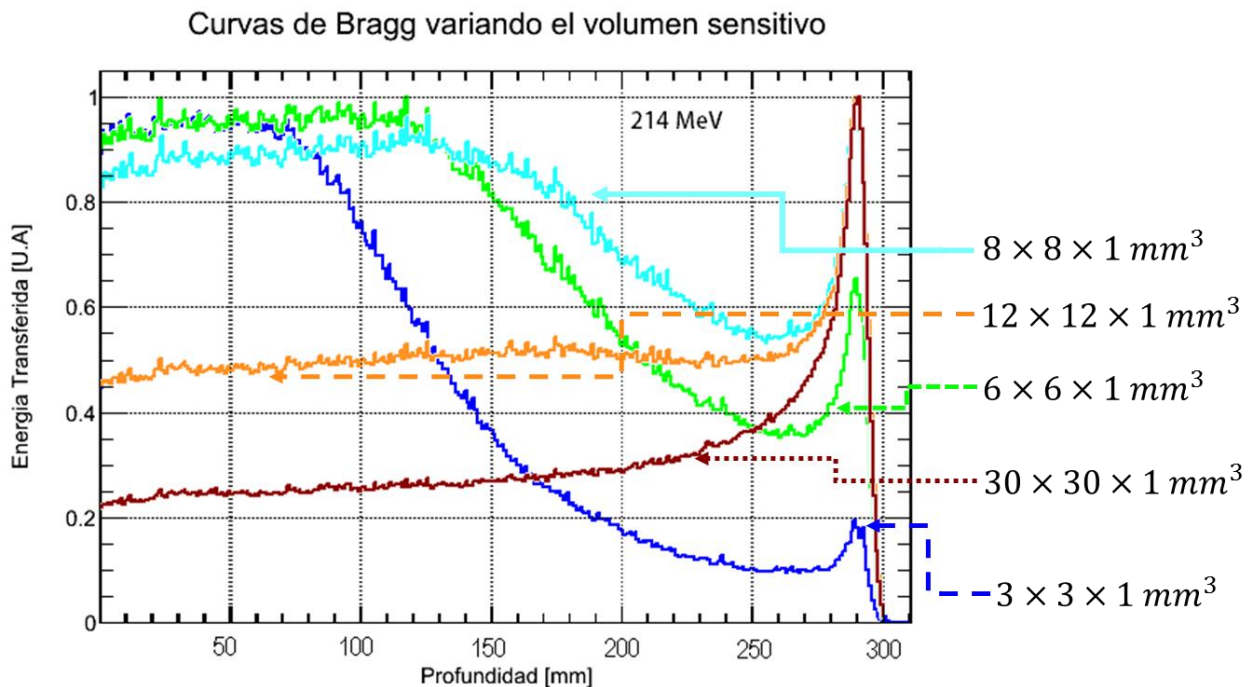
En la Figura 4-10 se muestra como al variar el volumen sensitivo las curvas de Bragg también cambiarán. Esto es debido a que al hallar la deposición de energía en todo el volumen, se suman todas las contribuciones de energía que ocurren en cada “tajada” completa del maniquí lo cual da lugar a la curva de Bragg y a su característico pico, tal como se ilustra en la Figura 4-9 a). Por otro lado, si el volumen sensitivo se restringe solo se contara una fracción de la energía depositada en esta región (ver Figura 4-9 b) modificándose la curva de deposición de energía con respecto al de a.

Figura 4-9 Diagrama de la construcción de la curva de Bragg considerando diferentes tamaños de volúmenes sensitivos. En a) se considera el maniquí completo como volumen sensitivo, allí se toman tajadas de 1mm en z y 500 mm en x y y sobre las cuales se suman todas las deposiciones de energía. En b) se reduce el volumen sensitivo (en naranja) de modo que la energía absorbida por esa región más pequeña se reduce, registrándose una curva de Bragg diferente.



Las curvas de Bragg que se muestran en Figura 4-10 consideran regiones sensitivas más pequeñas, por lo que se tendrá en consideración el caso b de la Figura 4-9. Al aumentar el tamaño del volumen sensitivo el pico de Bragg aumenta su intensidad (ver Figura 4-10) y es de esperarse, puesto que al tener una región más grande se consideran las deposiciones de energía que se dieron a mayor distancia de la propagación inicial del haz. También a mayor energía del haz incrementa su penetración; la dispersión aumentara al disminuir paulatinamente la energía del haz inicial, por lo que para tratamiento, estudios que caractericen el comportamiento del haz a diferentes profundidades en medios específicos, deben realizarse considerando además características como la geometría del tumor y la ubicación de órganos vitales cercanos.

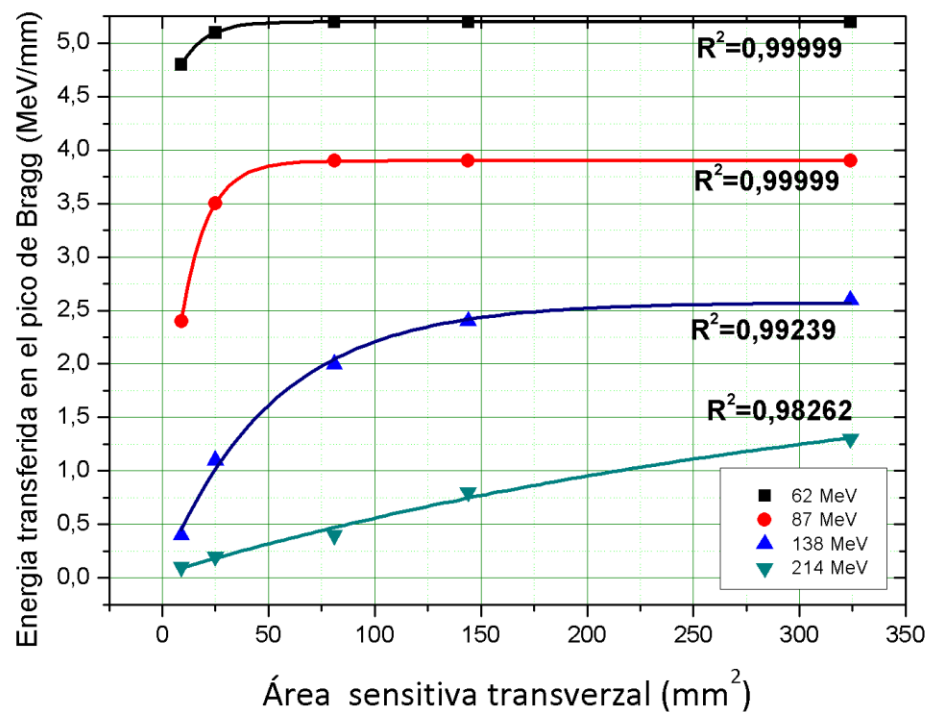
Figura 4-10 Curvas de Bragg para distintos volúmenes sensitivos para 214 MeV. A energías mayores la deposición de energía registrada a lo largo del volumen sensitivo es menor debido a que el haz de protones se dispersa. La grafica se normaliza la energía transferida máximo.



Una de las consecuencias más importantes observadas en la Figura 4-10, es que al ir disminuyendo la región sensitiva la deposición de energía, la intensidad del pico de Bragg disminuye, ya esto se puede ver en la figura normalizada con respecto al punto más alto. Considerando volúmenes sensitivos muy pequeños la mayor cantidad de la energía se absorbe en los primeros milímetros mientras que al final es muy poca, puesto que a mayor profundidad mayor dispersión y se requerirá un volumen sensitivo con un área transversal mayor.

La Figura 4-11 muestra la variación de la intensidad de la energía transferida o depositada en la región del pico de Bragg conforme se varía el área sensitiva transversal. El área sensitiva es un parámetro importante que contribuye para evaluar si se irradia la región transversal tumoral por completo sin dañar tejido sano circundante.

Figura 4-11 Gráfica de variación de la energía transferida en el pico de Bragg en función del área transversal sensitiva. En la gráfica el eje horizontal se denomina como área sensitiva e indica la región sobre la cual se recolectan los datos. Las ventanas escogidas son: (3×3) , (5×5) , (9×9) , (12×12) y (18×18) mm^2



Las relaciones que se encontraron al ajustar son:

$$E_{62 \text{ MeV}}^+ = 5,2002(3) \left[\frac{\text{MeV}}{\text{mm}} \right] - 0,872(3) \left[\frac{\text{MeV}}{\text{mm}} \right] \exp \left(- \frac{A}{11,56(4)[mm^2]} \right)$$

$$E_{87 \text{ MeV}}^+ = 3,90(1) \left[\frac{\text{MeV}}{\text{mm}} \right] - 3,15(1) \left[\frac{\text{MeV}}{\text{mm}} \right] \exp \left(- \frac{A}{12,12(6)[mm^2]} \right)$$

$$E_{138 \text{ MeV}}^+ = 2,58(7) \left[\frac{\text{MeV}}{\text{mm}} \right] - 2,5(1) \left[\frac{\text{MeV}}{\text{mm}} \right] \exp \left(- \frac{A}{52(67)[mm^2]} \right)$$

$$E_{214 MeV}^+ = -2,2(7) \left[\frac{\text{MeV}}{\text{mm}} \right] - 2,1(7) \left[\frac{\text{MeV}}{\text{mm}} \right] \exp \left(- \frac{A}{354(187)[\text{mm}^2]} \right)$$

Donde E^+ es la tasa de energía transferida en el pico de Bragg y A es el área sensitiva que se desea irradiar. En las expresiones obtenidas, el primer término de las expresiones anteriores corresponden a la energía máxima transferida en el pico de Bragg, y el parámetro que se encuentra el denominador de la exponencial es un área crítica (A_c), que es un parámetro que indica que tan rápido se absorbe la energía en el medio. La energía transferida en el pico de Bragg considerando el área crítica corresponde a un 63 %, para alcanzar el 99,9 % se multiplica por 5 esta área y se encuentra un parámetro que se denominara como **área mínima** en él se considera máxima absorción de la dosis.

