



Caracterización dosimétrica y monitoreo in situ para hadronterapia.

por

Federico Alejandro Geser

Presentado ante la Facultad de Matemática, Astronomía, Física y Computación
como parte de los requerimientos para la obtención del grado de

Doctor en Física

de la

UNIVERSIDAD NACIONAL DE CÓRDOBA

Diciembre, 2019

Director: Dr. Mauro Valente



Caracterización dosimétrica y monitoreo in situ para hadronterapia por Federico Alejandro Geser se distribuye bajo una Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0 Internacional.

©FAMAF - UNC 2019

Resumen

Actualmente, se cuenta con modernas técnicas para el tratamiento del cáncer incluidas dentro del marco de la radioterapia, conocidas como *radioterapias no-convencionales*. Estas técnicas fueron investigadas bajo el mismo precepto que todas las terapias de cáncer que utilizan radiaciones ionizantes: realizar la conformación de la dosis en el interior del paciente de la forma más precisa posible, sin dañar tejidos sanos o radio-sensibles. Entre estas técnicas no-convencionales, se encuentra la hadronterapia, que consiste básicamente en la utilización de partículas cargadas pesadas (protones, partículas alfa, iones de carbono, etc) para la conformación de dosis en pequeños volúmenes. Las principales ventajas de la hadronterapia, se deben a la naturaleza del depósito de energía descrito por la física del problema.

Dada la alta transferencia lineal de energía que poseen los iones utilizados en hadronterapia, los daños biológicos resultan superiores a los de la radioterapia convencional, y por ende es necesario contar con herramientas que permitan establecer el “control / verificación del rango de los iones” en el interior del paciente durante el procedimiento de irradiación. Para este fin, es necesario identificar procesos físicos que produzcan alguna señal interpretable desde el exterior del paciente que sea potencialmente útil para monitorear el haz terapéutico. Una posibilidad consiste en aprovechar las propiedades del agua líquida equivalente a las del tejido blando, y analizar los procesos nucleares que den lugar a estados excitados del núcleo de oxígeno con consecuente emisión foto-nuclear.

En este trabajo de tesis, se investigó un nuevo enfoque basado en la posibilidad de monitorear el haz de terapia por medio de algún elemento no presente, en forma natural, en el tejido biológico; que al interactuar de alguna forma con la radiación incidente produzca alguna consecuencia correlacionada con los procesos de interés. Asimismo, se analiza la potencial detección de fotones de aniquilación en la radioterapia convencional debido a la inclusión de nanopartículas de oro en el material tejido-equivalente a modo de aproximación experimental a la detección, y correlación con el proceso de irradiación. En términos de hadronterapia, y particularmente la protonterapia, se estudia la factibilidad de aprovechar la fusión nuclear entre protones de energías bajas (respecto de las energías incidentes de terapia) y el isótopo de boro 11, dando lugar a dos significativas ventajas: la mejora dosimétrica debido a la emisión de partículas alfa resultantes del proceso de fusión; y la verificación *online e in-situ* del rango de los protones, con la consecuente herramienta de diagnóstico por imágenes médicas, debido a la emisión de fotones gamma *prompt* (“rápidos”).

Palabras clave

hadronterapia, dosimetría, monitoreo online - *in-situ*, protonterapia, métodos Monte Carlo, transporte de partículas, sección eficaz, cálculos analíticos

PACS - Clasificación

34.50.-s	Dispersión de átomos y moléculas
<i>34.50.Bw</i>	Pérdida de energía y poder de frenado
24.10.-i	Modelos y métodos de reacciones nucleares
<i>24.30.-v</i>	Reacciones resonantes
87.53.-j	Física de terapias con radiación ionizante
<i>87.53.Pb</i>	Dosimetría de protones, neutrones y partículas más pesadas: teoría y algoritmos
<i>87.53.Vb</i>	Simulación
<i>87.53.Wz</i>	Aplicaciones Monte Carlo

Abstract

Nowadays, different techniques are being used for the treatment of cancer in the framework of radiotherapy, thoroughly known as *non-conventional radiotherapies*. These techniques were researched with the same goal than most cancer therapies utilizing ionizing radiation: conforming the dose inside the patient in the more accurate way possible, sparing healthy or radiosensitive tissues. Among these non-conventional techniques is the hadrontherapy, consisting mainly in using heavy charged particles (protons, alpha particles, carbon ions, etc) to perform the dose conformation in small volumes. The principal advantages of hadrontherapy are due to the nature of the energy deposition mechanism of the charged particles in matter, as described by the physics of the problem.

Given the high linear energy transfer (LET) the ions used in hadrontherapy possess, the biological damage is higher than the conventional radiotherapy, and for this reason it is necessary to provide tools that allows the medical physicists to establish the “control / verification of the range of the ions” inside the patient during the irradiation procedure. To this aim, it is necessary to identify physical processes that leads to an interpretable signal outside the patient that are potentially useful for the therapeutic beam monitoring. A possibility consists of taking advantage of the water-equivalent properties of the biological tissue, and analyze the nuclear processes with excited states of the oxygen nuclei with the consequent emission of a photo-nuclear photon.

In this thesis work, a new approach is studied, based on the possibility of monitoring the therapeutic beam using an element not naturally present in the biological tissue, and whose interaction with the ionizing radiation used in the therapy produces a consequence correlated with the process of interest. These are called the “theranostics” methods. Likewise, the potential detection of annihilation photons in conventional radiotherapy is analyzed, using gold nanoparticles inside a tissue-equivalent material, mostly as an experimental approach to the detection and correlation with the irradiation process. In terms of hadrontherapy, particularly regarding protontherapy, this work shows the feasibility of taking advantage of the so-called proton-boron fusion, consisting of using the low-energy protons (respect therapy incident energies) interaction with boron 11 isotopes, which leads to two significant advantages: dosimetric improvement due to the alpha particles produced in the reaction; and an online and in-situ verification of the range of the protons, with the consequent tool for medical imaging, due to the emission of prompt-gamma photons.

Keywords

hadrontherapy, dosimetry, online - *in-situ* monitoring, protontherapy, Monte Carlo methods, particle transport, cross section, analytical calculation

PACS

34.50.-s Scattering of atoms and molecules; **34.50.Bw** Energy loss and stopping power; **24.10.-i** Nuclear reaction models and methods; **24.30.-v** Resonance reactions; **87.53.-j** Ionizing-radiation therapy physics; **87.53.Pb** Proton, neutron and heavier particle dosimetry: theory and algorithms; **87.53.Vb** Simulation; **87.53.Wz** Monte Carlo application

Declaración de originalidad

La presente tesis describe el trabajo de investigación del autor a lo largo del curso del programa de doctorado de la Universidad Nacional de Córdoba (UNC), Argentina. Este trabajo fue realizado principalmente en las instalaciones del laboratorio LIIFAMIR[⊗] en la Facultad de Matemática, Astronomía, Física y Computación (FAMAF). Además, fue financiado mediante una beca de doctorado otorgada por el gobierno de la Nación Argentina (CONICET) bajo resolución número D 4830 (17 de Diciembre de 2013).

Muchos de los resultados de esta tesis han sido presentados en conferencias nacionales e internacionales, y los principales pueden ser sintetizados en un conjunto de papers publicados en revistas de física médica e investigación en física de radiaciones. La siguiente lista detalla trabajos donde el autor ha publicado algunos resultados presentados en esta tesis:

1. *Characterization of the VARIAN[®] PaxScan 2020+ flat panel detector for quantitative X-ray imaging. X-ray Spectrometry, Wiley, Enero 2016*
DOI = 10.1002/xrs.2683
Autores: **Geser, F.A.**, Chacón, D., Figueroa, R., Malano, F., Santibañez, S., Valente, M.
2. *Beta-Minus Emitters Dose Point Kernel Estimation Model Comprising Different Tissues for Nuclear Medicine Dosimetry Applications. International Journal of Nuclear Medicine Research, Septiembre 2016*
DOI = 10.15379/2408-9788.2016.03.02.02
Autores: Perez, P., **Geser, F.A.**, Scarinci, I., Malano, F., Valente, M.
3. *A framework for e^+e^- annihilation detection using nanoparticles for tumour targeting in radiotherapy. IOP - International Journal of Physics: Conference Series, Junio 2018*
DOI = 10.1088/1742-6596/1043/1/012060
Autores: **Geser, F.A.**, Leiva Genré, A., Figueroa, R., Vásquez, M., Malano, F., Mattea, F., Santibañez, M., Velásquez, J., Valente, M.
4. *A theoretical model for the cross section of the proton-boron fusion nuclear reaction. Radiation Physics and Chemistry, Elsevier, Marzo 2019*
DOI = j.radphyschem.2019.03.028
Autores: **Geser, F.A.**, Valente, M.
5. *Analytical approach to the reaction cross section of the fusion of protons with boron isotopes aimed at cancer therapy. Applied Radiation and Isotopes, Elsevier, Mayo 2019*
DOI = 10.1016/j.apradiso.2019.04.034
Autores: **Geser, F.A.**, Valente, M.
6. *Assessment of FLUKA, PENELOPE and MCNP6 Monte Carlo codes for estimating gold fluorescence applied to the detection of gold-infused tumoral volumes. Applied Radiation and Isotopes, Elsevier, Septiembre 2019*
DOI = 10.1016/j.apradiso.2019.06.017
Autores: Malano, F., Barraco, D., Mattea, F., **Geser, F.A.**, Santibañez, M., Valente, M., Pérez, P., Figueroa, R.

Además, se han presentado avances en conferencias nacionales e internacionales como:

- Reunión Nacional de Física, Asociación de Física Argentina (Merlo 2015, Tucumán 2016, La Plata 2017, Buenos Aires 2018 & Santa Fe 2019).
- Jornadas de Física Médica en La Frontera, Chile (Temuco 2016 & Pucón 2018).
- XX Simposio Chileno de Física, Chile (Santiago de Chile 2016).
- XVII Simposio Internacional sobre Dosimetría de Estado Sólido (ISSSD), República Dominicana (Santo Domingo 2017).
- XII Latin-America Symposium on Nuclear Physics and Applications, Cuba (Havana 2017).

- Kick-Off Workshop of the Chilean-German Consortium for Medical Physics in Radiation Oncology, Chile (Santiago de Chile 2018).
- 14th International Symposium on Radiation Physics (ISRP), Argentina (Córdoba 2018).
- 16th Latin American Conference of Analysis by X-Ray Techniques (SARX), Chile (Pucón 2018).
- Congreso de Ingeniería y Física Aplicada a la Biomedicina, México (Guanajuato 2019).

Agradecimientos

Se agradece la contribución de los doctores Daniel Barraco (FAMAF-UNC) y Andrés Kreiner (UNSAM-CNEA), cuyas oportunas correcciones, observaciones y modificaciones han sido muy valiosas para este trabajo de tesis, y han sido incluidas en la presente versión de la misma.

Un especial agradecimiento al Dr. Mauro Valente, quien en su rol de director, acompañó, guió y asistió en todo momento con infinita paciencia.

Se agradece al equipo de LIIFAMIR[⊗] por brindar un entorno y una calidez invaluable durante todos estos años.

Índice general

1. Introducción	1
1.1. Radioterapia convencional y hadronterapia	1
1.2. Hipótesis y objetivos	3
2. Herramientas y Métodos	5
2.1. Terapia por fusión protón-boro	5
2.2. El método Monte Carlo	7
2.2.1. El código Monte Carlo FLUKA	9
2.2.2. El código Monte Carlo MCNP6	10
2.2.3. Refuerzo dosimétrico y monitoreo clínico por simulación	11
2.3. Teoría del poder de frenado	14
2.3.1. Definición estadística	14
2.3.2. Poder de frenado electrónico	17
2.3.3. Poder de frenado nuclear	19
2.3.4. Rango	19
2.3.5. Potencial medio de excitación	20
2.3.6. Regla de suma de Bragg	21
2.3.7. Herramientas de cálculo de poder de frenado: SRIM y NIST	23
2.4. Teoría de las reacciones nucleares	23
2.4.1. Sección eficaz de reacción	24
2.4.2. Reacciones nucleares continuas	25
2.4.3. Reacciones resonantes	26
2.5. Definición de cantidades dosimétricas	28
2.5.1. Energía impartida	28
2.5.2. Dosis absorbida	29
2.5.3. Distribuciones radiométricas	29
2.5.4. Particularidades de la dosimetría en terapia con partículas cargadas	30
2.6. Metodología de transporte para estimación de refuerzo dosimétrico	34
2.7. Imágenes médicas	38
2.7.1. Radiografía convencional	38
2.7.2. Tomografía computada (CT)	39
2.7.3. Imágenes planares en medicina nuclear	40
2.7.4. Tomografía por emisión de un fotón único (SPECT) y emisión de positrones (PET)	40
2.8. Detectores de radiación	40
2.8.1. Centelladores de cristal inorgánico	41
2.8.2. Detectores semiconductores	41
2.8.3. Cámara de ionizaciones	42
3. Validación de herramientas y modelos	43
3.1. Caracterización de detectores para imágenes on-line: validación para la detección	43
3.2. Una técnica análoga con nanopartículas: validación del código Monte Carlo	44
3.3. Modelo y validación del potencial medio de excitación para hadronterapia	48
3.3.1. Modelo de potencial medio de excitación analítico	48
3.3.2. Potencial medio de excitación: abordaje Monte Carlo y experimental	53
3.4. Validación del modelo de transporte para partículas α_1	55

4. Resultados	57
4.1. Modelo descriptivo del proceso de FPB	57
4.1.1. El canal $^{11}B(p, \alpha_1)^8Be^*(3,03)$	57
4.1.2. Teoría del continuo para estados S	58
4.1.3. Teoría del continuo para estados P	59
4.1.4. Resonancias para la emisión de partículas α_1	60
4.1.5. Ensamble a partir de contribuciones del continuo y las resonancias	60
4.2. Refuerzo dosimétrico	61
4.2.1. Abordaje con simulación Monte Carlo	61
4.2.2. Abordaje semi-analítico y Monte Carlo	65
4.2.2.1. <i>Resultados para 80 ppm de boro</i>	67
4.2.2.2. <i>Resultados para 1000 ppm de boro</i>	69
4.2.2.3. <i>Análisis e interpretación del realce dosimétrico</i>	72
4.2.3. Estimaciones representativas	75
4.3. Factibilidad de monitoreo por espectroscopía: abordaje Monte Carlo	77
4.3.1. Factibilidad de detección	77
4.3.2. Imagen de monitoreo de fantoma en situación clínica	79
5. Conclusiones	81
5.1. Mejora dosimétrica por implementación de la fusión protón-boro	82
5.2. Respecto de la factibilidad de monitoreo <i>in vivo</i>	84
5.3. Perspectivas futuras	85

Notación:

- $g, kg \rightarrow$ gramo, kilogramo, unidad de masa.
- $cm, m \rightarrow$ centímetro, metro, unidad de longitud.
- $C \rightarrow$ Coulomb, unidad de carga electrostática.
- $J, eV \rightarrow$ Joule, electrón-voltio, unidades de energía.
- $Gy \rightarrow$ Gray = J/kg , unidad de kerma y dosis absorbida.
- $Z \rightarrow$ número atómico.
- $A \rightarrow$ peso atómico
- $z^* \rightarrow$ si $z \in \mathbb{C}$ entonces z^* es el complejo conjugado.

Tabla de cantidades físicas

- Velocidad de la luz en vacío, $c = 299,792,458 \text{ m/s}$.
- Constante de Avogadro, $N_A = 6,022140857 \times 10^{23} \text{ mol}^{-1}$.
- Carga fundamental, $e = 1,602 \times 10^{-19} \text{ C}$.
- Masa del electrón, $m_e = 9,109 \times 10^{-31} \text{ kg}$.
- Radio clásico del electrón, $r_0 = \frac{e^2}{m_e c^2} = 2,817 \times 10^{-15} \text{ m}$.
- Masa atómica del protón, $A_p = 1,007825 \text{ g.mol}^{-1}$.
- Masa atómica de la partícula alfa, $A_\alpha = 4,002603 \text{ g.mol}^{-1}$.
- Masa atómica del núcleo de berilio ocho, $A_{sBe} = 8,005305 \text{ g.mol}^{-1}$.
- Masa atómica del núcleo de boro once, $A_{11B} = 11,009305 \text{ g.mol}^{-1}$.
- Constante de Planck reducida, $\hbar = 6,582119514 \times 10^{-16} \text{ eV} \cdot \text{s}$.
- Permitividad eléctrica del vacío, $\epsilon_0 = 8,854187817 \times 10^{-12} \frac{\text{C}^2}{\text{N} \cdot \text{m}^2}$

Tabla de equivalencias

- $1 \text{ kg} = 5,58659217877 \times 10^{29} \frac{\text{MeV}}{c^2}$.
- $1 \text{ m}^2 = 1 \times 10^{28} \text{ barns}$.
- $1 \text{ MeV} = 1,6021766208 \times 10^{-13} \text{ J}$.

Capítulo 1

Introducción

En este primer capítulo, se expone brevemente el estado del arte de las técnicas estudiadas en el presente trabajo de tesis, haciendo énfasis en los objetivos asociados al tratamiento clínico del cáncer, sus problemáticas, y las potenciales mejoras a partir de procesos intrínsecamente físicos que podrían utilizarse para optimizar las terapias modernas y no-convencionales.

El cáncer es una enfermedad en la cual el proceso natural de división celular en el tejido biológico se descontrola, dando lugar a células adicionales que pueden dividirse sin interrupción, formando conglomerados o “masas” que se denominan tumores. La aparición de tumores puede darse en prácticamente cualquier parte del cuerpo, y representan la segunda causa de muerte en el mundo, generando 8.8 millones de defunciones solo en el año 2015 según la OMS¹. Se conocen más de 100 tipos de cáncer, y aunque pueden ser de naturalezas sustancialmente diferentes, existen tres métodos fundamentales para el tratamiento que son comunes a la mayoría de ellos:

- Cirugía: consiste en la extirpación de la masa tumoral en el quirófano.
- Quimioterapia: consiste en la utilización de medicamentos citostáticos, capaces de inhibir la evolución natural de los tumores, interviniendo en el proceso de división celular.
- Radioterapia: consiste en la utilización de radiaciones ionizantes para destruir células tumorales.

Existen en la actualidad dos tipos de radioterapias, conocidas como radioterapia interna y radioterapia externa. Brevemente, la primera consiste en colocar fuentes de radiación ionizante (sólidas o líquidas) en el interior del paciente. Entre ellas se pueden encontrar las radioterapias internas sistémicas, donde la fuente de radiación se administra por vía oral o intravenosa, y se distribuye por medio del torrente sanguíneo. Suele utilizarse yodo radioactivo ^{131}I , y se administra típicamente en el tratamiento de cáncer de tiroides. En el caso de fuentes sólidas, la técnica se conoce como *braquiterapia*, y consiste en la utilización de semillas, cápsulas o listones que contienen una fuente de radiación y se colocan en el tumor o cerca del mismo, por lo cual se dice que es un tratamiento local², utilizándose para cánceres de cabeza, cuello, próstata y ojo, entre otros.

En el caso de la radioterapia externa, se utilizan fuentes de radiación lógicamente externas al paciente, generalmente mediante el uso de aceleradores lineales. Estos pueden conformar la dosis localmente mediante la irradiación en distintos ángulos, y se utilizan distintos tipos de radiación ionizante, como fotones, neutrones, electrones y protones. Este trabajo de tesis, aborda particularmente técnicas de radioterapia externas, empleando tanto fotones como partículas cargadas como radiación ionizante, haciendo particular énfasis en la utilización de protones.

1.1. Radioterapia convencional y hadronterapia

El origen de la radioterapia (RT) surge con el descubrimiento mismo de los rayos X por Wilhelm Röntgen en 1895. Históricamente, consistió en la utilización de fotones de kilo y ortovoltaje, y luego de megavoltaje, para irradiación de volúmenes afectados. Sin embargo, el mismo proceso de RT convencional afecta también, y de manera no despreciable, a los tejidos sanos que deben preservarse. Por esta razón, cobraron relevancia las

¹Fuente: *World Health Organization*, <https://www.who.int>

²Fuente: *National Cancer Institute*: <https://www.cancer.gov>

investigaciones sobre métodos que permitan mejorar el proceso de irradiación bajo la normativa del principio de ALARA, del inglés “*As Low As Reasonably Achievable*”, es decir, tan bajo como sea razonablemente alcanzable. Cabe destacar que este principio surge en el ámbito de la radioprotección, pero es igualmente necesario durante el proceso terapéutico.

Actualmente, los dispositivos más comunes de RT son los aceleradores lineales (LINAC), que generan haces de radiación divergente, tanto sea de fotones como electrones. Por tanto, los haces de RT producidos en LINACs conforman la máxima dosis en el volumen tumoral por medio de la superposición de distintos campos utilizando diferentes ángulos de irradiación. Necesariamente, los campos son colimados, tanto por el colimador primario como secundario, y además en las últimas décadas, se aprovecha la capacidad de modular la intensidad del haz para mejorar la conformación de la dosis (radioterapia de intensidad modulada, IMRT). Por otro lado, más allá de los comúnmente utilizados haces de fotones y electrones, existen otros tipos de radiaciones ionizantes capaces de causar daños irreversibles a las células tumorales. Por ejemplo, técnicas de terapia con neutrones han sido ampliamente estudiadas [1], consistentes en la administración al paciente de fármacos ricos en boro 10, con el fin de inducir un proceso de captura con emisión de iones como litio y partículas alfa. Para este fin, se emplean los neutrones epitérmicos de un reactor nuclear especialmente diseñado, o de potentes aceleradores que por colisión de iones en *targets* específicos, logran producir neutrones con las características requeridas para fines terapéuticos. Por su parte, la utilización de haces de partículas cargadas surge con la propuesta de Robert Wilson en 1946 [2], específicamente orientada a la utilización de protones. Obviamente, la utilización de iones no está restringida a los protones únicamente, pudiendo utilizarse cualquier núcleo más pesado. En resumen, técnicas que utilizan iones cargados o neutrones se conocen, en términos generales, como *hadronterapia*, debido a la utilización de partículas susceptibles a la interacción fuerte (hadrones). Aunque, con el correr del tiempo, las técnicas que emplean protones se denominan “protonterapia”, y las que emplean neutrones tomaron un camino propio, por lo que hadronterapia se refiere, por lo general, a técnicas terapéuticas con iones de helio y más pesados, hasta carbono y eventualmente oxígeno.

En términos logísticos, los fotones de megavoltaje son más fáciles (y más económicos) de generar, y por ello las terapias con iones se han desarrollado e implementado más lentamente, ya que la capacidad de penetración de los iones está directamente relacionada con su energía cinética, de forma que para alcanzar 30 cm de profundidad en agua líquida con protones, se requiere una energía de aproximadamente 200 MeV. Los tratamientos actuales con protones son altamente efectivos y están expandiendo su aplicación a mayor cantidad de patologías, de la mano del aumento de centros de terapia especializados en esta técnica alrededor del mundo [3, 4, 5], con especial éxito en tratamiento de tumores localizados, ubicados a poca profundidad. En términos estadísticos, los tumores de cabeza y cuello encabezan las patologías más comúnmente tratadas con hadronterapia. Asimismo, la alta eficiencia de la hadronterapia habilita la posibilidad del tratamiento de cáncer infantil [6, 7]. Esta potencialidad ha adquirido particular importancia en los últimos años debido a que existen estudios que muestran que el riesgo de cánceres secundarios inducidos por IMRT en infantes es mayor que en adultos [8].

Entre los problemas más comunes asociados a los distintos tipos de radioterapia, se encuentran la estimación de la dosis de radiación absorbida por el paciente, así como la determinación de la profundidad y localización del proceso de irradiación. Estos aspectos deben de ser resueltos de forma práctica, sobre todo al momento de planificar un tratamiento. En este contexto, se recurre usualmente a sistemas de planificación comerciales que típicamente utilizan bases de datos de dosis equivalente en agua para los diferentes materiales del tejido biológico, lo que permite obtener resultados en tiempos de cómputo acotados, según requerimientos de la práctica clínica. Sin embargo, es perfectamente conocido que estos planificadores pueden resultar cuantitativamente poco precisos, especialmente en regiones de alto gradiente de densidad [9, 10]. En el caso particular de iones, se ha demostrado que el método Monte Carlo (MC) describe con mayor precisión la distribución de dosis en hadronterapia, lo cual mejora también la determinación de las variaciones estocásticas en el depósito de energía [11]. Respecto del monitoreo del proceso de irradiación, aún no se implementan clínicamente los métodos investigados en los últimos años, entre los cuales se encuentra la utilización de la tomografía de emisión de positrones (PET) [12] y el aprovechamiento de los decaimientos nucleares característicos con emisión de fotones (*prompt-gamma imaging*) [13].

La caracterización de la distribución de dosis se basa, típicamente, en teorías de la pérdida de energía por iones en medios tejido-equivalentes. Por ejemplo, el estudio y utilización de partículas cargadas resultantes del decaimiento de isótopos radioactivos, constituye una rama de investigación en sí misma dentro de la física médica, conocida como medicina nuclear [14, 15, 16]. Además, existen propuestas de radiografías con haces de partículas cargadas, que generan contraste por la pérdida de energía cinética en vez de por la disminución en

la fluencia [17]. Por lo tanto, una comprensión acabada de los modelos teóricos resulta de vital importancia, permitiendo además realizar una descomposición del mapa de dosis absorbida en las diferentes contribuciones en el campo mixto.

En los últimos años, ha surgido una nueva propuesta orientada a la mejora del proceso de irradiación para RT en general, que consiste principalmente en la utilización de elementos no presentes naturalmente en el tejido biológico para generar algún tipo de proceso que pueda aprovecharse. Estas técnicas recibieron muy recientemente la denominación de “técnicas teranósticas”, dado que el objetivo es combinar los procesos de terapia y diagnóstico. En RT convencional, resulta muy prometedor para el campo de la teranóstica el uso de nanopartículas (NPS) con número atómico relativamente alto, como plata, oro o gadolinio [18, 19, 20]. En el caso de la protonterapia, se propone la utilización de isótopos de boro 11 en la región tumoral. En la siguiente sección se desarrollarán las hipótesis y objetivos de este trabajo de tesis en relación a esta aplicación teranóstica.

1.2. Hipótesis y objetivos

Este trabajo de tesis, estudia una técnica que potencialmente mejoraría la protonterapia, basada en el aprovechamiento de la energía latente de los núcleos del isótopo de boro 11, liberada como consecuencia de una reacción nuclear inducida por la colisión inelástica con los protones del haz de irradiación. Hipotéticamente, esta reacción nuclear tendría dos posibles ventajas que ofrecer a la terapia con protones: debido a las partículas emitidas luego de la reacción, se podría esperar una mejora dosimétrica considerada “local”, es decir, únicamente en aquella región que contenga boro y no en los alrededores. Esto se debe a la producción de partículas alfa con energías alrededor de los 3 o 4 MeV, como consecuencia del proceso de captura de protones por el núcleo de boro 11. Es asimismo factible la emisión de fotones gamma mono-energéticos del orden de centenas de keV, potencialmente detectables de forma externa al paciente, lo cual proveería de un método para la verificación del rango de los protones, con la adicional ventaja de ser monitoreo *in-situ* e *in-vivo* debido a los cortos tiempos de vida media de los estados excitados de la reacción. De esta forma, se puede delimitar la hipótesis de este trabajo de tesis:

“Si se incluyen pequeños porcentajes de boro 11 (no tóxicos) en el tejido tumoral durante una irradiación terapéutica con protones, la termalización de los mismos en profundidad hace posible que cerca del rango, donde las energías cinéticas son óptimas, se genere una reacción nuclear de captura, cuya emisión de partículas alfa produciría localmente un aumento de la energía depositada respecto de la protonterapia convencional. Además, por la naturaleza de dicha reacción, es posible la emisión de fotones gamma prompt, cuya detección externa al paciente provee una herramienta de control y diagnóstico online e in-situ.”

Para el estudio riguroso de la factibilidad de la llamada “terapia de captura/fusión protón-boro” (TFPB), se emplearán modelos de poder de frenado de partículas cargadas para la descomposición de la dosis por partículas alfa que resultan de la fusión durante un proceso de irradiación. Esto permitirá verificar si existe una mejora a nivel dosimétrico, pudiendo adicionalmente realizar una estimación porcentual del aumento correspondiente. Además, simulaciones MC servirán como base para establecer mapas de colisiones inelásticas producidas durante la irradiación, y verificar la detección externa del correspondiente fotón con fines teranósticos. En resumen, el objetivo general de este trabajo de tesis es verificar la factibilidad del uso de porcentajes no-tóxicos de boro 11 en el interior de fantasmas tejido-equivalentes, con el fin de mejorar la conformación de dosis y proporcionar de una técnica teranóstica a la protonterapia.

Se proponen además, los siguientes objetivos específicos, que serán abordados en diferentes instancias del trabajo:

- Delinear, a partir de primeros principios, el mecanismo de depósito de energía de los iones en materiales tejido-equivalentes, con la consecuente mejora en la predicción analítica del rango, particularmente enfocado en haces de protonterapia.
- Describir, a partir de primeros principios, el proceso de fusión nuclear protón-boro, a fin de determinar la sección eficaz de reacción nuclear, y a partir de ésta, estimar la potencial mejora dosimétrica debido a las partículas alfa emitidas por la reacción.

- Validar las herramientas de simulación Monte Carlo para modelar el proceso teranóstico completo, desde el efecto dosimétrico hasta la detección de fotones de gamma.
- Caracterizar la potencial mejora dosimétrica, utilizando los códigos Monte Carlo FLUKA y ocasionalmente MCNP6, debido a la reacción protón-boro. Si fuese necesario, se debe complementar los resultados obtenidos por FLUKA con un modelo propio de transporte de los productos cargados de la reacción.
- Estudiar, por medio de los códigos FLUKA, la factibilidad para la detección y conformación de imágenes médicas a partir de fotones gamma prompt producidos por la reacción protón-boro.

Capítulo 2

Herramientas y Métodos

El capítulo 2 presenta todos los tópicos teórico/analíticos que aborda esta tesis, con el fin de sentar las bases de los aspectos para el abordaje del estudio de radiaciones en el ámbito de la física aplicada a la medicina que refiere a la presente tesis. Se comienza por la reacción nuclear que se propone utilizar, pasando por un estudio riguroso de primeros principios de las reacciones nucleares, siguiendo por un entendimiento conceptual del depósito de energía por partículas cargadas y la conformación de dosis debida a un campo mixto. Se introducen además conceptos asociados detectores, útiles para la validación de los modelos utilizados, y verificación de la factibilidad de un proceso de monitoreo online e in-situ.

2.1. Terapia por fusión protón-boro

La metodología propuesta como opción potencial para mejorar la protonterapia, en un sentido teranóstico, consiste en la inclusión de isótopos de boro 11 (^{11}B) en el volumen irradiado [21, 22]. Según se describió en el capítulo 1, la reacción entre protones y boro reuniría las propiedades requeridas para lograr mejoras dosimétricas y de monitoreo en protonterapia. La reacción nuclear es conocida como *fusión (captura) protón-boro* (FPB), y se caracteriza por tener una sección eficaz del orden de 1 barn para protones de 675 keV (ver figura 2.2) en su canal más probable. Este valor de energía es extremadamente bajo en comparación con el rango de energías iniciales de uso terapéutico, y, por ello, solo se dispone de protones, en relativa cantidad, y con energía cercana a valores con probabilidad apreciable para esta reacción, a cierta profundidad dentro del medio irradiado.

La termalización propia de cada caso, según el medio material y la energía cinética T_0 , determina la profundidad a la que será relevante la reacción protón-boro. En la curva de dosis absorbida en profundidad para partículas cargadas, tal como se verá en la sección 2.5.4, se aprecia una región acotada de máxima absorción conocida como pico de Bragg. Alrededor de ésta, la distribución espectral del haz primario se verá distorsionada significativamente por la degradación propia de la penetración en el medio material, y presentará valores de energía más adecuados para facilitar la FPB. Por ello, se considera que sería una técnica selectiva, ya que aún si existiese boro fuera del volumen tumoral, estos núcleos no generarían reacción. La descripción física de la fusión predice la formación de un estado meta-estable de un núcleo de carbono 12 (^{12}C), con un tiempo de vida media muy corto (de 10^{-14} hasta 10^{-22} segundos). El estado final se consigue predominantemente a partir de un decaimiento secuencial: primero, se produce un decaimiento alfa, con la correspondiente emisión de una partícula alfa. El núcleo residual es un núcleo de berilio 8 (^8Be), que puede estar excitado o no. Este núcleo es inestable siempre, decayendo predominantemente en dos partículas alfa. Existe además una remota posibilidad de que el núcleo de carbono se desintegre directamente en tres partículas alfa. De esta forma, las

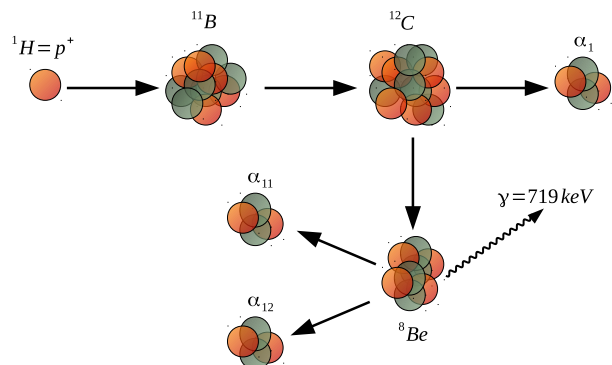


Figura 2.1: Esquema de la reacción de fusión protón-boro para el primer estado excitado del núcleo de berilio (proceso más probable).

tres posibilidades de procedimiento de la reacción son:

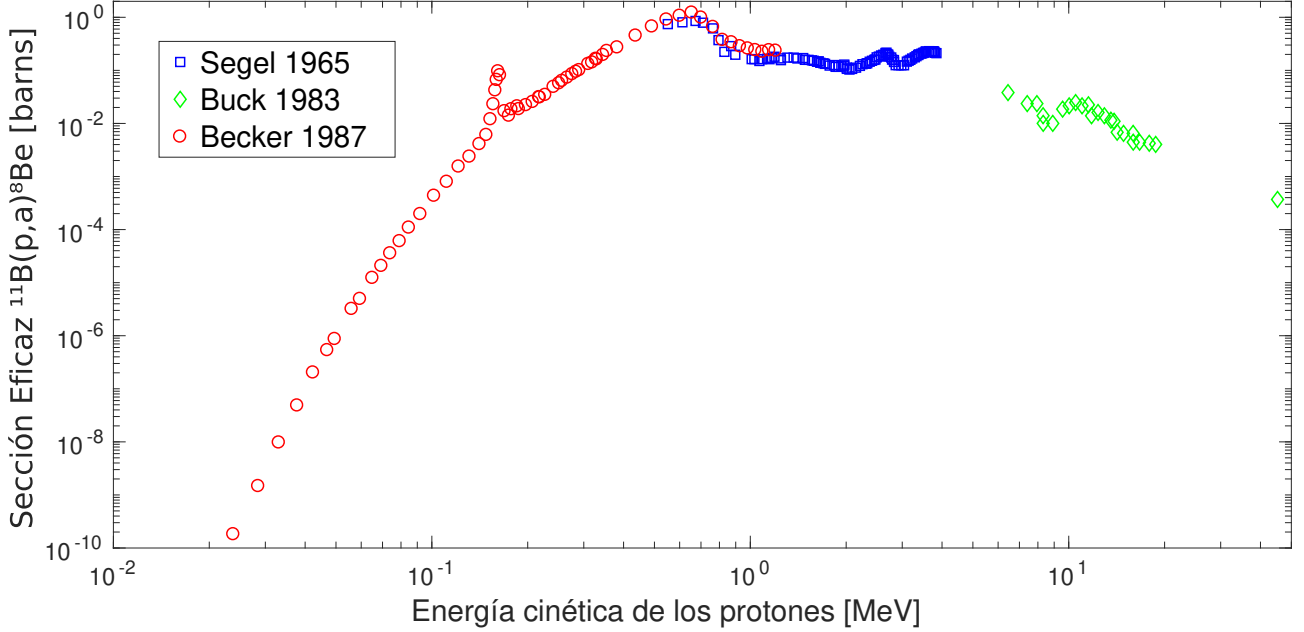
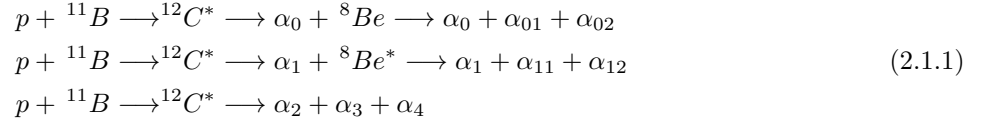


Figura 2.2: Sección eficaz de reacción nuclear para el canal más probable de la reacción FPB. Los datos experimentales pueden encontrarse en la base de datos EXFOR (<https://www-nds.iaea.org/exfor/>).

Aquí, $\{\alpha_0, \alpha_{01}, \alpha_{02}\}$ denotan las tres partículas alfa del estado final si el berilio deja la reacción en el estado fundamental, mientras que $\{\alpha_1, \alpha_{11}, \alpha_{12}\}$ si está en su primer estado excitado ($3,03 \text{ MeV}$). Esta distinción proviene de literatura [23, 24], dado que son los modos predominantes mayormente investigados.

Debido a los altos valores de las energías iniciales de los protones terapéuticos, existe una posibilidad de que el núcleo de ${}^8\text{Be}$ sea emitido en un estado excitado de energía más alta, con probabilidad de decaer emitiendo un fotón gamma rápido, mono-energético, de 718 keV . Sin embargo, este no es el único canal posible para la emisión de este fotón, como fue sugerido originalmente [21, 22].