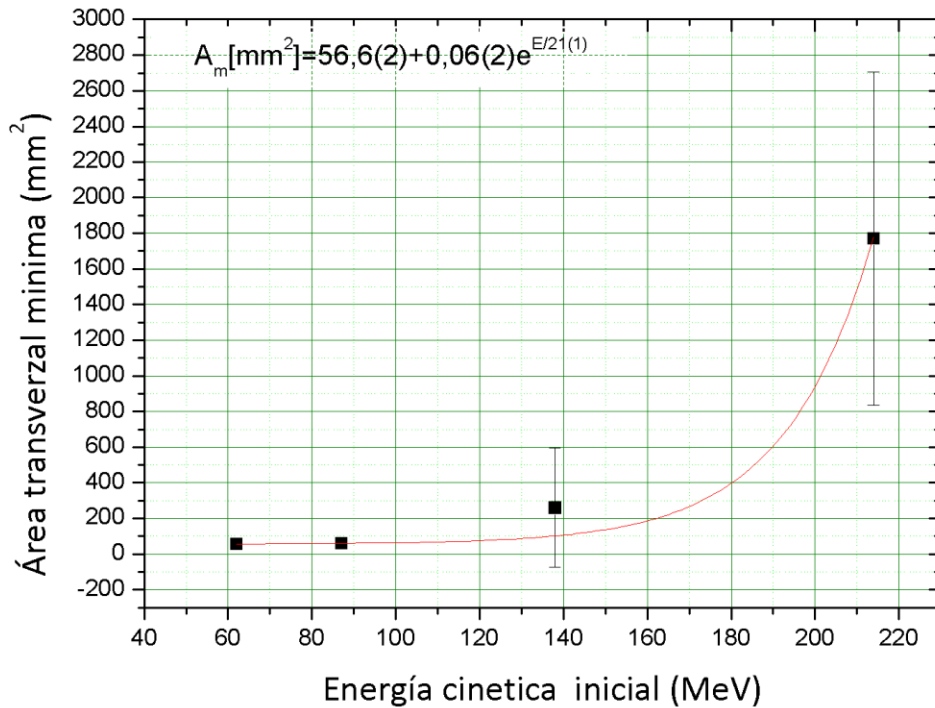
Las áreas sensitivas mínimas para un proyectil de 62 MeV, que en el pico de Bragg deposite 5,2 MeV/mm el área sensitiva mínima será de 57,8 mm³. Esta información permite conocer el área transversal sobre la cual se dispersara la radiación, con lo cual se estima la irradiación a órganos cercanos, conociendo la geometría del tumor. A mayor energía del haz mayor será el área sensitiva mínima que contenga el máximo de energía transferida en el pico de Bragg, lo cual hace que se irradien mayor cantidad de tejidos sanos circundantes (ver Tabla 4-4).

Tabla 4-4 Variación del área critica en función de la energía cinética inicial en un maniquí de agua. La última columna que evalúa el volumen crítico se encuentra con la relación $A_m[\text{mm}^2] = 5A_c$.

Energía cinética inicial [MeV]	Área crítica[mm ²]	Área mínima [mm ²]
62	11,56(4)	57,8(2)
87	12,12(6)	60,6(3)
138	52(67)	260(335)
214	354(187)	1770(935)

La grafica de área transversal mínima en función de la energía del haz (ver Figura 4-12) se encuentra una relación que permite cuantificar para cualquier energía el área mínima que debería tener un tumor a irradiar minimizando al máximo la dosis en tejidos sanos circundantes. La expresión encontrada es de la forma:

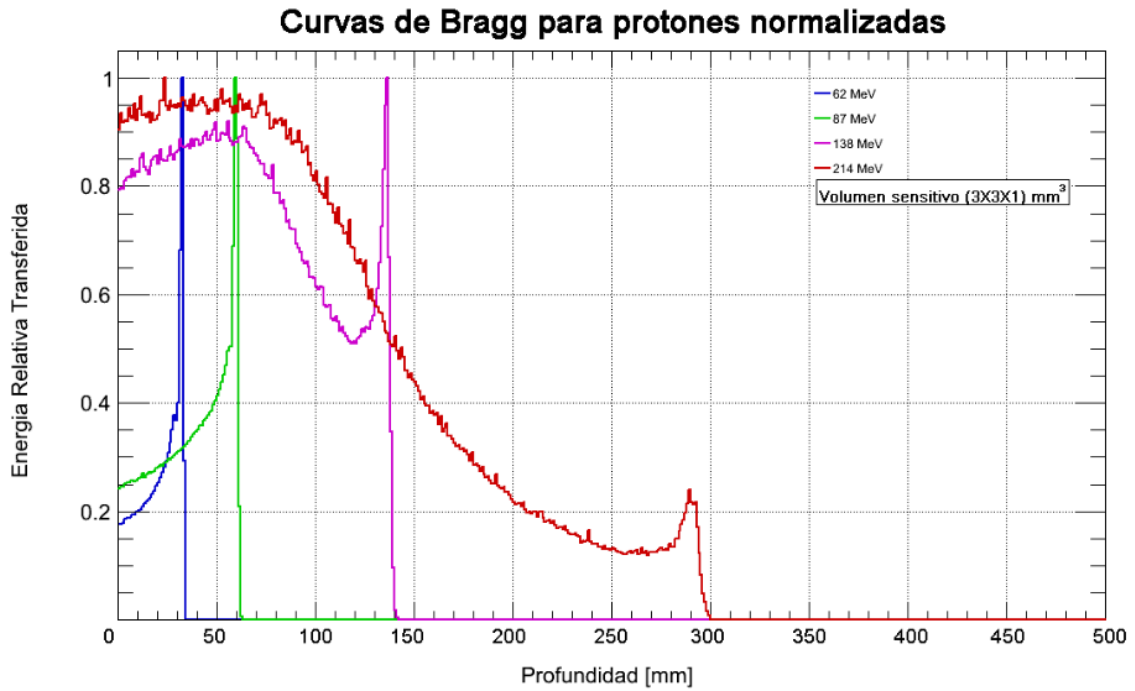
$$A_m[\text{mm}^2] = 56,6(2)[\text{mm}^2] + 0,06(2)[\text{mm}^2]e^{\frac{E}{21(1)[\text{MeV}]}}$$

Figura 4-12 Variación del área transversal mínima en función de la energía cinética inicial en un maniquí de agua.

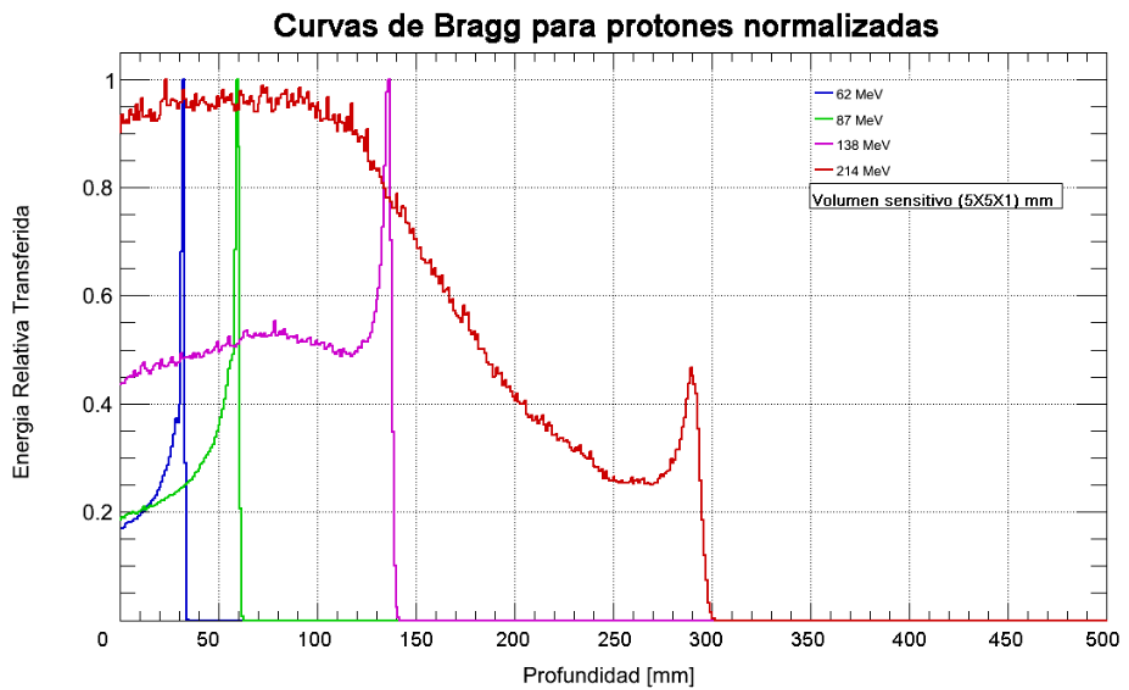
Las gráficas de la Figura 4-13, están normalizadas al punto en el que la energía transferida máxima. Con estas gráficas se puede encontrar que para tumores profundos y que requieran precisión de unos cuantos milímetros no será una buena opción un tratamiento con protones, ya que más del 90% de la energía será depositada en la piel y no en la región blanco. Para tumores poco profundos el tratamiento con protones conserva sus beneficios de deposición de energía casi sin importar el tamaño del tumor.

Figura 4-13 Curvas de Bragg normalizadas para volúmenes sensitivos compuestos de “laminillas” de **a)** $(3 \times 3 \times 1) \text{ mm}^3$ y de **b)** $(5 \times 5 \times 1) \text{ mm}^3$. Al incrementar la energía y disminuir el volumen sensitivo las curvas de Bragg muestran un aumento en la energía absorbida en los primeros centímetros. Para bajas energías las curvas de Bragg continúan con su característico pico.

a)



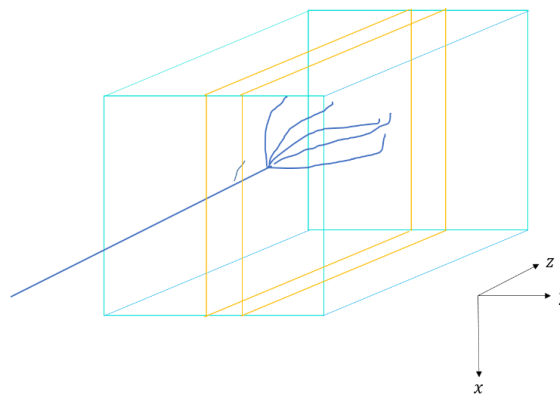
b)



Curva de Bragg lateral

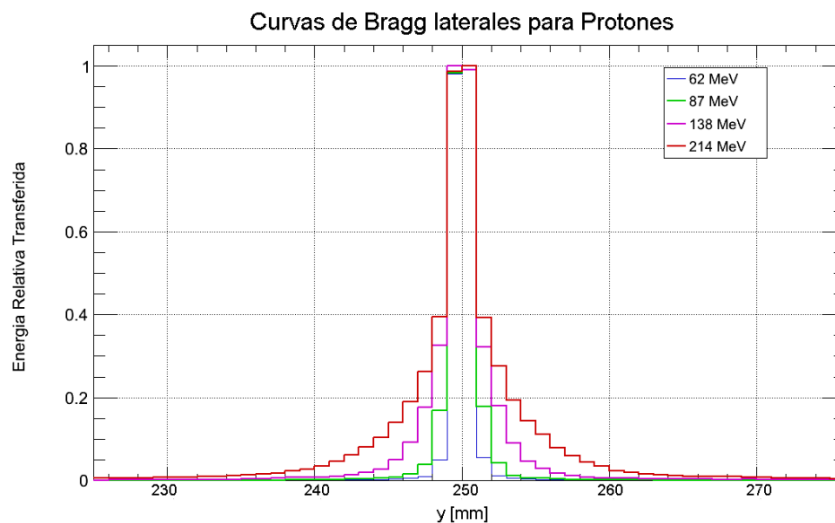
De manera análoga a como se construye la curva de Bragg en profundidad a partir de la suma de la deposiciones de energía en regiones compuestas por laminas, a continuación se esquematiza en la Figura 4-14, como se construyó la curva de Bragg lateral que considera las deposiciones de energía laterales a lo largo de todo el maniquí.

Figura 4-14 Esquema de la construcción de la curva de Bragg lateral. Los recuadros en amarillo representan las láminas sobre las cuales se suma la energía de la región encerrada.



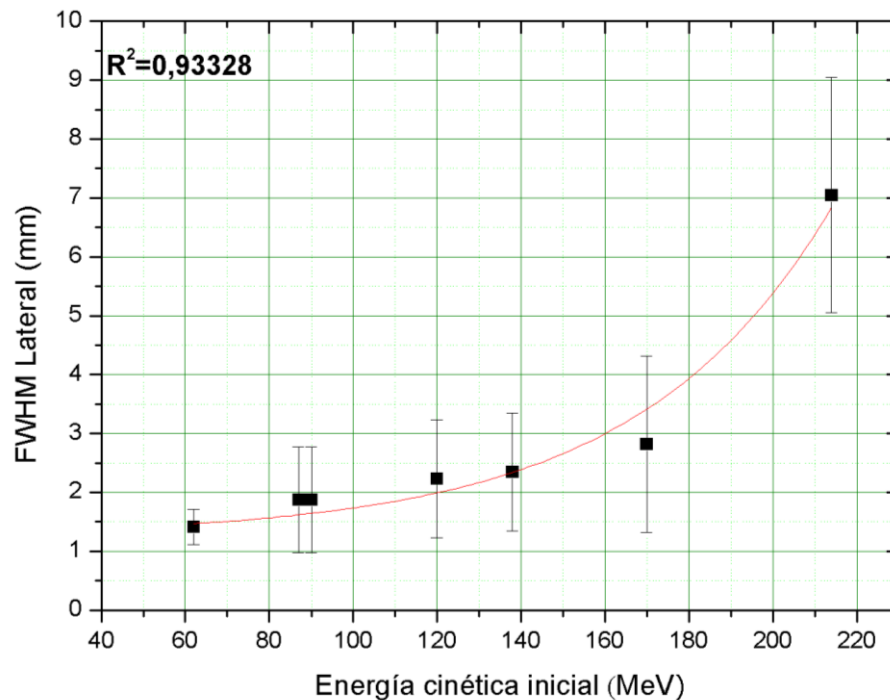
En la Figura 4-15, se registra la curva de Bragg lateral, en la que se evidencia que a mayor energía del haz la contribución en la deposición de energía es mayor. Esto se debe a que el haz recorrerá una mayor distancia y en su propagación depositará mayor cantidad de energía que a bajas energías.

Figura 4-15 Curvas de Bragg laterales normalizadas para 4 energías.



Estos perfiles laterales se deben a interacciones elásticas de las partículas incidentes con los núcleos atómicos del maniquí. La Figura 4-16 muestra la variación del FWHM para las curvas de Bragg laterales.

Figura 4-16 Gráfica de la relación entre FWHM lateral, y la energía cinética inicial de los protones. Para la irradiación de tumores con un diámetro menor a **1,5 mm** las energías requeridas deben ser menores a **60 MeV**. El FWHM se midió basado en la gráfica (**Figura 4-15**), por lo que es acumulado a lo largo de z.

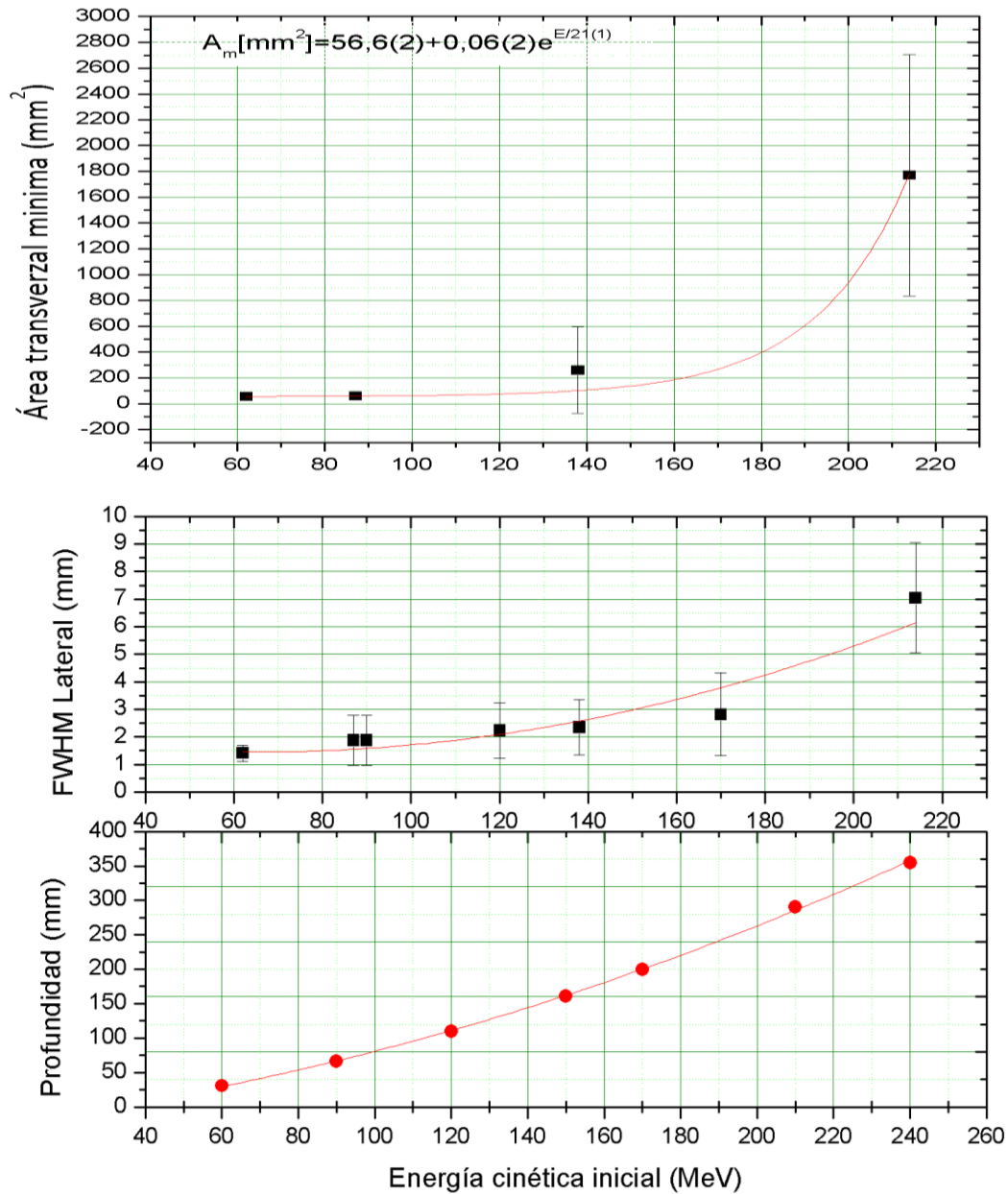


La relación encontrada es de la forma:

$$FWHM_L(E)[mm] = 1,2(2)[mm] + 0,05(5)[mm] \exp\left(\frac{E}{4(1)}\right)$$

Donde E es la energía cinética del haz inicial en MeV. Para irradiar un tumor se deben considerar dos criterios; primero que el ensanchamiento del haz no sea mas grande que el diametro del tumor y en segundo lugar la profundidad a la que se encuentra. Estos dos criterios se enuncian en la Figura 4-17; en la que por ejemplo, un tumor de 300 mm de diámetro, ubicado en la región de la cabeza a 500 mm de profundidad, se podría proponer un tratamiento con una energía cinética inicial de 60 MeV.

Figura 4-17 Graficas para determinar criterios de irradiación de un tumor, considerando el área transversal del tumor, ensanchamiento del haz lateralmente y profundidad (z) a la que debe llegar en función de la energía cinética inicial del haz.

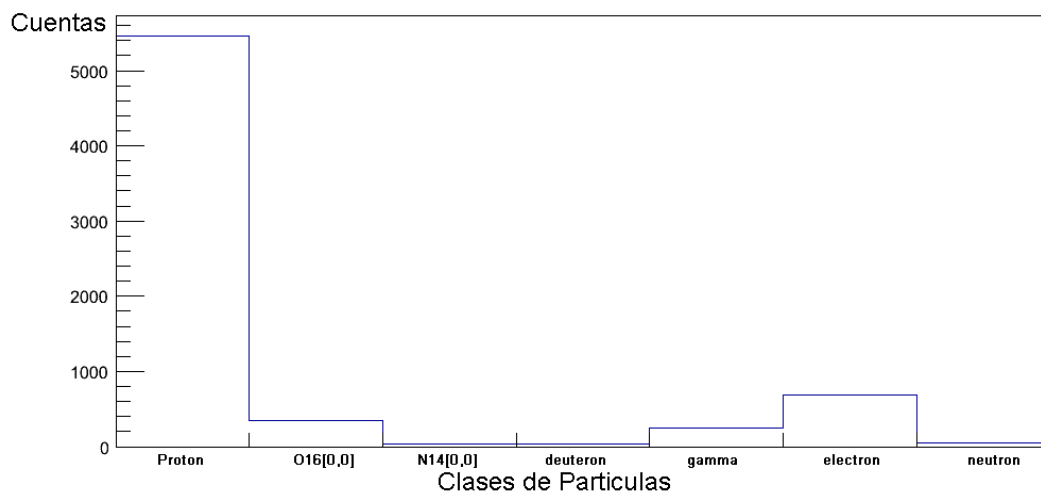


El FWHM lateral muestra un comportamiento casi monotónico de $(2 \pm 1) \text{ mm}$ desde energías de 60 hasta 138 MeV , después de estas se presenta un aumento significativo de la dispersión lateral.

▪ **Producción de partículas secundarias**

La producción de partículas secundarias es un tópico de interés en el tratamiento de tumores, ya que sin importar si el tumor es superficial o profundo, estas contribuirán tanto lateralmente como en profundidad. A continuación se muestra una gráfica que contienen información de algunas de las partículas generadas por interacción con el maniquí de agua de $(500 \times 500 \times 500) \text{ mm}^3$, el cual es irradiado por un haz monoenergético protones de 62 MeV.