Fotón gamma de la reacción				
Nivel inicial ${}^8\text{Be}^*$		Nivel final ${}^8\text{Be}^*$		Energía
$E_x [\text{keV}]$	J_{order}^π	$E_x [\text{keV}]$	J_{order}^π	$E_\gamma [\text{keV}]$
17640	1^+	16922	$2^+ \ 3$	718
Nivel inicial ${}^{10}\text{B}$		Nivel final ${}^{10}\text{B}$		Energía
$E_x [\text{keV}]$	J_{order}^π	$E_x [\text{keV}]$	J_{order}^π	$E_\gamma [\text{keV}]$
718	1^+	0	3^+	718

Existe otra posible fuente de fotones de 718 keV durante la interacción de protones con boro, asumiendo que este último se encuentra en su distribución isotópica natural (predominantemente ${}^{11}\text{B}$). Como señalan la Dra. Giada Petringa y colaboradores [25], el canal ${}^{10}\text{B}(p, p'){}^{10}\text{B}$ de interacción inelástica también puede producir un estado excitado del núcleo de boro que decae con emisión de un fotón de 718 keV . Este fotón puede ser potencialmente detectado con técnicas convencionales de imágenes radiológicas, como cámaras gamma, o incluso tomógrafos SPECT (ver sección 2.7), lo que posibilitaría obtener información metabólica del paciente durante la irradiación. Las ventajas de la terapia de fusión protón-boro respecto de la terapia convencional pueden entonces resumirse de la siguiente manera:

1. Posibilidad de realizar imágenes *online* (en línea) e *in situ* de la región irradiada.
2. Por cada protón que ingrese a la región dopada con ${}^{11}\text{B}$, se puede dar la formación inmediata de tres partículas alfa con energías alrededor de 3 a 4 MeV . Esto produciría una mejora en la dosis absorbida debido principalmente a la alta transferencia lineal de energía que favorece generar daños específicos al ADN¹ [26].

¹Ácido Desoxirribonucleico

Los primeros resultados experimentales orientados a una descripción sistemática de una técnica similar a la aquí descrita se conocieron en 2018 gracias al trabajo del Dr. Pablo Cirrone y colaboradores [27]. En el trabajo pionero de Cirrone *et al.*, se utiliza borocaptato de sodio o BSH ($Na_2B_{12}H_{11}SH$) como radioligando contenedor de boro con abundancia isotópica natural, que tiene la particularidad de que no es permeable a través de la membrana celular. Sin embargo, a partir de los resultados de este trabajo, junto a los estudios precedentes en el marco del presente trabajo de tesis, se desprenden las primeras presunciones preliminares:

- El rango medio de las partículas alfa en agua líquida para las energías típicas de la fusión, es del orden de $30\ \mu m$, comparable con el tamaño típico de las células. De esta forma, aunque la fusión se produzca fuera del citoplasma de la célula, la probabilidad de que alcancen el núcleo y produzcan daños permanentes al ADN es aún alta (véase figura 2.3)².
- Se obtienen factores modificadores de la dosis cercanos a los de la terapia con iones de carbono, pero sin sus complicaciones.
- Mediciones de curvas de supervivencia (técnica usual en radiobiología) para ser utilizadas como factores modificadores de dosis, no cambian apreciablemente con diferentes concentraciones de boro (de 40 a 80 partes por millón, p.p.m.), implicando que existe una ventaja radiobiológica sin que exista citotoxicidad ni genotoxicidad, reduciendo el número de factores capaces de mejorar la dosis absorbida.

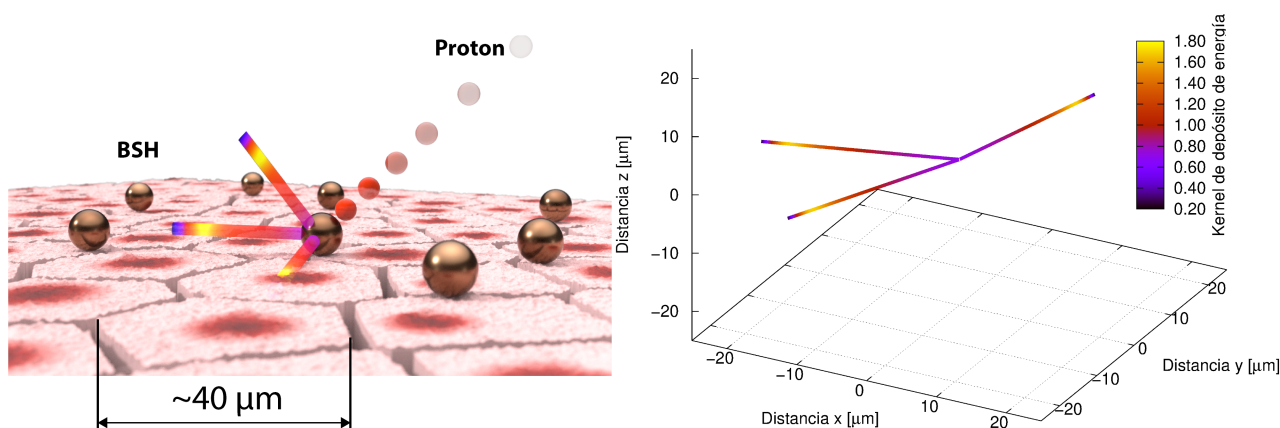


Figura 2.3: Esquema representativo del depósito de energía de las tres partículas alfa emitidas durante la reacción, mostrando como el máximo depósito puede suceder en regiones cercanas o en el núcleo mismo de la célula.

Sin embargo, más allá de estos indicios y tendencias preliminares, la implementación efectiva de esta técnica en instancias clínicas requiere aún de estudio y entendimiento profundo del proceso de mejora dosimétrica, y la viabilidad del monitoreo en línea aún no ha sido testeada experimentalmente a pesar de que existen intentos preliminares [25]. Para abordar el estudio riguroso de este fenómeno, es necesario contar con conocimientos en física de reacciones nucleares, dosimetría avanzada, modelos de poder de frenado, detectores de radiación, aplicaciones del método Monte Carlo, entre otros.

2.2. El método Monte Carlo

El método Monte Carlo (MC) es una herramienta teórica que permite la resolución de problemas cuya naturaleza depende de variables estocásticas, siendo difícil o imposible su resolución analítica (determinística). El desarrollo original del método se remonta a la década de 1940, a cargo de John von Neumann, Stanislaw Ulam y Nicholas Metropolis, mientras trabajaban en proyectos de armamento nuclear en el laboratorio nacional de Los Álamos [28].

Se entiende por variables estocásticas, aquellas magnitudes de un sistema que se pretende describir que dependen de una probabilidad de ocurrencia. Existen en la ciencia, y particularmente en la física, gran cantidad de sistemas cuyos estados se consideran *determinísticos*, pero cuyas etapas intermedias, o constituyentes, son de índole *no determinístico*. En este caso, el resultado final no está sujeto a las condiciones iniciales o datos de

²Se agradece por la edición de la imagen al Dr. Facundo Mattea, Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina.

partida, sino que su evolución depende exclusivamente del vínculo con el fenómeno probabilístico asociado.

Como es de esperarse, un sistema cuya resolución dependa de fenómenos en los que su ocurrencia este sujeta a una probabilidad, tendrá un resultado aproximado, presentando pequeñas variaciones respecto un de un estado “promedio”. De esta forma, se asocia una incerteza intrínseca en la determinación del mismo. Por un método iterativo, es posible converger a este resultado promedio que tendrá una varianza estadística asociada de comportamiento conocido. Siendo N el número de “muestras” (iteraciones) disponibles para la aplicación del método, el teorema del límite central [29] asegura que la distribución de variables aleatorias se aproxima a una distribución normal cuyo error absoluto decrece como $1/\sqrt{N}$. Este teorema constituye el pilar fundamental sobre el cual yace la validez del método MC.

En términos generales, la aplicación en física médica del método MC se concentra mayormente en realizar *simulaciones* de sistemas de alta complejidad, donde en general intervienen procesos en escala atómica o nuclear. Estos procesos están, en principio, bien descritos de manera independiente considerándose la sección eficaz como medida de la probabilidad que se produzca alguna de estas interacciones a escala microscópica. De esta forma, el comportamiento de los estados macroscópicos (o globales) de un sistema compuesto por un número grande de estos procesos microscópicos aleatorios, puede ser descrito utilizando el método MC. Es así que entre los fenómenos más usualmente modelados con este método se encuentra el problema del *transporte de partículas* en medios materiales.

La herramienta de simulación MC del transporte de partículas, ha probado ser de mucha utilidad en el campo de la física, particularmente de la física aplicada a la medicina, donde entender las interacciones microscópicas de la radiación con los constituyentes del tejido biológico es de fundamental importancia para poder realizar cálculos de la dosis física absorbida [30, 15]. Las aplicaciones son variadas, desde técnicas de imágenes, pasando por dosimetría interna en medicina nuclear, hasta el desarrollo de materiales radiosensibles y cálculos de precisión para terapias de radiación.

Más recientemente, se utiliza el método MC para verificar la factibilidad del uso de nuevas radiaciones como propuesta para generar terapias alternativas o complementarias. De hecho, en los últimos años se ha propuesto el uso de diferentes códigos de simulación como softwares capaces de realizar la planificación de los tratamientos de pacientes [31, 32], dado que:

- Tienen la capacidad de generar y gestionar geometrías antropomórficas paciente-específico, por ejemplo a través de series de imágenes DICOM³, característica que también presentan los planificadores comerciales.
- Pueden realizar un cálculo de planificación de tratamiento más realista respecto de los materiales que componen los tejidos biológicos, sin depender únicamente de factores de equivalencia respecto a curvas previamente medidas de dosis absorbida en agua.
- Presentan mayor precisión en cálculos en situaciones complejas donde existen regiones de cambios bruscos de densidad y alta inhomogeneidad del tejido o por presencia de implantes metálicos o prótesis.
- Permiten realizar predicción y transporte de radiación secundaria, incluso emergente, como emisores β^+ (utilizados en técnicas PET o *positron emission tomography*) o radiación gamma (*prompt gamma photons*), que son de fundamental importancia para realizar verificación y monitoreo del tratamiento *in vivo*.
- Posibilidad de calcular en 3D la fluencia de partículas, además de incluir la posibilidad de simular campos mixtos.

A lo largo de las últimas décadas, se han desarrollado y consolidado varios códigos capaces de resolver el problema del transporte de partículas, con diferentes objetivos específicos en cada caso. Debido a esto último es que suelen diferir en los resultados obtenidos puesto que en general, los modelos analíticos o tablas de datos utilizados difieren entre sí. Entre los códigos más conocidos, puede citarse a:

1. MCNP (*A General Monte Carlo N-Particle Transport Code*), desarrollado en el laboratorio nacional de Los Álamos, Estados Unidos, originalmente destinado al transporte de neutrones. Actualmente es capaz de transportar alrededor de 37 partículas, incluyendo hadrones y otras partículas fundamentales.
2. PENELOPE (*PENetration and Energy LOss of Positrons and Electrons*), desarrollado la Universidad de Barcelona, España, para simular el transporte de electrones y positrones, introduciendo luego el transporte de fotones.

³Digital Imaging and Communication On Medicine.

3. Geant4 (*GEometry ANd Tracking*), desarrollado por CERN, originalmente pensado para resolver múltiples transportes con aplicación en una amplia gamma de problemas físicos (física de altas energías, física del espacio, física aplicada a la medicina).
4. FLUKA (*FLUktuierende KAskades*), desarrollado también por el CERN, es un código multi-propósito para realizar cálculos generales de transporte. Actualmente es capaz de transportar alrededor de 60 partículas, incluyendo iones de diferente número atómico.

Debido a su implementación en diferentes áreas de la física aplicada a la medicina, así como también su constante desarrollo, soporte y actualización, junto a la facilidad de contar con un entorno gráfico dedicado y su caracterización como planificador de tratamientos oncológicos, este trabajo se realizó utilizando FLUKA para la mayoría de las simulaciones. Algunas simulaciones de contraste son necesarias para validar los resultados obtenidos, y para ello se utilizó el código MCNP6.

2.2.1. El código Monte Carlo FLUKA

FLUKA es un código MC multi-propósito, desarrollado a finales de los años 80 y actualizado con frecuencia desde entonces (última versión designada como 2011, con re-spin lanzado en Noviembre de 2018), capaz de modelar diferentes situaciones del transporte de partículas y su interacción con la materia. FLUKA tiene un extenso rango de aplicaciones respecto de otros códigos, debido al número de partículas que es capaz de transportar (alrededor de 60), y a la numerosa lista de cantidades físicas que puede calcular. Combinando los efectos de bajas y altas energías (un keV a cientos de TeV , incluye algunas secciones eficaces para neutrones térmicos $< 1 eV$) junto a sistemas avanzados de reducción de varianza, FLUKA es capaz de hacer simulaciones de procesos físicos en geometrías complejas a una velocidad mucho mayor que sus antecesores, con el mismo o mejor resultado estadístico en las interfaces/regiones de interés. Asimismo, permite modelar procesos energéticamente en extremos, desde rayos cósmicos hasta fotones ópticos en centelladores, por ejemplo. Como desventaja aparente del código, está el hecho de que FLUKA es un código semi-abierto, donde la mayor parte de los archivos fuente (escritos en el lenguaje fortran 77) no pueden ser leídos directamente y/o modificados por el usuario. Sin embargo, sí se deja a disposición un número útil de subrutinas externas que permiten, entre otras cosas, generar geometrías tipo red (*lattice*), incluir fuentes de radiación externas (experimentales o resultado de otra simulación), incluir campos electromagnéticos uniformes en alguna región de la geometría, generar espacios de fases con diferentes configuraciones, etc. FLUKA ha sido extensivamente testeado y aplicado en muchos campos de investigación, probando además ser útil para aplicaciones médicas (imágenes, cálculos dosimétricos, hadronterapia, etc) [33, 34, 35].

FLUKA cuenta con un entorno gráfico desarrollado en 2006 conocido como Flair [36]. Flair permite crear archivos de entrada, vínculos de compilación para los ejecutables ajustables al rango de energías y aplicaciones de interés, cuenta con un des-criptador de los resultados, así como un graficador que puede utilizar GNU PLOT o Matplotlib como base. Además, incluye un entorno generador de geometrías que permite la visualización de diferentes cortes y vistas, el que resulta muy útil como herramienta de desarrollo de geometrías complejas mientras se las observa. Flair permite entre otras cosas, definir materiales de todo tipo de forma sencilla, e indicarle a FLUKA qué aspectos físicos debe tener en cuenta de cada uno de ellos (densidad, parámetros de Sterhneimer, correcciones al poder de frenado, entre otros). La información de la fuente de radiación que se utilice también está a disposición, así como la definición de todas las cantidades físicas que se requiera que FLUKA calcule durante la simulación. Flair introduce además conjuntos de variables ya definidas, conocidas como estándares o “defaults”, y que indican a FLUKA que se efectuará una simulación que requiera, por ejemplo, cálculo explícito de transporte de electrones y fotones, cálculos relacionados con hadronterapia, o estimaciones de los decaimientos de diversos isótopos, entre las opciones disponibles.

Para partículas cargadas, la dispersión múltiple (*multiple scattering*) es tratada utilizando un algoritmo dedicado basado en la teoría de Molière [37]. FLUKA es capaz de transportar radiaciones ionizantes desde $0,1 keV$ para fotones y $1 keV$ para leptones, hasta cientos de GeV . Sin embargo, para simulaciones con energías del orden de $50 keV$ o menos, la teoría de Molière puede volverse poco fiable para materiales de alto número atómico Z , por lo que opciones de dispersión única (colisión a colisión) están disponibles permitiendo además la reducción de los tiempos de cómputo. Las interacciones entre hadrones y núcleos en el régimen de bajas energías (centenas de MeV o menos), son llevadas a cabo por el paquete PEANUT, capaz de realizar estimaciones utilizando modelos de reacción nuclear como los de cascada intra-nuclear de evaporación generalizada, estado compuesto y de pre-equilibrio. Ambas estimaciones son seguidas por los procesos de equilibrio, donde se utilizan las correspondientes secciones eficaces de evaporación, fragmentación, rompimiento de Fermi (*Fermi break-up model*), entre otros. Para que FLUKA tenga en cuenta durante una simulación las reacciones nucleares y las

interacciones núcleo-núcleo, el ejecutable compilado a partir de las fuentes del código debe vincularse con el generador de eventos “*ldpmqmd*”, y los estándares del archivo de entrada se eligen con la opción `HADROTherapy`. Para energías relativamente bajas (menores a $0,125\text{ GeV}$), este generador de eventos externo responde a la ecuación maestra de Boltzmann (*Boltzmann master equation*) [38]. Cada uno de los fragmentos generados por cualquiera de los modelos de decaimiento nuclear, se carga en una lista especial en el archivo común de fortran `FHEAVY`. A partir de aquí, los fragmentos más livianos se transportan por *default* (deuterio, partículas alfa), mientras que el transporte de iones más pesados se puede activar con la opción `IONTRANS` en el archivo de entrada manualmente, o utilizando `Flair`.

Respecto de los procesos de reacción y desexcitación nucleares, es importante mencionar que `FLUKA` es capaz de manejar distribuciones espectrales y angulares para reacciones inducidas por nucleones por debajo de los 300 MeV sin problemas [39]. En el caso del modelado de colisiones inelásticas, para energías bajas (menores a 150 MeV/A) `FLUKA` utiliza un generador de eventos basado en la ecuación maestra de Boltzmann [40]. Si se requieren energías menores a este umbral y considerando núcleos livianos ($A < 17$), el modelo de rompimiento de Fermi es automáticamente implementado, fragmentando en núcleo excitado paso a paso [41] utilizando la información de la configuración del espacio de fases. Más aún, el umbral de transporte originalmente fijo en 50 MeV fue correspondientemente disminuido desde 1991 hasta la energía de la barrera de Coulomb. Al mismo tiempo, se actualizaron e incluyeron las secciones eficaces inelásticas de protones y neutrones entre 10 y 200 MeV [42]. `FLUKA` es entonces más que capaz de manejar predicciones confiables de las distribuciones de colisiones inelásticas para energías del orden de 10 MeV , y particularmente estas energías son las esperadas para los protones alrededor de la posición del pico de Bragg en la configuración propuesta en este trabajo, como se verá en la sección 4.2.2.3. Cabe destacar además que en este trabajo de tesis, gran parte de la aplicación de `FLUKA` consiste en determinar el número de FPB utilizando una predicción de la distribución de colisiones inelásticas, y por lo tanto la forma en que `FLUKA` se encarga del proceso de fragmentación asociado a la FPB no es relevante. Sin embargo, esto es altamente importante si se pretende estudiar distribuciones de energía y dosis a lo largo del camino de los protones en profundidad.

2.2.2. El código Monte Carlo MCNP6

La versión `MCNP6 Ver.1.0`. [43, 44] se utilizó en este trabajo de tesis para contrastar con resultados obtenidos a partir del código `FLUKA`. `MCNP` proviene del inglés para código de transporte general de N-partículas, y es desarrollado y mantenido por el laboratorio nacional de Los Álamos, Estados Unidos de América. Originalmente fue diseñado para el transporte de neutrones y fotones, y por ello es la parte de “partículas neutras” en su nombre (NP). Sin embargo actualmente es capaz de llevar a cabo simulaciones con hasta 37 tipos de partículas diferentes, incluyendo hadrones y otras partículas fundamentales, además de iones pesados. La gran mayoría de los cálculos realizados por `MCNP` utilizan librerías de secciones eficaces, particularmente asociadas a las reacciones nucleares, pero a partir de `MCNPX` y en adelante, se incluyen modelos físicos de transporte de un modo similar a `FLUKA`. `MCNP6` ha probado ser muy útil para aplicaciones médicas [45], no solo para evaluaciones dosimétricas en terapia de diagnóstico con Tc-99m , braquiterapia, estimación de dosis de radiación médica interna (MIRD del inglés *Medical Internal Radiation Dose*), etc; sino también para estudio de técnicas de imágenes, radiografías, estudios de contraste por utilización de nanopartículas en tejido biológico y aplicaciones de detección de fluorescencia de rayos X (*XRFD del inglés X-Ray Fluorescence Detection*) [46, 47, 48].

Para realizar el transporte de protones requerido en el presente trabajo de tesis, `MCNP6` se configura utilizando específicamente el modo de transporte `MODE H`, pero también se habilitan otros modos como el `A`, el `P` y el `E` para permitir el transporte de partículas alfa, fotones y electrones respectivamente, tanto de primarios como secundarios. El transporte de protones puede configurarse utilizando la opción `PHYS:H`, donde algunos valores estandar recomendados por el manual fueron re-evaluados. Por ejemplo, el parámetro `emax` es levantado hasta los 240 MeV para permitir simulaciones en el rango terapéutico completo. El parámetro `tab1` se fija a `-1`, permitiendo a `MCNP` que combine datos de tabla con modelos físicos donde se requiera, realizando un acoplamiento suave entre los mismos. El resto de los parámetros se utilizan como se recomienda en el manual.

En el caso de los detectores de impacto para estimación de fluencia y otras distribuciones energéticas, se utilizó el contador (*tally*) denominado `F1`, cuyas unidades son [partículas/primario]. En el caso de sensores de depósito de energía o dosis física absorbida, se utilizó el entorno `TMESH` con el correspondiente contador `CMESH3` asociado al voxelizado regular de una región cilíndrica. Los resultados del entorno `TMESH` se encuentran encriptados al igual que en `FLUKA`, en este caso a través de un archivo tipo `MDATA` fácilmente traducible a código `ASCII` utilizando el programa `GRIDCONV` incluido en el paquete de distribución de `MCNPX`.

2.2.3. Refuerzo dosimétrico y monitoreo clínico por simulación

El estudio de las condiciones terapéuticas fueron simuladas con el código FLUKA. Es importante destacar que para contemplar las reacciones nucleares y diversas interacciones núcleo-núcleo, se deben configurar los archivos de entrada como se explicita en la sección 2.2.1.

La geometría de la simulación puede verse en la figura 2.4, consistiendo en un fantoma cilíndrico de radio $r = 5\text{cm}$ y altura $h = 10\text{cm}$, que contiene agua líquida y seis esferas simulando regiones dopadas (tumores). Los centros de cinco de ellas comparten el mismo plano en $z = 3\text{cm}$. Las posiciones son $(0, 0, 3)\text{cm}$ para la más grande, $(2, 0, 3)\text{cm}$, $(-2, 0, 3)\text{cm}$, $(0, 2, 3)\text{cm}$ y $(0, -2, 3)\text{cm}$ para aquellas que comparten plano con la más grande, y $(0, 0, 5)\text{cm}$ para la última. Los radios son 1cm y $0,7\text{cm}$. Si se utiliza un haz puntual (*pencil-beam*), la dosimetría solo tiene sentido en el tumor grande. El propósito de utilizar esta distribución, responde también a fines espectroscópicos, para verificar la factibilidad de detección del fotón producto de la reacción nuclear y generar imágenes.

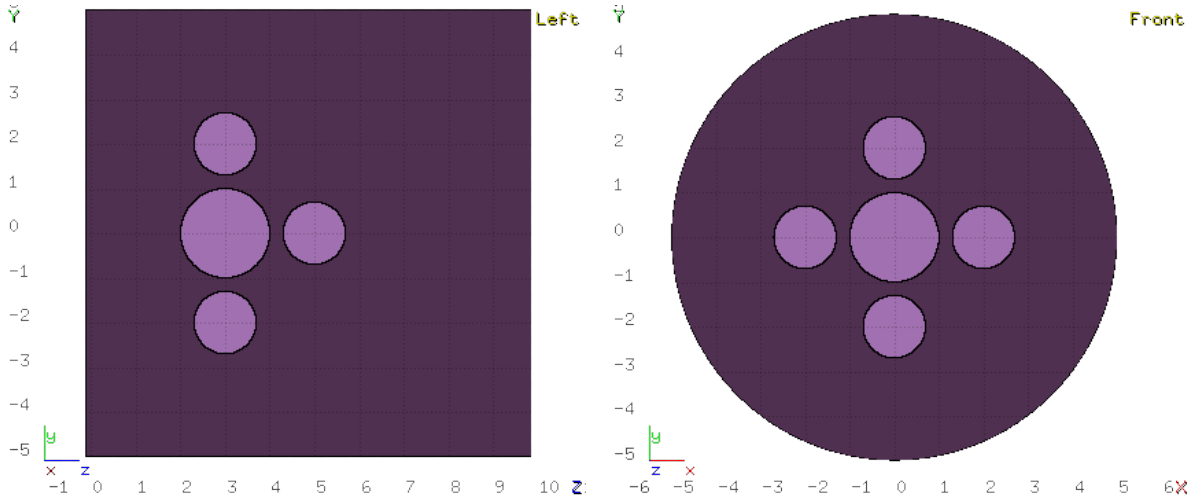


Figura 2.4: Fantoma cilíndrico conteniendo agua líquida y “tumores” dopados con ^{11}B para simulación con el código MC FLUKA. Las figuras fueron generadas con la interfaz gráfica Flair.

También puede observarse en la figura 2.4, que se adhirió el espesor equivalente en agua de la línea del haz de protones del CNAO, como herramienta para futuros trabajos de contrastación con resultados experimentales. En el presente estudio, se realizó una simulación de irradiación del fantoma con un haz puntual de protones de 65MeV (rango $R_{CSDA}(\text{agua}) \approx 3,5\text{cm}$) con 10^8 partículas iniciales. La fuente se localizó en la posición $(0, 0, -1)\text{cm}$ con dirección inicial $+\hat{z}$.

Las esferas son rellenas con una mezcla de agua líquida y diferentes porcentajes de ^{11}B , medidas como relación peso/peso. Estas esferas suelen ser denominadas en literatura las *regiones de captación de boro*, o BUR (del inglés *boron uptake regions*). La siguiente tabla muestra las concentraciones utilizadas, con la correspondiente densidad de masa calculada según la regla de suma de Bragg de la fórmula (2.3.16):

$$\rho_C = w_1\rho_B + w_2\rho_{\text{H}_2\text{O}},$$

donde ρ_C es la densidad del compuesto, $\rho_B = 2,37\text{g/cm}^3$, $\rho_{\text{H}_2\text{O}} = 0,99\text{g/cm}^3$, $w_1 = \frac{x\%p/p}{100}$ y $w_2 = 1 - w_1$.

Definición del compuesto en el BUR	
Concentración %p/p B	Densidad [g/cm ³]
$C_1 = 0.0$	0.990
$C_2 = 3.9$	1.054
$C_3 = 5.5$	1.076
$C_4 = 7.9$	1.108
$C_5 = 11.8$	1.162
$C_6 = 23.6$	1.324
$C_7 = 100.0$	2.370

Por medio de FLUKA se computan la fluencia de fotones (USRBDX) capaces de abandonar el tumor más grande, y también aquellos que logran salir del fantoma cilíndrico, con el objetivo de verificar la factibilidad de detección del fotón de 718keV . Además, se utilizó un voxelizado cartesiano (USRBIN) para calcular la dosis absorbida en la región del tumor más grande. Dicha partición del espacio es simétrica, con vóxels de volumen $\Delta V = (0,05\text{cm})^3$. A partir de aquí pueden obtenerse múltiples conjuntos de datos. Las curvas de *porcentaje de dosis en profundidad* o PDD (del inglés *Percentage Depth Dose*) pueden obtenerse en diferentes direcciones

dentro del fantoma (pico de Bragg en el eje z y perfiles laterales de dosis en los ejes x e y). Además, es posible obtener mapas 2D para chequear la mejora dosimétrica relativa a la irradiación en agua líquida pura, e incluso valores de dosis integrada pueden obtenerse en el volumen de interés.

Una vez que se dispone de los resultados de distribuciones dosimétricas espaciales, para verificar el comportamiento de la dosis absorbida como función del porcentaje de boro en el BUR, se calcula la dosis integrada de la siguiente forma:

$$D_{int} = \sum_{i,j,k} D(i, j, k) ; \quad \forall |(i - i_0, j - j_0, k - k_0)| \leq r_{esfera} \text{ (en unidades [número de voxels])} ;$$

donde (i_0, j_0, k_0) corresponde a la posición del pico de Bragg para los volúmenes de integración intermedios, o el centro geométrico del BUR para la dosis integrada total. El error asignado al cálculo se obtiene a partir de la propagación usual de incertezas, utilizando la variación estadística intrínseca de las estimaciones a partir de simulaciones.

El potencial uso del fotón de 718 keV generado por la FPB se estudia también por medio de simulación MC con el código FLUKA. El montaje de la simulación se corresponde con lo explicado en esta sección, pero además incluyendo un detector de impacto (ideal) capaz de discriminar energéticamente todos los fotones emergentes, es decir, que abandonan el BUR de mayor tamaño (conteo interno) y luego emergen del fantoma cilíndrico (conteo externo).

Es esperable que, salvo excepciones, el conteo externo sea de menor intensidad en la mayoría de los canales energéticos debido a la inherente atenuación exponencial en profundidad de los fotones. Este hecho mejora la relación señal-ruido para el espectro interno. Se utiliza la superficie limitante de cada objeto como “superficie de entrada del detector de impacto”, y se realiza una discriminación de 1000 canales entre 0 y 1 MeV, es decir, una resolución de $\Delta E = 1 \text{ keV}$.

Para la situación de una detección en una situación clínica, con la correspondiente conformación de una imagen médica, la configuración de la simulación es la misma, pero agregando dos detectores de impacto conformados respectivamente por arreglos de vóxeles de área $3 \text{ mm} \times 3 \text{ mm}$ y $5 \text{ mm} \times 5 \text{ mm}$, ubicados como indica la figura 2.5.

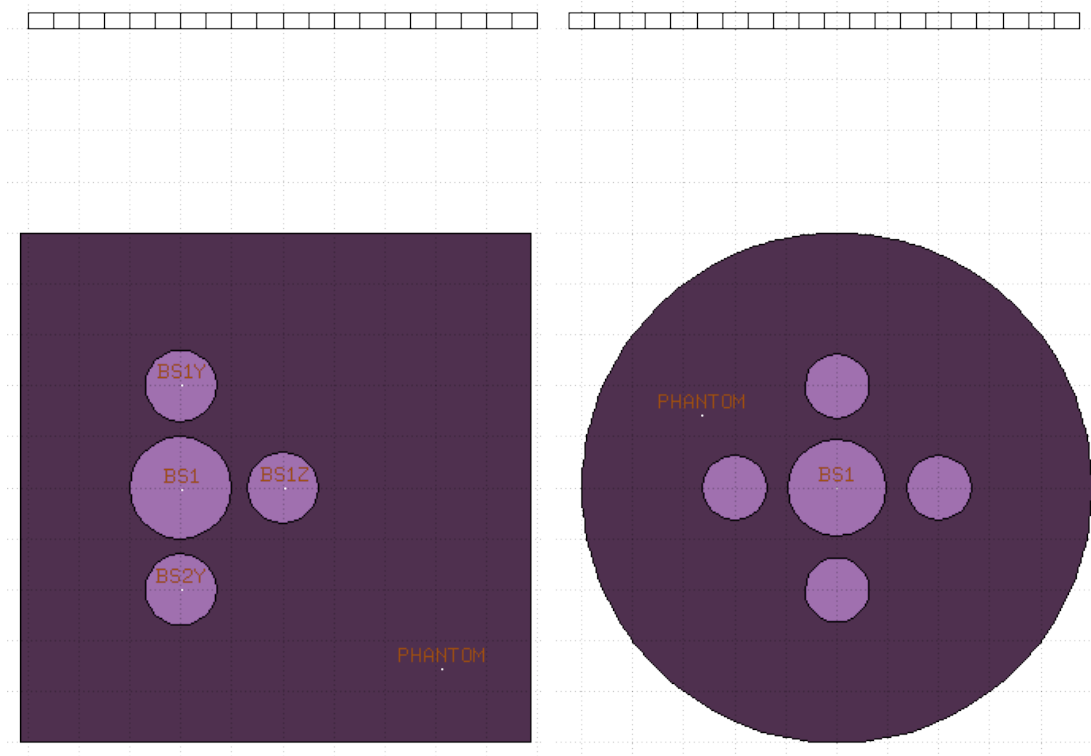


Figura 2.5: Geometría para las simulaciones de FLUKA correspondientes con las de la sección 4.2.1, mostrando además la posición del detector de impacto.

El arreglo tiene una superficie total $10\text{ cm} \times 10\text{ cm}$ para ambas configuraciones, resultando en 33×33 y 20×20 píxeles respectivamente. Debe tenerse en cuenta que la detección en este caso es altamente dependiente del ángulo sólido que presente la superficie del píxel a la dirección del fotón detectado, por lo cual no solo no es esperable obtener un espectro como el de la figura 4.27, sino que además es necesario incluir un sistema de colimación que aumente la efectividad de la selección de fotones. FLUKA es capaz de realizar una estimación de la fluencia de fotones como una cantidad dos veces diferencial, es decir: $\Psi = \frac{dN}{dTd\Omega}$. Para ello, puede utilizarse la opción **USRBDX**, la cual genera una distribución angular con simetría azimutal utilizando como variable el $\cos(\theta)$, donde θ es el ángulo entre la normal al área del píxel y la dirección de entrada del fotón al vóxel del detector. Ver figura 2.6. De este modo, es posible colimar la señal recibida píxel a píxel, tanto energéticamente como angularmente, lo cual mostrará potencialmente que los fotones que se generan por FPB provienen de direcciones cercanas a $\theta = 0$.

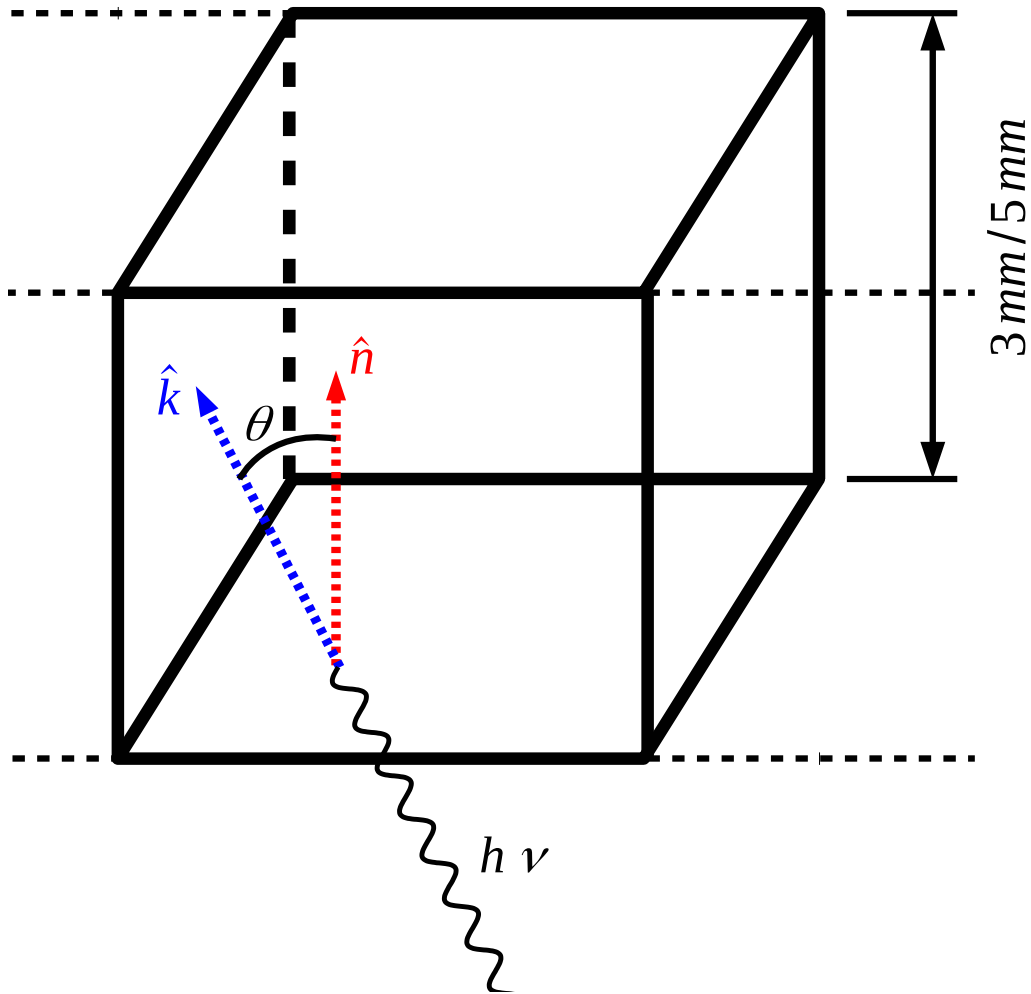


Figura 2.6: Esquema de la convención de cálculo que utiliza la opción **USRBDX** de FLUKA para estimar la fluencia energética de los fotones que llegan al vóxel.

2.3. Teoría del poder de frenado

En una primera aproximación, el concepto del poder de frenado (del inglés *stopping power*) es relativamente simple. El sistema físico que se pretende modelar consta al menos de dos elementos:

- Un objetivo (*target*) constituido por de algún material de interés, que en aplicaciones de física médica comúnmente se refiere al *fantoma*.
- Un *haz de partículas cargadas*, acelerado de forma tal que además de su energía de reposo tengan cierta energía cinética T al alcanzar al fantoma.

Desde el punto de vista genérico, el fantoma contiene muchos elementos diferentes, por ejemplo partículas fundamentales, átomos o moléculas. Cada uno de estos posibles elementos se denomina *centro dispersor* (*scattering center*). Este nombre refleja la idea de que cada proyectil del haz que viaja dentro del material del fantoma, es capaz de “notar” la existencia de estos elementos; y la acción de “notar” suele denominarse *interacción* o *dispersión*.