Figura 4-18 Histograma de partículas creadas para un haz de protones de a 62 MeV al enviarse 5000 eventos.



En la Figura 4-18, se evidencian solo algunas de las partículas secundarias más abundantes, sin embargo, se presenta una variedad de más de 30 partículas secundarias creadas (ver Tabla 4-5), que van aumentando al ir incrementando la energía del proyectil, por lo que se debe tener más cuidado en la planeación del tratamiento cuando se trata de tumores más profundos, ya que la contaminación por partículas creadas aumentará también.

Tabla 4-5 Partículas creadas por la interacción de un blanco de agua de $(500 \times 500 \times 500) \text{ mm}^3$ (N/A: no aplica)

Partículas	Tiempo de vida media	Isotopo	Características
Alpha			Son detenidas fácilmente Generadoras de la mayoría de reacciones nucleares
B^{10}	N/A	Estable	Isótopo estable del Boro Se emplea en BCNT Alta sección eficaz de absorción de neutrones. Luego de absorber neutrones decae en alpha
B^{11}	N/A	Estable	Choque entre Li^7 y alfa lo genera además de gamma

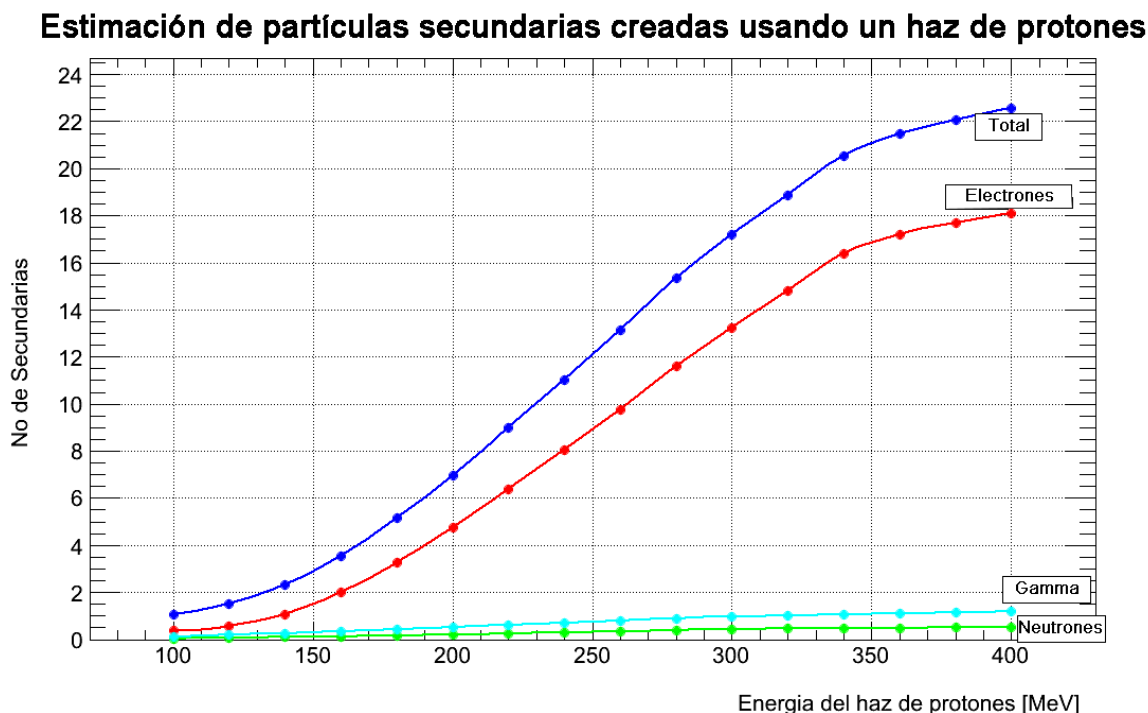
B^{12}	20.20 ms	Inestable	Se desintegra rápidamente
Be^{10}	$1,51 \times 10^6$ añ	Inestable	Producto de desintegración B^{10} , energía de desintegración 0,556 MeV
Be^7	53,12 días	Inestable	Energía de desintegración 0,862 MeV y se desintegra en Li^7
Be^9	N/A	Estable	El choque de partículas alfa con Be^9 genera isotopos de C^{12} o C^{13}
C^{10}	20 s	Inestable	Se desintegra rápidamente
C^{11}	20 min	Inestable	Se desintegra rápidamente
C^{12}	N/A	Estable	Producido por el choque entre Be^9 y alfa
C^{13}	N/A	Estable	Producido por el choque entre Be^9 y alfa
C^{14}	5730 años	Inestable	Se produce por captura electrónica de N14- Se desintegra en beta Presente en el aire
Deuterón	N/A	Estable de H	Núcleo estable
Electrón			Los electrones secundarios originados en la interacción son responsables de excitar e ionizar otros átomos del medio provocando cascada de ionizaciones.
Gamma			Alto poder de penetración. La interacción con células ocasiona daño biológico
He^3	N/A	Estable	Se produce por desintegración radiactiva del tritio,
He^6			Producido a partir del He^7 , o Li^{11} , sufre desintegración beta a Li^6 .
Li^6	N/A	Estable	Núcleo estable
Li^7	N/A	Estable	Núcleo estable
Li^8			Sufre desintegración beta a Be^8
Muon	$2.19703(4) \times 10^{-6}$ s	Inestable	
N^{13}			Se produce por bombardear B^{10} +alpha. Se desintegra emitiendo un positrón y generado un isotopo C13
N^{14}	5600 años		Se produce por bombardear B^{10} +alpha y decaer N^{14} .
N^{15}	N/A	Estable	Núcleo estable
N^{16}	7.13 s	Inestable	
Neutrón			Interactúa poco
O^{13}	8.58 ms	Inestable	Fijación del daño radioinducido por recombinación con radicales libres.
O^{14}	70.598 s	Inestable	Fijación del daño radioinducido por recombinación con radicales libres.
O^{15}	122.24 s	Inestable	Fijación del daño radioinducido por recombinación con radicales libres.
O^{16}	N/A	Estable	Envejecimiento de células Fijación del daño radioinducido por recombinación con radicales libres.
O^{17}	N/A	Estable	El choque de alfa y N^{14} lo produce Fijación del daño radioinducido por recombinación con radicales libres.
O^{18}	N/A	Estable	El choque de alfa y N^{14} lo produce

			Fijación del daño radioinducido por recombinación con radicales libres.
Positrón			Se crea por varios procesos nucleares
Protón	N/A		Alto poder de penetración. Entrega de energía localizada
Tritón	12,32 años	Estable	

La mayoría de las partículas secundarias son isotopos radiactivos con una vida media muy corta, tal como se puede ver en la Tabla 4-5, además su producción es pequeña comparada con los electrones, gammas, neutrones, alfa y O16. En el estudio que se hace de secundarias no se incluye el O16, que este tendrá efectos la oxidación de las células, lo cual hará que el envejecimiento de las células se dé más rápidamente pero no contribuirá en la deposición de dosis, el cual es el objeto de interés.

En la Figura 4-19 se halla un estimado las partículas secundarias para energías entre 100 a 400 MeV con mayor producción, allí se evidencia que los electrones secundarios son los que más se generan. Esto es lógico puesto que al interactuar los proyectiles en el maniquí se produce ionización de este, sin embargo, estos interactúan rápidamente y no contribuirán más allá del pico de Bragg.

Figura 4-19 Estimación de partículas secundarias creadas por evento para un haz de protones que varía de 100 a 400 MeV.



En la Figura 4-19 se indica la estimación de tres de las partículas más abundantes que se producen por la interacción del haz con el maniquí de agua, la línea en azul corresponde al total de partículas

secundarias creadas, esta contiene la información de todas las demás partículas que están en la Tabla 4-5. Las líneas rojas muestran la producción de electrones, la verde corresponde a neutrones y finalmente línea azul clara indica gammas.

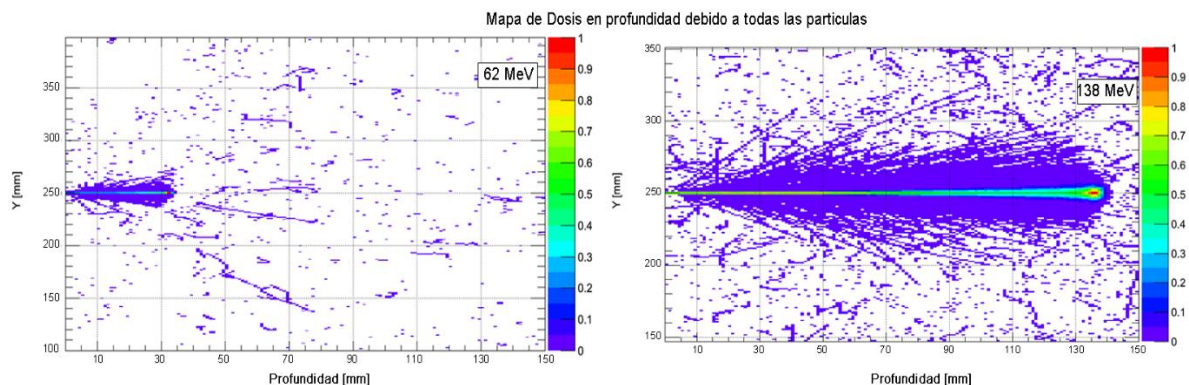
Para un evento que se envié a una energía de 200 MeV es probable que se generen 5 electrones. En donde también se puede observar que a la máxima energía evaluada se evidencia que por un evento enviado a 400 MeV se estima que se produzca un gamma, mientras que se esperarían cerca de 10 electrones.

Las contribuciones debidas a estas partículas se muestran con más detalle en la siguiente sección donde se revisan los mapas de dosis generados para dichas partículas.

▪ *Mapas de Dosis*

En la planeación del tratamiento es de especial interés los mapas de dosis. Estos estudios dosimétricos predicen la dosis absorbida en los tejidos sanos y tumorales de los pacientes tratados. En la Figura 4-20 se encuentran los Mapas de Dosis, los cuales brindan información tanto de la ubicación de la entrega de la dosis (corte y vs z (profundidad)) como de la dosis relativa transferida (en escala de colores) en el maniquí. En esta figura se encuentra la deposición de dosis transversal debida a un haz inicial protones y las partículas secundarias generadas a 62 y 138 MeV.

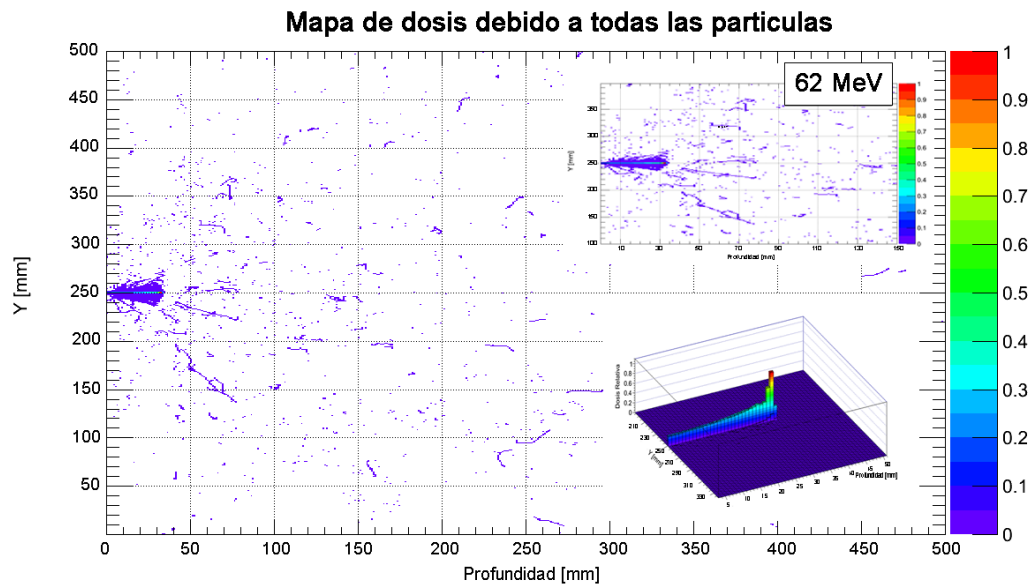
Figura 4-20 Mapas de dosis en profundidad (normalizadas a la energía del haz incidentes) para 62 y 138 MeV. En los mapas se tiene un corte longitudinal que permite visualizar la ubicación espacial de la dosis absorbida por el maniquí debido al haz inicial a las partículas secundarias generadas. El porcentaje de Dosis depositada es indicada con el código de colores. En ambos mapas se puede ver la ubicación del pico de Bragg al final de la trayectoria del haz.



Mapa de Dosis debido a un haz de 62 MeV

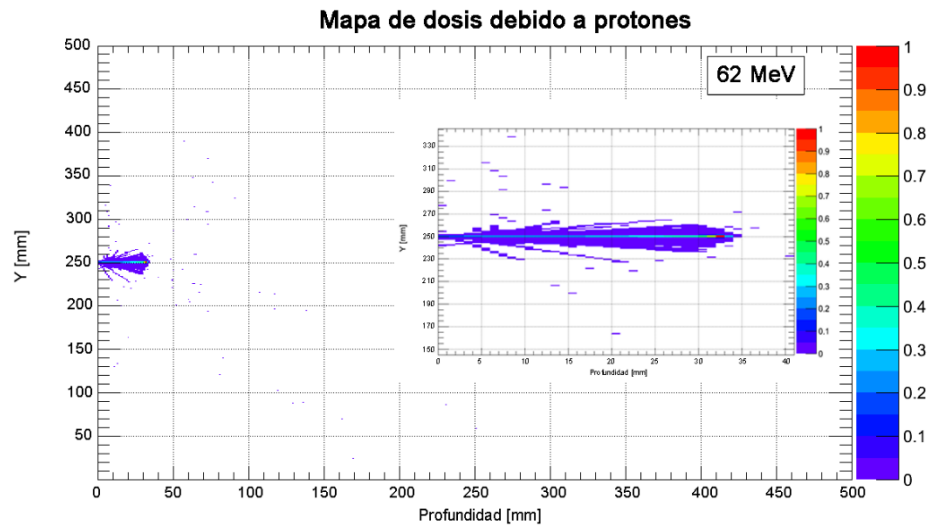
La energía cinética de 62 MeV es apta para tumores superficiales, logrando incidir hasta una profundidad máxima de 33 mm. En la Figura 4-21, se considera el mapa de dosis debido al haz inicial sin ninguna clase de filtros por lo que se incluye la dosis absorbida relativa debida a todas las partículas secundarias. La energía cinética del haz es baja y por tanto la profundidad de penetración del haz es tan solo de unas décimas de milímetros, sin embargo se presenta todo el maniquí para indicar que existen unas pequeñas contribuciones más allá del pico de Bragg, pese a ello su contribución en dosis es muy pequeña.

Figura 4-21 Mapa de dosis debido a todas las partículas, donde el eje en colores indica la dosis relativa, que se obtuvo al compararla con la depositada por los protones.



El mapa de dosis debido a protones (ver Figura 4-22) se toma para normalizar los demás perfiles de dosis relativa, ya que, este será el responsable de la mayor deposición de energía. Al comparar mapas generados por todas las partículas (Figura 4-21) y solo para protones se encuentra que las deposiciones más allá del pico de Bragg no corresponden a partículas primarias.

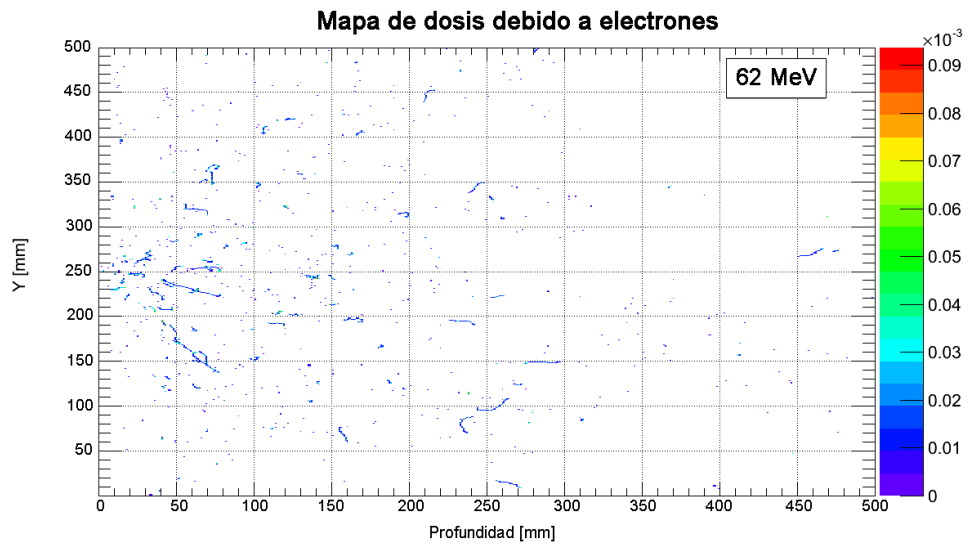
Figura 4-22 Mapa de dosis para 62 MeV considerando solamente la contribución de los protones. La escala de colores indica la dosis depositada en el maniquí



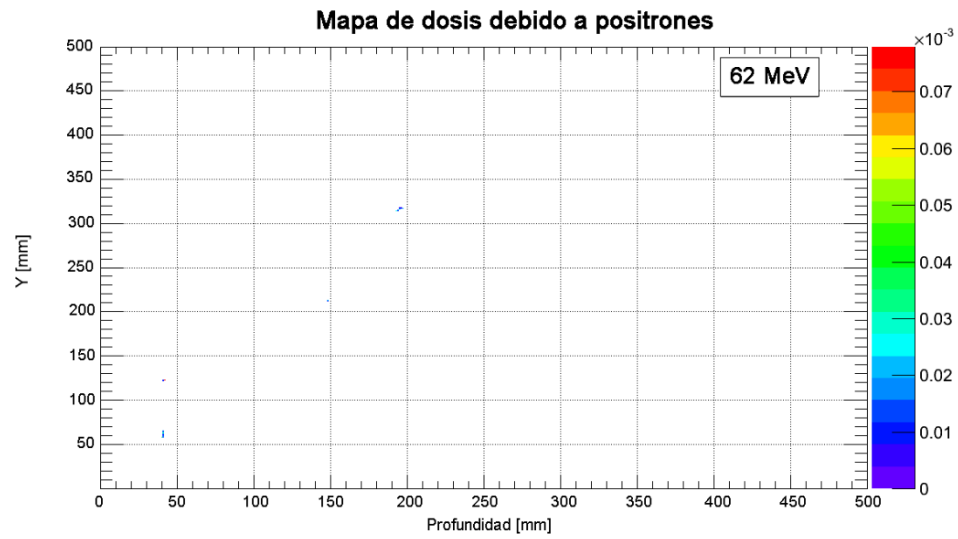
En la Figura 4-22 se encuentra reunida la información de la curva de Bragg en profundidad y lateral de Bragg, cerca del 10% de la dosis es absorbida en los 3 primeros milímetros que corresponde a la piel, en la región del pico de Bragg donde se supondrá que está ubicado el tumor que se desea atacar y es justo en esta región en la que se deposita el 100% de la dosis relativa y la dosis lateral será casi nula.

Ahora se consideraran las dosis debidas a algunas de las partículas secundarias más abundantes halladas previamente, lo cual permitirá evaluar la contribución de estas en la dosis relativa.

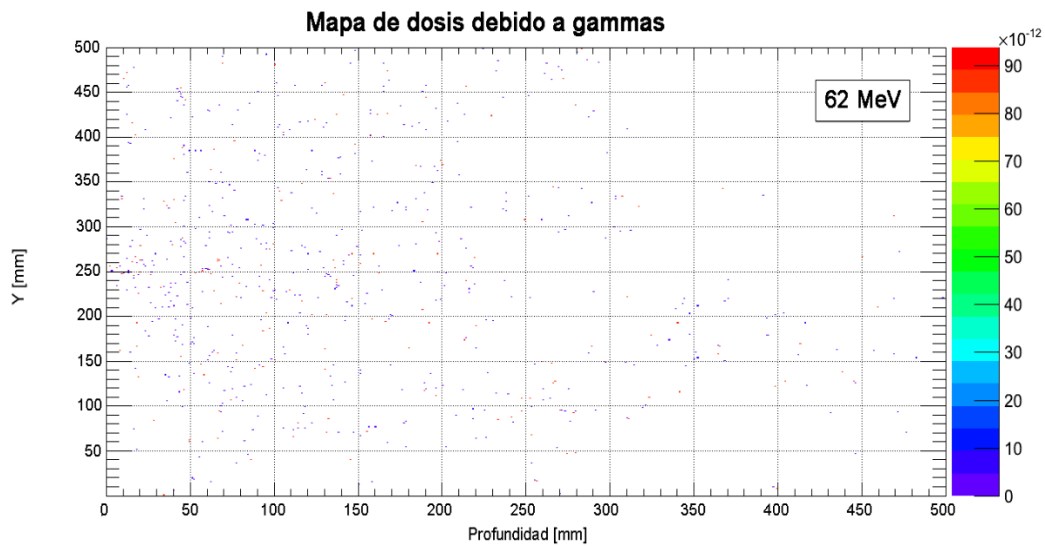
Figura 4-23 Perfiles de dosis producidos por las partículas secundarias más abundantes. **a)** Electrones, **b)** positrones, **c)** gamma y **d)** neutrones.
a)