Cada interacción presenta una naturaleza diferente, dependiente de al menos tres variables: el tipo de centro dispersor, el tipo de proyectil, y la energía cinética que este último posea. Sin embargo, una vez que estas tres variables quedan establecidas, existe aún un abanico de diferentes posibles interacciones entre proyectil y centro dispersor, asociando una *probabilidad* de ocurrencia en cada caso, en estrecha relación con la energía T . Algunas de estas interacciones pueden generar una pérdida de energía cinética en el proyectil (dT). Lógicamente, $dT < 0$. Supóngase que es posible asegurar que a cada paso de longitud $d\xi$ dentro del medio material, el proyectil pierde en promedio dT . Entonces, la tasa positiva de pérdida de energía por unidad de longitud se define simplemente como:

$$S(T) = -\frac{dT}{d\xi}. \quad (2.3.1)$$

Esta tasa representa el poder de frenado del material para ese tipo de proyectil en específico, y las teorías que lo modelan buscan respuesta a la pregunta *¿cuando se puede asegurar que el proyectil pierde en promedio dT ?* De esta manera, dT juega el papel de un valor de expectación, según definición adecuada, de la energía depositada en el medio material cuando el proyectil es capaz de viajar una distancia $d\xi$, pero la definición (2.3.1) no brinda ninguna información sobre cómo deben manejarse los ingredientes enumerados. Por esta razón, se requiere una definición más sofisticada, capaz de reflejar la naturaleza estadística del proceso de depósito de energía.

La teoría del poder de frenado presenta varios aspectos, dada la inmensa cantidad de interacciones posibles. Globalmente pueden considerarse dos tipos, las interacciones *elásticas* y las *inelásticas*, dependiendo de si existe o no depósito de energía. Dado que cuando el proyectil viaja puede ocurrirle cualquiera de estas dos, las partículas cargadas tienden a no realizar un viaje en línea recta. Surgen entonces diferentes ramas de estudio asociadas a la dispersión angular del haz (*angular straggling*), y la dispersión en el rango (*range straggling*), que son producto directo de la naturaleza estocástica de los procesos modelados. En la figura 2.7 puede observarse un ejemplo de cálculo de poder de frenado en agua líquida realizado utilizando la base de datos ASTAR de NIST. Para el caso de partículas alfa, y prácticamente todos los iones de carga $Z > 1$, el poder de frenado se debe casi exclusivamente a la interacción con la nube electrónica, con una componente de interacción nuclear que cobra importancia a bajas energías.

2.3.1. Definición estadística

El sistema físico que se pretende describir consiste en un fantoma delgado (laminar) de volumen V , profundidad ξ , y cuya cara mayor presenta un área A . El proyectil es parte de un haz, denotado J , que alcanza el fantoma. La cantidad J se denomina *densidad de corriente de proyectiles*, dado que:

$$[J] = \frac{\text{número de proyectiles}}{\text{unidad de tiempo} \times \text{unidad de área}}.$$

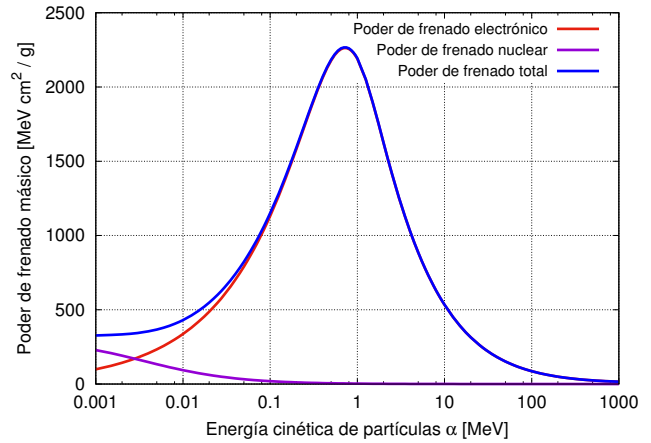


Figura 2.7: Poder de frenado de partículas alfa en agua, separando contribuciones de colisión electrónica y nuclear. Datos obtenidos de la base de datos ASTAR de NIST.

Si cada uno de los centros dispersores del fantoma presenta un área transversal σ a los proyectiles, puede pensarse que ocurre una interacción cada vez que un proyectil de J atraviesa una superficie σ de la cara de área A . Esta sección transversal σ se denomina en literatura *sección eficaz* de interacción, y tiene profundas implicancias físicas. Asumiendo que la tasa de partículas capaces de atravesar la superficie de entrada es constante, la fracción de centros dispersores disponibles para la interacción en la cara del fantoma puede estimarse como σ/A . En una unidad de tiempo, el número total de partículas que atraviesan A se calcula como $J \times A$. Consecuentemente, el *número neto de interacciones por unidad de tiempo* que ocurren puede estimarse simplemente como $\eta = JA \frac{\sigma}{A} = J\sigma$. Si se considera que en el interior del fantoma hay una densidad N de centros dispersores, el *número total de colisiones por unidad de tiempo* que ocurren en su interior se define simplemente como:

$$\eta V N = J \sigma A \xi N = (JA)(N\xi\sigma).$$

Como JA es el número de proyectiles que atraviesan la cara A por unidad de tiempo, $N\xi\sigma$ debe ser, en promedio, el número de interacciones por proyectil $\langle n \rangle$. Esta deducción geométrica tiene su propia lógica. Si se cambia la perspectiva del problema, lo que se intenta cuantificar es la probabilidad P_n de encontrar un número n de proyectiles contenidos en el pequeño volumen $v = \sigma\xi$ asociado con un centro dispersor, por unidad de tiempo, considerando que los volúmenes v no se intersectan. La solución a este problema presenta similitudes con la teoría cinética de los gases ideales, siendo P_n una distribución de probabilidad conocida como *distribución de Poisson*:

$$P_n = \frac{(Nv)^n}{n!} e^{-Nv}.$$

Las propiedades de esta distribución son bien conocidas:

$$\begin{aligned} \sum_{n=0}^{\infty} P_n &= 1, \\ \sum_{n=0}^{\infty} n P_n &= \langle n \rangle = Nv = N\xi\sigma. \end{aligned}$$

Por tanto, el promedio de interacciones por proyectil, estimado de manera geométrica, coincide con la media de una distribución de Poisson en un tratamiento estadístico. Una descripción alternativa al problema puede abordarse a partir del concepto, extensamente difundido en el método MC, conocido como *caminata aleatoria*. Es posible ensayar diversas técnicas de abordaje, pero aquí se usará la estándar para la aplicación de interés: desde un punto en el espacio, se emiten partículas capaces de viajar a otro punto ubicado a una distancia λ . El espacio donde viajan estas partículas se considerará homogéneo e isotrópico, al igual que la fuente emisora de estas partículas. Cuando una de las partículas se frena, puede pensarse que está ocurriendo una interacción con algún centro dispersor, para luego volver a desplazarse en alguna otra dirección. La dirección de movimiento en cada paso se determina aleatoriamente, para darle significado estadístico al problema. Puede verificarse que, luego de n pruebas, todas las partículas han “caminado” una distancia media r . Aún más, esta distancia corresponde con la media de una distribución de Poisson. Si se localiza la fuente emisora en $r = 0$, puede construirse una distribución radial dividiendo el espacio en cascarones esféricos de ancho dr y contando el número de interacciones en el interior de cada cascarón como sugiere el gráfico de la derecha en la figura 2.9 normalizando al máximo número de colisiones contabilizadas.

En códigos de transporte MC, las partículas no viajan una distancia fija λ a cada paso, y ciertamente pueden no frenarse luego de realizar un número fijo n de interacciones. En la caminata aleatoria del gráfico de la izquierda figura 2.9, las interacciones fueron elásticas, por lo tanto el límite de la simulación debió ser el número de pasos realizados. En un caso más realista, la partícula tiene asociada una cantidad escalar T , su energía cinética, y se

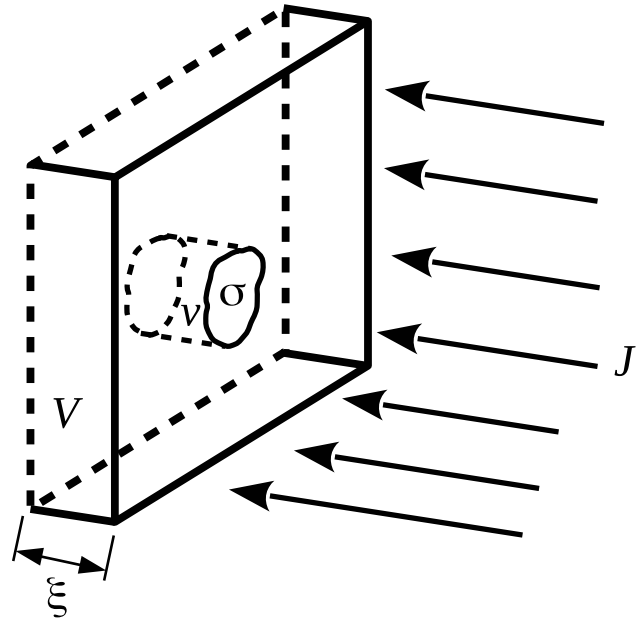


Figura 2.8: Esquema de la corriente de partículas J incidente sobre un fantoma con geometría simple.

frena luego de que la “consumió” toda. Sin embargo, éste es un ejemplo ilustrativo de como trabaja MC para predecir respuestas físicas a problemas intrínsecamente estadísticos.

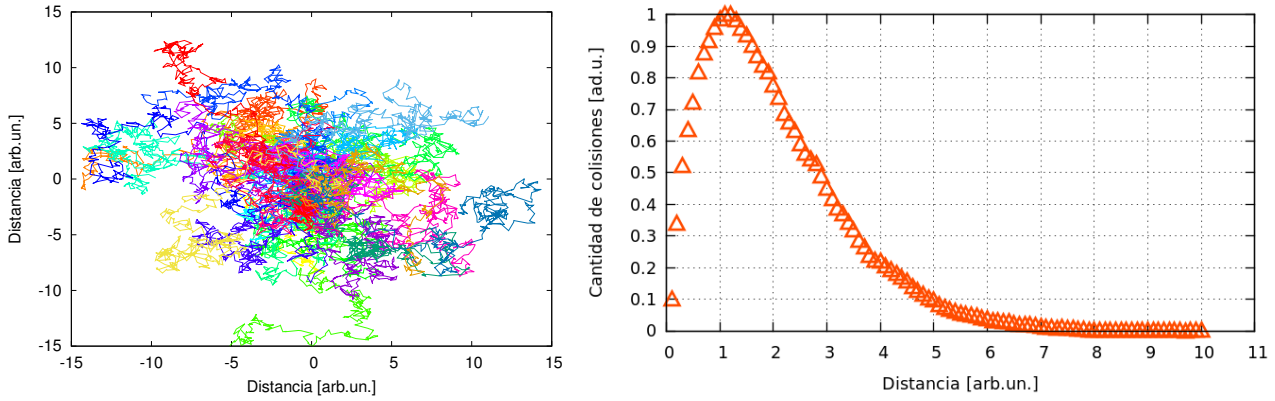


Figura 2.9: Izquierda: Trayectoria de algunas de las partículas de una caminata aleatoria 3D proyectadas a un plano. Derecha: Distribución de colisiones en función de la distancia a la fuente emisora, integrada en cascarones esféricos de ancho $dr \ll \lambda$.

Se obtuvo entonces una expresión para el promedio de interacciones por proyectil con un tipo de centro dispersor dentro de un material, independientemente de su forma. Éste es exactamente el tipo sustento estadístico que requiere la teoría del poder de frenado, y servirá para definir de forma genérica la pérdida energética por unidad de longitud.

Si el fantoma está compuesto por diferentes tipos de centros dispersores, se los denotará con un índice a . Además, para cada uno de éstos, existen varias posibles interacciones, con lo cual conviene denotarlas con un índice b . En una aproximación discreta, se asumirá que el centro dispersor a puede absorber cantidades finitas de energía w_{ab} en una interacción b . Esto probablemente sea una mejor aproximación para un tratamiento en el marco teórico cuántico, sin embargo es fácilmente generalizable.

Si el proyectil viaja una distancia ξ dentro del medio material, sufrirá n_b interacciones de tipo b exclusivamente con centros dispersores de tipo a , perdiendo consecuentemente energía:

$$\Delta_a = - \sum_b w_{ab} n_b .$$

Dado que w_{ab} no es una variable estocástica (está fijado por la interacción), la media de la pérdida de energía del proyectil puede estimarse como:

$$\langle \Delta_a \rangle = - \sum_b w_{ab} \langle n_b \rangle ,$$

donde $\langle n_b \rangle$ es el promedio de interacciones de tipo b , es decir, $\langle n_b \rangle = N_a \xi \sigma_{ab}$. N_a es la densidad de centros dispersores de tipo a y σ_{ab} es la sección eficaz de la correspondiente interacción de tipo b . Vale aclarar que σ_{ab} es una cantidad definida microscópicamente, mientras que el poder de frenado que se intenta definir es una cantidad intrínsecamente macroscópica. Además, debe destacarse también la generalidad de esta expresión, dado que a denota cualquier tipo de centro dispersor, electrón, núcleo, átomo o molécula. La energía perdida por el proyectil es entonces:

$$\langle \Delta_a \rangle = - \sum_b N_a \xi w_{ab} \sigma_{ab} = - N_a \xi \sum_b w_{ab} \sigma_{ab} .$$

En términos generales, la sección eficaz microscópica se interpreta como la distribución de probabilidad de que la interacción ocurra, y depende directamente de variables como la energía cinética T del proyectil, o el ángulo de dispersión θ_{scatt} , y consecuentemente una notación más adecuada para la pérdida de energía es:

$$\Delta T = - \sum_a N_a \xi \sum_b \int w_{ab} d\sigma_{ab} ,$$

donde además se sumó la contribución de todos los tipos de centros dispersores. En este contexto, la definición del poder de frenado resulta:

$$S(T) = - \frac{\Delta T}{\xi} = \sum_a N_a \sum_b \int w_{ab} d\sigma_{ab} . \quad (2.3.2)$$

Puede verse que la información que se necesita para evaluar esta expresión corresponde con los niveles de energía de los centros dispersores, y la probabilidad de interacción, es decir, las secciones eficaces microscópicas de interacción inelástica.

Este formalismo fue completamente deducido en términos de conceptos clásicos, pero esto no implica que sus ingredientes no puedan (de hecho deban) ser definidos en un marco teórico cuántico. Por otro lado, conviene señalar la validez a primer orden de la fórmula (2.3.2), dado que simplemente se multiplicaron las propiedades microscópicas por la cantidad de centros dispersores. La suposición subyacente es que la forma en que un proyectil interactúa con un centro dispersor es totalmente independiente de como interactuó con el centro dispersor inmediatamente anterior. Esta “independencia de sucesos aleatorios” se conoce como *proceso de Markov* [29], y aunque en la realidad no es rigurosamente cierta, los resultados teóricos con sus correspondientes correcciones ajustan muy bien los datos experimentales [49].

Dependiendo del modelo utilizado para la interacción entre proyectil y centro dispersor, se obtendrá una sección eficaz diferencial microscópica cuyas características se verán reflejadas en el poder de frenado. Es trivial que una partícula cargada interactuando con un núcleo o con electrones atómicos exhibirá diferencias en su forma de depositar energía. Dado que la interacción con la nube de electrones atómicos es la parte más representativa del poder de frenado, en este trabajo de tesis se enfatizó en los mecanismos de depósito de energía para la interacción entre proyectiles cargados con los electrones atómicos para diferentes rangos energéticos. Esto constituye el *poder de frenado electrónico* S_{el} (*electronic stopping power*), siendo en este caso $N_a = \rho_e$ la densidad de electrones del material.

De cualquier manera, para materiales de número atómico alto, en las regiones de baja energía del haz incidente las interacciones nucleares son determinantes, y es por esto que el poder de frenado total debe calcularse de la forma:

$$S_{tot}(T) = S_{el}(T) + S_{nuc}(T).$$

en donde S_{nuc} es el poder de frenado nuclear (*nuclear stopping power*). Un ejemplo para partículas alfa en agua líquida puede verse en la figura 2.7

2.3.2. Poder de frenado electrónico

El tratamiento de la interacción de una partícula cargada con un electrón atómico puede abordarse según diferentes aproximaciones. Por ejemplo, en un tratamiento meramente clásico, la sección eficaz diferencial de colisión en términos del *parámetro de impacto* b es $d\sigma = 2\pi b db$ [50]. Niels Bohr realiza el cálculo de la transferencia de energía en términos del mismo parámetro, y además estudia rigurosamente la inclusión de límites de integración b_{min} y b_{max} [51, 52], obteniendo la fórmula (2.3.2):

$$S_{el}(T) = K_0 \frac{\rho}{A_t} \frac{Z_t Z_p^2}{\beta^2} \left\{ \ln \left(\frac{2m_e v^2}{\hbar \langle \omega \rangle} \right) - \ln(e^{\bar{\gamma}} \eta) - \ln(1 - \beta^2) - \frac{\beta^2}{2} \right\}, \quad (2.3.3)$$

donde $K_0 = \frac{4\pi N_A e^4}{m_e c^2}$, $\langle \omega \rangle$ representa un promedio sobre todas las frecuencias de oscilación característica si se considera un átomo con varios orbitales, Z_p es la carga del proyectil, Z_t y A_t son los números atómico y másico del medio de densidad ρ , m_e la masa del electrón, $\gamma = (1 - \beta^2)^{-1}$ con $\beta = v/c$; y $\bar{\gamma} \simeq 0,57721 \dots$ es la constante de Euler-Mascheroni. La fórmula (2.3.3) presenta todas las características del poder de frenado que dedujo Bohr, y tiene validez bajo ciertas condiciones relacionadas con el parámetro de Sommerfeld $\eta = \frac{Z_p e^2}{\hbar v}$.

En la región donde la fórmula (2.3.3) no es válida, se puede estimar la sección eficaz diferencial a partir de la mecánica cuántica, utilizando de la regla de oro de Fermi para una interacción con un potencial V que produce en un átomo una transición $|s\rangle \rightarrow |n\rangle$ [53]:

$$d\sigma = \frac{\mu}{(2\pi)^2 \hbar^5} |\langle n|V|s\rangle|^2 \frac{p_n^2}{v_n} \frac{1}{k_s} d\Omega, \quad (2.3.4)$$

en donde p_n y v_n son el momento y la velocidad asociados estado final, y k_s el vector de onda asociado al nivel inicial. Dicha transición puede ser un paso desde el discreto (partícula inicialmente ligada, por ejemplo) hacia otro estado discreto ó continuo, o incluso puede corresponder a partículas libres con espectro continuo antes y después de la interacción. Aquí, μ es la masa reducida del sistema $\mu = \frac{mM}{m+M}$. Puede aplicarse la fórmula

(2.3.4) al término de interacción del hamiltoniano completo que modela el sistema de una la partícula cargada incidente en presencia de un átomo, dado por:

$$\hat{H} = \hat{H}_{at} + \hat{H}_{part} + \hat{H}_{int} = \hat{H}_0 + \hat{H}_{int},$$

donde:

$$\begin{aligned}\hat{H}_{part} &= \frac{p^2}{2M}, \\ \hat{H}_{at} &= \sum_{i=1}^{Z_t} \left\{ \frac{p_i^2}{2m_e} - \frac{Z_t e^2}{4\pi\epsilon_0 r_i} \right\} + \sum_{i=1}^{Z_t} \sum_{k=1}^{i-1} \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0 |\vec{r}_i - \vec{r}_k|}, \\ \hat{H}_{int} &= \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \left[\frac{Z_t Z_p e^2}{r} - \sum_{i=1}^{Z_t} \frac{Z_p e^2}{|\vec{r} - \vec{r}_i|} \right].\end{aligned}$$

En la expresión anterior: $p = -i\hbar\nabla$, $p_i = -i\hbar\nabla_i$, siendo i el conjunto de variables correspondiente a uno de los electrones, $Z_p e$ la carga del ión incidiendo en un medio con átomos de número atómico Z_t , y además se tiene que:

- El primer término de \hat{H}_{at} es la energía cinética de los electrones \oplus la interacción de cada electrón con el núcleo, asumido puntual.
- El segundo término de \hat{H}_{at} es la interacción repulsiva entre electrones atómicos.
- \hat{H}_{part} es la energía cinética del proyectil, de masa M y carga Z_p .
- El primer término de \hat{H}_{int} es la interacción del proyectil con el núcleo atómico, asumido puntual.
- El segundo término de \hat{H}_{int} es la interacción del proyectil con los electrones atómicos.

Realizando todos los cálculos correspondientes [54], se deriva una expresión para el poder de frenado, propuesta por primera vez por Hans Bethe [55]:

$$S_{el}(T) = K_0 \frac{\rho}{A_t} \frac{Z_p^2 Z_t}{\beta^2} \ln \left(\frac{2m_e v_0^2}{\langle I \rangle} \right). \quad (2.3.5)$$

El parámetro $\langle I \rangle$ se conoce como *potencial medio de excitación (mean excitation potential)* y está directamente relacionado con la cantidad clásica $\langle \omega \rangle$. En la sección 2.3.5 se aborda detalladamente esta cantidad dada su importancia en la determinación de la distancia que recorre la partícula cargada en el medio hasta que efectivamente se frena (rango). Tal como puede observarse, la fórmula (2.3.5) no tiene los términos relativistas incluidos, y no contempla el término dependiente del parámetro de Sommerfeld η . Algunos años después de la deducción de Bethe, Felix Bloch [56] demostró que el término $\ln(e^{\bar{\eta}})$ es parte de un término correctivo conocido como *corrección de Bloch*, que en el límite cuántico es cero.

En su versión final, el poder de frenado cuenta con correcciones debido a múltiples características físicas apreciables en diversos regímenes energéticos, asociadas tanto a la partícula proyectil como al material propagante. Nótese que el poder de frenado se comporta como una función de orden cuadrático en Z_p . Entre las correcciones más significativas, están justamente las correcciones a orden cuadrático en Z_p :

- Correcciones relativistas: repetición de los cálculos utilizando una teoría cuántica relativista (Dirac) incluyendo de forma automática efectos observados a altas energías y efectos de spin [57].
- Corrección por densidad: Tiene en cuenta que el campo eléctrico de la partícula incidente tiende a polarizar los átomos durante su trayectoria, por lo que los electrones más alejados sienten un campo eléctrico apantallado de forma tal que *absorben* menos energía que los más cercanos a la trayectoria del ión. También es un efecto que fluctúa dependiendo de la densidad del material propagante, pues no es la misma la interacción con átomos alejados de la trayectoria en un gas que en un medio condensado (sólido o líquido por ejemplo) [58, 59].
- Corrección por capas: Útil para corregir efectos de bajas energías, en donde la suposición de que los átomos son estacionarios frente a los tiempos de la interacción con el proyectil no es válida, de forma tal que la aproximación de Born no puede utilizarse. Es la corrección más comúnmente utilizada en la física aplicada a la medicina [51, 60].

Luego, existen correcciones a orden cúbico y cuarto en Z_p , respectivamente corrección de Barkas-Andersen [61] y de Bloch [56]. La primera de éstas, está asociada a la corrección del transporte de partículas cargadas de diferente signo, cuyo rango experimental mostraba discrepancias no visibles para el término cuadrático en Z_p . La segunda está asociada a discrepancias experimentales observadas en los rangos de partículas extremadamente rápidas, propagando en un mismo material con una misma velocidad inicial pero con diferente intensidad de carga.

Tomando en consideración todas estas correcciones, actualmente el poder de frenado utilizado y aceptado en amplio rango de validez resulta:

$$S_{el}(T) = K_0 \frac{\rho}{A_t} \frac{Z_t Z_p^2}{\beta^2} \{L_0(\beta) + Z_p L_1(\beta) + Z_p^2 L_2(\beta)\}, \quad (2.3.6)$$

donde $K_0 = \frac{4\pi N_A e^4}{m_e c^2}$, ρ y A_t son la densidad de masa y el número másico del medio respectivamente, mientras que L_1 y L_2 son las correcciones de Barkas-Andersen y Bloch. Además:

$$L_0(\beta) = \left[\ln \left(\frac{2m_e v^2}{\langle I \rangle} \right) - \ln(1 - \beta^2) - \beta^2 - \frac{\delta}{2} - \frac{C}{Z_t} \right], \quad (2.3.7)$$

es el término principal, con todas las correcciones de segundo orden, siendo δ por densidad y C por capas. Puede entonces escribirse el poder de frenado en su forma más reducida:

$$S_{el}(T) = K_0 \frac{\rho}{A_t} \frac{Z_t Z_p^2}{\beta^2} L(\beta), \quad (2.3.8)$$

donde $L(\beta) = L_0(\beta) + Z_p L_1(\beta) + Z_p^2 L_2(\beta)$ se conoce como *número de frenado (stopping number)*.

2.3.3. Poder de frenado nuclear

La parte nuclear de la pérdida de energía resulta importante cuando los iones comienzan a termalizar, es decir, cuando casi entregaron toda su energía cinética [62]. Existen numerosas interacciones entre los iones y los núcleos que conforman el material del fantoma, pasando por la repulsión Coulombiana hasta reacciones de fusión y fotonucleares. En consecuencia, y al igual que para el caso del poder de frenado electrónico, sólo un promedio de la energía de interacción es tomada en cuenta.

Siguiendo la definición estadística de poder de frenado 2.3.2, $dS_{nuc} = N w d\sigma_{nuc}$, en donde $d\sigma_{nuc}$ es la sección eficaz diferencial nuclear de interacción inelástica, que suele modelarse en la literatura a partir de los llamados potenciales interatómicos [63]. Finalmente, la aproximación utilizada para cálculos analíticos es:

$$S_{nuc}(T) = \frac{8,462 \times 10^{-15} Z_p Z_t m_p S_n(\epsilon)}{(m_p + m_t) (Z_p^{0,23} + Z_t^{0,23})}, \quad [S_n] = eV/atom/cm^2, \quad (2.3.9)$$

donde m_p y m_t son las masas del proyectil y del material objetivo respectivamente, ϵ es la energía reducida definida por:

$$\epsilon = \frac{32,53 m_t T}{Z_p Z_t (m_p + m_t) (Z_p^{0,23} + Z_t^{0,23})}, \quad (2.3.10)$$

y $S_n(\epsilon)$ es el poder de frenado nuclear reducido dado por:

$$S_n(\epsilon) = \begin{cases} \frac{\ln(1+1,1383\epsilon)}{2(\epsilon+0,01321\epsilon^{0,21226}+0,19593\epsilon^{0,5})} & \epsilon \leq 30, \\ \frac{\ln(\epsilon)}{2\epsilon} & \epsilon > 30. \end{cases} \quad (2.3.11)$$

2.3.4. Rango

Es posible hacer uso del poder de frenado como un indicador de la penetración de las partículas en el medio dispersor, tomando como referencia para el final de la trayectoria el momento en que estas pierden toda su energía cinética. Cuantificando esta distancia en promedio para partículas idénticas, con la misma energía inicial, incidiendo en el mismo fantoma, se obtiene la cantidad denominada *rango*.

Si la energía inicial del proyectil es T_0 entonces se define:

$$\ell(T_0) = - \int_0^{T_0} \frac{dT}{S(T)} = \int_0^{T_0} \left(\frac{dT}{d\xi} \right)^{-1} dT . \quad (2.3.12)$$

Esta aproximación es válida en el contexto de lo que se conoce como *aproximación de frenado continuo* (*continuous slowing down approximation*, CSDA), que no es correcta cuando pueden existir varios procesos de colisión (*multiple coulomb scattering*) que cambian la trayectoria de la partícula notoriamente, siguiendo esta un camino tortuoso. Esto sucede por ejemplo en casos de proyectiles más livianos como electrones o positrones. Además, CSDA no toma en cuenta pérdidas energéticas discretas, con lo que el rango (2.3.12) suele ser menor que el real [60]. Para partículas cargadas más pesadas como el protón, no se tiene en general una gran influencia de múltiples colisiones, dado que las deflexiones respecto de la dirección inicial de vuelo son mucho menores.

Es usual también calcular el *rango másico*, proveniente de utilizar el poder de frenado másico para el cálculo, es decir:

$$\ell_{mass}(T_0) = \int_0^{T_0} \left(\frac{dT}{\rho d\xi} \right)^{-1} dT , \quad (2.3.13)$$

en donde $[\ell_{mass}] = cm^2/g$.

2.3.5. Potencial medio de excitación

Esta magnitud física se introduce a partir del cálculo clásico del poder de frenado, que utiliza el típico modelo de electrón ligado al núcleo mediante una fuerza armónica amortiguada de frecuencia característica ω_j (modelo tipo Drude). Para generalizar la expresión obtenida por Bohr a un átomo con muchos orbitales, respectivamente muchas frecuencias características, se introduce la frecuencia promedio $\langle\omega\rangle$, pero la propuesta de Bohr falla en dar una definición teórica de primeros principios. Debió esperarse al desarrollo de la mecánica cuántica para que Bethe en su cálculo pudiera definir esta cantidad a partir de un promedio geométrico de la siguiente forma:

$$\ln(\langle I \rangle) = \frac{\sum_n f_{n,0} \ln(E_n - E_0)}{\sum_n f_{n,0}} , \quad (2.3.14)$$

siendo $f_{n,0}$ las *intensidades de los osciladores* (*oscillator strength*), que satisfacen la regla de suma de Thomas-Reiche-Kuhn [64] $\sum_n f_{n,0} = Z_t$, y E_n son los niveles de energía del átomo. Debido a la estrecha relación que existe entre el poder de frenado y el rango, conocer el valor del potencial medio de excitación es indispensable. Sin embargo, no existe aún un método que efectúe una derivación de primeros principios que cuantifique teóricamente $\langle I \rangle$ para un ión atravesando un dado material.

Sin embargo, y en un marco de electromagnetismo clásico, es posible calcular el poder de frenado pensando en un medio denso cuya respuesta dieléctrica esté dada por la función $\epsilon(\omega)$, obteniéndose como resultado la misma fórmula (2.3.5) para el poder de frenado, pero derivando una expresión diferente para el potencial medio de excitación, dada por:

$$\ln(\langle\omega\rangle) = \frac{\int_0^\infty \left| \text{Im} \left(\frac{1}{\epsilon(\omega)} \right) \right| \omega \ln(\omega) d\omega}{\int_0^\infty \left| \text{Im} \left(\frac{1}{\epsilon(\omega)} \right) \right| \omega d\omega} , \quad (2.3.15)$$

en donde $\langle I \rangle = \hbar \langle\omega\rangle$. A lo largo de los años, diferentes modelos fueron propuestos para el potencial medio de excitación de los diferentes elementos a partir de las fórmulas (2.3.14) y (2.3.15). Una aproximación semi-empírica para $Z_t > 20$ [56] utiliza el modelo de Thomas-Fermi de los átomos, que luego fue complementado por Ball [65] convergiendo en la expresión:

$$\langle I \rangle = (4,95 eV) \cdot Z_t .$$

Contemporaneamente, cálculos realizados por Chu y Powers [66] utilizando el modelo de plasma de Lindhard y Scharff [67] permitieron avanzar con las primeras comparaciones entre teoría y experimentos realizados para medir $\langle I \rangle$, en las cuales se aprecia la correcta implementación del modelo para gases, alejándose de la realidad para la materia condensada.

Sternheimer [59] calcula una expresión que incluye la corrección por capas, ajustando datos experimentales de forma semi-empírica:

$$\langle I \rangle_{adj}(Z_t) = \begin{cases} Z_t \left(12 + 7 \frac{1}{Z_t} \right) eV & Z_t < 13 \\ Z_t \left(9,76 + 58,8 \frac{1}{Z_t^{1,19}} \right) eV & Z_t > 13. \end{cases}$$

La primera parte, corresponde a valores de $\langle I \rangle < 163 eV$ encontrada por Barkas y Berger [68], basados en mediciones sobre hidrógeno, berilio y aluminio, mientras que la segunda parte corresponde a $\langle I \rangle > 163 eV$ y fue sugerida a los anteriores por Sternheimer, quien se basó en mediciones sobre aluminio, cobre y plomo.

Es importante tener en cuenta que el valor de $\langle I \rangle$ se calcula desde aquí a partir de:

$$\ln(\langle I \rangle_{adj}) = \ln(\langle I \rangle) + \frac{C}{Z_t},$$

es decir, incluye el término de corrección por capas.

Una expresión semi-empírica más actual se debe a Dalton y Turner [69] quienes propusieron una serie de experimentos dedicados a la determinación de este parámetro para aplicaciones dosimétricas. La fórmula obtenida en este trabajo es:

$$\langle I \rangle(Z_t) = \begin{cases} (11,2 + 11,7 \cdot Z_t) eV & Z_t \leq 13 \\ (52,8 + 8,71 \cdot Z_t) eV & Z_t > 13. \end{cases}$$

Una comparación entre datos experimentales⁴ con algunos de estos modelos puede verse en la figura 2.10.

En la física aplicada a la medicina, es importante conocer el potencial medio de excitación del agua líquida, dado que se aprovechan sus inherentes propiedades tejido-equivalentes en predicciones dosimétricas.

En los últimos años y valiéndose del desarrollo de la informática, se utilizaron datos experimentales asociados a la molécula de agua para realizar las integrales de la ecuación (2.3.15) de forma numérica [70, 71]. Para ello, es necesario utilizar un modelo de respuesta dieléctrica del medio asociado a excitaciones continuas (ionizaciones), excitaciones discretas, y se toma en cuenta además el estado fundamental de la molécula de agua de forma separada. Esto se debe por un lado a la abundancia del mismo en el agua líquida, y además a que el aporte por la energía que es capaz de absorber del proyectil es notoria.

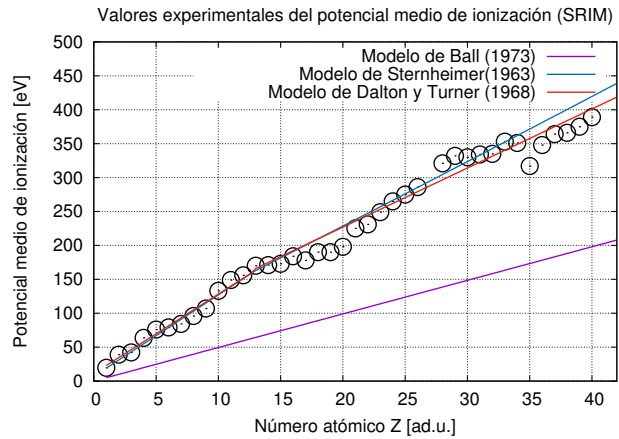


Figura 2.10: Aproximaciones semi-empíricas de la energía media de excitación en contraste con resultados experimentales.

Los valores del potencial medio de excitación del agua líquida aún están en discusión, variando desde $75,0 eV$ ⁵ según valores recomendados antiguamente por ICRU [72, 73], $77,8 eV$ [70], $78,3 eV$ [71], y $78,0 eV$ el recomendado actualmente por ICRU [74].

2.3.6. Regla de suma de Bragg

Cuando se trata con medios materiales, sobre todo en casos de densidades relativamente altas, los átomos no están libres sino que presentan enlaces entre sí formando moléculas. Consecuentemente, los niveles energéticos de excitación e ionización son diferentes. La forma en la cual el proyectil deposita su energía se ve afectada por estos enlaces, y se debe corregir el poder de frenado. La solución más difundida y utilizada por gran cantidad de softwares diseñados para el cálculo de poderes de frenado es la regla de suma de Bragg. Esta regla puede aplicarse en diversos niveles, por ejemplo, para estimar la densidad de masa de un compuesto de n elementos puros. Si este compuesto presenta una fracción de peso w_i por cada elemento puro i , se utilizan las respectivas densidades ρ_i para calcular:

$$\rho_{compuesto} = \sum_{i=1}^n w_i \rho_i. \quad (2.3.16)$$

⁴SRIM - The Stopping and Range of Ions in Matter, <http://www.srim.org/>

⁵Cabe destacar que aun actualmente se utiliza el valor $75,0 eV$ para haces de fotones y electrones en radioterapia.

En el caso del poder de frenado, esta regla es simplemente:

$$S_{\text{compuesto}}(T) = \sum_{i=1}^n w_i S_i(T). \quad (2.3.17)$$

Trabajando a partir de la expresión (2.3.17), puede obtenerse la regla de Bragg para el potencial medio de excitación de un material compuesto por n elementos puros de número másico y atómico A_i y Z_i respectivamente [75, 73]:

$$\ln(\langle I \rangle) = \frac{\sum_{i=1}^n w_i \frac{Z_i}{A_i} \ln(\langle I_i \rangle)}{\sum_{i=1}^n w_i \frac{Z_i}{A_i}}.$$

siendo $\langle I \rangle$ e $\langle I_i \rangle$ el potencial de excitación medio del compuesto y de cada elemento respectivamente. Otra forma de expresar esta última ecuación es [76]:

$$N \ln(\langle I \rangle) = \sum_{i=1}^n N_i \ln(\langle I_i \rangle),$$

donde N, N_i corresponden a la densidad electrónica del compuesto y de los distintos componentes respectivamente.

Las desviaciones teóricas respecto de los resultados experimentales al utilizar esta regla se deben, mayoritariamente, a los enlaces moleculares, que fueron despreciados dado que se realizó la suma lineal de las propiedades intrínsecas de cada elemento puro. Existen trabajos en literatura dedicados a corregir estas expresiones en los rangos de energía cinética T donde se observan las mayores discrepancias [77, 78], aunque normalmente la desviación respecto de los datos experimentales es menor al 20% [49], con mayor importancia por debajo de la región de Bethe, donde el proyectil se puede considerar lento, o el sistema proyectil-objetivo presenta número másico bajo. Utilizando información de la base de datos ASTAR de NIST por un lado, y de SRIM por otro (ver sección 2.3.7), puede apreciarse en la figura 2.11 la manera en que las correcciones propuestas al caso de partículas alfa en agua líquida modifican la sobre-estimación de la regla de suma de Bragg.