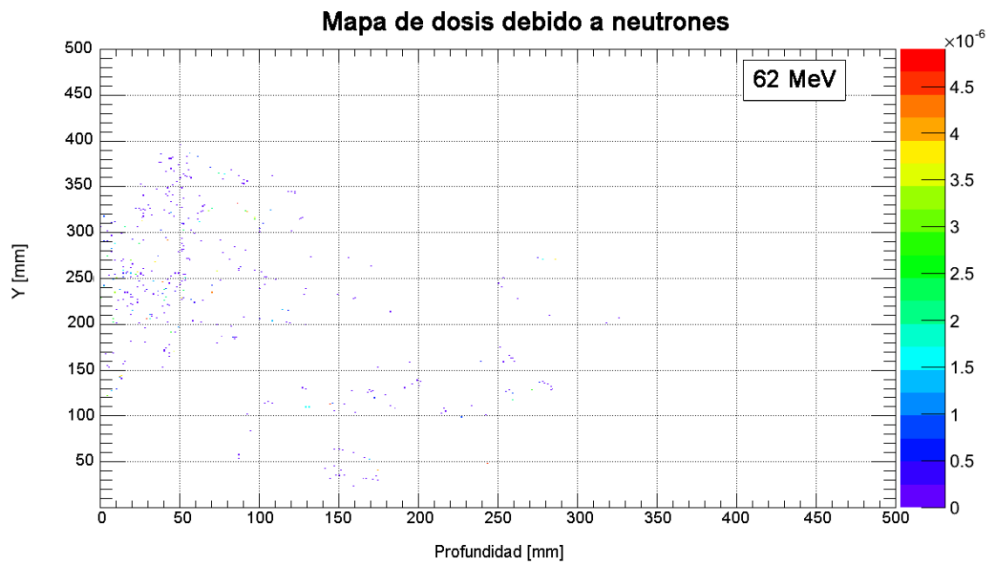
b)



c)



d)



En la Figura 4-23 a) se evidencia que los electrones a pesar de ser las partículas secundarias más abundantes, su contribución en la dosis es de alrededor de 4 órdenes de magnitud menor a la dosis relativa debida a la de los protones. Los electrones a pesar de lograr llegar hasta regiones mucho más allá del pico de Bragg no presentan efectos dosimétricos de relevancia.

En Figura 4-23 b) se encuentra que los positrones tienen una deposición de dosis equivalente a la de los electrones; sin embargo su abundancia es reducida. El perfil de dosis debido a gammas en Figura 4-23 c) es de 12 órdenes de magnitud por debajo mientras que los neutrones (Figura 4-23 d)) transfieren una dosis de 10^{-6} comparada con la dosis recibida en el pico de Bragg. Con esto se

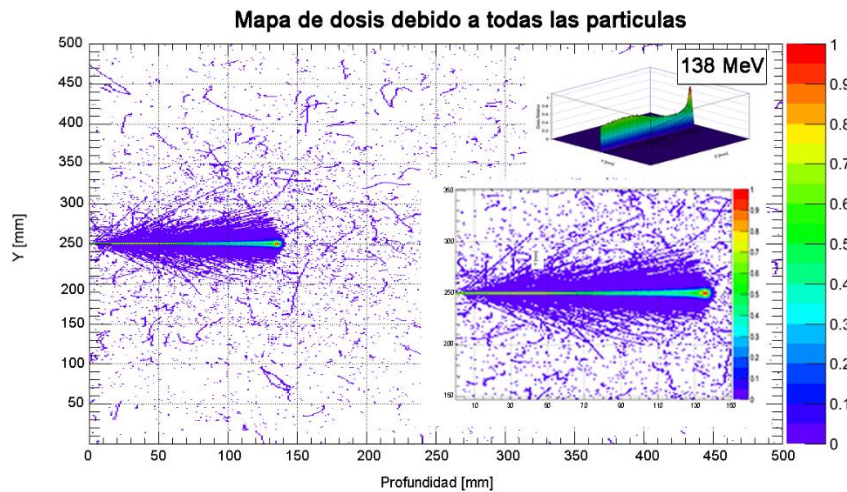
concluye que para tumores superficiales las partículas secundarias no causan efectos relevantes en la dosis, en los canales de entrada, ni en su trayectoria hasta llegar al blanco.

Mapa de Dosis debido a un haz de 138 MeV

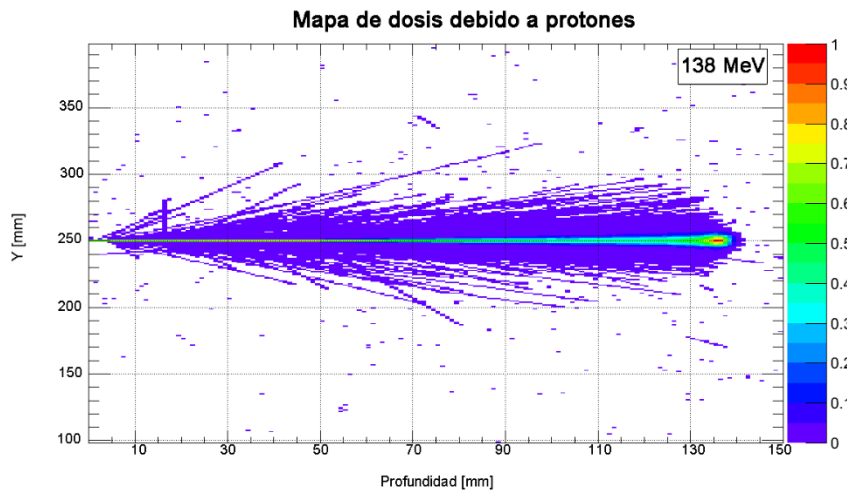
Si se considera un *tumor profundo*, la energía cinética del haz inicial debe incrementar. Para este caso se empleará una energía de 138 MeV. Con lo que nuevamente se hallaran los mapas de dosis, estos se encuentran normalizados con el perfil de los protones (ver Figura 4-24).

En la Figura 4-24, se tiene el caso en el que la profundidad del pico de Bragg será cercana a 14 cm, se nota, además que a la entrada la deposición de dosis incrementa, por lo que se afecta no solo la piel sino también tejidos que se encuentren el eje de propagación del haz.

Figura 4-24 Mapa de dosis de 138 MeV a) debido a todas las partículas y b) debido solo a los protones



b)

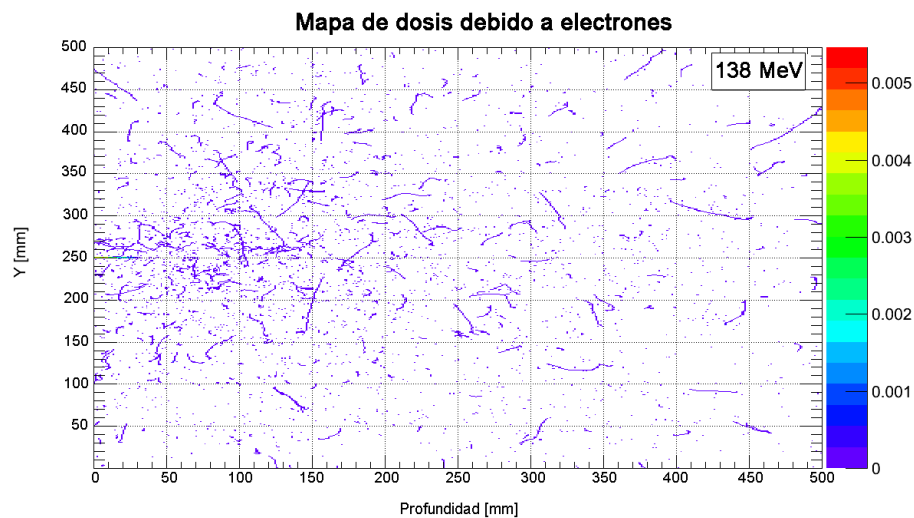


En contraste con el mapa de protones de 62 MeV que se presentó anteriormente, a una energía de 138 MeV, la deposición de energía va más allá del pico de Bragg. La dispersión lateral aumenta significativamente. La entrega de dosis relativa es mucho mayor en los primeros 50 mm en contraste con la depositada a 62 MeV.

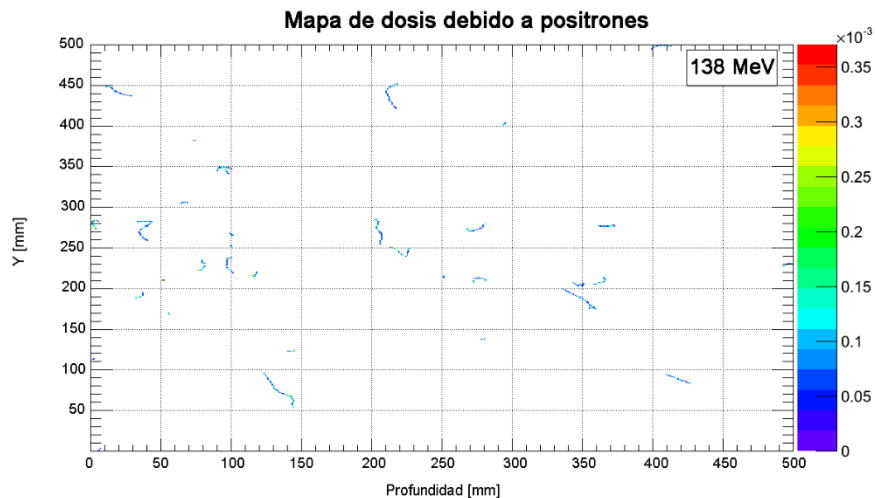
Los mapas de dosis debido a partículas secundarias se presentan en la Figura 4-25. En los electrones la entrega de dosis relativa aumenta sobre todo en la región de propagación del haz primario (ver Figura 4-25 a) esta entrega contribuye a que la meseta (región previa al pico de Bragg) de la curva de Bragg aumente en intensidad y que se deposite mayor energía en tejido sano, la entrega de dosis relativa debido a estas partículas secundarias contribuyen en esta región esta entre un 2 a 5 %.

Figura 4-25 Mapas o perfiles de dosis de partículas secundarias para un haz de protones de 138 MeV en un blanco de agua. a) Electrones, b) positrones, c) gammas, d) neutrones

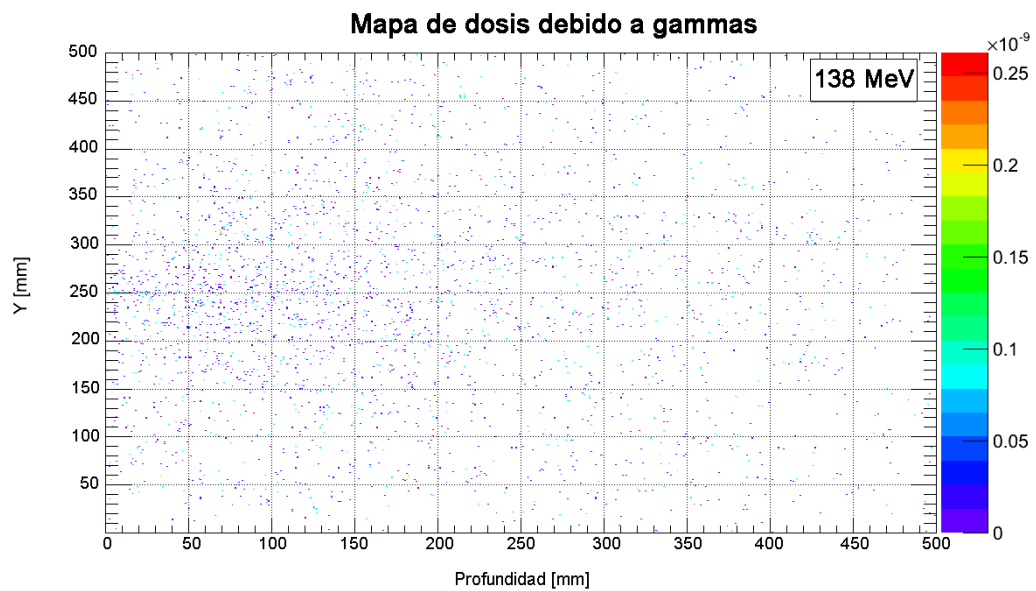
a)



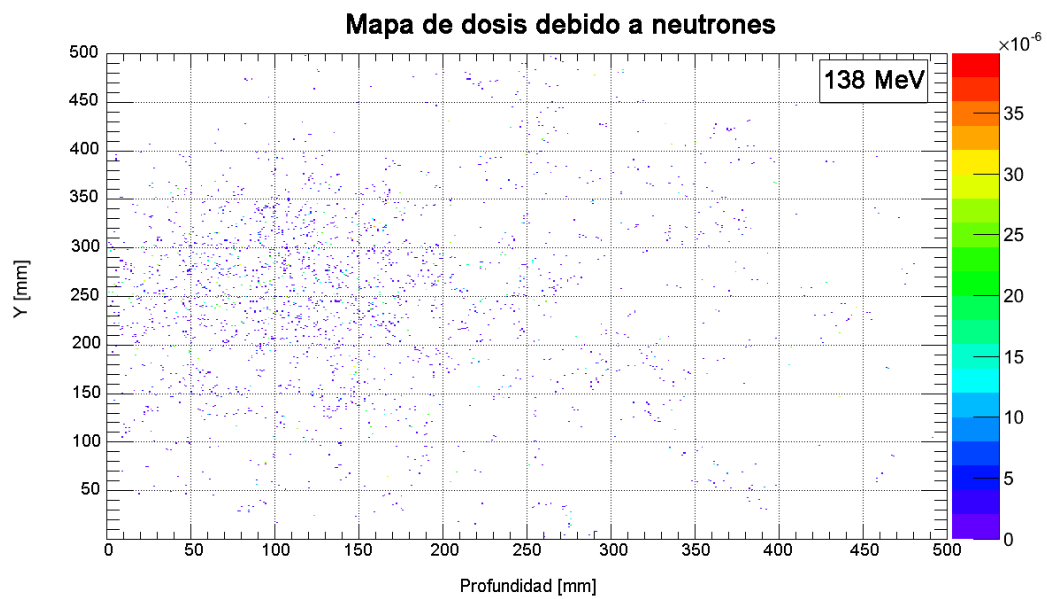
b)



c)



d)



En la Figura 4-25 c, se encuentra que los gammas, contribuyen sobre la línea principal de propagación, sin embargo es muy pequeño este aporte. En cuanto a los neutrones y positrones se distribuyen a lo largo del maniquí cubico, depositando dosis de 0.1%. Pese a que hay un aumento en las deposiciones de dosis debidas a partículas secundarias en comparación con los mapas de 62 MeV, las contribuciones más allá del pico de Bragg son pequeñas, mientras que en los primeros

milímetros del canal de entrada del haz se presenta un aumento de dosis, generando un incremento en la altura de la meseta en la curva de Bragg.

Se puede entonces afirmar que para atacar tumores profundos se debe tener cuidado, ya que las deposiciones a la entrada del canal son representativas y son causadas por las partículas secundarias afectando a tejidos sanos.

5. Conclusiones

5.1 Teóricas

En este trabajo se ha presentado una revisión de los efectos físicos de la interacción hadrón- materia más relevante de considerar para análisis dosimétricos en el tratamiento de tumores con esta técnica, encontrando que:

- La dosis absorbida se debe a los procesos de colisiones inelásticas, ya que estos depositan son los responsables de la pérdida de energía del haz incidente.
- Las contribuciones en energía depositada por parte de las dispersiones laterales también deben ser tenidas en cuenta en la planeación de tratamientos, ya que estas permiten evaluar la resolución espacial en la que se entregara la dosis, permitiendo prever que tanto se afectaran órganos sanos circundantes.
- Las técnicas empleadas para la producción, aceleración y manipulación del haz son temas abiertos de investigación. En primer lugar, ya que si se desea masificar la terapia con hadrones se los centros de tratamiento no deban ser modificados sustancialmente, puesto que incrementa los costos, es por ello que es de interés desarrollar equipos menos robustos que no implique grandes modificaciones estructurales a nivel clínico. En segundo lugar aún se está investigando las propiedades físicas y radiobiológicas de partículas más pesadas que los iones de carbono, por lo que se requieren aceleradores y gantries capaces de manipular el haz de transportarlo hasta la recepción en el cuerpo humano.
- Los métodos de entrega del haz son objeto de estudio, ya que si no se tiene control, nuevas variables deben ser tenidas en cuenta en la planeación. En el método pasivo se debe considerar variables como: la degradación del haz primario y la producción de fragmentos por posicionamiento de colimadores o moderadores, que se emplean para lograr ensanchar

el pico de Bragg y así cubrir el tumor en toda su extensión. Para evitar estas variables extra el método activo está siendo puesto en marcha en él, la energía del haz varía rápidamente en unos cuantos ciclos dentro de un sincrotrón conforme se requiera y se barre el tumor con la técnica llamada *pencil beam*.

- La hadronterapia como técnica de irradiación es una muy buena opción para el tratamiento de tumores localizados a órganos a riesgo (generalmente en la región de cabeza y cuello), ya que la curva de deposición de dosis en profundidad en el canal de entrada (región de la piel) se absorbe poca dosis comparada con la que se transfiere en el pico de Bragg.
- Para tumores hipoxicos los iones de carbono presentan la ventaja balística de los protones y además un alto efecto biológico.
- Los tratamientos con hadronterapia han mostrado ser poco tóxicos por lo que la probabilidad de generación de tumores secundarios se reduce.

5.2 Simulación

Se desarrolló una simulación para la interacción de protones monoenergéticos en un maniquí de cubico de agua de aristas de 500 mm empleando el código Monte Carlo Geant4, y se encontró que:

- Para las energías estudiadas (62, 87, 138 y 214 MeV), la tasa de transferencia de energía relativa en la superficie del blanco esta entre 18 y 20% comparada con la que se transfiere la región del pico de Bragg.
- Se estimaron áreas transversales mínimas en las que se transfiere la máxima energía en el pico de Bragg dependiendo de la energía cinética inicial del haz. La expresión que remite calcular el área mínima para cualquier energía es :

$$A_m[mm^2] = 56,6(2)[mm^2] + 0,06(2)[mm^2]e^{\frac{E}{21(1)[MeV]}}$$

La ecuación anterior permite identificar el área mínima sobre la cual se dispersara el máximo de la energía del pico de Bragg. Al considerar el área transversal que se irradiara se puede minimizar la irradiación a órganos cercanos.

- La profundidad a irradiar es función de la energía cinética inicial del haz. Se encontró una relación que permite predecir la ubicación del pico de Bragg en para cualquier energía cinética inicial de protones incidiendo en el maniquí de agua

$$z(E)[mm] = 0.00432(2) \left[\frac{mm}{MeV^2} \right] E^2 + 0.5(6) \left[\frac{mm}{MeV} \right] E - 13(4)[mm]$$

- Se encontró una relación entre el $FWHM_L$ lateral y la energía inicial del protón de la forma:

$$FWHM_L(E)[mm] = 1,2(2)[mm] + 0,05(5)[mm] \exp(E/46(10)MeV)$$

- La terapia con protones no es recomendable para tumores profundos y pequeños (menores a 1,5 mm de diámetro), ya que el $FWHM_L$ varia lentamente desde 1,5 mm a 2 mm para energías entre 60 y 120 MeV. Para energías superiores el $FWHM_L$ incrementa rápidamente.
- Las partículas secundarias más abundantes son electrones 12%, gamma 5%, y neutrones 2%, aunque se producen más de 30 clases de partículas secundarias que en su mayoría corresponden a isotopos inestables que decaen rápidamente.
- Las partículas secundarias que más depositan energía al medio son los electrones y gammas responsables a 138 MeV del aumento de la intensidad de la meseta de la curva de Bragg, proporcionando una dosis relativa al medio de aproximadamente un 5%. Esta contribución de las partículas secundarias incrementa al hacerlo la energía cinética del haz inicial.

Bibliografía

- [1] M. d. I. p. social, « Informe general de cancerología (2002-2010),» Bogotá, 2011.
- [2] P. Manchón , J. A. Espinas y J. M. Borrás , «La hadronterapia en el tratamiento del cáncer,» Madrid, 2009.
- [3] Octubre 2012. [En línea]. Available: <http://www.cancer.gov.co/documentos/Mortalidad/Mortalidad%20nacional%20por%20grandes%20causas%202000-2008.pdf>.
- [4] Ministerio de Salud y Protección Social - Instituto Nacional de Cancerología, ESE, PLAN DECENAL PARA EL CONTROL DEL CÁNCER EN COLOMBIA, 2012-2021, Bogotá, D.C., 2012.
- [5] Organización Panamericana de la Salud.-Ministerio de la protección Social- Instituto nacional de salud, Indicadores Básicos. Situación de salud en Colombia 2010, 2010.
- [6] Octubre 2012. [En línea]. Available: http://www.cancer.gov.co/documentos/SerieDocumentosTecnicos/Serie_N1_2006.pdf.
- [7] T. Henriksen y D. H. Maillie, Radiation and Health, London, New York: Taylor & Francis e-Library, 2003.
- [8] M. L'Annunziata, «Radioactivity Introduction and History,» *Elsevier*, 2007.
- [9] R. Wilson, «Radiological Use of Fast Protons,» *Radiology*, p. 487, 1946.
- [10] S. V. Khoroshkov, «Radiation Beam Therapy Evolution: From X-rays to Hadrons,» *Physics of Atomic Nuclei*, p. 1760–1779, 2006.
- [11] N. I. R. Sciences, «National Institute of Radiological Sciences,» Noviembre 2012. [En línea]. Available: http://www.nirs.go.jp/ENG/research/charged_particle/index.shtml. [Último acceso: Septiembre 2012].