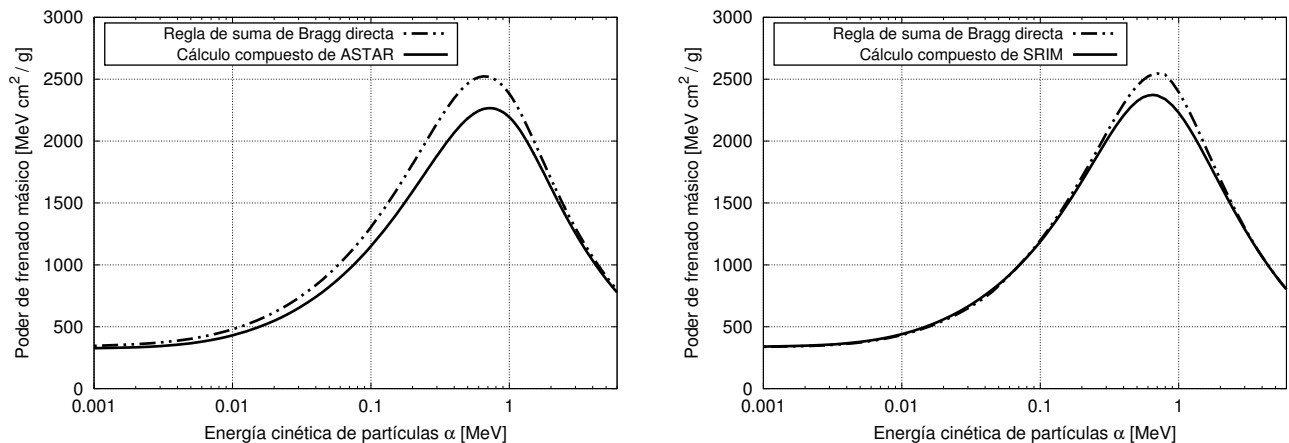


Figura 2.11: Cálculos del poder de frenado de iones alfa en agua líquida según ASTAR y SRIM, comparados con la suma directa de Bragg.

La aproximación es sin embargo muy útil cuando se tratan compuestos heterogéneos, en los que uno de los componentes se encuentra en concentración predominante; y el resto en concentraciones ínfimas en relación al dominante, como podría ser el caso de una infusión de agentes radiológicos en sistemas biológicos. En este tipo de aplicaciones, se utilizan NPS de contraste para imágenes médicas y mejora dosimétrica, o isótopos de boro para tratamientos de enfermedades neoplásicas con neutrones o protones. Ambos tipos de agente no presentan enlace con el tejido biológico (usualmente modelado como agua líquida), aunque tal vez sí con la molécula ligante.

2.3.7. Herramientas de cálculo de poder de frenado: SRIM y NIST

Para realizar los cálculos necesarios para el presente trabajo, se utilizaron paquetes de software libres, diseñados para estimar el poder de frenado. Estos utilizan diferentes modelos para los medios materiales según el intervalo energético de interés, e implementan correcciones de diversa índole cuando alguna interacción de baja probabilidad de ocurrencia cobra importancia. Generalmente se basan en la teoría de Bethe para altas energías, y modelos de materia como el plasma de Lindhard [79] para bajas energías, siendo el límite entre altas y bajas energías aproximadamente $0,5 MeV$ para protones y $2 MeV$ para partículas alfa.

Las bases de datos de NIST⁶ que se utilizan son PSTAR y ASTAR para protones y partículas alfa respectivamente. Con opciones por *default*, es posible generar tablas de poder de frenado y rango CSDA entre $1 keV$ y $10 GeV$ para protones, y entre $1 keV$ y $1 GeV$ para partículas alfa. La base de datos contiene información sobre 74 materiales diferentes, de los cuales 26 son elementos puros y 48 son compuestos o mezclas. Los cálculos están sustentados por los métodos descritos en el reporte 49 de ICRU [73].

La base de datos SRIM (*Stopping and Range of Ions in Matter*) pertenece a un software diseñado en el año 1983 basado en DOS, convertido a Windows en 1989. Se lo utiliza para efectuar el cálculo de poder de frenado y rango de iones (hasta $2 GeV/u$) en la materia, con tratamientos sofisticados de la teoría como el apantallamiento Coulombiano en las colisiones, correlación entre interacciones, descripción colectiva de la estructura inter-atómica y de enlaces, entre otros. Una descripción completa de los cálculos capaces de realizar este software puede encontrarse en el libro tutorial del mismo [63], re-editado en 2009.

2.4. Teoría de las reacciones nucleares

En el presente trabajo de tesis, se tratará con reacciones nucleares del tipo:



en donde a es un proyectil (generalmente núcleo o nucleón) que genera la reacción con un núcleo objetivo \mathbb{X} . b es denominado el producto de la reacción, y a \mathbb{Y} el núcleo residual, y es posible que este último deje la reacción en un estado excitado. Este tipo de reacciones se denotan en literatura de la forma $\mathbb{X}(a, b)\mathbb{Y}$. Una reacción entre \mathbb{X} y a puede llevar a varios estados finales, y aquellos bien definidos y con estados cuánticos conocidos se denominan *canales*. Las partículas iniciales son el denominado *canal de entrada*.

La conservación de la energía aplicada a la reacción (2.4.1) en el sistema de laboratorio se expresa de la forma:

$$m_a c^2 + T_a + m_{\mathbb{X}} c^2 = m_b c^2 + T_b + m_{\mathbb{Y}} c^2 + T_{\mathbb{Y}},$$

donde T_j son las energías cinéticas, las cuales en la aproximación no relativista resultan $T_j \approx \frac{1}{2} m_j v_j^2$, y m_j son las masas en reposo. Se define el valor Q de una reacción como la diferencia entre las energías en reposo antes y después de la reacción:

$$Q = (m_i - m_f) c^2 = (m_a + m_{\mathbb{X}} - (m_b + m_{\mathbb{Y}})) c^2. \quad (2.4.2)$$

El valor Q representa el exceso de energía cinética de los productos de la reacción, y sirve para clasificar las reacciones nucleares en *exoérgicas* y *endoérgicas* dependiendo de si $Q > 0$ o $Q < 0$, es decir, si la reacción libera energía cinética con los productos, o si se requiere convertir energía cinética en energía de reposo o de enlace del núcleo residual \mathbb{Y} ; respectivamente.

La probabilidad de que el canal de entrada “elija” uno de los canales de salida se conoce como la sección eficaz de dicho canal. Si una reacción nuclear da como resultado el canal de entrada, se dice que sucedió una reacción elástica. De esta forma, la sección eficaz se debe separar para tener en cuenta esta posibilidad de la forma $\sigma = \sigma_{scatt} + \sigma_r$, en donde σ_r es la sección eficaz de reacción inelástica. Si α es el canal de entrada, entonces:

$$\sigma_r = \sum_{\beta \neq \alpha} \sigma(\alpha, \beta) + \sigma_{cap}(\alpha),$$

en donde σ_{cap} es la probabilidad de que el proyectil inicie una reacción con el núcleo sin emisión de partículas en el canal de salida más que un núcleo compuesto, y $\sigma(\alpha, \beta)$ se define como:

$$\sigma(\alpha, \beta) = \frac{\text{número de emisiones al canal } \beta \text{ por unidad de tiempo y por núcleo } \mathbb{X}}{\text{número de partículas incidentes en el canal } \alpha \text{ por unidad de tiempo y de área}}.$$

⁶National Institute of Standards and Technology, <https://www.nist.gov/>

Ésta última es la sección eficaz de interés para el presente trabajo. Bohr propuso además, que en la mayoría de las reacciones nucleares de este tipo, entre el canal de entrada y de salida se forma un núcleo compuesto C cuyos estados de energía, momento angular y paridad determinan el estado físico del canal de salida, independientemente de como se formó C . Esta independencia del canal de salida se denomina en literatura *hipótesis de amnesia de Bohr* y existen resultados experimentales que la verifican [80]. Esta hipótesis permite escribir:

$$\sigma(\alpha, \beta) = \sigma_C(\alpha)G_C(\beta),$$

en donde $\sigma_C(\alpha)$ es la probabilidad de que el canal de entrada conforme el núcleo C , mientras que $G_C(\beta)$ es la probabilidad de que el núcleo C decaiga en el canal β . $G_C(\beta)$ se denomina *cociente o razón de ramificación (branching ratio)*, relacionada directamente con los anchos de decaimiento parcial y total:

$$G_C(\beta) = \frac{\Gamma_C(\beta)}{\Gamma_C},$$

de forma que $\sum_{\beta} G_C(\beta) = 1$.

2.4.1. Sección eficaz de reacción

Para modelar teóricamente la sección eficaz de formación del núcleo compuesto C , la primera suposición relevante que debe hacerse es la existencia de una superficie nuclear definida. Esta suele representarse como una esfera de radio R [81], por ejemplo R_a para el proyectil y $R_{\mathbb{X}}$ para el núcleo que genera la reacción. En una primera aproximación, $R = R_a + R_{\mathbb{X}}$ es el radio de la superficie del núcleo compuesto. De esta forma, la reacción nuclear sólo puede ocurrir si se verifica que la coordenada de movimiento relativo $r = |\vec{r}_a - \vec{r}_{\mathbb{X}}|$ satisface $r < R$. El procedimiento usualmente descrito en literatura [80, 81], consiste en utilizar el método de ondas parciales para escribir la sección eficaz en su descomposición según el momento angular orbital del canal de entrada:

$$\sigma_r(\alpha) = \frac{\pi}{k^2} \sum_{l=0}^{\infty} (2l+1)(1 - |\eta_l|^2), \quad (2.4.3)$$

en donde η_l tiene en cuenta la diferencia de fase entre la onda que ingresa y sale de la región de interacción efectiva, en este caso $r < R$, por comparación de los comportamientos asintóticos de las funciones de onda. Si la onda entrante es una onda plana, su expresión asintótica puede escribirse como:

$$\psi_{in}(r) \sim \frac{1}{2i} \sum_{l=0}^{\infty} (2l+1) i^l P_l(\cos(\theta)) \frac{\eta_l e^{i(kr - \frac{l\pi}{2})} - e^{-i(kr - \frac{l\pi}{2})}}{kr}. \quad (2.4.4)$$

La onda saliente se conoce resolviendo la ecuación de Schrödinger del movimiento relativo entre a y \mathbb{X} con término de interacción dado por un potencial central $V(r)$ en la región exterior $r > R$:

$$\nabla^2 \psi(\vec{r}) + \left\{ k^2 - \frac{2m_{\alpha}}{\hbar^2} V(r) \right\} \psi(\vec{r}) = 0,$$

en donde m_{α} y ϵ_{α} son la masa reducida y la energía del canal de entrada respectivamente, $k = \frac{\sqrt{2m_{\alpha}\epsilon_{\alpha}}}{\hbar}$, y:

$$V(r) = \frac{Z_a Z_{\mathbb{X}} e^2}{r}.$$

La información del interior de la superficie nuclear se modela según la aproximación de interés (teoría continua o resonancia), haciendo uso de las condiciones de contorno. La versión radial reducida con $\psi(\vec{r}) = R_l(r)P_l(\cos(\theta)) = \frac{u_l(r)}{r}P_l(\cos(\theta))$ queda de la forma:

$$\frac{d^2 u_l}{dr^2}(r) + \left\{ k^2 - \frac{l(l+1)}{r^2} - \frac{2m_{\alpha}}{\hbar^2} V(r) \right\} u_l(r) = 0.$$

Si $\rho = kr$ y se define el parámetro de Sommerfeld $\eta = \frac{Z_a Z_{\mathbb{X}} e^2}{\hbar} \sqrt{\frac{m_{\alpha}}{2\epsilon_{\alpha}}} = \frac{Z_a Z_{\mathbb{X}} e^2}{\hbar v_{\alpha}}$, la ecuación radial reducida puede reescribirse como:

$$\frac{d^2 u_l}{d\rho} + \left[1 - \frac{l(l+1)}{\rho^2} - \frac{2\eta}{\rho} \right] u_l = 0.$$

Se sabe que una ecuación diferencial de este tipo presenta un par de soluciones linealmente independientes conocidas como *funciones de Coulomb regular e irregular*, F_l y G_l respectivamente, que dependen de las funciones hipergeométricas confluentes de primer tipo ${}_1F_1$:

$$F_l(\rho, \eta) = C_l(\eta) \rho^{l+1} e^{-i\rho} {}_1F_1(l+1-i\eta; 2l+2; 2i\rho), \quad (2.4.5)$$

$$G_l(\rho, \eta) = \frac{2\eta}{C_0^2(\eta)} F_l(\rho, \eta) \left\{ \ln(2\rho) + \frac{q_l(\eta)}{p_l(\eta)} \right\} + \frac{1}{(2l+1)C_l(\eta)} \rho^{-l} \sum_{k=-l}^{\infty} a_k^l(\eta) \rho^{k+l}, \quad (2.4.6)$$

donde las funciones $\{q_l(\eta), p_l(\eta), a_k^l(\eta)\}$ pueden verse en las tablas de Abramowitz y Stegun [82], al igual que la función Γ extensión del factorial, y además:

$$C_l(\eta) = \frac{2^l e^{-\frac{\pi\eta}{2}} |\Gamma(l+1+i\eta)|}{\Gamma(2l+2)}.$$

Los comportamientos asintóticos de las funciones de Coulomb son bien conocidos:

$$F_l(r) \sim \sin \left(kr - \frac{l\pi}{2} - \eta \ln(2kr) + \sigma_l \right),$$

$$G_l(r) \sim \cos \left(kr - \frac{l\pi}{2} - \eta \ln(2kr) + \sigma_l \right),$$

con $\exp(2i\sigma_l) = \frac{(l+i\eta)!}{(l-i\eta)!}$. Utilizando una combinación lineal adecuada, las ondas entrantes y salientes pueden escribirse como:

$$u_l^+(r) = \exp(-i\sigma_l)[G_l(r) + iF_l(r)],$$

$$u_l^-(r) = \exp(i\sigma_l)[G_l(r) - iF_l(r)].$$

Entonces, en la región exterior $r > R$ la solución de la ecuación de Schrödinger es $u_l(r) = au_l^+(r) + bu_l^-(r)$, y comparando con (2.4.4) se puede determinar que:

$$a = i^{l+1}(2l+1)^{1/2} \frac{\sqrt{\pi}}{k}; \quad b = -\eta_l a.$$

De esta forma, η_l requerida en (2.4.3) debe obtenerse de las condiciones de contorno. Sin entrar en detalles, se obtiene que la sección eficaz de reacción puede escribirse de la forma:

$$\sigma_{r,l}(\alpha) = \frac{\pi}{k_\alpha^2} (2l+1) \frac{-4s_l \Im m f_l}{(\Re e f_l - \Delta_l)^2 + (\Im m f_l - s_l)^2}, \quad (2.4.7)$$

en donde:

$$f_l = R \frac{1}{u_l} \frac{du_l}{dr} \Big|_{r=R},$$

$$\Delta_l + is_l = R \frac{1}{u_l^+} \frac{du_l^+}{dr} \Big|_{r=R}.$$

Nótese que las funciones Δ_l y s_l pueden definirse unívocamente fuera de la superficie nuclear. Las funciones f_l se denominan *funciones de excitación*, y son las únicas que contienen información sobre como se modela el núcleo compuesto.

2.4.2. Reacciones nucleares continuas

Conviene separar en la sección eficaz de reacción, la parte “continua” de la curva respecto de los picos resonantes que se aprecian experimentalmente. Para la aproximación continua, es necesario suponer que:

- Si el proyectil a penetra la superficie nuclear, se mueve con una energía cinética $T_{in} \gg \epsilon_\alpha$. De hecho, puede considerarse que $T_{in} \approx \epsilon_\alpha + T_0$ donde $T_0 \sim \mathcal{O}(20 \text{ MeV})$, es decir, del orden de la energía cinética intra-nuclear.
- Este efecto se debe a que en el interior del núcleo, el proyectil está sujeto a interacciones muy fuertes, intercambiando energía extremadamente rápido con los otros nucleones.

◦ Si a es una partícula cargada conviene suponer que existen muchos canales de salida abiertos.

La última condición se logra si ϵ_α es mucho mayor que la energía media de excitación del núcleo objetivo \mathbb{X} , con $Q > 3 \text{ MeV}$, lo cual implica que hay poca probabilidad de que el canal de salida sea el igual al de entrada. De esta forma, es posible asumir que, dentro del núcleo, el canal α se comporta de la forma:

$$u_l \sim \exp(-iKr); \quad (r < R).$$

Esto implica que $f_l = -iKR$ y finalmente, reemplazando en (2.4.7) se obtiene:

$$\sigma_r(\alpha) = \frac{\pi}{k_\alpha} \sum_{l=0}^{\infty} (2l+1) \frac{4s_l KR}{\Delta_l^2 + (KR + s_l)^2}. \quad (2.4.8)$$

Dado que $T_{in} = \frac{\hbar^2 K^2}{2m_\alpha} = \epsilon_\alpha + T_0$, se propone la existencia de un número constante K_0 tal que:

$$K^2 = \frac{2m_\alpha T_{in}}{\hbar^2} = \frac{2m_\alpha T_0}{\hbar^2} + \frac{2m_\alpha \epsilon_\alpha}{\hbar^2} = K_0^2 + k_\alpha^2.$$

Por otro lado, el potencial del pozo nuclear que mantiene al núcleo compuesto unido transitoriamente aplica a cada nucleon un potencial $U_0 \sim \mathcal{O}(42 \text{ MeV})$ [81]. A partir de esto, puede estimarse $K_0 \approx \frac{\sqrt{2m_\alpha U_0}}{\hbar} \approx 1,015 \times 10^{13} \text{ cm}^{-1}$.

2.4.3. Reacciones resonantes

En este caso, se estudia localmente la sección eficaz alrededor de los valores energéticos donde existe resonancia. A diferencia de la aproximación continua, en este caso se prevé la existencia de una onda saliente en la zona interior a la superficie nuclear, de forma que:

$$u_l \sim e^{-iKr} + be^{iKr}, \quad (r < R).$$

$b \in \mathbb{C}$ representa la amplitud de la onda saliente, por lo cual nunca puede ser que $|b| > 1$, dado que no se pueden crear partículas en el interior del núcleo compuesto. En el caso continuo se analizó el caso $b = 0$, y aquí se analizará el caso $0 < |b| \leq 1$. Entonces, puede escribirse:

$$b = e^{2i\xi} e^{-2q}; \quad \xi, q \in \mathbb{R}; \quad \xi = \xi(\epsilon_\alpha), \quad q = q(\epsilon_\alpha).$$

Necesariamente $q > 0$ por la condición de que no se creen partículas en el interior de la superficie nuclear. Entonces:

$$u_l \sim e^{-iKr} + be^{iKr} = e^{i\xi} e^{-q} \left(e^{-i(Kr+\xi+iq)} + e^{i(Kr+\xi+iq)} \right) = C \cos(Kr + \xi + iq),$$

y en consecuencia $f_l = f_l(\epsilon_\alpha, q) = -KR \tan(KR + \xi + iq)$. Las *energías formales de resonancia* se definen como:

$$f_l(\epsilon_s, q = 0) = -KR \tan(KR + \xi) = 0.$$

Desarrollando en serie de Taylor a primer orden:

$$f_l(\epsilon_\alpha, q) \approx f_l(\epsilon_s, q = 0) + (\epsilon_\alpha - \epsilon_s) \left. \frac{df_l}{d\epsilon_\alpha} \right|_{\epsilon_\alpha = \epsilon_s; q=0} + q \left. \frac{df_l}{dq} \right|_{\epsilon_\alpha = \epsilon_s; q=0},$$

lo cual queda:

$$f_l(\epsilon_\alpha, q) \sim (\epsilon_\alpha - \epsilon_s) \left. \frac{df_l}{d\epsilon_\alpha} \right|_{\epsilon_\alpha = \epsilon_s; q=0} - iqKR.$$

Definiendo las cantidades:

$$\begin{aligned} \Gamma_\alpha^s &= \frac{-2s_l}{\left. \frac{df_l}{d\epsilon_\alpha} \right|_{\epsilon_\alpha = \epsilon_s; q=0}} \longrightarrow \text{ancho de partícula o entrada,} \\ \Gamma_r^s &= \frac{-2qKR}{\left. \frac{df_l}{d\epsilon_\alpha} \right|_{\epsilon_\alpha = \epsilon_s; q=0}} \longrightarrow \text{ancho de reacción,} \\ \epsilon_s^* &= \epsilon_s + \frac{\Delta_l}{\left. \frac{df_l}{d\epsilon_\alpha} \right|_{\epsilon_\alpha = \epsilon_s; q=0}} \longrightarrow \text{verdaderas energías de resonancia,} \\ \Gamma^s &= \Gamma_r^s + \Gamma_\alpha^s \longrightarrow \text{ancho total,} \end{aligned}$$

se obtiene a partir de (2.4.7) que:

$$\sigma_{r,l} = \frac{\pi}{k_\alpha^2} (2l+1) \frac{\Gamma_\alpha^s \Gamma_r^s}{(\epsilon_\alpha - \epsilon_s^*)^2 + (\frac{1}{2}\Gamma^s)^2}.$$

Si sólo existen dos canales posibles, el de entrada α y el de salida β , es directo que $\sigma_r(\alpha) = \sigma_r(\beta)$. Ésta es exactamente la situación en el pico de resonancia. Si se analiza esta igualdad se obtiene que $\Gamma_r^s = \Gamma_\beta^s$, y entonces:

$$\sigma_{r,l}(\alpha) = \frac{\pi}{k_\alpha^2} (2l+1) \frac{\Gamma_\alpha^s \Gamma_\beta^s}{(\epsilon_\alpha - \epsilon_s^*)^2 + (\frac{1}{2}\Gamma^s)^2}. \quad (2.4.9)$$

Esta última es la conocida como *fórmula de sección eficaz de resonancia para un único nivel de Breit-Wigner*.

2.5. Definición de cantidades dosimétricas

El problema de estimar la dosis absorbida debido a partículas cargadas en medios materiales es sustancialmente complicado, y necesita de varias condiciones para que su definición en términos teóricos tenga sentido. Para empezar, no todas las partículas pueden ionizar el medio material, es decir, no tienen la energía suficiente para arrancar o excitar un electrón de su orbital atómico o molecular. Radiaciones que sí cuentan con esta capacidad, se llaman *radiaciones ionizantes*, y son las que pueden generar daños biológicos considerables como detalla la ICRP [83]⁷. Asimismo, dentro de la categoría de radiación ionizante existen partículas capaces de producir la ionización por simple interacción con los constituyentes de la materia. Ésta es llamada *radiación directamente ionizante*.

Por otro lado, existe radiación que no tiene capacidad intrínseca de ionizar, pero puede hacerlo a través de las partículas secundarias que es capaz de generar por alguna interacción. Éstas últimas se denominan, lógicamente, *radiaciones indirectamente ionizantes*, debido a que su proceso de depósito energético requiere de dos pasos.

La naturaleza de las fuerzas que intervienen en las interacciones capaces de generar ionizaciones es lo que dificulta la definición de dosis absorbida: la capacidad de acción a distancia, permite que proyectiles que viajan fuera de un pequeño volumen de interés ΔV interactúen con aquellos constituyentes contenidos en ΔV , pudiendo en el proceso generar partículas secundarias que sean capaces de depositar energía en dicho volumen. El proceso inverso también es posible, y por esto cuando las dimensiones de ΔV se parecen a los rangos de las fuerzas intervinientes, la energía que este puede absorber es conceptualmente discutible. Es por esto que se requieren definiciones rigurosas que permitan establecer una distribución de dosis, es decir, variaciones espaciales, punto a punto, definidas en volúmenes infinitesimales, y que no generen divergencias ni inconsistencias.



Figura 2.12: Símbolo de peligro de radiación ionizante.

2.5.1. Energía impartida

La cantidad denominada como energía impartida por radiación ionizante a la materia en un determinado volumen, es considerada la cantidad fundamental de la dosimetría de radiación. Un tratamiento riguroso de la definición se debe a Gudrun Alm Carlsson [84], quien finaliza su tratado vinculando su definición con la versión de ICRU [85] que se considera en el presente trabajo.

Sea R el valor de la energía cuántica o cinética que llevan todas las partículas de radiación ionizante que “atravesan” la superficie de un volumen dado ΔV (desde dentro hacia fuera y viceversa). R suele denominarse *energía radiante* y excluye las energías de reposo. Se puede definir entonces:

- $(R_{in,out})_{ii}$ → energía radiante de las partículas indirectamente ionizantes que entran y salen del volumen respectivamente.
- $(R_{in,out})_{di}$ → energía radiante de las partículas directamente ionizantes que entran y salen del volumen respectivamente.
- $\sum_n Q_n$ → energía neta derivada de la masa en reposo, donde cada término tiene un signo dependiendo de:
 - $E \rightarrow m$, energía que se transforma en masa en reposo, proceso con signo negativo, por ejemplo la producción de un par, $Q = -2m_e c^2$.
 - $m \rightarrow E$, masa en reposo que se transforma en energía, proceso con signo positivo, por ejemplo la aniquilación de un par, $Q = 2m_e c^2$.

Esta cantidad también está asociada a las reacciones nucleares a través de valor Q (2.4.2).

Se define la *energía impartida* como el total de la energía del haz incidente que permanece en la región de interés, teniendo en cuenta partículas cargadas y no cargadas, de la forma:

$$\epsilon = (R_{in})_{ii} - (R_{out})_{ii} + (R_{in})_{di} - (R_{out})_{di} + \sum_n Q_n = R_{in} - R_{out} + \sum_n Q_n.$$

⁷ICRP - International Commission on Radiological Protection, <http://www.icrp.org/>

Puede observarse que esta expresión tiene en cuenta la energía radiativa que deja el volumen, por ejemplo por Brehmsstrahlung de electrones secundarios. Sin embargo, tácitamente se está asumiendo que las fuerzas que intervienen tienen rango cero, ocurriendo una interacción en un punto bien definido del espacio.

2.5.2. Dosis absorbida

Dado que la energía impartida ϵ es una variable estocástica cuyo valor no es el mismo para diferentes irradiaciones del volumen de interés, la definición de distribución de energía impartida cobra sentido punto a punto considerando valores de expectación $\bar{\epsilon}$. De esta forma, un volumen ΔV puede contener fracciones de los constituyentes, así como también “fracciones de interacción” [84]. La cantidad $\bar{\epsilon}$ toma un valor definido que satisface que:

$$\bar{\epsilon} \xrightarrow{\Delta V \rightarrow 0} 0.$$

Estos valores nulos pueden evitarse si se determina la distribución dada por $\bar{\epsilon}/\Delta V$, cuyo valor es finito en el límite $\Delta V \rightarrow 0$. De esta manera, se define la *distribución de dosis absorbida* como sigue:

$$D = \lim_{m \rightarrow 0} \frac{\bar{\epsilon}}{m} = \lim_{V \rightarrow 0} \frac{1}{\rho V} \bar{\epsilon}, \quad (2.5.1)$$

donde m es la masa contenida en el volumen V para densidad constante ρ , *i.e.*, se considera un medio homogéneo. La unidad de dosis en el sistema internacional es el Gray, $[D] = Gy = \frac{J}{kg}$, y una equivalencia significativa es $1 Gy = 1,6022 \times 10^{10} \frac{MeV}{g}$.

Debido a las contribuciones de las partículas secundarias, no es posible, en términos generales, escribir una expresión para la dosis absorbida en términos de la fluencia de energía del haz primario. Es por esto que es una cantidad difícil de determinar teóricamente.

2.5.3. Distribuciones radiométricas

La consecuencia directa de la definición de dosis es que para considerar un “campo de radiación” debe brindarse punto a punto en el espacio la información en promedio, o los valores de expectación. Entonces, una descripción completa de un campo de partículas de radiación ionizante está dada por la cantidad $N_j(t, T, \hat{\Omega}, \vec{r}) dt dT d\Omega da_{\perp}$, que representa el valor de expectación del número N de partículas de tipo j con:

- energías cinéticas en el intervalo dT alrededor de T ,
- direcciones de movimiento en el diferencial de ángulo sólido $d\Omega$ alrededor de la dirección $\hat{\Omega} = (\alpha, \theta)$, siendo α y θ los ángulos azimutal y polar respectivamente,

y que en el intervalo de tiempo dt en torno a t atraviesan un elemento de área da_{\perp} cuya normal es paralela a $\hat{\Omega}$. Se define la *fluencia escalar* Φ como el número de partículas que “alcanzan” una esfera de sección transversal da en un intervalo de tiempo definido $[t_1, t_2]$ para todas las energías y direcciones de movimiento posibles, es decir:

$$\Phi(\vec{r}) = \sum_j \int_{t_1}^{t_2} dt \int_0^{\infty} dT \int_{4\pi} d\Omega \frac{d^4 N_j(t, T, \hat{\Omega}, \vec{r})}{dt dT d\Omega da_{\perp}} = \int_{4\pi} \frac{d^2 N(\hat{\Omega}, \vec{r})}{d\Omega da_{\perp}} = \frac{dN(\vec{r})}{da}.$$

La esfera como volumen de referencia es usualmente utilizada en la definición de fluencia, pero no es esencial. La fluencia contabiliza la cantidad de partículas que atraviesan el área da_{\perp} centrada en \vec{r} con la condición de que la normal a da_{\perp} sea paralela a $\hat{\Omega}$, pero la esfera presenta la misma sección transversal para todas las direcciones posibles.

La *fluencia vectorial* es simplemente:

$$\vec{\Phi}(\vec{r}) = \sum_j \int_{t_1}^{t_2} dt \int_0^{\infty} dT \int_{4\pi} d\Omega \hat{\Omega} \frac{d^4 N_j(t, T, \hat{\Omega}, \vec{r})}{dt dT d\Omega da_{\perp}},$$

y satisface que $|\vec{\Phi}| \leq \Phi$, siendo igual para partículas mono-direccionales. En el caso radiación isotrópicamente emitida, $|\vec{\Phi}| = 0$.

De la misma forma, la *fluencia de energía* y la *fluencia vectorial de energía* se definen como:

$$\Psi(\vec{r}) = \sum_j \int_{t_1}^{t_2} dt \int_0^\infty dT \int_{4\pi} d\Omega T \frac{d^4 N_j(t, T, \hat{\Omega}, \vec{r})}{dt dT d\Omega da_\perp},$$

$$\vec{\Psi}(\vec{r}) = \sum_j \int_{t_1}^{t_2} dt \int_0^\infty dT \int_{4\pi} d\Omega T \hat{\Omega} \frac{d^4 N_j(t, T, \hat{\Omega}, \vec{r})}{dt dT d\Omega da_\perp}$$

Nótese que si el campo de radiación es mono-energético de energía T , entonces $\Psi(\vec{r}) = T\Phi(\vec{r})$.

Estas distribuciones pueden encontrarse desde un punto de vista teórico como soluciones de la ecuación de transporte de Boltzmann [86]. Obviando la integración en T y $\hat{\Omega}$, se obtiene que la fluencia diferencial $\Phi_{T, \hat{\Omega}}$ satisface la ecuación:

$$\nabla \cdot \vec{\Phi}_{T, \hat{\Omega}}(\vec{r}) = -\Sigma(T)\Phi_{T, \hat{\Omega}}(\vec{r}) + \int_{4\pi} d\Omega' \int_T^\infty dT' \Sigma(T', \hat{\Omega}' \rightarrow T, \hat{\Omega}) \Phi_{T, \hat{\Omega}}(\vec{r}) + S_{T, \hat{\Omega}}, \quad (2.5.2)$$

en donde:

- $\Sigma(T)$ es la probabilidad macroscópica por unidad de longitud de que una partícula del campo de radiación interactúe. El *camino libre medio* entre colisiones es por definición $\lambda = \Sigma^{-1}$. La relación con la sección eficaz microscópica $\sigma(T)$ es simplemente $\Sigma(T) = N\sigma(T)$ donde N es la densidad volumétrica de centros dispersores.
- $\Sigma(T', \hat{\Omega}' \rightarrow T, \hat{\Omega})$ es la probabilidad de que una partícula extra de energía cinética T' y dirección de movimiento $\hat{\Omega}'$ interactúe, dando como resultado una partícula del campo de radiación que se quiere describir, con energía T y dirección de movimiento $\hat{\Omega}$. La integral se realiza desde T porque una partícula con energía menor no puede dar como resultado una partícula con energía T .
- $S_{T, \hat{\Omega}}$ cantidad de partículas de radiación ionizante que son creadas por fuentes de radiación contenidas en el volumen.

2.5.4. Particularidades de la dosimetría en terapia con partículas cargadas

Por definición de energía impartida en términos de la energía radiante total y la energía liberada de masa en reposo, el valor medio o de expectación puede escribirse como:

$$\bar{\epsilon} = \bar{R}_{in} - \bar{R}_{out} + \overline{\sum_n \mathcal{Q}_n}. \quad (2.5.3)$$

Los primeros dos términos son nada menos que el balance de energía radiante que permanece dentro del volumen de interés. Esta energía puede conocerse a través de la fluencia de energía vectorial, calculando el número de partículas que ingresan de forma neta al volumen con energía T por todos los elementos de área en dirección interna $-d\vec{A}$ que forman la superficie cerrada ∂V del volumen de interés. Entonces:

$$\bar{\epsilon} = - \oint_{\partial V} \vec{\Psi}(\vec{r}) \cdot d\vec{A} + \overline{\sum_n \mathcal{Q}_n} = \int_V dV \left(-\nabla \cdot \vec{\Psi}(\vec{r}) + \frac{d}{dV} \overline{\sum_n \mathcal{Q}_n} \right), \quad (2.5.4)$$

donde se utilizó el teorema de Gauss. A partir de la definición de dosis absorbida (2.5.1), se obtiene que:

$$D = -\frac{1}{\rho} \nabla \cdot \vec{\Psi}(\vec{r}) + \frac{1}{\rho} \frac{d}{dV} \overline{\sum_n \mathcal{Q}_n}. \quad (2.5.5)$$

Si se utiliza un haz de partículas cargadas con la intención de depositar energía, y consecuentemente que el medio absorba dosis, conviene realizar ciertas aproximaciones sobre lo que efectivamente se pretende contabilizar. Estas aproximaciones son válidas fuera del rango de la micro-dosimetría, donde las dimensiones del volumen de interés son del orden de los rangos de las fuerzas de interacción. Además, su probabilidad de ocurrencia frente a la interacción entre partículas cargadas resulta despreciable. Se procederá entonces a:

1. Despreciar la energía impartida por interacciones de partículas indirectamente ionizantes, como fotones y neutrones.
2. Despreciar interacciones de tipo reacciones nucleares o entre partículas fundamentales.
3. Despreciar transformaciones nucleares espontáneas.
4. Utilizar fluencias estimadas en la aproximación de frenado continuo, CSDA.

De esta forma, el segundo término de (2.5.5) no estará presente, y el segundo término de (2.5.2) tampoco, dado que no hay partículas capaces de generar un elemento de la fluencia inicial $\Phi_{T,\hat{\Omega}}$, y como no hay fuentes internas en el volumen de interés, $S_{T,\hat{\Omega}} = 0$. De esta forma, la ecuación de transporte (2.5.2) queda de la forma:

$$\nabla \cdot \vec{\Phi}_{T,\hat{\Omega}} = -\Sigma(T)\Phi_{T,\hat{\Omega}} = -N\sigma(T)\Phi_{T,\hat{\Omega}}. \quad (2.5.6)$$

Multiplicando por T e integrando desde el límite inferior T_{cut} donde se considera que la partícula de radiación transportada deja de ser ionizante, e integrando en el ángulo sólido, se obtiene que del lado izquierdo de (2.5.6):

$$\int_{4\pi} d\Omega \int_{T_{cut}}^{\infty} dT T \nabla \cdot \Phi_{T,\hat{\Omega}}(\vec{r}) = \nabla \cdot \left(\int_{4\pi} d\Omega \int_{T_{cut}}^{\infty} dT T \Phi_{T,\hat{\Omega}}(\vec{r}) \right) = \nabla \cdot \vec{\Psi}(\vec{r}), \quad (2.5.7)$$

mientras que el lado derecho:

$$\int_{4\pi} d\Omega \int_{T_{cut}}^{\infty} NT\sigma(T)\Phi_{T,\hat{\Omega}}(\vec{r}) = \int_{T_{cut}}^{\infty} S(T)\Phi_T(\vec{r}), \quad (2.5.8)$$

donde se utilizó la definición (2.3.2). Llevando todo a la definición dosis absorbida (2.5.5), se obtiene que:

$$D = \int_{T_{cut}}^{\infty} \frac{S(T)}{\rho} \Phi_T(\vec{r}) dT. \quad (2.5.9)$$

De esta forma, conociendo el poder de frenado de las partículas cargadas de interés en el medio material y la fluencia diferencial del haz, es posible estimar la distribución de dosis primaria.

Si se observa la imagen 2.13, puede verse que para protones de 107 MeV existe un pico de máximo depósito de dosis a una profundidad z_{max} . Esta profundidad corresponde típicamente al rango de los protones a esta energía. Esta región de máxima dosis absorbida es conocida como el pico de Bragg (*Bragg peak*), y ocurre exactamente antes de que las partículas del haz lleguen al reposo. Es decir, que las partículas de haz entregan casi toda su energía a esta profundidad de forma local.

Nótese que la curva de dosis absorbida de iones de carbono presenta una cola luego del pico de Bragg, relativamente poco evidente, pero de relevancia dosimétrica si de dosis secundaria indeseada se trata. Esta cola se debe a las partículas emitidas por la termalización de los núcleos excitados en los procesos de interacción del carbono con los núcleos del agua (principalmente oxígeno), y debido a los fragmentos de número atómico Z intermedio producidos también por dichas interacciones. Además, el pico para carbono es menos ancho que el de protones, lo cual demuestra la balística de utilidad para terapia de los iones respecto de fotones de mega-voltaje, reduciendo (aún más que en el caso de protones) la dosis aledaña en zonas que se deben preservar. Asimismo, los valores nominales de dosis absorbida en las curvas de la figura 2.13 sitúan al carbono con valores significativamente mayores al caso de los protones, pero la relativización utilizada para poder comparar las curvas no lo hace apreciable.