- [12] U. Amaldi y otros, «Accelerators for hadrontherapy: From Lawrence cyclotrons to linacs,» *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research*, pp. 563--577, 2010.
- [13] R. R. Wilson, «Radiological Use of Fast Protons,» *Radiology*, vol. 47, 1946.
- [14] T. & H. M. .. L. W. & W. (. Delaney, «Proton and Charged Particle Radiotherapy,» 2008.
- [15] U. H. Heidelberg, «University Hospital Heidelberg,» 2012. [En línea]. Available: <http://www.klinikum.uni-heidelberg.de>. [Último acceso: Septiembre 2012].
- [16] B. R. Martin y G. Shaw, *Particle Physics*, Wiley ed., 2008.
- [17] L. Wolfenstein y J. Silva, *Exploring fundamental Particles*, Taylor and Francis Group, 2011.
- [18] Britannica Educational Publishing , *The Britannica guide to particle physics*, Britannica Educational Publishing , 2011.
- [19] V. Chappa, *Aplicación de haces de iones pesados en el análisis y modificación de la superficie de materiales*, Plata: Tesis de maestría, Universidad Nacional de la Plata, 2007.
- [20] E. Podgorsak, *Radiation Physics for Medical Physicists*, Heidelberg: Springer, 2010.
- [21] W. Wieszczycka y W. Sharf, *Proton Radiotherapy Accelerators.*, W. Wieszczycka y W. Sharf, Edits., Singapore: World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd, 2001.
- [22] A. G. Sanz, *Hadronterapia*, Madrid: Tesis de Maestría UCM, 2008.
- [23] R. W. Leo, *Techniques for Nuclear and Particle Physics Experiments*, Berlin: Springer-Verlag, 1994.
- [24] G. Kraft, «Tumor Therapy with Heavy Charged Particles,» *Progress in Particle and Nuclear Physics*, n° 45, pp. 473-544, 2000.
- [25] R. Orecchia, . M. Krenkli y A. Barbara, «Clinical and research validity of hadrontherapy with ion beams,» *Critical Reviews in Oncology/Hematology -ELSEVIER*, vol. 51, p. 81–90, 2004.
- [26] ©. 2. BioCancer.com, Noviembre 2012. [En línea]. Available: <http://www.biocancer.com/journal/560/12-transferencia-lineal-de-energia>.
- [27] E. L. Alpen, «High Linear Energy Transfer Radiation Effects,» de *Radiation Biophysics*, 1998, pp. 365-392.
- [28] D. Cussol, «Nuclear Physics and Hadrontherapy,» *APPLICATIONS OF NUCLEAR TECHNIQUES: Eleventh International Conference*, 2011.

- [29] S. Naeem, «Physics and Engineering of Radiation Detection,» *Elsevier*, 2007.
- [30] F. Maekawa y otros, «First neutron production utilizing J-PARC pulsed spallation neutron source JSNS and neutronic performance demonstrated,» *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A*, pp. 159--165, 2010.
- [31] S. Tate y A. Coffinber, «Plutonium-beryllium neutron sources, their fabrication and neutron yield,» *Second United Nations International Conference on the Peaceful Uses of Atomic Energy*, 1958.
- [32] B. F. Bayanov y Otros, «Accelerator-based neutron source for the neutron-capture and fast neutron therapy at hospital,» *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research*, pp. 397-426, 1998.
- [33] X. Cid y R. Vidal, «Acercándonos al LHC,» 2012. [En línea]. Available: <http://www.lhc-closer.es/php/index.php?i=2&s=3&p=10&e=0>. [Último acceso: Agosto 2012].
- [34] O. Tavarinen, «Studies of electron cyclotron resonance ion source plasma physics.,» *University of Jyväskylä. Research report No. 8*, 2005.
- [35] E. Gregersen, *The Britannica guide to particle physics*, First ed., M. I. Levy y H. M. Moore Niver, Edits., New York: The Rosen Publishing Group & Rosen Educational Services, 2011.
- [36] G. Knoll, *Radiation Detection and Measurement*, John Wiley & Sons, Inc, 1993.
- [37] S. Tavernier, *Experimental Techniques in Nuclear and Particle Physics*, Heidelberg: Springer-Verlag, 2010.
- [38] B. R. Martin y G. Shaw, *Particle Physics*, 3 ed., F. K. Loebinger, F. Mandl y D. J. Sandiford, Edits., Manchester: Wiley, 2008.
- [39] E. Henley y a. García, *Subatomic Physics*, 3rd ed., Washington: World Scientific, 2008.
- [40] A. J. Lennox, «Accelerators for cancer therapy,» *Radiation Physics and Chemistry*, vol. 61, p. 223–226, 2001.
- [41] U. Amaldi, «Hadrontherapy in the world,» *University of Milano Bicocca and TERA Foundation*.
- [42] U. Amaldi y M. Silari, «Biomedical applications of hadron accelerators,» *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research*, vol. 113, nº 513-521, 1996.
- [43] S. Lee, *Accelerator Physics*, 2 ed., Indiana: World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd, 2004.

- [44] J. Flanz, «What's new in particle therapy accelerator technology,» *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B*, n° 261, pp. 768--772, 2007.
- [45] D. Schulz-Ertner, O. Jäkel y W. L. Schlegel , «Therapy With Charged Particles.Semin Radiat Onco,» *Elsevier*, vol. 16, pp. 249-259, 2006.
- [46] F. Meót, «Uniform, variable size rectangle beam scanning. Application to hadrontherapy,» *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research A*, n° 564, pp. 108--114, 2006.
- [47] M. Durante y J. S. Loeffler, «Charged particles in radiation oncology,» *NATURE REVIEWS / CLINICAL ONCOLOGY*, vol. 7, pp. 37-43, January 2010.
- [48] J.-L. Basdevant, J. Rich y M. Spiro, *Fundamentals in Nuclear Physics*, France: Springer, 2004.
- [49] F. H. Attix, *INTRODUCTION TO RADIOLOGICAL PHYSICS AND RADIATION DOSIMETRY*, Wisconsin: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2004.
- [50] E. Fokas, G. Kraft, H. An y R. Engenhart-Cabillic, «Ion beam radiobiology and cancer: Time to update ourselves,» *Biochimica et Biophysica Acta Elsevier*, p. 216--229, 2009.
- [51] P. Li, Z. Li-bin, X.-d. Jin, J. He y others, «Assessment of DNA damage of Lewis lung carcinoma cells irradiated by carbon ions and X-rays using alkaline comet assay,» *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research B*, n° 266, p. 262--266, 2008.
- [52] The International Commission on Radiological Protection, «1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection,» n° 60, 1991.
- [53] «DRAFT RECOMMENDATIONS OF THE INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION,» 2006.
- [54] E. Haettner, *Experimental study on carbon ion fragmentation in water using GSI therapy beams*, 2006.
- [55] INTERNATIONAL ATOMIC ENERGY AGENCY, *Radiation oncology physics: a handbook for teachers and students*, Vienna, 2005.
- [56] Association for the Promotion of Tumor Therapy with Heavy Ions, *Tumor Therapy with Heavy Ions*, 2007.
- [57] A. Ivantchenko, N. Vladimir y J. M. Quesada , «Geant4 Hadronic Physics and the Geant4-DNA project,» *Cross Running Head: Geant4 Hadronic Physics and the Geant4-DNA project*, 2010.

- [58] T. T. Böhlen, F. Cerutti, M. Dosanjh y A. Ferrari, «Benchmarking nuclear models of FLUKA and GEANT4 for carbon ion therapy,» *Phys. Med. Biol.*, vol. 55, p. 5833–5847, 2010.
- [59] N. Zahra, T. Frisson, L. Grevillot, P. Lautesse y D. Sarrut, «Influence of Geant4 parameters on dose distribution and computation time for carbon ion therapy simulation,» *ELSEVIER Physica Medica*, vol. 26, pp. 202-208, 2010.
- [60] C. Z. Jarlskog, Monte Carlo simulation with Geant4 for verification of rotational total skin electron therapy (TSET), Lund University, Master of Science Thesis, 2005.
- [61] CERN, «Geant4,» [En línea]. Available: <http://geant4.web.cern.ch/geant4/UserDocumentation/Welcome/IntroductionToGeant4/html/introductionToGeant4.html>. [Último acceso: 24 11 2013].
- [62] P. CIRRONE, G. CUTTONE, E. MAZZAGLIA, F. ROMANO, D. SARDINA1, C. AGODI, A. ATTILI, A. BLANCATO y others, «Hadrontherapy: a Geant4-Based Tool for Proton/Ion-Therapy Studies,» *Progress in NUCLEAR SCIENCE and TECHNOLOGY*, vol. 2, pp. 207-212, 2011.
- [63] Organismo Internacional de Energía Atómica, Determinación de la dosis absorbida en radioterapia con haces externos: Un Código de Práctica Internacional para la dosimetría basada en patrones de dosis absorbida en agua, Viena: OIEA, 2005.
- [64] L. N. Burigo, Hadronterapia: Simulacoes da contribucao de processos nucleares para o tratamento de tumores, Porto Alegre: Universidade Federal do rio grande do sul intituto de física , 2011.
- [65] Khoroshkov, «Radiation Beam Therapy Evolution: From X-rays to Hadrons,» *Physics of Atomic Nucle*, pp. 1724--1742, 2006.
- [66] T. Henriksen, . D. H. Maillie y D. Mail, Radiation & Health, London: Taylor & Francis Group, 2003.
- [67] E. B. Podgorsak, Radiation Physics for Medical Physicists, 2 ed., Montréal: Springer, 2010.
- [68] D. Schardt, H. Schall , H. Geissel y G. K. Irnich, «Nuclear fragmentation of high-energy heavy-ion beams in water,» *Adv. Space Res.*, vol. 17, nº 2, pp. 87-94, 1996.
- [69] A. Fassò, S. Ferrari, J. Roesler y Otros, «The FLUKA code: present applications and future development,» *La Jolla*, pp. 24-28, March 2003.

- [70] A. Ferrari, J. Ranft y P. R. Sala, «The FLUKA radiation transport code and its use for space problems,» de *1st International Workshop on Space Radiation Research and 11th Annual NASA Space Radiation Health Investigators' Workshop*, Arona (Italy), 2000.