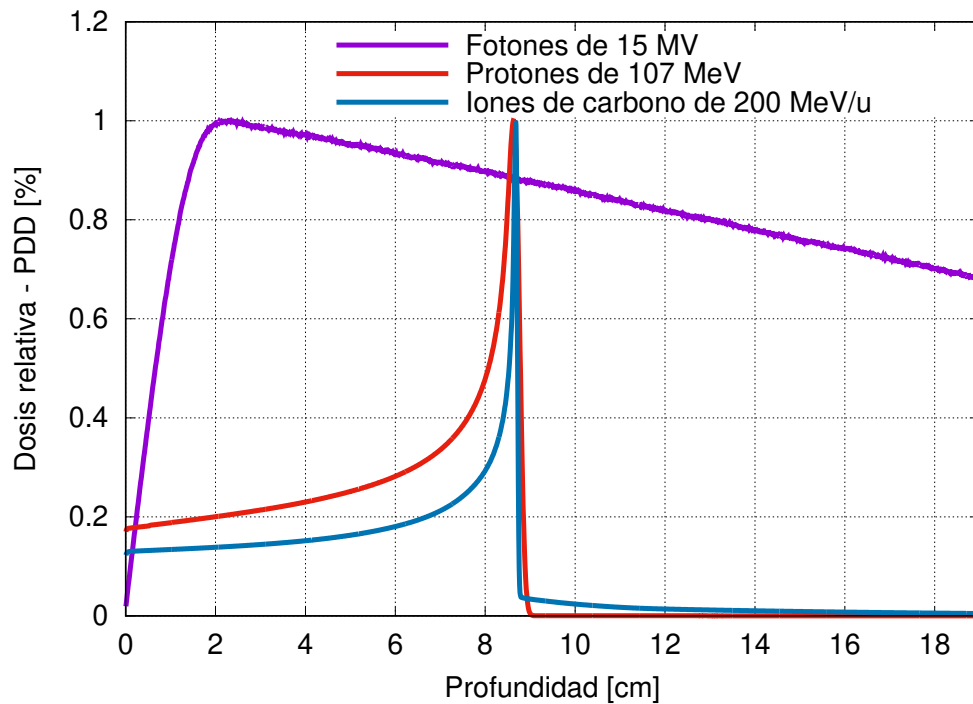


Figura 2.13: Pico de Bragg para protones de $E = 107 \text{ MeV}$ e iones de carbono (^{12}C) de $E = 200 \text{ MeV}/\mu$, obtenidas por FLUKA para un fantoma cilíndrico de agua líquida de $R = 5 \text{ cm}$ y $h = 10 \text{ cm}$.

Los protones son tal vez las partículas más simples que se pueden estudiar como conformadoras de dosis para terapias no convencionales. Esto se debe, en gran parte, a que muchas de las interacciones posibles no incluyen fragmentación de los protones, lo cual sucedería a energías irrisoriamente altas en comparación con el rango terapéutico. Sin embargo, siempre es útil contar con herramientas que precisen exactamente el rango y la energía depositada de la mejor manera posible. Por supuesto, es necesario un entendimiento profundo de la física subyacente [87], para determinar cuales son los mecanismos que introducen errores en esta determinación.

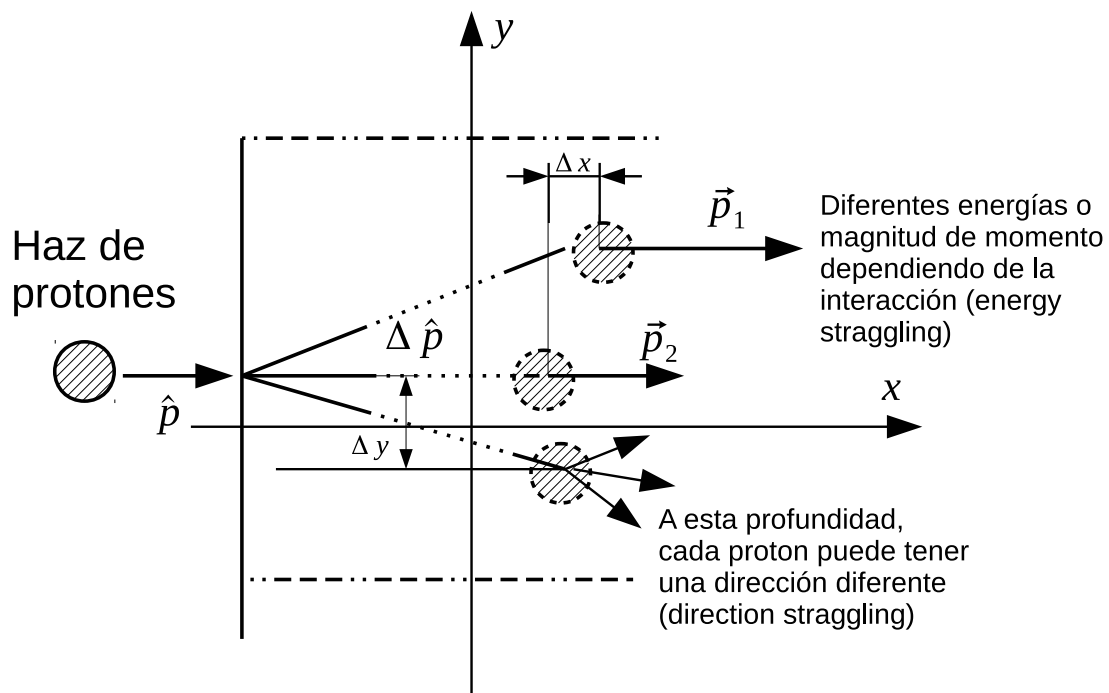


Figura 2.14: Esquema clásico de las fuentes de incerteza en el rango y la dosis absorbida debido a un haz de protones. Δx corresponde la dispersión del rango y Δy a la dispersión lateral.

Generalmente, los iones que se utilizan para terapia tienen carga eléctrica positiva, con lo que se producen múltiples colisiones Coulombianas elásticas con los núcleos de los átomos que conforman el material dispersor. Esto produce desplazamientos direccionales estocásticos (*direction straggling*), de forma que si \hat{p} es la dirección inicial del protón, $\Delta\hat{p}$ es la desviación que se produce, como puede verse en la figura 2.14. Este efecto es, a su vez, la causa del desplazamiento lateral (*lateral straggling*) que sufren los protones al desplazarse en materia, de forma que $\Delta y = f(\Delta\hat{p})$.

Por otro lado, la probabilidad de sufrir cualquier tipo de interacción es no nula, con lo que la energía que se pierde en cada una de ellas es una variable estocástica por naturaleza (aunque tenga un valor determinado por la interacción). Este efecto es el que produce de forma directa la incertidumbre en el rango de los protones (*range straggling*). Este último es, además, en menor medida afectado por los primeros dos tipos de dispersión nombrados, pero suele pensarse en términos matemáticos, que directamente $\Delta x = f(\Delta E)$. La dispersión energética, depende directamente del poder de frenado electrónico, dado que se produce predominantemente como consecuencia de interacciones con la nube de electrones atómicos (excitaciones e ionizaciones), mientras que la dispersión lateral es más bien consecuencia de interacción con los núcleos atómicos, cuya masa es del orden (o superior) a la de los protones.

Las dispersiones direccional y lateral son de importancia para tareas de imágenes radiográficas con protones, pudiendo afectar a la resolución espacial, con lo cual investigar estas desviaciones es de importancia *a priori* para esta aplicación. En el caso de la terapia, el interés radica en predecir donde el haz depositará la mayor parte de su energía, pues el daño a zonas sensibles pero sanas es irreversible. Es por esto que se hará hincapié en las dispersiones energética y del rango.

La dispersión energética (y en consecuencia en el rango) pueden modelarse a partir del potencial medio de excitación $\langle I \rangle$. En la figura 2.15, puede verse como este parámetro afecta a la posición del rango por medio de simulaciones Monte Carlo. Se utilizó el código FLUKA para simular la línea de haz del *Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica* (CNAO de aquí en más), cuyo espesor equivalente en agua [88] (*water equivalent thickness*) es aproximadamente 3,1 mm. Dicho espesor se le agrega al fantoma de agua donde se calcula la dosis absorbida en profundidad. Como se puede ver, no solo se producen variaciones en la posición del pico de Bragg, sino además hay notorios cambios de altura de la curva $D(z)$. Es evidente que con el fin de planificar tratamientos que dependan de un pico de Bragg extendido [89] (*spread out Bragg-Peak, SOBP*), conocer este número es de suma importancia.

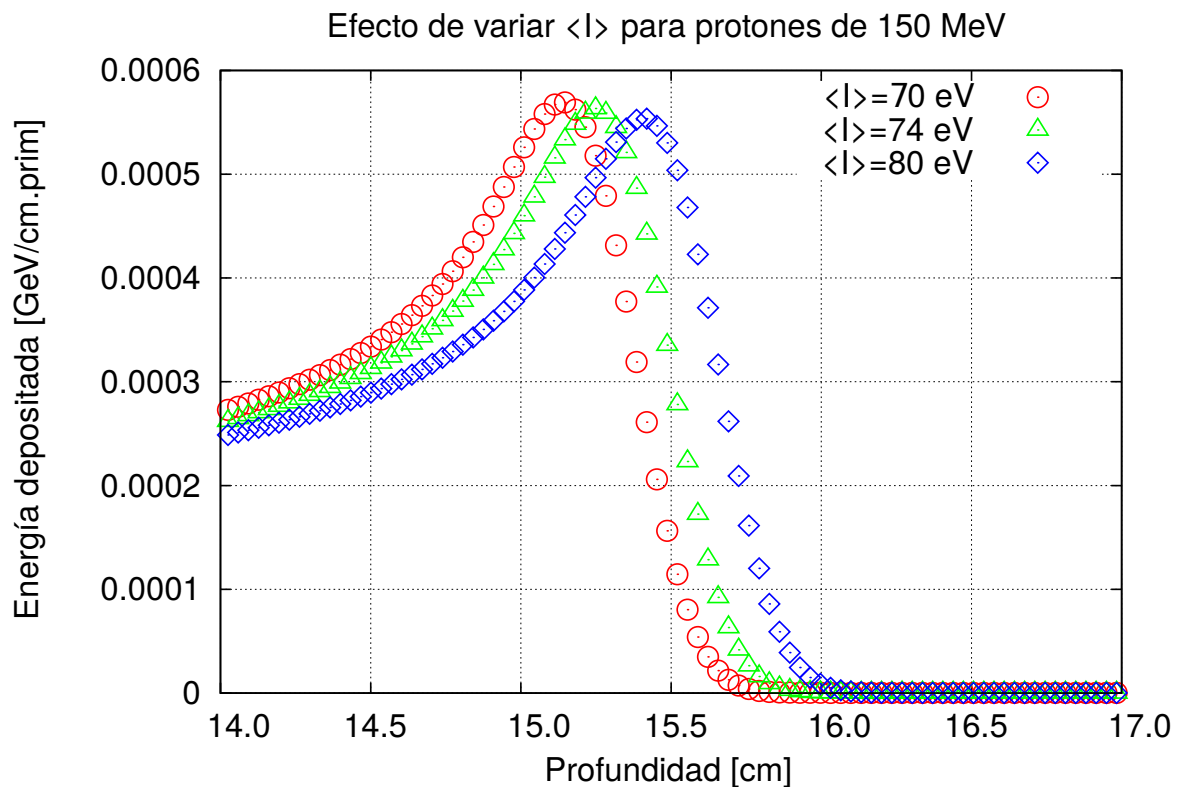


Figura 2.15: Variación en el rango y altura del pico de Bragg debido a variaciones del potencial medio de excitación.

2.6. Metodología de transporte para estimación de refuerzo dosimétrico

Dado el procedimiento analítico que utiliza FLUKA para determinar los productos de reacciones nucleares, las tasas de emisión de partículas alfa y fotones luego de una FPB podrían no corresponderse con lo esperado, ya que aún no se han incorporado modelos específicos para esta reacción. Por lo tanto, como parte del presente trabajo de tesis, se desarrolló un método de transporte semi-analítico, para actuar de forma complementaria utilizando aquella información que FLUKA si puede proveer.

FLUKA contiene una herramienta que permite contabilizar todas las colisiones inelásticas que sufren las partículas del haz incidente a través de la carta USRBIN. Con esta herramienta, es posible generar un mapa 3D (cartesiano, cilíndrico, etc.), donde cada vóxel representa el *número de colisiones inelásticas* que ocurrieron en esa posición. Cabe destacar que esta cantidad está íntimamente relacionada con la *producción de partículas alfa* por FPB, dado que si se logra filtrar cuales de estas interacciones corresponden a *colisiones inelásticas con boro*, se puede utilizar la sección eficaz de reacción para estimar el *número de fusiones* $\langle n_{p+^{11}B} \rangle$. Esta magnitud por 3 da cuenta de la producción de partículas alfa, *i.e.*, $Y_{3\alpha} \approx 3 \langle n_{p+^{11}B} \rangle$, en acuerdo con los posibles canales de la reacción en (2.1.1).

Sin embargo, FLUKA no cuenta aún con una herramienta específica capaz de discriminar cuales de estas interacciones inelásticas corresponden exclusivamente al boro, y cuales al resto de los constituyentes de la mezcla (oxígeno e hidrógeno). En este contexto, se propone estudiar el problema realizando simulaciones con 10^8 protones de 65 MeV: una correspondiente a la irradiación de un fantoma cilíndrico (ver figura 2.16) de radio $r = 4,08 \text{ cm}$ y altura $h = 10 \text{ cm}$, relleno de agua líquida con $\langle I \rangle = 78 \text{ eV}$ (ver sección 3.3.2); y otras irradiaciones del mismo fantoma, pero adhiriendo a la profundidad del pico de Bragg una región con 80 p.p.m. y 1000 p.p.m. de boro respectivamente. Esta región se coloca así estratégicamente, dado que la región de máxima sección eficaz para la FPB se da a energías bajas respecto de los 65 MeV iniciales, y se debe utilizar la termalización en profundidad como herramienta para favorecer la ocurrencia de la reacción, beneficiando la propiedad de localización de esta técnica.

Se propone entonces utilizar un volumen rectangular alrededor del pico de Bragg, cuyo borde está denotado con azul en la figura 2.16, de dimensiones $2 \text{ cm} \times 2 \text{ cm} \times 1 \text{ cm}$, y subdividido en vóxels de $100 \times 100 \times 100 \mu\text{m}^3$.

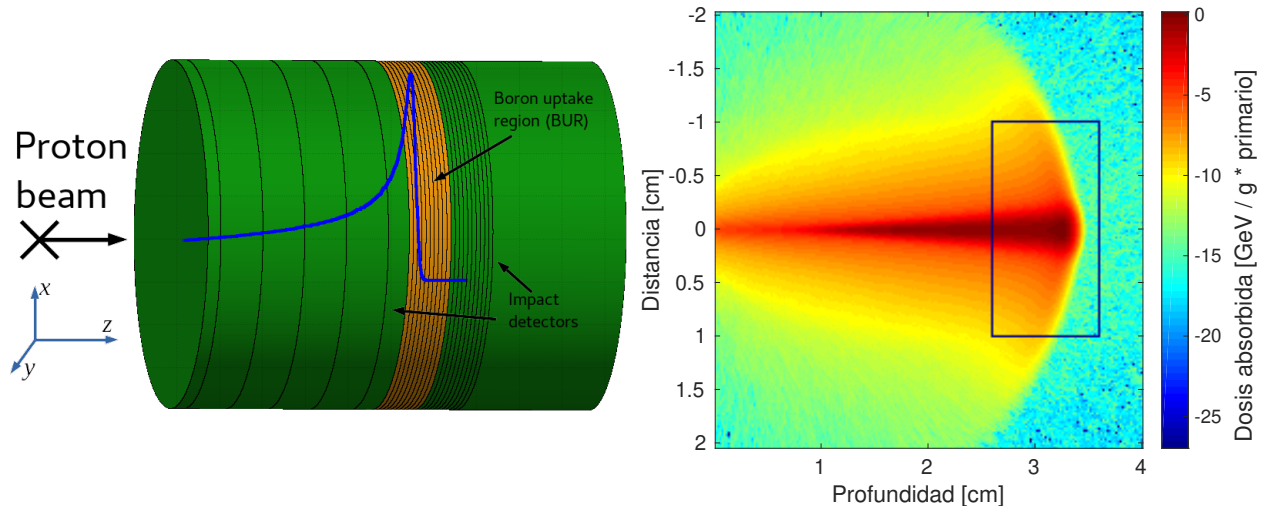


Figura 2.16: Izquierda: geometría de la simulación obtenida a partir de la interfaz gráfica Flair, mostrando la región borada. Derecha: mapa de dosis física absorbida en el plano $x = 0 \text{ cm}$ debido a protones de 65 MeV. El rectángulo azul indica los límites del volumen donde se estimará el mapa de colisiones inelásticas.

Además, la metodología propuesta se complementa con los correspondientes valores del rango CSDA, que para protones de esta energía en agua líquida es del orden de $\sim 3,6 \text{ cm}$, por lo que la región borada se coloca desde $z = 2,5 \text{ cm}$ hasta $z = 4 \text{ cm}$. Además, se utilizó una abundancia isotópica enriquecida de ^{11}B (100%). Respecto de la concentración de boro, se consideran 80 p.p.m. y 1000 p.p.m., a pesar de estar por sobre los valores de no-toxicidad, debido a la intención de evidenciar en mayor medida el potencial efecto de realce

dosimétrico. La presencia del compuesto borado tiene, además, la propiedad de modificar levemente el poder de frenado del medio, entre 0.01 % a 0.1 % variando entre 40 p.p.m. a 1000 p.p.m. de boro (véase figura 2.17). Por lo tanto, las variaciones en el rango de los protones debido a la presencia del boro son despreciables, pudiéndose utilizar los mismos sistemas de planeamiento de terapia ya establecidos para la protonterapia, introduciendo tal vez muy leves modificaciones respecto de la dosimetría.

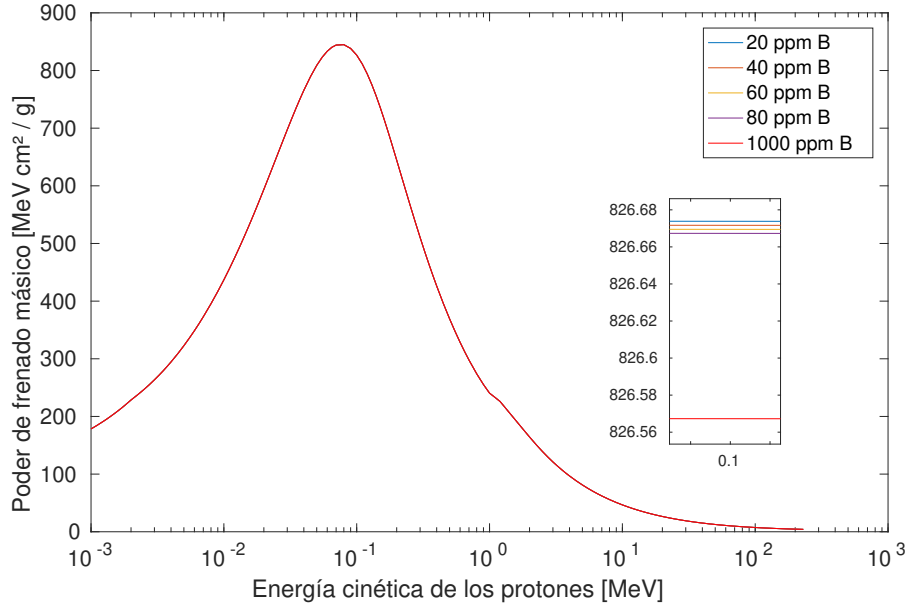


Figura 2.17: Poder de frenado según SRIM y cálculo de material compuesto según la regla de Bragg para diferentes concentraciones de boro 11 en agua. Véase la sección 2.3 para mayor detalle sobre el poder de frenado.

Cada uno de los vóxeles del mapa de colisiones inelásticas representa la cantidad de colisiones entre protones y boro que allí ocurren. Pero se sabe que no todas las interacciones de este tipo conducen a una FPB. Es por esto que se debe pesar dicho mapa en profundidad utilizando información sobre la sección eficaz de reacción. Para ello, se utiliza la *sección eficaz “efectiva” en profundidad*, para la cual el cálculo propuesto es el siguiente:

$$\langle \sigma \rangle_{FPB}(z) = \frac{\int \sigma_{FPB}(E) \varphi_{prot}^z(E) dE}{\int \varphi_{prot}^z(E) dE}, \quad (2.6.1)$$

donde σ_{FPB} es la sección eficaz de reacción y φ_{prot}^z es el espectro energético de los protones a la profundidad z .

Luego de construir el mapa de FPB con las proporciones correctas, cada vóxel indicará el número de fusiones que tiene lugar en esa posición. A fines de transporte y dosimétricos, para cada una de estas fusiones, es necesario crear tres partículas alfa cuya energía total no puede superar el valor $Q_1 = m_{12C} + 16,57 \text{ MeV} - 3m_\alpha = 9,295 \text{ MeV}$ correspondiente al estado excitado del núcleo de carbono metaestable con mayor probabilidad de formarse durante la fusión. En un sentido estricto, sería necesario contar con información nuclear sobre la distribución energética y angular de las partículas alfa. Sin embargo, en el abordaje propuesto, y en base al hecho de la característica altamente localizada del efecto físico considerado, a fines dosimétricos debe tenerse en cuenta que el rango de estas partículas para energías entre 4-5 MeV no supera los 25-35 μm , y realizar una descripción microscópica a ese nivel significaría ingresar en el dominio de la microdosimetría. Como se discutió en la sección 2.5, esta región aún no está bien definida, y es por esto que en el marco del presente abordaje, y a modo de primera aproximación, se asumirá una emisión angular con probabilidad isotrópica, y se distribuirá la energía de las partículas alfa de forma que la energía cinética total las mismas sumen Q_1 , utilizando como vínculo que, como máximo, cualquiera de las alfa solo puede llevarse aproximadamente $\frac{2}{3}Q_1$ (típico de problemas de tres cuerpos).

El primer modelo que se puede pensar para realizar una estimación de la energía depositada por partículas alfa, consiste en utilizar la ecuación para partículas cargadas (2.5.9). Si Q es la energía generada por una fusión, N_{11B} es la densidad de boro presente en el medio, y $\varphi(\vec{r})$ es la distribución energética de protones en

profundidad, entonces la distribución de dosis podría pensarse en primera aproximación como:

$$\begin{aligned} D(\vec{r}) &= \int_0^\infty \frac{N_{11B}}{\rho} Q \sigma_{FBP}(T) \varphi(\vec{r}) dT \\ &= \int_0^\infty N_{FPB}(\vec{r}, T) Q dT, \end{aligned}$$

siendo $N_{FPB}(\vec{r}, T)$ la distribución espacial de fusiones que ocurren según la energía de los protones, es decir, la información que es factible obtener a partir de simulaciones MC con FLUKA. Sin embargo, este modelo asignaría energía Q a la posición \vec{r} sin resaltar el hecho de que las partículas alfa poseen una posible distribución angular de emisión y además pueden recorrer cierta distancia y depositar la mayor parte de su energía en otro lado. Este aspecto es particularmente importante para la aplicación de interés, dado que las drogas utilizadas para la inyección de boro en el tumor no son permeables a través de la membrana celular.

Es así que, para construir la curva de depósito de energía de cada partícula alfa en profundidad, se utilizará la idea de la fórmula (2.5.9), pero relacionando directamente con el poder de frenado de las partículas alfa en la mezcla de agua líquida y boro (véase la figura 2.11). El perfil de depósito de energía se denominará *kernel*, K , y dependerá lógicamente de la energía T_0 con la que es emitida la partícula alfa y de cada paso en profundidad ξ_i , es decir, $K = K(T_0, \xi_i)$. La primera aproximación lineal corresponde a depositar en cada paso $\Delta\xi = \xi_i - \xi_{i-1}$ una energía $K(T_i, \xi_i) = S(T_i)\Delta\xi$, en donde $T_i = T_0 - S(T_{i-1})\Delta\xi$. Sin embargo, este procedimiento es extremadamente dependiente del ancho de paso $\Delta\xi$. Entonces, se recurre a la conocida definición de *kernel* re-escalado sK , utilizado como herramienta para dosimetría nuclear interna [16]. Se define, entonces, este *kernel* de la forma:

$$sK(\xi_i) = S(T_i) \frac{R_{CSDA}}{T_0},$$

donde R_{CSDA} es el rango CSDA de la partícula alfa para la energía cinética inicial T_0 .

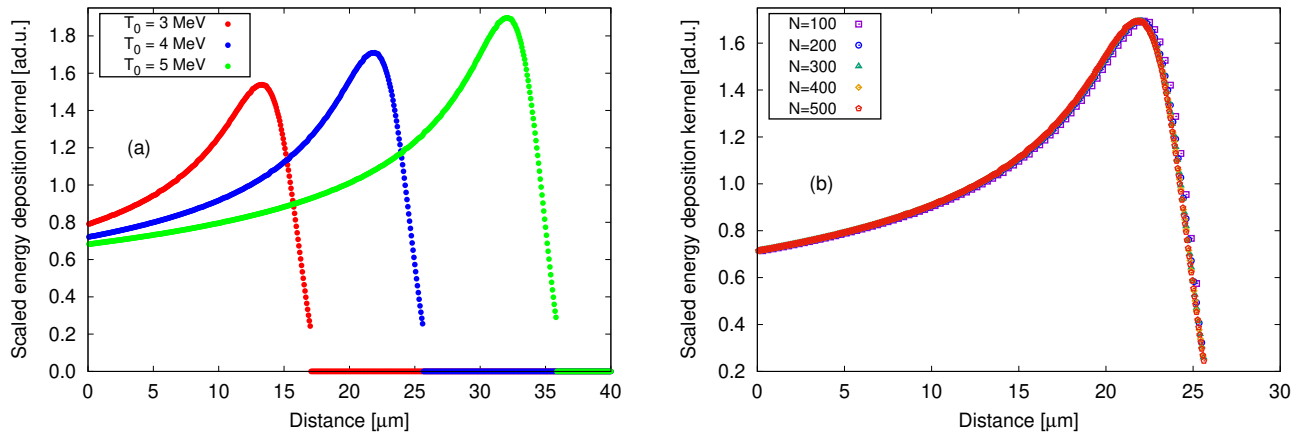


Figura 2.18: (a) Dependencia en la energía del *kernel* escalado sK en agua líquida. (b) Dependencia en el número de pasos N del *kernel* escalado sK para partículas alfa de 4 MeV.

En esta versión escalada del *kernel*, la longitud está fijada a, por ejemplo, x , y las diferencias de cambiar el número de pasos $N = x/\Delta\xi$, con $x > R_{CSDA}$ tienden asintóticamente a cero si $N \rightarrow \infty$. Para $N = 300-400$, la diferencia entre *kernels* se vuelve despreciable, como puede observarse en la figura 2.18 (b). Para los fines del presente trabajo de tesis, se utilizaron *kernels* de $N = 1000$ pasos, separando el intervalo entre 0 y $100 \mu\text{m}$ en segmentos de $\Delta\xi = 0,1 \mu\text{m}$.

En este contexto, cada uno de los vóxeles del mapa de fusiones corresponden con un cubo de lado $100 \mu\text{m}$, conteniendo N_{FPB} número de fusiones. Como se dijo anteriormente, las partículas alfa de 4-5 MeV tiene entre $25-35 \mu\text{m}$ de rango, por lo cual gran parte del depósito de energía es local, *i.e.*, dentro del vóxel. Por ello, se evita iniciar las partículas alfa en el centro del vóxel macroscópico, y se procede a dividir el mismo en 100 pequeños volúmenes de $10 \mu\text{m}$ de lado, para sortear aleatoriamente la posición de las N_{FPB} fusiones en el interior de estos. De esta forma, si alguno de los *kernels* es creado cerca de la superficie del vóxel original, existirá probabilidad no despreciable de poder atravesar los límites del vóxel original, entregando su energía, al menos en parte, en alguno de los vecinos. Se propone entonces operar por medio de una “máscara” de $3 \times 3 \times 3$ vóxeles originales

donde las partículas alfa pueden depositar su energía. Para una lectura expeditiva, se nombrará a cada conjunto de vecinos de la forma que se observa en la figura 2.19. En términos prácticos, el hecho de que las partículas alfa puedan salir de los vóxeles de $100 \mu\text{m}$ de lado hacia los primeros vecinos, es prueba fehaciente de que por más que el ligando BSH no sea permeable a través de la membrana celular, se puede afectar a los núcleos de la célula, como ya se explicó en la sección 2.1 y se esquematizó en la figura 2.3.

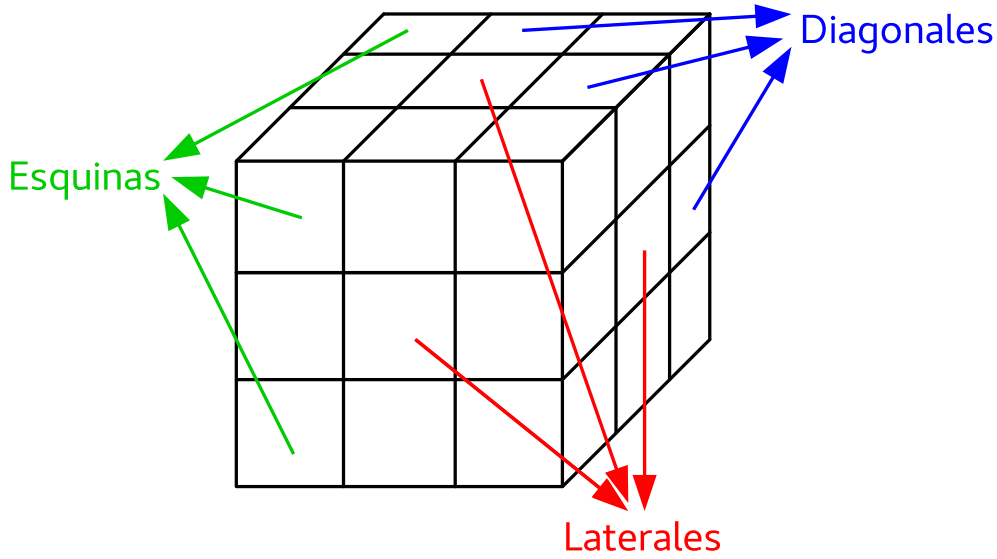


Figura 2.19: Nombre asignado a cada conjunto de vóxeles vecinos.

En cuanto al fraccionamiento del *kernel* de energía depositada, se procede de la siguiente forma: sea \vec{x}_0 la posición de una fusión, y \vec{x}_s la posición donde el correspondiente *kernel* atraviesa una de las caras del vóxel central. Entonces, la dirección unitaria del *kernel*, inicialmente sorteada aleatoriamente, puede alternativamente calcularse como:

$$\hat{u} = \frac{\vec{x}_s - \vec{x}_0}{|\vec{x}_s - \vec{x}_0|}. \quad (2.6.2)$$

Si el largo del *kernel* es x , el rayo \vec{R} correspondiente al *kernel* en el espacio de tres dimensiones puede ser parametrizado “comprimido” en el intervalo $[0, 1]$ con parámetro t de la forma:

$$\vec{R}(t) = xt\hat{u} + \vec{x}_0. \quad (2.6.3)$$

Si el vóxel central está alineado con el sistema de coordenadas (ver figura 2.20), sólo se necesitan tres vectores normales \hat{n}_{ab} , en donde a etiqueta la dirección Euclídea y b el signo correspondiente (sentido). La intersección de un rayo con las caras del vóxel central, corresponden con la existencia de un número real t_{ab} tal que $xt_{ab}\hat{u} + \vec{x}_0 = L\hat{n}_{ab}$, en donde L es el largo de las aristas del vóxel central ($100 \mu\text{m}$). Entonces, los números asociados a los puntos de intersección pueden calcularse de la siguiente forma:

$$t_{ab} = \frac{L - \vec{x}_0 \cdot \hat{n}_{ab}}{x\hat{u} \cdot \hat{n}_{ab}}. \quad (2.6.4)$$

En los casos en que este número satisface $|t| = 1$, el rayo alcanzó la longitud x del *kernel*. Por lo tanto la condición $|t_{ab}| < 1$ implica que existe una intersección con una de las caras del vóxel central.

El signo de t_{ab} es exactamente la proyección del rayo \vec{R}_{ab} en la dirección unitaria \hat{u} , y puede utilizarse para discriminar si la intersección ocurrió en la dirección correcta del *kernel*. Esto puede calcularse como:

$$\text{sgn}(t_{ab}) = \frac{\vec{R}_{ab} \cdot \hat{u}}{|\vec{R}_{ab}|}. \quad (2.6.5)$$

Resumiendo, la receta propuesta puede expresarse de la siguiente forma: si $|t_{ab}| > 1$, no hay intersección con las caras del vóxel central, y el depósito de energía es consecuentemente local en dicho vóxel. Si sólo hay una intersección y $\text{sgn}(t_{ab}) = -1$, el depósito también es únicamente local en el vóxel central. Si existe una intersección con $0 < t_{ab} < 1$, parte del *kernel* deposita su energía localmente, pero una determinada fracción se va hacia los primeros vecinos.

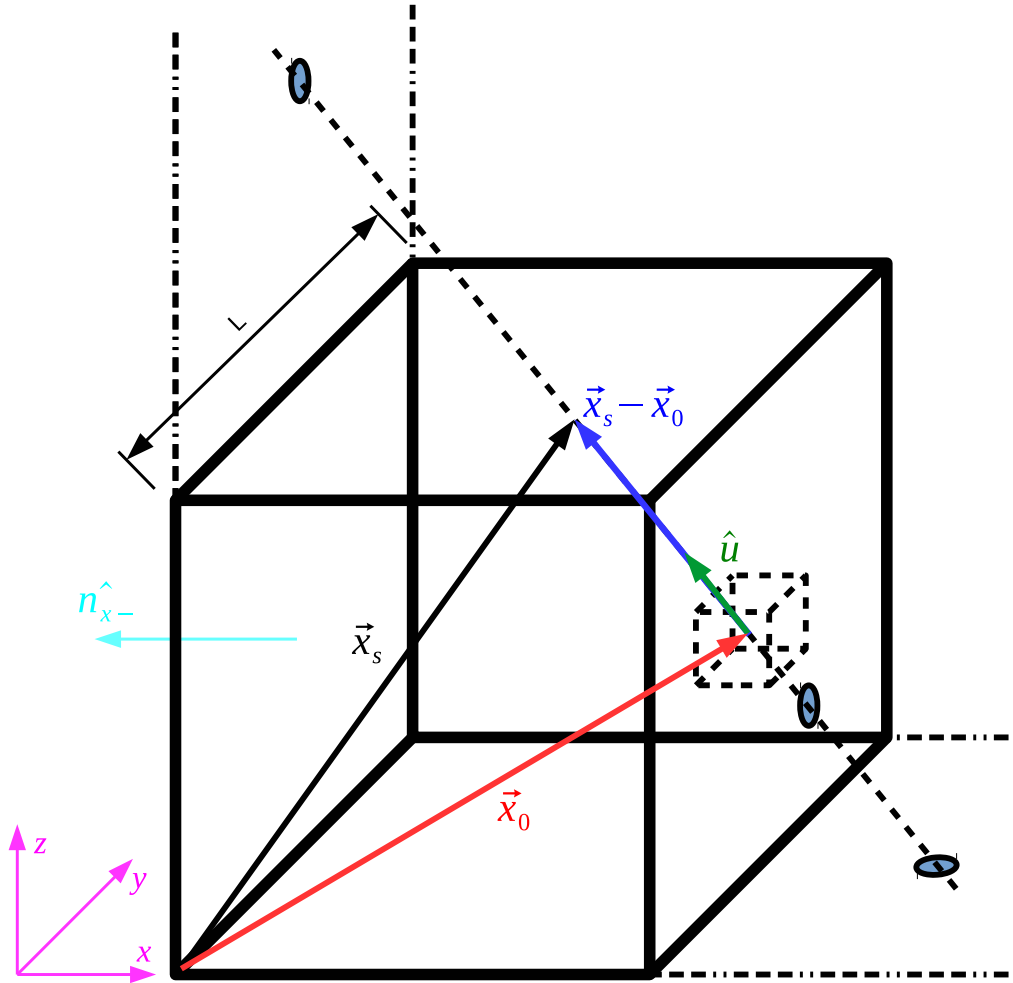


Figura 2.20: Representación del vóxel central, con un punto de fusión y el rayo correspondiente a un *kernel*. Los círculos azules muestran algunas de las posibles intersecciones del rayo con las caras del vóxel.

La fracción de energía que permanece dentro del vóxel central, puede calcularse integrando el *kernel* escaleado $sK(\xi_i)$ a lo largo de la distancia $|\vec{x}_s - \vec{x}_0|$, que lógicamente debe satisfacer que $|\vec{x}_s - \vec{x}_0| < x$. Parte de la fracción restante del *kernel* puede depositarse en los seis vóxels laterales, e incluso llegar a los doce diagonales o las ocho esquinas. En estos casos, el cálculo que debe realizarse es el mismo, pero se debe re-parametrizar el rayo utilizando el punto de intersección \vec{x}_s como si fuera la posición inicial \vec{x}_0 y chequeando la posible intersección con los vecinos cercanos. Sólo puede existir depósito de energía en los primeros 26 vecinos debido a que $x \leq L$.

2.7. Imágenes médicas

Desde el descubrimiento de los rayos X en 1895 por Wilhelm Röntgen, el campo del diagnóstico por imágenes radiológicas ha crecido enormemente, con el desarrollo de múltiples técnicas radiológicas de uso médico. Éstas abarcan la producción de imágenes de diagnóstico anatómico y hasta fisiológico, brindando conocimiento metabólico del sistema bajo tratamiento. Se realizará una breve descripción de las técnicas estudiadas y utilizadas en este trabajo para vincular las técnicas dosimétricas con la adquisición de señales características de los procesos internos y generar una técnica de monitoreo *in situ* en terapia con iones cargados. La mayor parte de los contenidos expuestos pueden encontrarse en el libro de Jerrold Bushberg [90].

2.7.1. Radiografía convencional

La radiografía es un método de *imagen por transmisión* o por *contraste de absorción*, es decir, la fuente radiación utilizada se encuentra fuera del paciente, y la energía capaz de atravesar al mismo es detectada. Se utiliza un pulso de rayos X de kilo-voltaje de corta duración, usualmente menor a medio segundo, para irradiar una determinada zona del paciente. Esta radiación interactúa con los tejidos, y aquella “porción” que es capaz

de atravesarlos llegan al detector donde se forma la imagen radiográfica. Si la distribución de haz es uniforme al llegar al paciente, la diferente atenuación (por dispersión o absorción) que producen los constituyentes del paciente es lo que brinda la distribución heterogénea a la salida del mismo. La imagen radiográfica es una impresión de esta nueva distribución. Por otro lado, una *imagen de proyección* es aquella en la cual cada punto de la misma corresponde a información a lo largo de una línea recta en el interior del paciente. Las proyecciones de un objeto a determinado ángulo θ están conformadas por una serie de integrales de línea a lo largo de la proyección. Dichas integrales de línea representan la atenuación total del haz de rayos X mientras viaja en línea recta a través del paciente. La imagen resultante es un modelo 2D (o 3D) del coeficiente de absorción. La radiografía también es un tipo de imagen por proyección. Hoy en día, las radiografías típicamente utilizan un panel plano de detectores centelladores (*flat-panel detector*), cada uno con su correspondiente fotomultiplicador, en reemplazo de las típicas películas radiográficas. La sección 2.8 brinda mayores detalles técnicos respecto de los sistemas de detección para *imaging* en medicina.

2.7.2. Tomografía computada (CT)

Clínicamente disponible a partir de 1970, la tomografía computada (CT) se convirtió en la primer modalidad de imagen médica producida utilizando computadores. La imagen CT se obtiene al hacer pasar rayos X por el paciente utilizando un gran número de ángulos de irradiación mediante la rotación del tubo generador. Al igual que en una radiografía, éste es un método de imagen por transmisión, recolectándose la información proyectada con un arreglo de detectores. La ventaja respecto de las radiografías convencionales es la capacidad de brindar información de la anatomía en tajadas individuales, distinguiendo de estructuras que estén fuera de dicha tajada. De esta manera, se reduce drásticamente la necesidad de cirujías exploratorias, aumentando significativamente el diagnóstico precoz y certero, de manera no invasiva.

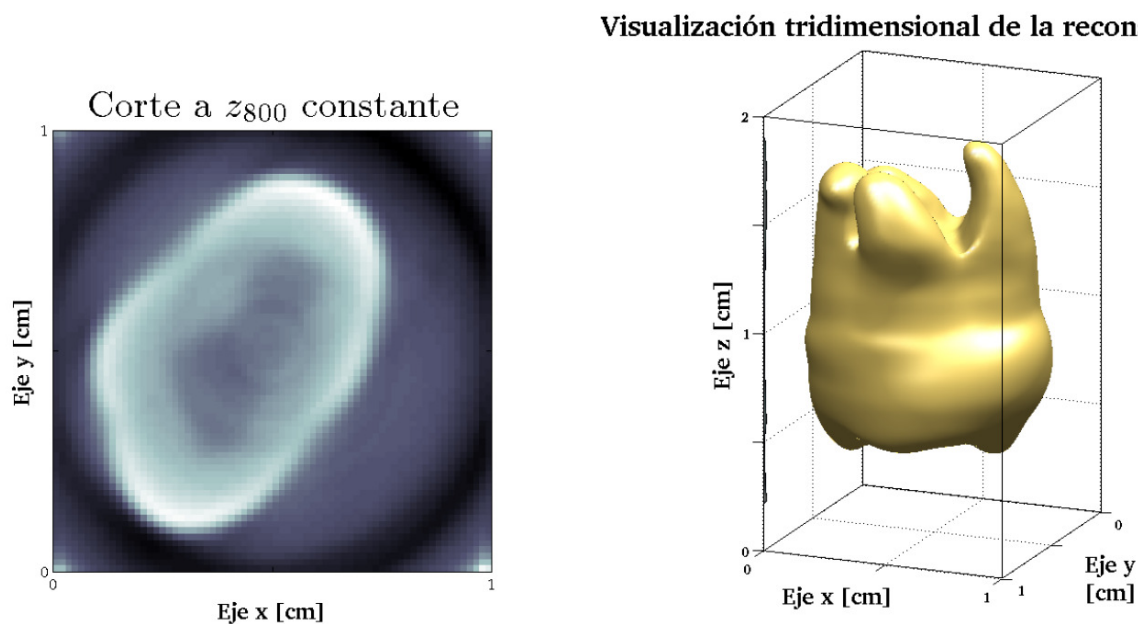


Figura 2.21: Corte (izquierda) y visualización tridimensional (derecha) correspondientes a la reconstrucción tomográfica a partir de 800 proyecciones de una pieza dental. Imagen reconstruida en LIIFAMIR[⊗] con detector flat-panel VARIAN PaxScan 2020+[®].

Cuando el conjunto de imágenes proyectivas ya ha sido obtenido, se procede a la reconstrucción matemática de la tomografía por medio de la conocida como transformada de Radon (u otras técnicas similares o derivadas), desarrollada en 1917 por el matemático Johann Radon. Un ejemplo de reconstrucción 3D, específico para el presente trabajo de tesis, puede verse en la figura 2.21, donde una pieza dental fue irradiada en 800 proyecciones a lo largo de 360° , obtenidas con un panel plano de detección VARIAN PaxScan 2020+ perteneciente a la línea de imágenes de LIIFAMIR[⊗]⁸. Puede observarse la plataforma rotatoria para la obtención de las proyecciones en la figura 2.22. Cabe mencionar que la técnica de *micro-tomografía computada* (microCT), como se muestra en la

⁸Laboratorio de Investigaciones e Instrumentación en Física Aplicada a la Medicina e Imágenes por Rayos X – <http://liifamirx.famaf.unc.edu.ar/>

figura 2.21, utiliza los mismos procesos matemáticos de construcción, diferenciándose por la altísima resolución espacial lograda respecto de la tomografía convencional.

2.7.3. Imágenes planares en medicina nuclear

Más allá de las imágenes orientadas a recavar información anatómica, existen metodologías capaces de proveer información fisiológica o metabólica. Para ello, típicamente se utilizan radiotrazadores que son administrados al interior del cuerpo del paciente. La medicina nuclear es la rama de la radiología que estudia la administración de estos compuestos químicos que contienen isótopos radioactivos. El agente usualmente presenta decaimientos nucleares de tiempos de vida medio del orden de algunas horas, con emisión de rayos gamma o β^+ cuando se persiguen fines diagnósticos, y emisores β^- o α para uso terapéutico. En el caso de diagnóstico por imágenes planares o tomográficas, generalmente se utilizan isótopos que emiten fotones con energías en torno a cientos de keV, lo que facilita su emisión desde el interior del paciente y su fácil detección. Por esta razón, imágenes obtenidas a partir de esta radiación suelen denominarse *imágenes de emisión*, y son muy útiles, a veces la única opción, para realizar diagnósticos metabólicos. Esto se debe a que el radioisótopo es ligado a portadores (*carriers*) o radio-ligandos cuyas propiedades favorecen el enlace con determinados tipos de tejidos.

Las imágenes planares en medicina nuclear son imágenes de proyección, dado que cada punto de la imagen representa la actividad de radioisótopos a lo largo de una línea proyectada desde el interior del paciente. De esta forma, se obtiene un mapa bidimensional de la distribución de radioisótopos, a partir del mapa de localización de decaimientos.

Típicamente, se utilizan isótopos del tecnecio y de yodo, ^{99m}Tc y ^{123}I respectivamente.

2.7.4. Tomografía por emisión de un fotón único (SPECT) y emisión de positrones (PET)

La técnica de SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*) es a las imágenes planares de medicina nuclear, lo que una CT es a las radiografías convencionales. Se procede a tomar imágenes planares por emisión de rayos X o gamma en una serie de ángulos alrededor del paciente, y consecuentemente se realiza una reconstrucción tomográfica análoga a la tomografía computada convencional. Sin embargo, una SPECT presenta la fuerte ventaja de las imágenes en medicina nuclear, dado que son capaces de brindar información metabólica.

La mayoría de los equipos de SPECT comerciales, utilizan detectores de tipo cámara gamma, montados sobre un *gantry* rotatorio. Muchos de los equipos más sofisticados, pueden proveer no solo trazas circulares alrededor del paciente, sino también trazas elípticas o con el contorno del paciente, efectivizando la detección por disminución de variaciones en el ángulo sólido [91]. Una detección ideal provee una reconstrucción 3D de la actividad en el interior del paciente, donde cada vóxel es linealmente proporcional a dicha actividad. Esto hace de la técnica de SPECT una herramienta útil para aplicaciones cuantitativas, además de la interpretación visual provista.

Otra técnica de diagnóstico metabólico es la tomografía por emisión de positrones (PET) que consiste en la utilización de la aniquilación de un par electrón-positrón, con emisión de un par de fotones de 511 keV. Éstos fotones son emitidos en simultáneo, normalmente a una distancia de unas décimas de mm a unos mm de la posición donde ocurrió la emisión del positrón a partir de radionucleidos emisores (el más importante es el Flúor 18, ^{18}F). Una detección simultánea de los fotones emitidos permite localizar el origen a lo largo de la línea que une los dos detectores que suelen utilizarse de forma sincronizada. La ventana de coincidencia requerida es típicamente de unos 6 a 10 nanosegundos [91].

Pueden utilizarse equipos de SPECT para la detección de los fotones de aniquilación, pero las cámaras gamma no están diseñadas de forma óptima para la detección de fotones de energías de aniquilación, además de que se pierde la capacidad de detección exacta de la localización de la emisión, característica exclusiva de los detectores de coincidencia especializados.

2.8. Detectores de radiación

Si bien no es el objetivo específico y propio del presente trabajo profundizar en la caracterización de los detectores en general, esta sección refiere a la información relevante y técnica propia de los sistemas

considerados y/o utilizados, pudiendo encontrar mayor profundidad y detalle en bibliografía especializada, como el reconocido texto de William Leo [51]. Se entiende por *detector de radiación*, a todo aquel sistema capaz de transformar parte o toda la energía de la radiación de interés en información accesible para la percepción humana. Se utilizan con diferentes objetivos, desde contabilizar el número de partículas que conforman el campo de radiación, hasta la identificación específica de algún tipo de partícula, pasando por el seguimiento de sus trayectorias. Algunos incluso son capaces de brindar información específica sobre los estados cuánticos como el espín, la carga o el momento. La mayoría de los detectores modernos son esencialmente de naturaleza electrónica, transformando en algún punto la información detectada en impulsos eléctricos.

Ningún detector es sensible a todas las radiaciones posibles en cualquier rango energético que se requiera. De esta forma surge la noción de la *eficiencia* del detector, dado que generalmente se pueden diseñar para funcionar sensiblemente a un solo tipo de radiación en un intervalo acotado de energía, fuera del cual la señal obtenida no es confiable. La sensibilidad depende de muchos factores que escapan del objetivo de este manuscrito, pero son ampliamente detallados en literatura [51, 92].

2.8.1. Centelladores de cristal inorgánico

Es el tipo de detector más utilizado en física nuclear y de radiaciones hoy en día. Su funcionamiento se basa en que ciertos materiales al ser “alcanzados” por algún tipo de radiación, re-emiten la energía absorbida en forma de luz visible (*luminiscencia*). Si se utiliza además algún tipo de amplificador como un fotomultiplicador, dichos centelleos pueden convertirse en pulsos eléctricos que pueden ser analizados para obtener información sobre la radiación incidente.

Más allá de cierto umbral energético, los centelladores presentan un comportamiento lineal respecto de la energía de excitación, pudiendo utilizarse como un espectrómetro.

Si la re-emisión por luminiscencia ocurre inmediatamente después de la absorción ($\sim 10^{-8}$ s), se denomina *fluorescencia*. Si la re-emisión es retrasada porque el estado excitado es meta-estable, el proceso se llama *fosforescencia* (algunos segundos a horas). La mayoría de los centelladores utilizados en detección se vinculan a procesos de fluorescencia.

Los centelladores inorgánicos son, esencialmente, cristales de haluro alcalino con pequeñas impurezas activadoras que actúan como dopantes activando estados metaestables.

El material más común es el Yoduro de Sodio dopado con Talio, $NaI(Tl)$, aunque también suele utilizarse en menor medida Yoduro de Cesio dopado con Talio, $CsI(Tl)$. El mecanismo de centelleo de los cristales inorgánicos depende de la estructura de la banda electrónica de los mismos.

La principal ventaja de estos centelladores radica en que en general poseen un poder de frenado alto debido la densidad de masa y el número atómico de sus constituyentes, además de que tiene una alta tasa de emisión de fotones visibles, mejorando la resolución energética para detección de fotones gamma y leptones de alta energía.

2.8.2. Detectores semiconductores

Tal como lo indica su nombre, estos detectores están basados en materiales semiconductores cristalinos, entre los más notables el Silicio (Si) y el Germanio (Ge). Se encuentran frecuentemente en la literatura con el nombre de detectores de estado sólido. Este tipo de dispositivos proveen mediciones de espectros energéticos de alta resolución para partículas cargadas y fotones gamma.

Debido a que generalmente presentan densidades altas, cuentan con ventajas parecidas a los detectores de cristal inorgánico en relación a su poder de frenado. Además, la radiación ionizante que viaja por el material sensible crea pares electrón-hueco en vez de pares electrón-ión como en los detectores gaseosos, lo cual cuesta

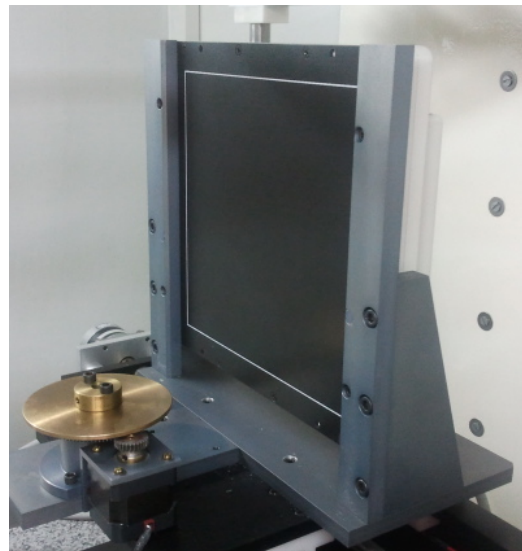


Figura 2.22: Panel plano de detección VARIAN PaxScan 200+ perteneciente a la línea de imágenes de LIIFAMIR \otimes , cuya pantalla de conversión está compuesta por centelladores de $CsI(Tl)$.

del orden de 10 veces menos aumentando considerablemente el número de ionizaciones. La consecuencia directa es una mejor resolución energética, dado que estos electrones son recolectados para formar el impulso eléctrico a partir del cual se genera la medición del campo de radiación.

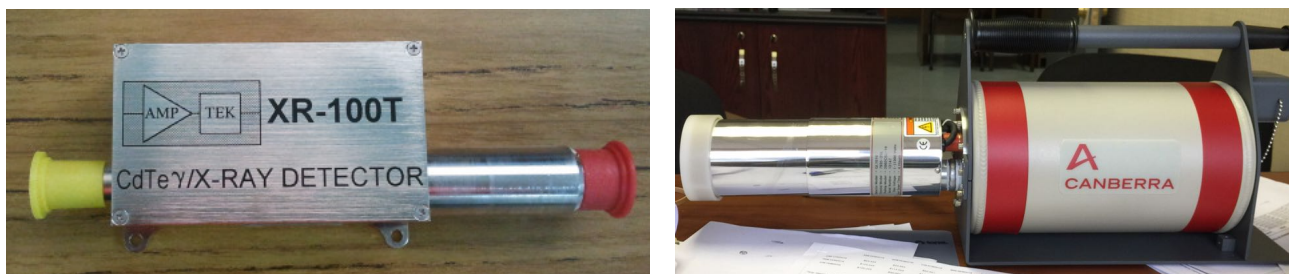


Figura 2.23: Izquierda: detector de estado sólido Amptek XR-100CR con material sensible de $CdTe$ perteneciente a LIIFAMIR[⊗]. Derecha: detector de estado sólido de alta energía Canberra GL1010 con material sensible de Ge y su correspondiente criostato. Ambos presentan una ventana de entrada delgada de Berilio (Be).

La desventaja de estos tipos de detectores es que el funcionamiento de los semiconductores requiere en general de bajas temperaturas, lo que implica la necesidad de un sistema criogénico. Esto sucede en el caso del Germanio, que opera a $77 K$ (temperatura de ebullición del Nitrógeno líquido) debido a su pequeña banda de separación a temperatura ambiente. Típicamente, los detectores semiconductores de Germanio son una opción conveniente para realizar mediciones de radiación gamma debido a su alto número atómico, presentando una sección eficaz fotoeléctrica 60 veces más grande que el Silicio. En la figura 2.23, puede verse un detector de Germanio con su correspondiente criostato⁹.

Entre los materiales semiconductores disponibles para operar a temperatura ambiente, se encuentra el Teluro de Cadmio ($CdTe$), eficiente para detección de radiación gamma, pero cuya fabricación en volúmenes grandes se dificulta por tratarse materiales desuniformes.

2.8.3. Cámara de ionizaciones

Los detectores por ionización fueron los primeros dispositivos electrónicos para detección de radiación, cuyo funcionamiento se basa en la aplicación de un campo eléctrico capaz de recolectar electrones de ionización u otro tipo de iones producidos cuando una partícula de radiación ionizante viaja en un medio material típicamente gaseoso.

En su configuración básica, este tipo de detectores consisten en un contenedor comúnmente cilíndrico de paredes conductoras (cátodo), y una de sus tapas consiste en una pequeña ventana delgada. El interior es llenado con un algún gas, por ejemplo un gas noble como el Argon, y a lo largo del eje se suspende un hilo conductor (ánodo) cuyo potencial es $+V$ respecto del cátodo. Cuando una partícula de radiación ionizante viaja por el contenedor, se crearán pares electrón-ión cuya cantidad en promedio es proporcional a la energía depositada en el contador. Los pares se verán afectados por el campo existente entre las paredes y el hilo conductor, siendo acelerados hacia los mismos. Allí son “recolectados” en forma de pulso electrónico para luego ser procesados.

Cabe destacar que este tipo de dispositivos utilizados para caracterización y control de calidad rutinarios de haces de uso terapéutico no sería viable para determinar experimentalmente potenciales incrementos dosimétricos debidos a la reacción estudiada en esta tesis debido al corto camino libre medio de las partículas alfa con energías menores a la decena de MeV. Para este tipo de aplicaciones, resulta necesario desarrollar e implementar procedimientos analíticos y experimentales para tal fin.

⁹Se agradece al programa de Magister en Física Medica de la Universidad de la Frontera y su Director Dr. Mauricio Santibanez; Temuco, Chile, por el acceso al detector de Ge.

Capítulo 3

Validación de herramientas y modelos

En capítulo 3 reporta estudios específicos y originales, orientados a la validación de las herramientas utilizadas para el desarrollo del trabajo de tesis. Se presenta la caracterización experimental de un detector de fotones de alta energía de cualidades óptimas para el diagnóstico por medio de la FPB. Se muestran comparaciones de resultados experimentales y MC, verificando la utilidad del código FLUKA para predicciones tanto dosimétricas como espectroscópicas, aplicadas a una técnica similar pero en RT convencional. Además, se propone y desarrolla un modelo teórico para el cálculo de potencial medio de excitación del agua líquida, parámetro de suma importancia para la determinación del rango de los protones durante la irradiación, y magnitud clave al momento de contrastar mediciones experimentales de ionizaciones en profundidad con dosimetría MC.

3.1. Caracterización de detectores para imágenes on-line: validación para la detección

El fotón producido durante la fusión protón-boro se caracteriza por tener emisión isotrópica, y dado que el volumen del interior del paciente de donde puede provenir dicho fotón está seleccionado por la administración de boro, es posible la detección del mismo con algún sistema centellador. Si el detector consiste en un panel plano, es posible realizar imágenes del volumen seleccionado por excitación de los sucesivos píxeles pudiéndose, eventualmente, generar una reconstrucción tomográfica. Debido a la imposibilidad de acceso a equipamiento de hadronterapia, ya que no existe en Latino América, y a los fines de evidenciar conceptualmente el proceso necesario para implementar detectores tipo *flat-panel* de uso médico para la formación de imágenes a partir de fotones del haz directo, o emitidos por excitación externa con radiaciones, se implementó la metodología propuesta diseñando experimentos específicos utilizando rayos X para excitar el detector. En términos generales, es necesario para aplicaciones cuantitativas donde la precisión en la medición es de vital importancia, realizar una caracterización de este tipo de detectores. Esto se debe a que la manufacturación está orientada principalmente a usos médicos de visualización cualitativa. Por esta razón, en este trabajo se propone un método de caracterización para estimar la uniformidad de la región sensible [92], que junto a otras caracterizaciones como la determinación de la eficiencia cuántica [93], proveen información detallada para la posterior corrección de mediciones o modelación teórica del detector (por simulación MC, por ejemplo). Matemáticamente, puede considerarse al sistema de detección de imágenes (ver figura 3.1) como un operador lineal \hat{S} que recibe una señal $f(x, y)$ y la transforma en una imagen $i(x, y) = \hat{S}(f(x, y))$.

En este contexto, se propone la existencia de una función *kernel* S tal que la respuesta del detector se obtiene por convolución:

$$\begin{aligned} i(x, y) &= \int S(x - u, y - v) f(u, v) du dv \\ &= f(x, y) * S(x, y) \end{aligned} \quad (3.1.1)$$

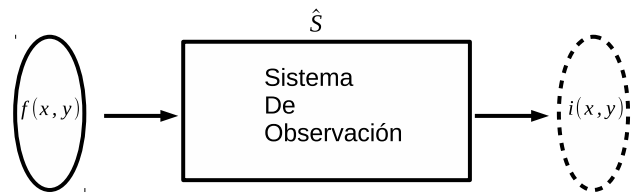


Figura 3.1: Esquema representativo de un objeto, el sistema de observación, y la imagen obtenida.

La caracterización de la uniformidad propuesta en este trabajo, consiste en cuantificar la sensibilidad del

detector a impulsos puntuales (como se requeriría en la detección de fotones *prompt-gamma*), es decir, señales tipo delta de Dirac $f(x, y) = \delta(x)\delta(y)$, distribuidas sobre la región sensible. Para este tipo de señales se obtiene, a partir la ecuación (3.1.1), que la imagen formada es exactamente la respuesta del sistema, es decir $i(x, y) = S(x, y)$. A diferencia de un sistema “idealizado”, los dispositivos de detección presentan excitación de píxeles vecinos al estrictamente afectado por la radiación incidente, generalmente a causa de partículas secundarias producidas por dispersión. De esta manera, el tamaño de pixel (información usualmente provista por el fabricante) difiere del verdadero “tamaño mínimo” que es capaz de resolver el detector. Este tamaño es llamado la *resolución mínima* del detector, y es posible estimarla a partir de la medición experimental de *funciones de transferencia óptica* u *OTF* (del inglés *optical transfer functions*) que no son otra cosa que la transformada de Fourier $\mathcal{F}(i)$ de la imagen recolectada. Utilizando el teorema de convolución [94, 95] se tiene que:

$$\mathcal{F}(i)(u, v) = \mathcal{F}(f)(u, v) \cdot \mathcal{F}(S)(u, v), \quad (3.1.2)$$

$\mathcal{F}(S)(u, v)$ es la respuesta del sistema de medición en el espacio de frecuencias espaciales $\{u, v\}$, usualmente medidas en par de líneas por milímetro (*lp/mm*) o ciclos por milímetro. Esta función tiene toda la información sobre la capacidad resolutive del detector, y es la característica medida experimentalmente sobre la región sensible del Varian PaxScan 2020+ de la línea de imágenes de LIIFAMIR[®]. Ejemplos de los resultados obtenidos se reportan en la figura 3.2.

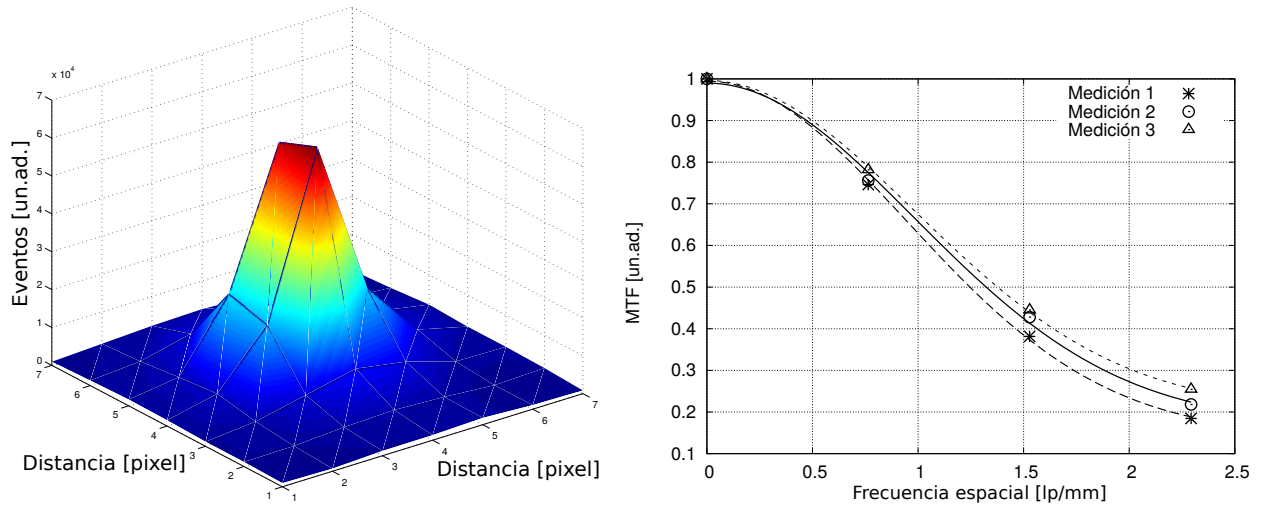


Figura 3.2: Izquierda: función de propagación puntual $PSF(u, v)$ (del inglés *point spread function*) para un punto de la región sensible del panel plano. Derecha: correspondientes funciones de modulación de transferencia $MTF(u)$ (del inglés *modulation transfer function*) para tres mediciones consecutivas del mismo punto de la región sensible. Ambas PSF y MTF son funciones de transferencia óptica.

Luego, una aplicación directa del teorema de muestreo de Nyquist-Shannon [96, 97] utilizando como criterio un corte f_0 en el espacio de frecuencias correspondiente con el decaimiento exponencial típico $MTF(f_0) = 1/e$, brinda información de la resolución mínima que puede resolver el detector como $R \approx 1/2f_0$. Siguiendo este procedimiento, se obtuvo una uniformidad del 77% [92], comparando las mínimas resoluciones en un barrido de 36 puntos sobre la región sensible del detector.

3.2. Una técnica análoga con nanopartículas: validación del código Monte Carlo

Para una primera validación del código MC FLUKA que se usará para el estudio teórico de la dosimetría de la FPB, se propone analizar una técnica alternativa, implementable en una terapia convencional con fotones, que permite generar emisiones gamma por excitación con haz externo, tal como ocurre en la des-excitación del proceso FPB. La técnica considerada consiste en suministrar al paciente en el volumen tumoral, una cierta concentración de NPS de algún material de número atómico relativamente alto. Dado que los aceleradores lineales (linac de aquí en más) utilizados en clínicas emplean energías de varios *MeV* (típicamente 6 *MV* pico en adelante), es probable que los fotones utilizados para terapia sufran un proceso de creación de pares.

Luego, los positrones pueden aniquilarse con electrones atómicos, emitiendo un par de fotones de características conocidas, y que podrían utilizarse para un potencial monitoreo online de la terapia [98].

La sección eficaz microscópica de creación de pares a partir de fotones tiene una dependencia marcada en el número atómico del medio que se comporta como $\mathcal{O}(Z_t^2)$. Dicho problema fue resuelto en la primera aproximación de Born, y puede verse en el trabajo de Bethe y Heitler de 1934 [99], quienes lo describieron como una sección eficaz tres veces diferencial, en la energía del positrón dE_+ y los ángulos de dispersión θ_{\pm} :

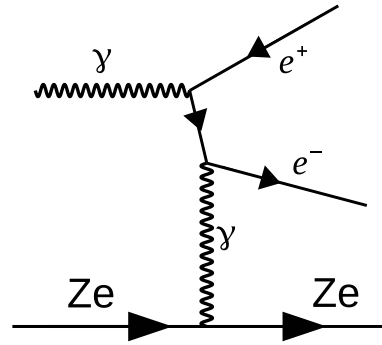


Figura 3.3: Diagrama de Feynman de la creación de un par por un fotón gamma en presencia de un núcleo atómico.

$$d^3\sigma = \frac{Z_t^2\alpha^3}{(2\pi)^2} \frac{|\vec{p}_+||\vec{p}_-|}{|\vec{q}|^4} \frac{dE_+d\Omega_+d\Omega_-}{\omega^3} \Theta(\omega - E_+ - m_0)F(p_+, p_-; k^\mu). \quad (3.2.1)$$

Aquí, α es la constante de estructura fina, ω es la energía del fotón incidente, F es una función complicada de los 4-momentos de las tres partículas [100] y $|\vec{q}|$ es el 3-momento transferido al núcleo. Es interesante notar la presencia de la función escalón de Heaviside Θ , que hace cero la sección eficaz si las energías del fotón y del positrón satisfacen $E_\gamma - K_+ < 2m_0c^2$, que es el umbral de energético para la producción de un par.

En este marco, y a modo de validación preliminar, se realizaron simulaciones MC con FLUKA para contrastar los datos analíticos conocidos sobre el proceso de producción de pares para un haz de fotones de $2,2\text{ MeV}$ incidiendo sobre láminas de oro. La geometría simulada puede verse en la figura 3.5, junto con la distribución angular de positrones emitidos, contabilizados en detectores de impacto ideales, considerando todo el sistema físico en vacío.

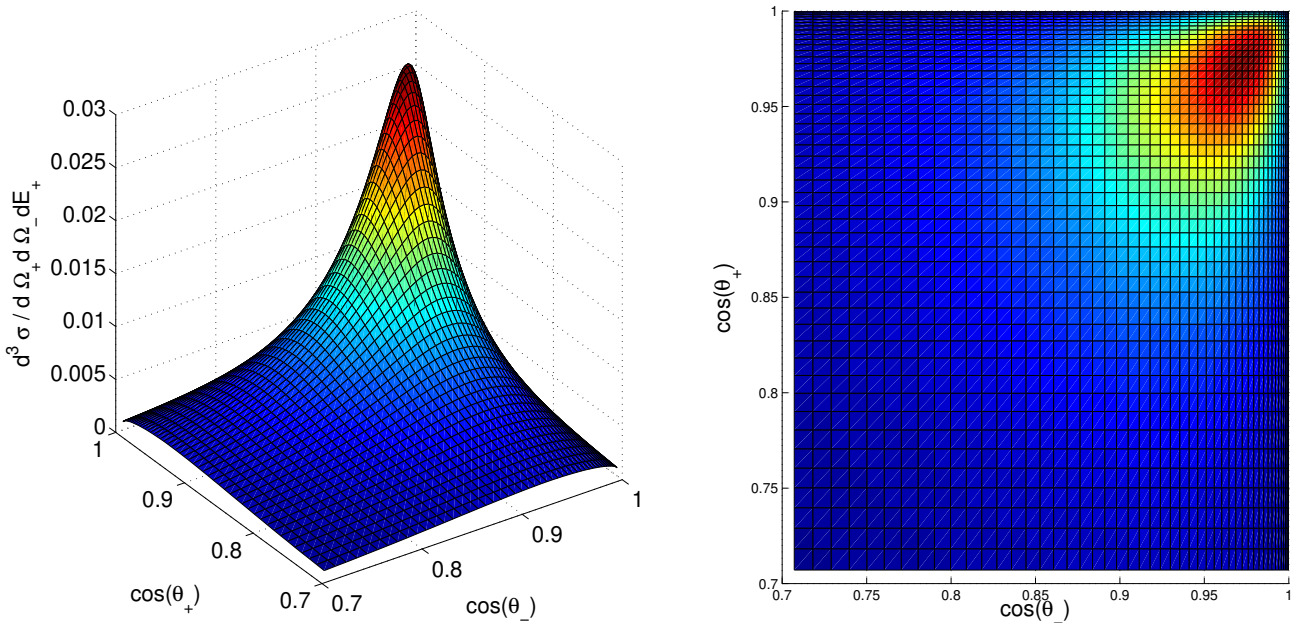


Figura 3.4: Sección eficaz de producción de pares en términos de los ángulos de dispersión del par θ_{\pm} para un fotón de $2,2\text{ MeV}$ obtenida de la fórmula (3.2.1).

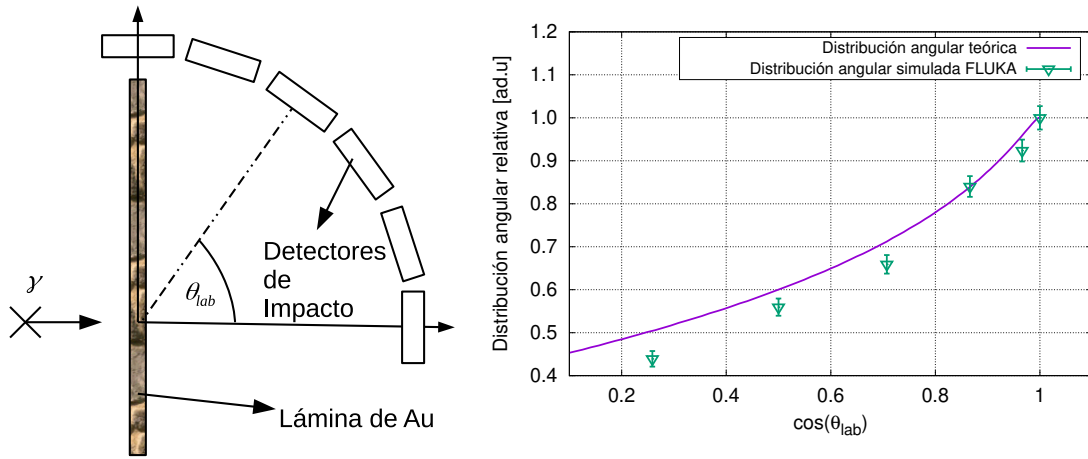


Figura 3.5: Izquierda: geometría simulada para validar el código FLUKA respecto de la producción de positrones en un proceso de creación de pares dentro de una lámina de espesor $\Delta z = 0,01 \text{ cm}$. Derecha: comparación de la predicción teórica a partir de la sección eficaz de producción de pares (3.2.1) en oro para fotones de $2,2 \text{ MeV}$, con las estimaciones de FLUKA en la geometría anterior.

Por otro lado, un linac de 6 MV pico presenta un espectro de fotones con una distribución energética tal que se le puede asignar, por regla general, una energía efectiva de $1/3$ del máximo [101], alrededor de 2 MeV . Utilizando un espectro de fotones $\varphi(E)$ para un Clinac 600C, determinado utilizando MC en el año 1985 por Mohan y colaboradores [102], junto con la sección eficaz de producción de pares $\sigma^x(E)$ para una concentración $x\% \text{ p/p}$ de NPS en agua líquida, obtenida de la base de datos de XCOM de NIST¹, es posible determinar una sección eficaz “efectiva” a la concentración $x\% \text{ p/p}$:

$$\langle \sigma \rangle(x) = \frac{\int dE \sigma^x(E) \varphi(E)}{\int dE \varphi(E)}. \quad (3.2.2)$$

Esta cantidad muestra un incremento si se aumenta el número atómico de las NPS utilizada, como se ve en la figura 3.6. De esta forma, al aumentar el número atómico del medio por suministración de, por ejemplo, NPS de oro, plata o algún otro metal, se favorece la producción de pares. Para realizar el cálculo, se utilizó un ajuste con polinomios de Hermite del espectro de Mohan, interpolando para conocer los valores energéticos necesarios para integrar convolucionando con la sección eficaz a la concentración $x\% \text{ p/p}$. En la figura 3.6, puede observarse el espectro de Mohan, su ajuste, y $\langle \sigma \rangle(x)$ para oro ($Z = 79$), gadolinio ($Z = 64$) y plata ($Z = 47$). Estos elementos son los típicamente utilizados en aplicaciones médicas [18, 103, 104].

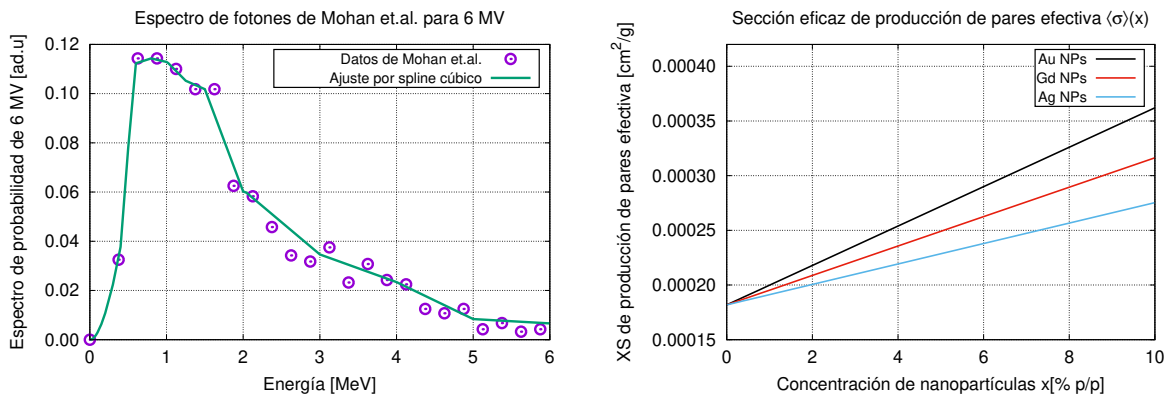


Figura 3.6: Izquierda: espectro del Clinac 600C de 6 MV pico determinado por Mohan y colaboradores, con interpolación cúbica realizada utilizando polinomios de Hermite. Derecha: sección eficaz de producción de pares efectiva en agua líquida con diferentes concentraciones de NPS de diferente número atómico Z .

Para verificar la validez de esta técnica, se realizaron mediciones experimentales del espectro de fotones emitidos al irradiar un fantoma de celulosa agua-equivalente con un Clinac 600C, donde se deberían observar

¹<https://physics.nist.gov/PhysRefData/Xcom/html/xcom1.html>

variaciones en la intensidad del pico de aniquilación si se incluye alguna concentración de NPS [98]. Las comparaciones entre mediciones experimentales y simulaciones en los casos del fantoma de celulosa de referencia (sin NPS) y con 20% *p/p* de NPS de oro pueden verse en la figura 3.7.

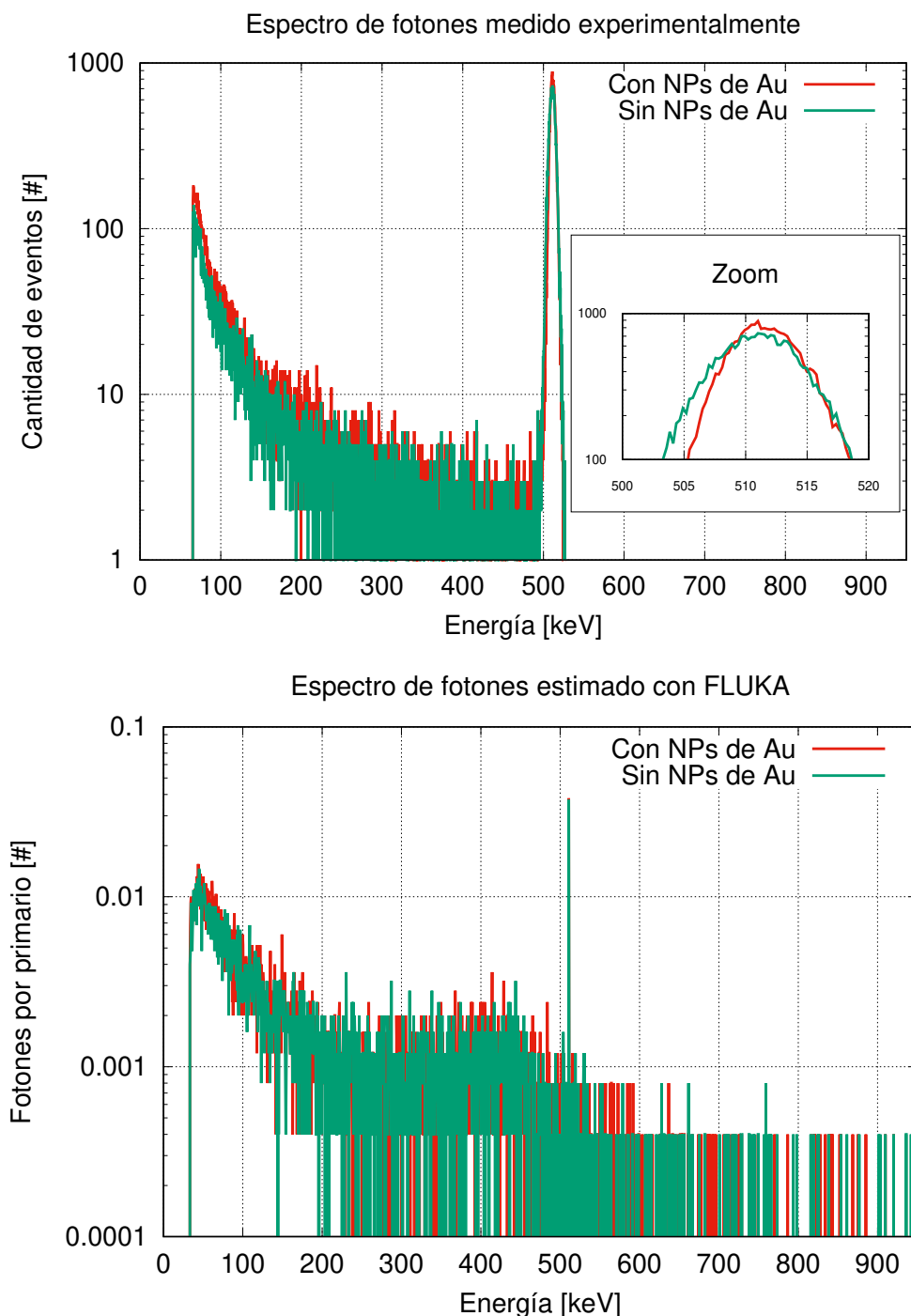


Figura 3.7: Arriba: Espectro de fotones medido con el detector Canberra GL1010, con (rojo) y sin (verde) NPS de oro en el fantoma de celulosa. Abajo: Espectro de fotones estimado con el código MC FLUKA con (rojo) y sin (verde) NPS de oro en el fantoma de celulosa.

Como puede verse, el pico de aniquilación en el caso del fantoma de celulosa dopado con NPS de oro es, en promedio, 1,7% más intenso (2,1% en el caso de la simulación MC) que en el caso de referencia sin NPS. Sin embargo, aunque esta tendencia es marcada, la diferencia entre ambas señales es más pequeña que el error porcentual experimental de 3,5% en el pico, volviéndose indistinguibles. Cabe destacar que a modo de validación del código FLUKA, estos resultados son concluyentes respecto de que el modelado del transporte de partículas cargadas y fotones es comparable con resultados experimentales.

3.3. Modelo y validación del potencial medio de excitación para hadronterapia

Según se explicó en la sección 2.3.5 y en la subsección 2.5.4, el potencial medio de excitación representa un parámetro fundamental para determinar el rango de los protones en la materia. Particularmente para materiales como el agua líquida, los cálculos que provee la mecánica cuántica son extremadamente no triviales, debido a los enlaces de los átomos para la formación de la molécula. Además, un tratamiento exclusivamente cuántico, no contempla efectos de polarización presentes por la relativamente alta densidad que presentan los materiales biológicos (respecto de los gases ideales). Consecuentemente, existen diferentes abordajes del problema que siguen análisis numéricos, semi-empíricos y experimentales, con el fin de determinar esta cantidad con la mayor precisión posible. Sin embargo, una aproximación analítica a partir de modelos teóricos es un problema aún no resuelto. Se propone en el presente trabajo de tesis, un esquema para realizar este cálculo analíticamente, utilizando algunas herramientas del cálculo complejo y posiblemente relaciones de recursividad entre coeficientes polinómicos con las correspondientes raíces, todas cantidades que dependen exclusivamente de los parámetros del modelo que describa las interacciones inelásticas. El método propuesto, a pesar de ser explícitamente utilizado en agua líquida, es extensible a cualquier otro material que presente una densidad relativamente alta, más aún teniendo en cuenta que la relación de dispersión utilizada es válida para materiales conductores y semiconductores.

3.3.1. Modelo de potencial medio de excitación analítico

El modelo que se utilizará para la respuesta dieléctrica del medio, asociada a la polarización que produce el campo del ión, es el conocido modelo de Drude [105], cuya forma es la siguiente:

$$\epsilon(\omega) = 1 + \frac{\omega_p^2}{Z} \sum_j \frac{f_j}{\omega_j^2 - \omega^2 - i\omega\gamma_j}, \quad (3.3.1)$$

donde ω_p es la frecuencia de plasmón, f_j son las intensidades de los osciladores, ω_j son las frecuencias características de oscilación de los electrones, y γ_j las constantes de amortiguación de la oscilación. La energía de plasmón del agua líquida es $E_p = \hbar\omega_p = 21,4 \text{ eV}$.

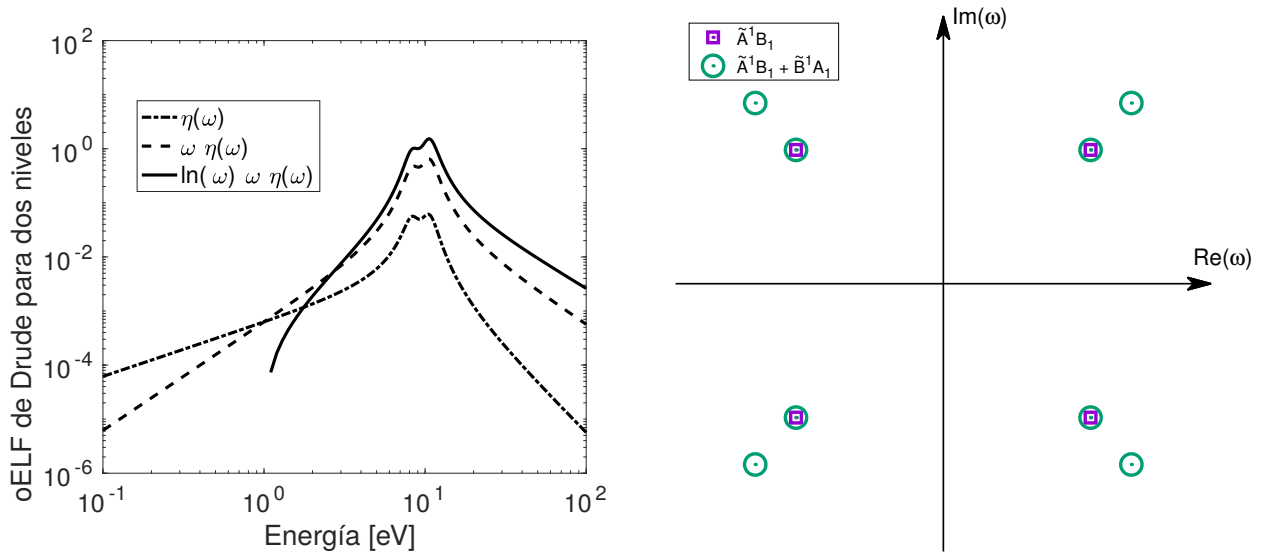


Figura 3.8: Izquierda: oELF para dos niveles de excitación de la molécula de agua líquida, \tilde{A}^1B_1 y \tilde{B}^1A_1 . Derecha: polos en el plano complejo para un nivel (cuadrados) y dos niveles (círculos) de excitación con la oELF de Drude.

En la fórmula (2.3.15), se integra **función óptica de pérdida de energía** (*optical energy loss function*, oELF), dada por $\eta(\omega) = \Im m(1/\epsilon(\omega))$. Esta función depende, además de la energía transferida al medio por el ión, de la transferencia de momento q , siendo la aproximación óptica cuando $q \sim 0$. Como puede apreciarse en la definición (3.3.1), la sumatoria se realiza sobre los niveles de excitación de la molécula de agua líquida. Para el primer nivel de excitación, el \tilde{A}^1B_1 , la oELF resulta:

$$\eta(\omega) = \frac{\omega\gamma a}{\omega^4 + b\omega^2 + c}, \quad (3.3.2)$$

donde $a = \frac{\omega_p^2}{Z} f$, $b = \gamma^2 - 2a - 2\Omega^2$ y $c = (\Omega^2 + a)^2$. Para los dos primeros niveles de excitación, el $\tilde{A}^1 B_1$ y el $\tilde{B}^1 A_1$, la oELF queda (ver figura 3.8):

$$\eta(\omega) = \frac{[\Gamma B + d - D - \Gamma b]\omega^5 + [\Gamma K + dB - Db - \Gamma c]\omega^3 + [dK - Dc]\omega}{\omega^8 + [2B + \Gamma^2]\omega^6 + [2K + B^2 + 2\Gamma D]\omega^4 + [2BK + D^2]\omega^2 + K^2}, \quad (3.3.3)$$

donde:

$$\begin{aligned} b &= -(\omega_1^2 + \omega_2^2 + \gamma_1 \gamma_2) & ; & \quad B = b - a_1 - a_2 ; \\ c &= \omega_1^2 \omega_2^2 & ; & \quad K = c + a_1 \omega_2^2 + a_2 \omega_1^2 ; \\ d &= -(\omega_1^2 \gamma_2 + \omega_2^2 \gamma_1) & ; & \quad D = d - a_1 \gamma_2 - a_2 \gamma_1 ; \\ \Gamma &= \gamma_1 + \gamma_2 & ; & \quad a_j = \frac{\omega_p^2}{Z} f_j . \end{aligned}$$

Los coeficientes de los polinomios que aparecen en el numerador y denominador dependen exclusivamente de los parámetros del modelo de dispersión. Más aún, como puede observarse en la figura 3.8, las raíces del polinomio del denominador, que son polos en el plano complejo para la oELF, factorizan en el caso de dos niveles, al caso de un nivel y cuatro raíces más. Apelando a la recursividad de estas expresiones, sería posible proponer escribir la oELF para $n \in \mathbb{N}$ niveles de excitación de la forma:

$$\eta(\omega) = \frac{P_{4n-3}(\omega)}{P_{4n}(\omega)}, \quad (3.3.4)$$

donde P_m es un polinomio de grado m . Además, P_{4n} es un polinomio mónico, y por esta razón:

$$P_{4n}(\omega) = \omega^{4n} + \sum_{k=0}^{2n-1} C_{2k} \omega^{2k} ; \quad P_{4n-3}(\omega) = \sum_{k=2}^{2n} C_{2k-3} \omega^{2k-3},$$

donde $C_j \in \mathbb{R}$ son coeficientes polinómicos tales que $C_j = C_j(\omega_j, f_j, \gamma_j)$. A partir de lo anterior, se propone el siguiente esquema analítico para el cálculo del potencial medio de excitación:

1. Extender las integrales de la fórmula (2.3.15) al plano complejo, utilizando una curva cerrada σ consistente con la analiticidad del integrando, de la siguiente forma:

$$\int_0^\infty f(\omega) d\omega \longrightarrow \int_\sigma f(z) dz ; \quad z \in \mathbb{C}.$$

2. Chequear que las integrales extendidas convergen a las originales sobre la recta real. Para esto, se debe utilizar la siguiente propiedad [106]: si existe $M > 0$ tal que $|f(z)| \leq M$, entonces:

$$\left| \int_\sigma f(z) dz \right| \leq ML, \quad (3.3.5)$$

donde L es la longitud de la curva de integración.

3. Finalmente, una vez que la convergencia está chequeada, aplicar el teorema de los residuos para extender las integrales:

$$\int_\sigma f(z) dz = 2\pi i \sum_j \text{Res}(f(z)) \Big|_{z_j}, \quad (3.3.6)$$

donde $\{z_j\}$ son los polos del integrando, fijadas por la oELF.

Utilizando la extensión propuesta para el modelo de Drude, los polinomios de la oELF satisfacen, debido a la **desigualdad triangular** mientras $|z| > 1$:

$$|P_{4n}(z)| \leq |z^{4n}| + \sum_{k=0}^{2n-1} |C_{2k}| |z^{2k}| = \mathcal{O}(|z|^{4n}), \quad (3.3.7)$$

$$|P_{4n-3}(z)| \leq \sum_{k=2}^{2n} |C_{2k-3}| |z^{2k-3}| = \mathcal{O}(|z|^{4n-3}), \quad (3.3.8)$$

y mientras $|z| < 1$:

$$|P_{4n}(z)| \geq |C_0| - |z^{4n}| - \sum_{k=1}^{2n-1} |C_{2k}| |z^{2k}|. \quad (3.3.9)$$

A partir de esto, es posible chequear el paso 2 utilizando las integrales de la fórmula (2.3.15) para el modelo de Drude. Particularmente para el denominador de (2.3.15), se utiliza la curva cerrada (a) de la figura 3.9, de forma que:

$$\int_{-\infty}^{\infty} \omega \eta(\omega) d\omega = \int_{\sigma} z \eta(z) dz = \lim_{R \rightarrow \infty} \left\{ \int_{-R}^R z \eta(z) dz + \int_{\sigma_R} z \eta(z) dz \right\}.$$

Utilizando las ecuaciones (3.3.4), (3.3.5), (3.3.7) y (3.3.8), y el hecho de que sobre σ , $z = Re^{i\theta}$ con $\theta \in [0, \pi]$, el segundo término satisface:

$$\left| \int_{\sigma_R} z \frac{P_{4n-3}(z)}{P_{4n}(z)} dz \right| \leq \pi R R \frac{\mathcal{O}(R^{4n-3})}{\mathcal{O}(R^{4n})} = \mathcal{O}(R^{-1}),$$

lo cual claramente tiende a cero si $R \rightarrow \infty$, demostrando que la integral en el plano complejo converge a la integral real impropia.

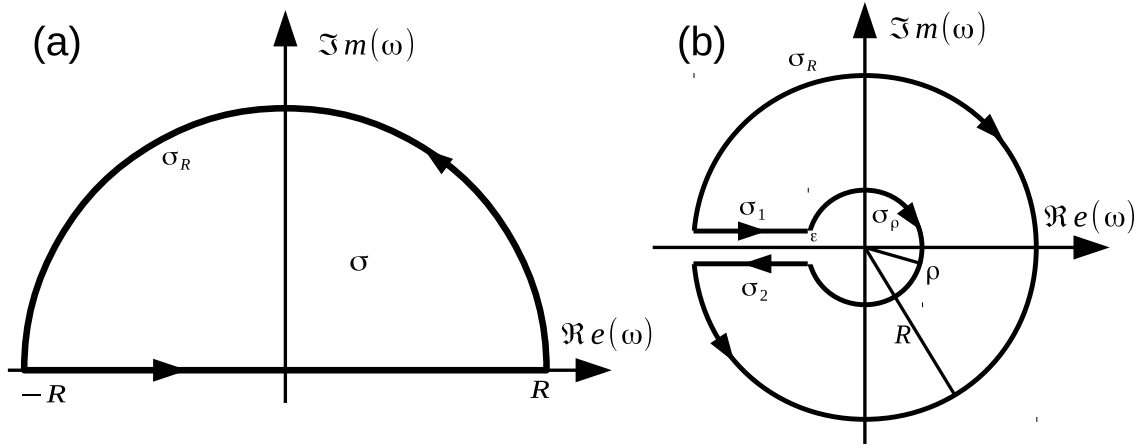


Figura 3.9: (a) Curva σ en el plano complejo, para extender la integral en el denominador de la fórmula (2.3.15) utilizando el modelo de Drude. (b) Curva en el plano complejo, con forma de cerradura, utilizada para calcular la integral del numerador de la fórmula (2.3.15) utilizando el modelo de Drude.

Al inspeccionar el numerador de la fórmula (2.3.15), puede deducirse que si se quiere integrar en la recta real, no existe posibilidad de extender los límites como se hizo con el denominador, debido a la falta de paridad del logaritmo natural. Incluso la extensión al plano complejo Ln presenta problemas, debiendo definirse la función removiendo la rama $\Re e(z) < 0$ (rama principal) para que sea analítica. Esta función compleja no tiene serie de Laurent, pero dentro del integrando hay un factor z de forma que $\lim_{z \rightarrow 0} z Ln(z) = 0$. Por ende, la integral en el plano complejo debe realizarse en una curva que esquive la rama principal, como la “cerradura” de la figura 3.9 (b), incluyendo las singularidades de la oELF (polos de la figura 3.8). Vale la pena mencionar que el cálculo requiere además del “truco” de utilizar $Ln^2(z)$ para obtener una convergencia correcta:

$$\int_0^{\infty} \omega \ln(\omega) \eta(\omega) d\omega = \frac{1}{4\pi i} \int_{\sigma} z Ln^2(z) \eta(z) dz \quad (3.3.10)$$

Para probar que esto último es válido, conviene proceder separando la cerradura en los siguientes términos:

$$\int_{\sigma} z Ln^2(z) \eta(z) dz = \lim_{\rho \rightarrow 0} \lim_{R \rightarrow \infty} \left\{ \int_{\sigma_R} z Ln^2(z) \eta(z) dz + \int_{\sigma_{\rho}} z Ln^2(z) \eta(z) dz + \int_{\sigma_1} z Ln^2(z) \eta(z) dz + \int_{\sigma_2} z Ln^2(z) \eta(z) dz \right\},$$

para su posterior evaluación separadamente:

Integral sobre σ_R :

Nuevamente, en el círculo σ_R , $z = Re^{i\theta}$ con $\theta \in [-\pi, \pi]$. Entonces, utilizando las ecuaciones (3.3.5), (3.3.7) y (3.3.8):

$$\left| \int_{\sigma_R} z Ln^2(z) \eta(z) dz \right| \leq 2\pi R R \frac{|\ln(R) + i\theta|^2 \mathcal{O}(R^{4n-3})}{\mathcal{O}(R^{4n})} = \mathcal{O}(R^{-1}),$$

y el límite $R \rightarrow \infty$ muestra la convergencia a cero.

Integral sobre σ_ρ :

En este círculo, $z = \rho e^{i\theta}$, y mientras $\rho \rightarrow 0$ y utilizando (3.3.5), (3.3.8) y (3.3.9) se obtiene que:

$$\left| \int_{\sigma_\rho} z L n^2(z) \eta(z) dz \right| \leq 2\pi\rho \frac{(\ln(\rho) + i\theta)^2 \sum_{k=2}^{2n} |C_{2k-3}| \rho^{2k-3}}{|C_0| - \rho^{4n} - \sum_{k=1}^{2n-1} |C_{2k}| \rho^{2k}} \sim \frac{\ln^2(\rho) \rho^{4n-3}}{|C_0|},$$

que claramente tiende a cero si $\rho \rightarrow 0$.

Integral sobre σ_1 :

Este es el primer segmento de línea recta de la cerradura de la figura 3.9 (b), para el cual $z = -\omega + i\varepsilon$, con ω entre R y ρ . Entonces, cuando ε se aproxima a cero, z se acerca a $-\omega$ desde el plano superior. Más aún, el límite $\lim_{\rho \rightarrow 0}$ puede incluirse dentro del símbolo de integral debido al teorema de convergencia dominada de Lebesgue [107]. Resumiendo toda la información:

$$\begin{aligned} \lim_{\rho \rightarrow 0} \int_{\sigma_1} z L n^2(z) \eta(z) dz &= \lim_{\rho \rightarrow 0} \int_R^\rho (-\omega + i\varepsilon) L n^2(-\omega + i\varepsilon) \eta(-\omega + i\varepsilon) (-d\omega) \\ &= \int_0^R \omega (\ln(\omega) + i\pi)^2 \eta(\omega) d\omega, \end{aligned} \quad (3.3.11)$$

donde se usó que $\eta(-\omega) = -\eta(\omega)$.

Integral sobre σ_2 :

Segundo segmento de línea recta, en el cual $z = -\omega - i\varepsilon$, con ω entre ρ y R . Entonces, cuando ε tiende a cero, z se acerca $-\omega$ desde el plano inferior. Aplicando a este término los mismos argumentos que para σ_1 , se obtiene que:

$$\lim_{\rho \rightarrow 0} \int_{\sigma_2} z L n^2(z) \eta(z) dz = - \int_0^R \omega (\ln(\omega) - i\pi)^2 \eta(\omega) d\omega. \quad (3.3.12)$$

En consecuencia, sumando los cuatro términos en los correspondientes límites, las contribuciones de σ_ρ y σ_R desaparecen, y los términos (3.3.11) y (3.3.12) se suman a un único término con $\ln(\omega)$, llevando a la formula (3.3.10).

De esta forma, se prueba que para cualquier cantidad de niveles de excitación de la molécula que se quieran utilizar, las integrales extendidas al plano complejo convergen a las integrales impropias de la definición de $\langle I \rangle$.

Utilizando este método con las funciones de pérdida de energía (3.3.2) y (3.3.3) para uno y dos niveles de excitación de la molécula de agua, se obtienen los siguientes resultados para el potencial medio de excitación:

$$\langle I \rangle_{\tilde{A}^1 B_1} = 10,1937 \text{ eV}, \quad (3.3.13)$$

$$\langle I \rangle_{\tilde{A}^1 B_1 + \tilde{B}^1 A_1} = 12,5167 \text{ eV}, \quad (3.3.14)$$

los cuales se contrastaron con el correspondiente cálculo numérico por integral directa y método del trapecio, como puede apreciarse en la figura 3.10, donde el error se calculó a partir del valor exacto conocido, de la forma $\Delta \langle I \rangle = |\langle I \rangle_{exact} - \langle I \rangle_{num}|$.

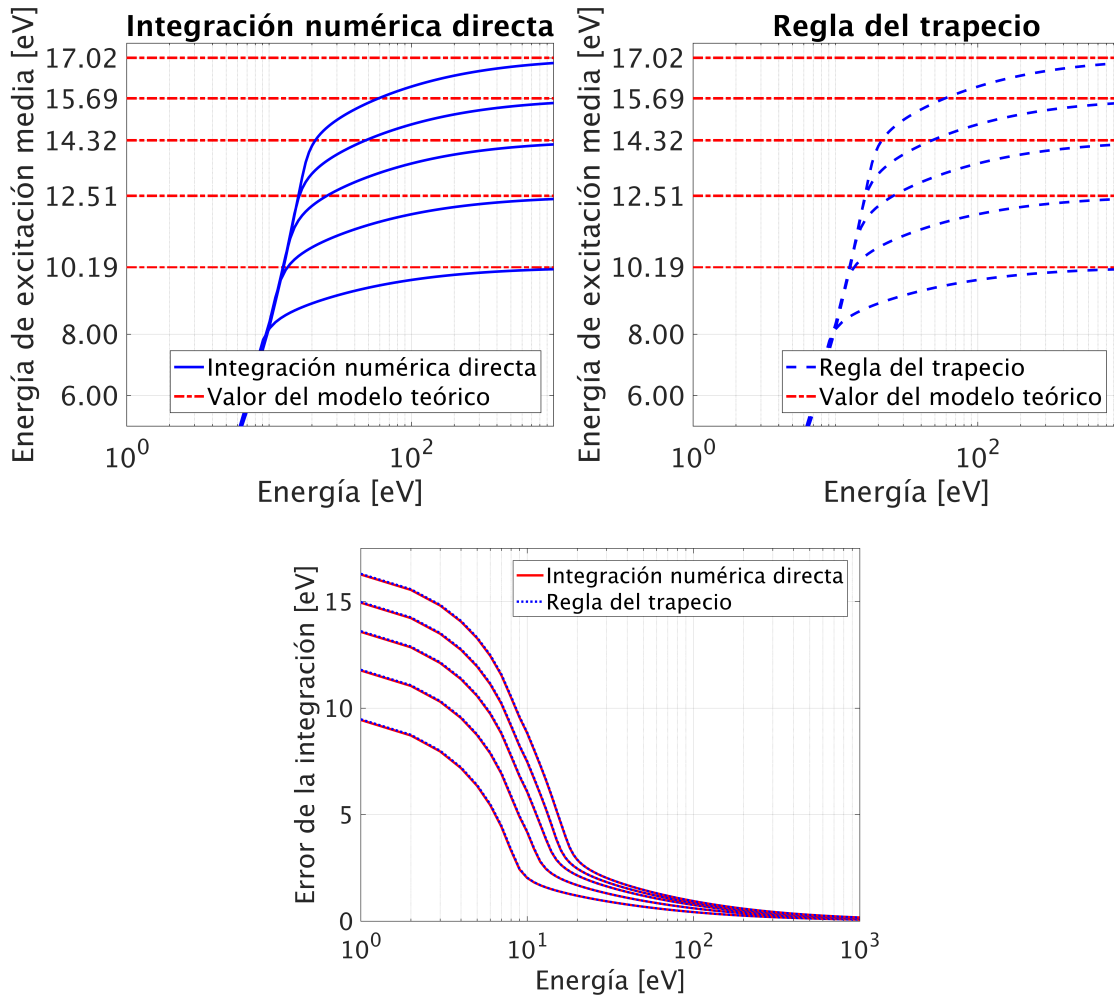


Figura 3.10: Arriba: cálculo de las integrales de la función de pérdida de energía para la consecuente adición de niveles de excitación de la molécula de agua, con el correspondiente cálculo de la energía media de excitación, mostrando convergencia al resultado exacto.

Abajo: evolución del error de la integral numérica respecto del valor exacto del potencial medio de excitación.

De esta forma, se pueden modelar todos los niveles de excitación cuya información se encuentra disponible en los trabajos de Emfietzoglou, Dingfelder y colaboradores, obteniéndose, por ejemplo, para los primeros tres niveles de excitación, la función óptica de pérdida de energía que puede apreciarse en la figura 3.11.

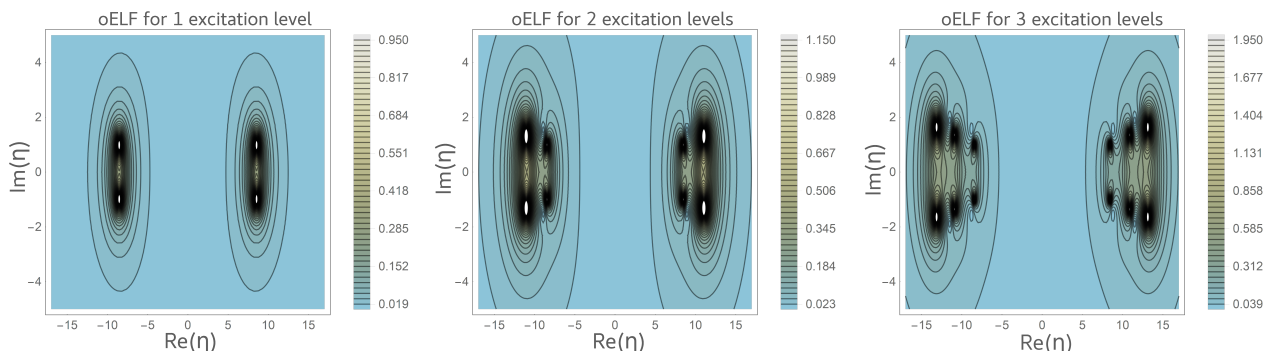


Figura 3.11: oELF para uno, dos y tres niveles de excitación, mostrando los puntos irregulares (polos) utilizados para el cálculo del potencial medio de excitación por medio del teorema de los residuos.

En la figura 3.12 puede observarse como evoluciona el número obtenido por aplicación del modelo adhiriendo los distintos niveles de excitación. Como era de esperarse, a medida que se agregan niveles, el valor de $\langle I \rangle$ tiende a saturarse, pues los niveles más “externos” de la molécula aportan cada vez en

menor medida. El valor que se obtiene para los primeros niveles de excitación y las “bandas difusas” (tan próximas unas de otras que se consideran indistinguibles y se les asigna valores en promedio) es $\langle I \rangle_{exc} = 17,0 \text{ eV}$.

Cabe destacar que, desde el punto de vista numérico, este resultados aún no se condice con los reportados en la sección 2.3.5 para el agua líquida, lo cual es esperable dado que solo se modelaron dos niveles de excitación discreta. De existir una relación de recurrencia que permita establecer las raíces del polinomio P_{4n} de la forma $z_j = z_j(C_j)$, es decir, en términos de los coeficientes, es posible modelar los niveles de excitación continua (ionizaciones) utilizando una variación de la función de pérdida de energía de Drude [108] que comparte las propiedades de esta última.

Estimado teóricamente $\langle I \rangle$ [eV]	Integración numerica directa [eV]	Integración regla del trapecio [eV]
10.1938	$10,1937 \pm 0,0002$	$10,1937 \pm 0,0002$
12.5169	$12,5167 \pm 0,0002$	$12,5167 \pm 0,0002$
14.3288	$14,3285 \pm 0,0003$	$14,3285 \pm 0,0003$
15.6990	$15,6987 \pm 0,0004$	$15,6987 \pm 0,0004$
17.0215	$17,0211 \pm 0,0004$	$17,0211 \pm 0,0004$

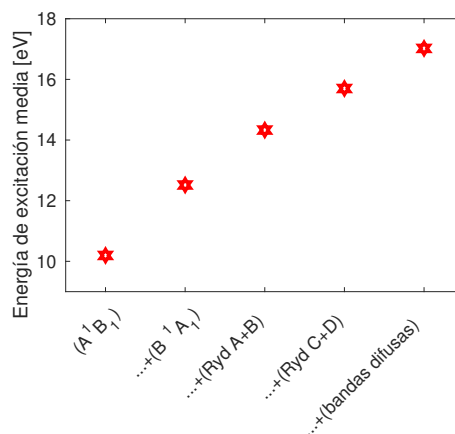


Figura 3.12: Evolución del potencial medio de excitación al incluir cada vez más niveles asociados la molécula de agua.

Modelando además el estado fundamental de la molécula de agua, es posible calcular de forma analítica el potencial medio de excitación. La existencia de una relación de recurrencia de este tipo está sugerida en las figuras 3.8 y 3.11, donde puede verse que las raíces del polinomio de grado 16 correspondiente a tres niveles de excitación factorizan a las raíces del polinomio de grado 12 correspondiente a dos niveles de excitación y 4 polos adicionales; y lo mismo con el caso de dos niveles respecto del nivel único.

3.3.2. Potencial medio de excitación: abordaje Monte Carlo y experimental

Dado que no es el objetivo del presente trabajo calcular el potencial medio de excitación, sino utilizarlo para realizar estimaciones dosimétricas para terapia con protones en agua líquida como material tejido-equivalente, a los fines de obtener una estimación numérica adecuada para el presente trabajo de tesis, se realizó una segunda aproximación que consiste en ajustar los resultados de FLUKA para describir una serie de mediciones experimentales realizadas con una cámara de ionizaciones típica (ver sección 2.8) en el CNAO. La idea es hacer uso de las variaciones que se presentan en los resultados de la curva de dosis absorbida en profundidad respecto de pequeños cambios en el potencial medio de excitación, como se mostró en la figura 2.15 de la sección 2.5.4. Se utilizaron 15 resultados de mediciones experimentales directas² en el rango de energías terapéuticas, desde 62.73 MeV hasta 228.57 MeV. Estas curvas representan la “densidad de ionizaciones”, que es una cantidad correlacionable con la dosis física absorbida (directamente proporcional). Para realizar estas mediciones, se utilizaron cámaras de ionización típicas (con electrómetro) como las descritas en la sección 2.8.3, junto con un sistema de posicionamiento automatizado que permita realizar un barrido lateral o longitudinal en fantomas de agua líquida durante el proceso de irradiación con iones. Se siguieron los protocolos dosimétricos internacionales para determinar las ionizaciones³, las que bajo condiciones de referencia y calibración pueden traducirse en dosis.

²Se agradece por compartir datos experimentales al equipo de físicos médicos del *Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica*, Pavía, Italia; y particularmente al Dr. Andrea Mairani, Heidelberg Ion-Beam Therapy Center, Heidelberg, Alemania.

³International Atomic Energy Agency, Applied Radiation Biology and Radiotherapy Section, Vienna (Austria) (2007). Dose reporting in ion beam therapy Proceedings of a meeting (IAEA-TECDOC-1560). International Atomic Energy Agency (IAEA)

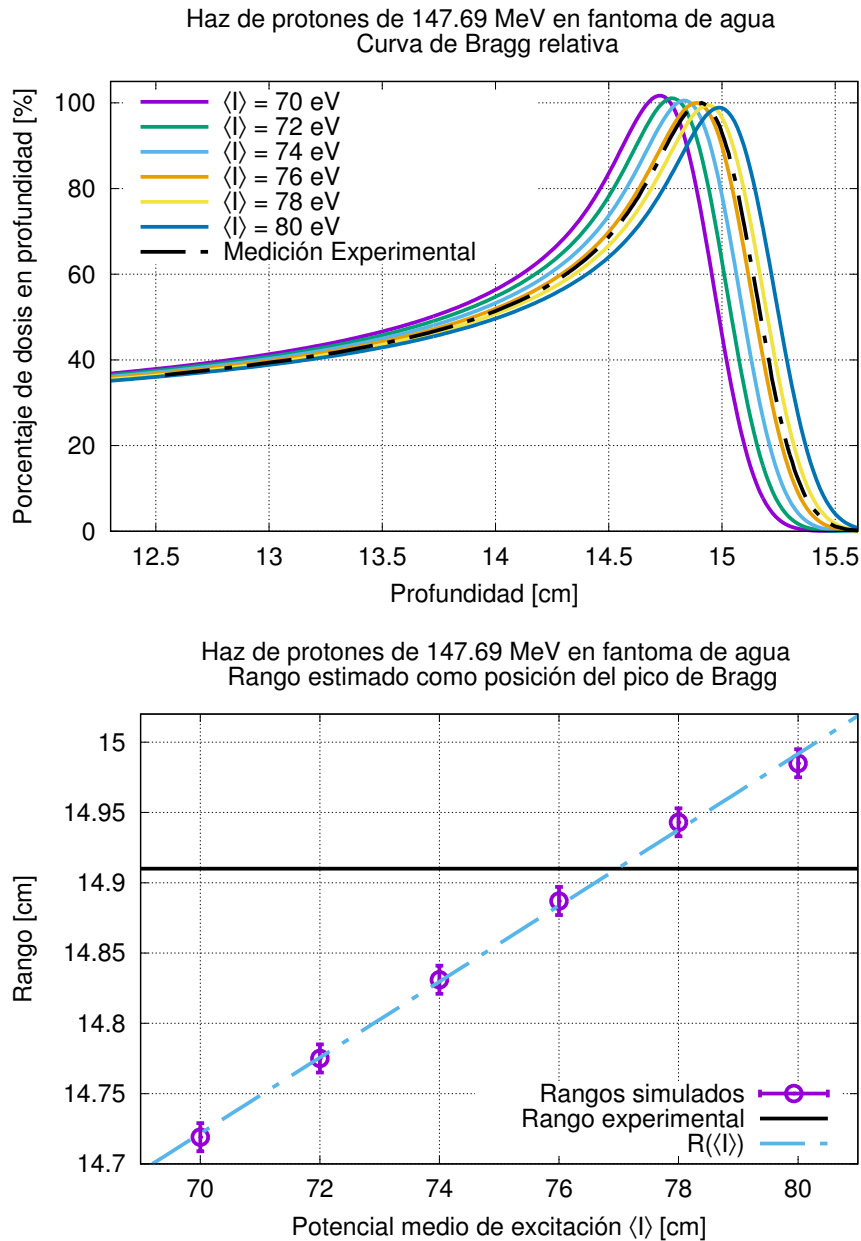


Figura 3.13: Arriba: Curvas de Bragg simuladas con FLUKA para diferentes valores de $\langle I \rangle$, con la correspondiente medición experimental para protones de 147.69 MeV. Abajo: Ajuste lineal de los rangos obtenidos para los diferentes valores de $\langle I \rangle$ simulados, donde la línea sólida muestra la posición experimental del pico de Bragg.

Estas curvas experimentales fueron comparadas con simulaciones utilizando las especificaciones explicadas en la sección 2.5.4 sobre la línea del haz del CNAO, pero variando el potencial medio de excitación del agua entre 70 eV y 80 eV (véase la figura 3.13 (a)) para protones de 147.69 MeV. Luego, utilizando la posición del pico de Bragg (rango), se realizó un ajuste del tipo $R(\langle I \rangle) = a\langle I \rangle + b$, para luego invertirlo y obtener el valor de $\langle I \rangle$ que mejor se condice con la posición del pico de Bragg medida experimentalmente (véase la figura 3.13 (b)).

Dado que el potencial medio de excitación es un parámetro que depende exclusivamente de las propiedades del material, se espera que no presente dependencia en la energía cinética del haz de protones. Ésta es la situación, tal como puede apreciarse en la figura 3.14, y por lo tanto, se propone calcular el promedio de todos los valores obtenidos, propagando la incerteza teniendo en cuenta la relativamente baja cantidad de muestras, por lo que se requiere de un factor de incerteza extendida asociada al valor crítico de la distribución t de Student (*Student's t-distribution*).

Finalmente, el valor obtenido para el potencial medio de excitación del agua líquida que ajusta los datos experimentales utilizando FLUKA como modelo de transporte es $\langle I \rangle_{FLUKA} = (77 \pm 1)$ eV, lo cual es consistente

con los valores presentados en la sección 2.3.5. Este valor se utilizará en el presente trabajo de tesis para los estudios de fantasmas de agua pura y mezclas heterogéneas de agua líquida con pequeñas concentraciones de boro 11.

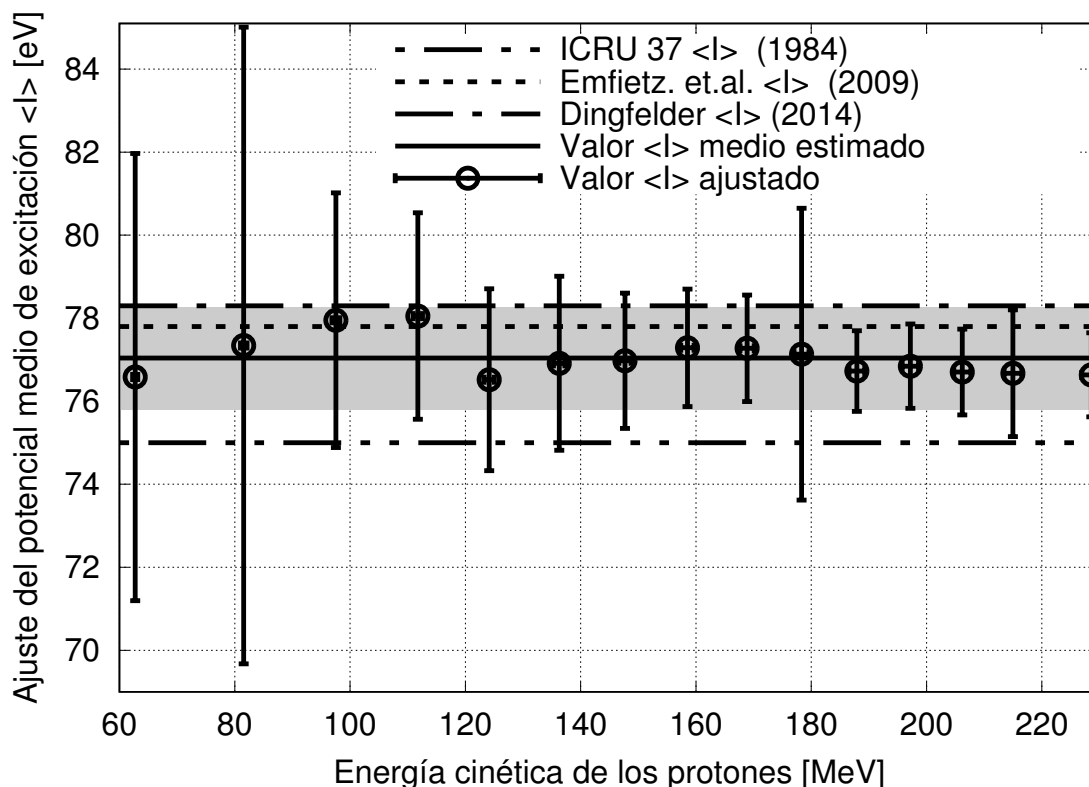


Figura 3.14: Cada uno de los valores $\langle I \rangle$ simulados, con el correspondiente promedio, en comparación con resultados numéricos tabulados más actuales. Las bandas de error fueron estimadas con la propagación de incerteza usual. La banda gris representa la incerteza del promedio, estimada según la distribución t de Student (*Student's t-distribution*).

3.4. Validación del modelo de transporte para partículas α_1

Un ejemplo del sorteo de 40 fusiones en el interior de un vóxel y sus correspondientes *kernels* de depósito de energía como método de transporte tal cual fue propuesto en la sección 2.6, puede verse en la figura 3.15.

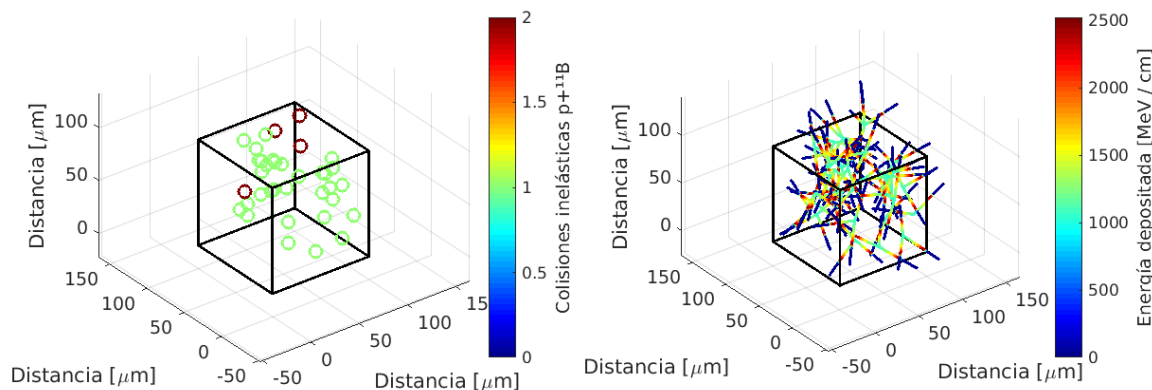


Figura 3.15: Izquierda: ejemplo de vóxel con distribución uniforme de $N_{FPB} = 40$ puntos de fusión. Derecha: *kernels* isotrópicos y monoenergéticos correspondiente a las tres partículas alfa generadas en cada fusión de la figura de la izquierda.

Puede observarse claramente la existencia de *kernels* capaces de abandonar el vóxel central, y por lo tanto, se debe proponer un método para fraccionar el *kernel* según deposite su energía en el vóxel central o en los

primeros 26 vecinos. Evidentemente, los vóxeles laterales recibirán más energía que los diagonales y las esquinas, pero esto no necesariamente es así si el número de fusiones que ocurren en el vóxel central es pequeño, ya que fluctuaciones estadísticas en casos de muy bajo número de eventos pueden alejarse del comportamiento asintótico.

Según la distribución isotrópica propuesta, los ángulos azimutal y polar resultan de las expresiones:

$$\begin{aligned}\varphi &= 2\pi\zeta_1, \\ \theta &= \arccos(1 - 2\zeta_2),\end{aligned}$$

Aquí, $\zeta_{1,2}$ son números aleatorios uniformemente distribuidos en $[0, 1]$. Por ende, existe una posibilidad no nula de que una fusión se produzca en el vóxel central cerca de una esquina, y la dirección de emisión de la partícula alfa correspondiente apunte hacia dicha esquina, depositando la mayor parte de su energía en dicho vóxel. Esto favorecerá la no isotropía en el depósito de energía, y debe ser tenido en cuenta al momento de estimar la dosis absorbida por el medio debido a partículas alfa (véase el primer caso de la figura 3.16).

Por otro lado, un ejemplo de máscara $3 \times 3 \times 3$ para el depósito de energía debido a 500 fusiones en el vóxel central, puede verse en la figura 3.17. El promedio del porcentaje para el vóxel central, los laterales, los diagonales y las esquinas corresponden los últimos datos reportados en la figura 3.16.

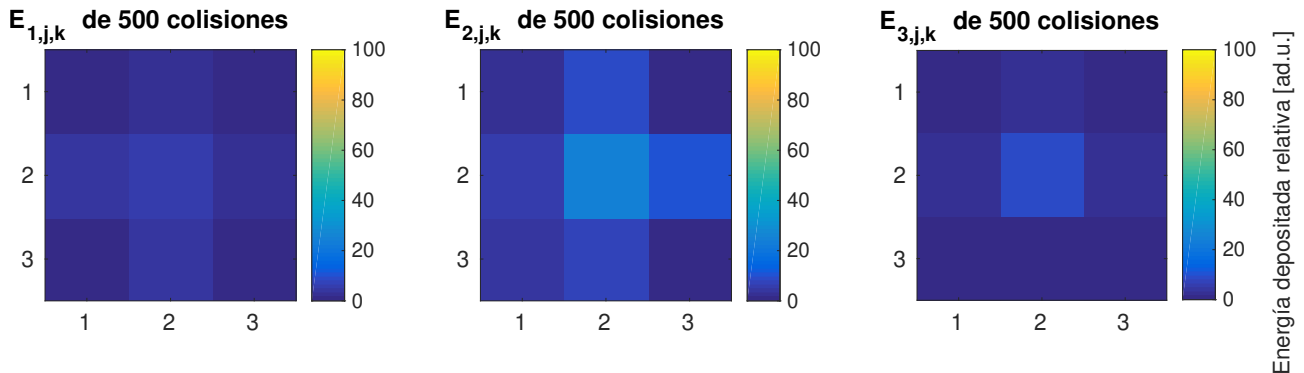


Figura 3.16: Evolución de la energía relativa depositada en el vóxel central, los seis laterales, los doce diagonales y las ocho esquinas, en función del número de fusiones que ocurren en el vóxel central.

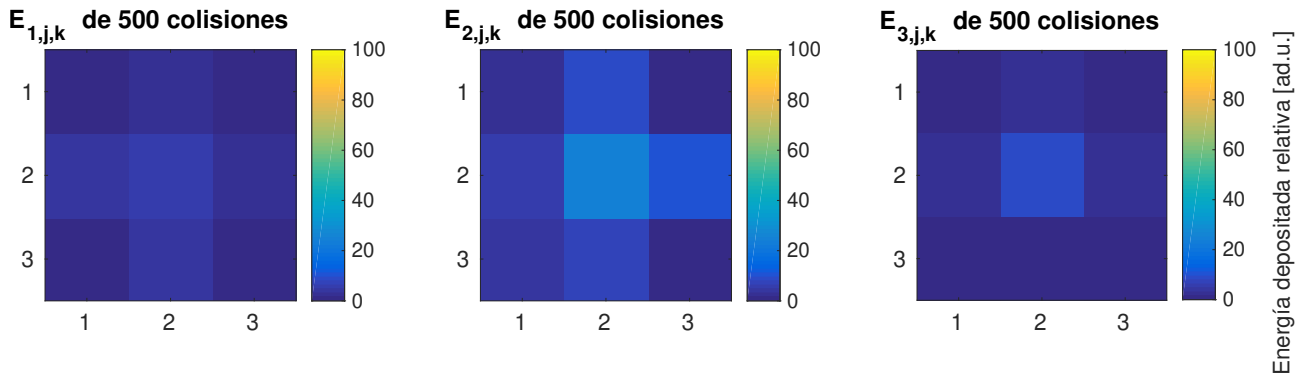


Figura 3.17: Máscara de energía depositada por 500 fusiones en el vóxel central. La arista de cada vóxel mide $0,01 \text{ cm}$.

Con este sistema de transporte, es posible estimar una cota superior de la dosis absorbida debido exclusivamente a las partículas alfa generadas por fusión, ya que se considera una distribución energética de idénticas características para las tres partículas, siendo que se sabe que aquella emitida por decaimiento alfa del berilio tiene características monoenergéticas, mientras que las otras dos presentan espectro continuo. Sin embargo, se trabaja en primera aproximación, despreciando la distribución angular, y se asume que todas las fusiones corresponden con el caso más probable donde el berilio está en su primer estado excitado. Debe mencionarse además que, debido al hecho de que la distancia que recorren las partículas alfa es menor que la dimensión característica a partir de la cual el cálculo se considera “microdosimétrico”, no considerar automáticamente depósito local en el vóxel y considerar la posibilidad de transporte a primeros vecinos, es un avance valorable en la descripción del problema.

Capítulo 4

Resultados

En el capítulo 4, se muestran los principales resultados del presente trabajo de tesis, iniciando por la sección eficaz de reacción asociada a la FPB, necesaria para estimar correctamente las tasas de colisiones inelásticas para la determinación de la mejora dosimétrica local, siguiendo con el estudio con el código FLUKA de la potencial mejora dosimétrica tanto local como en la región completa dopada con boro. Además, se propone un modelo de transporte para las partículas alfa generadas durante la irradiación debido a la presencia de boro, evidenciando que la técnica propuesta logra mejoras significativas para concentraciones de boro que superan el límite tóxico. En este mismo contexto, se muestra que existe factibilidad de detección externa al paciente del fotón emitido por la FPB.

4.1. Modelo descriptivo del proceso de FPB

En esta sección, se propone estudiar la reacción (2.1.1), que consiste en la FPB asumiendo la existencia de un estado intermedio de núcleo compuesto de ^{12}C que decae en un proceso de dos pasos, existiendo por un periodo de tiempo muy corto, un estado excitado de 8Be . Los valores característicos de la reacción pueden verse en el cuadro 4.1.

Valor Q [MeV]	Masa reducida m_α [MeV/c ²]	Radio de la superficie nuclear R [fm]	Altura de la barrera Coulombiana [MeV]	Energía de Gamow ϵ_G [MeV]
8.59	860.0	2.7	1.9	22.6

Cuadro 4.1: Datos generales asociados a la FPB.

4.1.1. El canal $^{11}B(p, \alpha_1)^8Be^*(3,03)$

Cabe recalcar que el valor Q de la reacción está asociado a un núcleo de ^{12}C en estado fundamental. El máximo de la sección eficaz se encuentra en la resonancia ancha a 675 keV , y tiene un valor aproximado de 1 barn . Esta resonancia corresponde con un estado excitado del ^{12}C tal que el valor Q_1 es $9,295\text{ MeV}$ [109].

Assumiendo que el haz terapéutico de protones no está polarizado, el correspondiente promedio debe incluirse en la sección eficaz. Esto significa también que los protones pueden estar en cualquiera de los estados de spin $s = 1/2$ posibles, pero además se deben incluir los posibles estados de momento angular orbital del canal de entrada. Inicialmente se considera en el cálculo los valores de $l = 0$ y $l = 1$ correspondientes con ondas S y P . El estado fundamental del boro presenta las características resumidas en el cuadro 4.2

Energía [keV]	Momento angular y paridad I^π	Masa atómica [g.mol ⁻¹]
0	$3/2^-$	11.0

Cuadro 4.2: Datos correspondientes al estado fundamental del núcleo de ^{11}B .

Por lo tanto, puede definirse el *spin del canal de entrada* de la forma $\hat{S} = \hat{s} + \hat{I}$. En esta reacción, asume el valor $S = 2$. Si los protones inciden con $l = 0$, el momento angular total del núcleo compuesto $\hat{J} = \hat{S} + \hat{L}$ asume los posibles valores $J = S = |s - I|, \dots, s + I = 1, 2$. Desde estos posibles estados, el núcleo de carbono puede decaer utilizando cualquiera de los canales disponibles, es decir, el isótopo de berilio puede aparecer en el estado fundamental o en su primer estado excitado de $3,03 \text{ MeV}$ como productos del decaimiento de un núcleo $^{12}\text{C}^*$ con $J = 1, 2$. Los picos de resonancia que se alcanzan con esta restricción y que son modelados en el presente trabajo utilizando teoría cuántica, están reportados en tablas [110], junto con otros posibles estados resonantes observados experimentalmente. Los datos utilizados aquí se listan en el cuadro 4.3

Energía de los protones [keV]	Ancho total [keV]	Ancho de reacción del canal α_0 , [keV]	Ancho de reacción del canal α_1 , [keV]	Ancho de canal [keV]	Nivel de energía ^{12}C en [MeV] y J^π
162	$5,3 \pm 0,2$	$0,26 \pm 0,03$	$5,0 \pm 0,2$	$0,0215 \pm 0,0033$	$16,1060 \pm 0,0008$; 2^+
675	300	$< 0,27$	150	150	$16,576$; 2^-
1388	1150	10	140	1000	$17,320$; 1^-
2640	≈ 400	65	177	68	$18,38$; 3^-
3750	1100	20	450	450	$19,39$; 2^+

Cuadro 4.3: Parámetros fenomenológicos de las resonancias.

Con todos estos datos, es posible proceder al cálculo de la sección eficaz de reacción [111, 112] por medio del modelado teórico propuesto en la sección 2.4. Todos los cálculos se realizaron utilizando las librerías *mpmath* de Python (con licencia BSD) para cálculos aritméticos de punto flotante real y complejo y de precisión arbitraria, capaces de manejar las funciones de onda de Coulomb (2.4.5), (2.4.6) y sus derivadas¹.

4.1.2. Teoría del continuo para estados S

En el haz incidente, existen algunos protones que presentan momento angular orbital $l = 0$. Es posible aproximar la energía cinética de los nucleones dentro del núcleo compuesto por la típica profundidad del pozo nuclear $-U_0$. Esta cantidad puede modificarse teniendo en cuenta modelos de potencial de interacción más realistas, como por ejemplo el conocido *modelo óptico*, que incluye interacción spin-órbita, la existencia de una profundidad de penetración nuclear debido a la difusividad de la superficie nuclear (potencial de Woods-Saxon) y la interacción Coulombiana interior a la superficie nuclear. Los diferentes modelos se comportan como una función de la distancia r , es decir, son potenciales centrales, por lo que eventualmente sólo cambiaría la intensidad del potencial en la superficie nuclear [80]. Dado que las magnitudes de la teoría del continuo que dependen de esta cantidad están evaluadas en la superficie nuclear, no es necesario cambiar el modelo de potencial utilizado, sino tener una aproximación de su intensidad en el borde. Por tanto, es suficiente con elegir U_0 tal que se ajuste aceptablemente al valor experimental de sección eficaz. El valor típico $U_0 \sim 40 \text{ MeV}$ prueba ser un buen orden de magnitud para la intensidad del potencial sobre la superficie nuclear [81, 113], como se verá.

Cada una de las cantidades calculadas corresponderán al intervalo entre 0 y 15 MeV , utilizando el valor de energía en el centro de masa del canal de entrada, con un paso de $\Delta\epsilon_\alpha = 100 \text{ eV}$. La evaluación de las funciones de onda de coulomb y sus primeras derivadas puede verse en la figura 4.1.

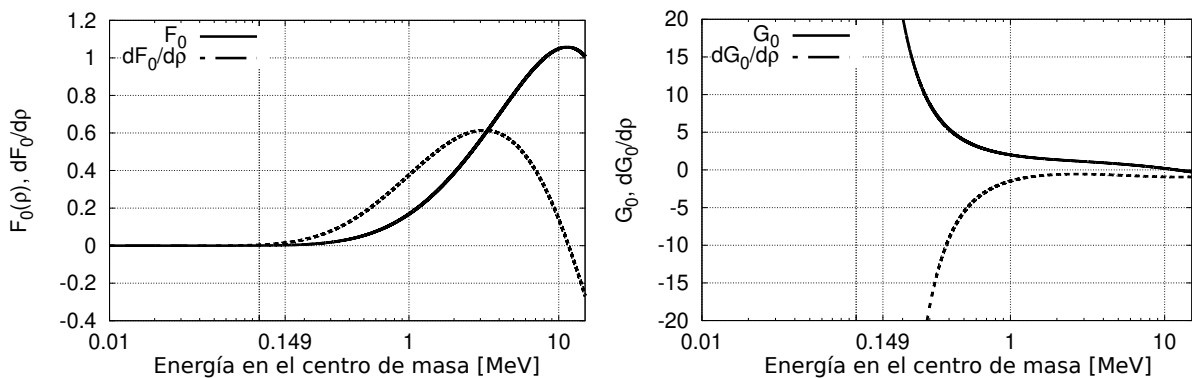


Figura 4.1: Funciones de Coulomb y sus correspondientes derivadas, evaluadas hasta 15 MeV . $G_0(\rho, \gamma)$ es irregular en $\rho = 0$.

¹<http://mpmath.org/>

Estas funciones muestran un factor de penetración que tiende a uno cuando se incrementa la energía, como puede verse en la figura 4.2, donde se muestra por completitud, el factor de Sommerfeld γ como función de la energía de los protones.

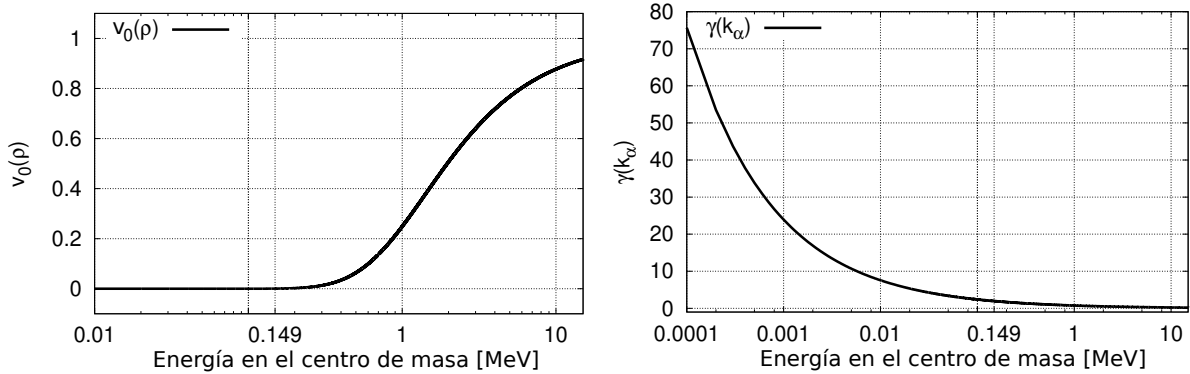


Figura 4.2: Factor de penetración coulombiano para la reacción $^{11}B(p, \alpha_1)^8Be$ hasta $15 MeV$, con el correspondiente factor de Sommerfeld.

Esta información puede utilizarse en la expresión de la sección eficaz (2.4.8) utilizando todos los posibles valores de energía disponibles. Lógicamente, la aproximación propuesta es válida para la región de energía lo suficientemente alta (al menos mayor a $1 MeV$), pero al adicionarse la respectiva sección eficaz para $l = 1$ y realizando un tratamiento de las resonancias, la sección eficaz de reacción medida experimentalmente puede ser aceptablemente reproducida.

4.1.3. Teoría del continuo para estados P

Si se asume la existencia de protones con $l = 1$ en el haz, mientras el resto de los parámetros de mantienen invariantes respecto del caso $l = 0$, las funciones de Coulomb obtenidas pueden observarse en la figura 4.3.

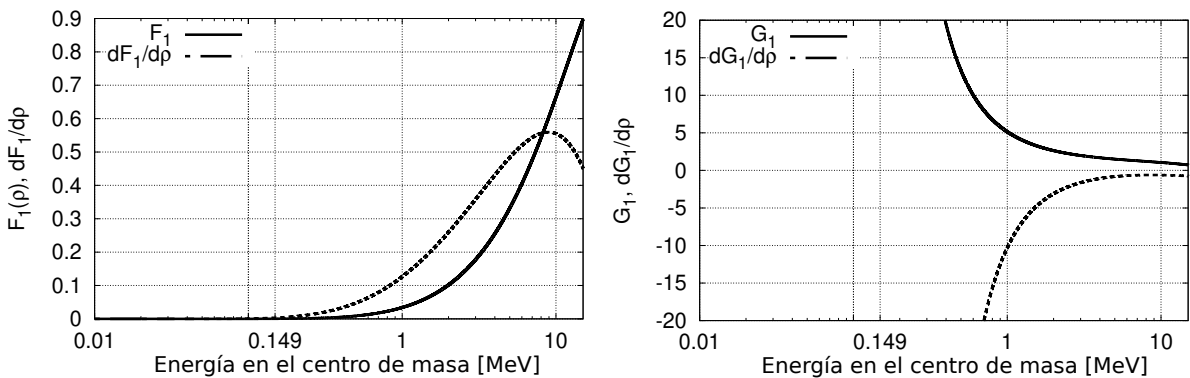


Figura 4.3: Funciones de Coulomb y sus correspondientes derivadas, evaluadas hasta $15 MeV$. Nuevamente, $G_1(\rho, \gamma)$ es irregular en $\rho = 0$.

El parámetro de Sommerfeld es exactamente el mismo que el de la figura 4.2 dado que no depende del momento angular de los protones. El factor de penetración decrece respecto de caso $l = 0$, como puede observarse en la figura 4.4. Se reitera que si bien los resultados que se muestran en la figura 4.4 para la sección eficaz de reacción en la aproximación continua pueden no ser representativos, su combinación con las secciones eficaces de resonancia permite obtener una aproximación aceptable de los datos experimentales.

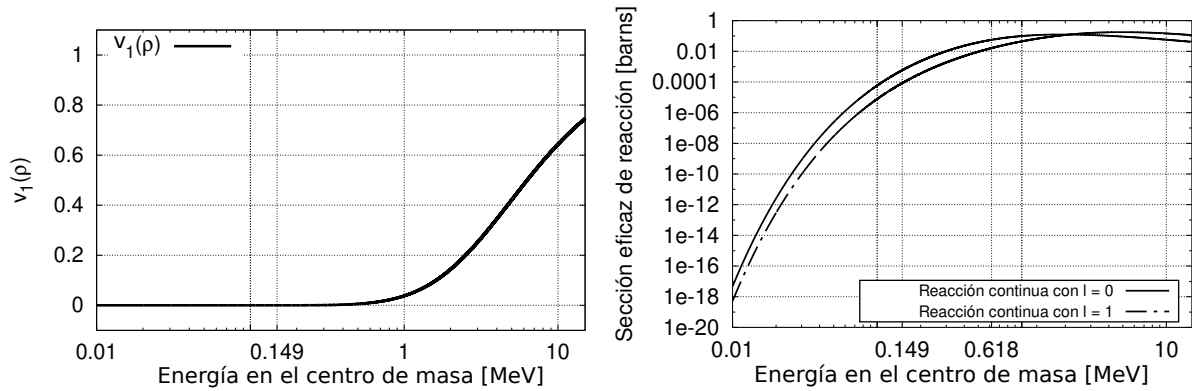


Figura 4.4: Factor de penetración Coulombiano para protones con $l = 1$, y las correspondientes secciones eficaces en la aproximación continua de la reacción $^{11}\text{B}(p, \alpha)^8\text{Be}^*(3,03)$ calculadas teóricamente para el canal de entrada para protones de $l = 0$ y $l = 1$.

4.1.4. Resonancias para la emisión de partículas α_1

Según la aproximación propuesta en el presente trabajo, cada una de las resonancias presentes en el canal $^{11}\text{B}(p, \alpha)^8\text{Be}^*(3,03)$ fueron modeladas con la fórmula de Breit-Wigner para un único nivel (2.4.9). Los datos utilizados asociados a todas las resonancias pueden encontrarse en diferentes reportes de los niveles de energía de los núcleos livianos [114, 110] y resumidos en la tabla 4.3, siendo únicamente los anchos de canal α_1 los correspondientes a un decaimiento desde el primer estado excitado del núcleo de ^8Be . El cálculo completo hasta 15 MeV se reporta en la figura 4.5, pero lógicamente, no se utiliza el rango completo debido a la validez local de la fórmula de Breit-Wigner entorno a la resonancia.

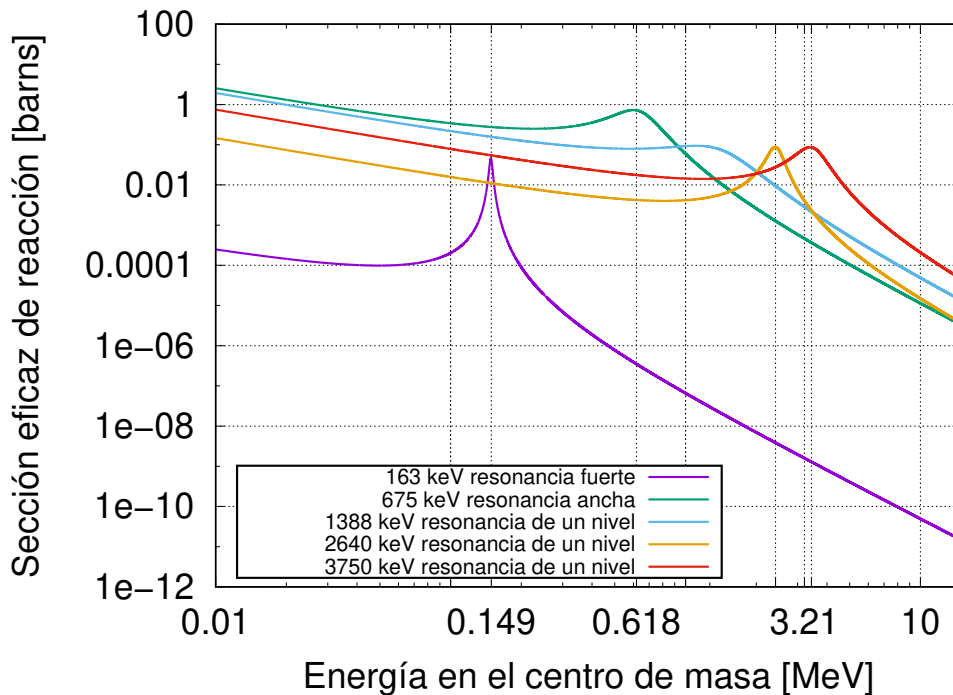


Figura 4.5: Sección eficaz de reacción calculada teóricamente para el canal $^{11}\text{B}(p, \alpha)^8\text{Be}^*(3,03)$, correspondiente a sus resonancias aisladas.

4.1.5. Ensamble a partir de contribuciones del continuo y las resonancias

Se utilizó una combinación de las teorías de sección eficaz continua y resonancia de Breit-Wigner para modelar una curva suave que aproxime los datos experimentales. El intervalo entre resonancias aisladas, es rellenado con la curva de la aproximación continua para momento angular $l = 0$ y $l = 1$ del canal de entrada.

El resultado final puede observarse en la figura 4.6, junto con el ajuste de Hale, realizado en 1977 como parte de una comunicación privada al laboratorio nacional de Los Alamos, Universidad de California, y está contenida en los reportes de laboratorio de Los Alamos, número 7066-PR, página 2, 1977/12, como una nota breve. Consiste básicamente en una evaluación de las mediciones experimentales realizadas en el Instituto de Tecnología de California [115] para protones en el rango energético de 50 keV a 1.5 MeV, y otros datos experimentales por Segel *et al.* [116] para energías menores a 3 MeV. Además, se muestra una interpolación tipo spline cúbico para los mismos datos experimentales junto con mediciones para energías mayores a 3 MeV [117].

La sección eficaz modelada [111, 112] corresponde con el proceso más probable y frecuente de la FPB, y por ende servirá como herramienta para pesar y filtrar que porcentaje de las colisiones inelásticas que realizan los protones en la región borada corresponden explícitamente con fusiones.

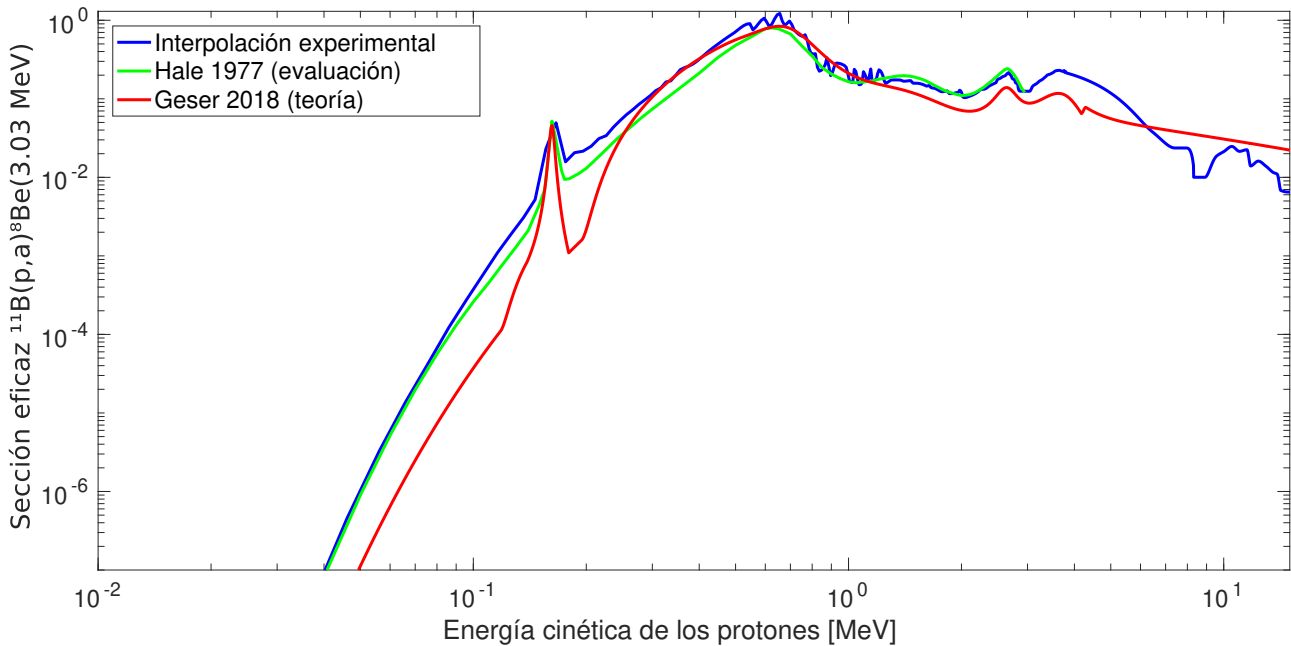


Figura 4.6: Sección eficaz de la reacción $^{11}\text{B}(p, \alpha)^8\text{Be}^*(3,03)$ calculada teóricamente, y comparada con el ajuste de Hale (1977) y una interpolación cúbica de datos experimentales.

4.2. Refuerzo dosimétrico

4.2.1. Abordaje con simulación Monte Carlo

Utilizando la configuración reportada en la sección 2.2.3, se calculó la PDD para el haz de protones de 65 MeV se simuló para las diferentes concentraciones de ^{11}B utilizando la intensidad del caso de agua pura ($C_1 = 0\%$ p/p de ^{11}B) como referencia para la normalización, a fin de brindar información acerca de la mejora dosimétrica local, cerca del pico de Bragg. Para este fin, se utilizó un kernel delgado en el eje z de área transversal no superior a $3\text{ mm} \times 3\text{ mm}$. Dado que la energía cinética de los protones no cambia a medida que se aumenta la densidad del medio propagante, el máximo depósito de energía ocurre a profundidades cada vez menores. Cabe destacar que el efecto predicho por MCNPX [21] pudo ser reproducido: existe una mejora dosimétrica local apreciable, como se observa en la figura 4.7. Además, prácticamente no existe dosis luego del pico de Bragg, lo que asegura que no exista tejido sano comprometido exactamente después del mismo. Esta ventaja es típica de la terapia usual con protones.

Para el caso de BUR conteniendo ^{11}B puro, la diferencia es del orden del 26% utilizando un kernel de $1\text{ mm} \times 1\text{ mm}$ de sección transversal, más local que en la figura 4.7, pero notorio en la última imagen de la figura 4.8. Este valor es menor al 50% predicho por MCNPX, pero en el trabajo de Yoon *et al.* las energías utilizadas fueron mayores. Por otro lado, MCNPX cuenta con librerías específicas para el tratamiento de fusiones nucleares como es el caso de la FPB, mientras que FLUKA realiza un tratamiento analítico más genérico basado en modelos de cálculo como la Ecuación Maestra de Boltzmann. Por tanto, la tasa de reacción podría no corresponderse con lo esperado *a priori*. Esto se debe además a que la densidad del ^{11}B es sustancialmente mayor que la del

agua líquida, y los efectos electrónicos sobre el poder de frenado son mucho más importantes que los nucleares, por lo que el efecto de la densidad en el depósito de energía es más notorio, incluso en el corrimiento del pico de Bragg a profundidades menores.

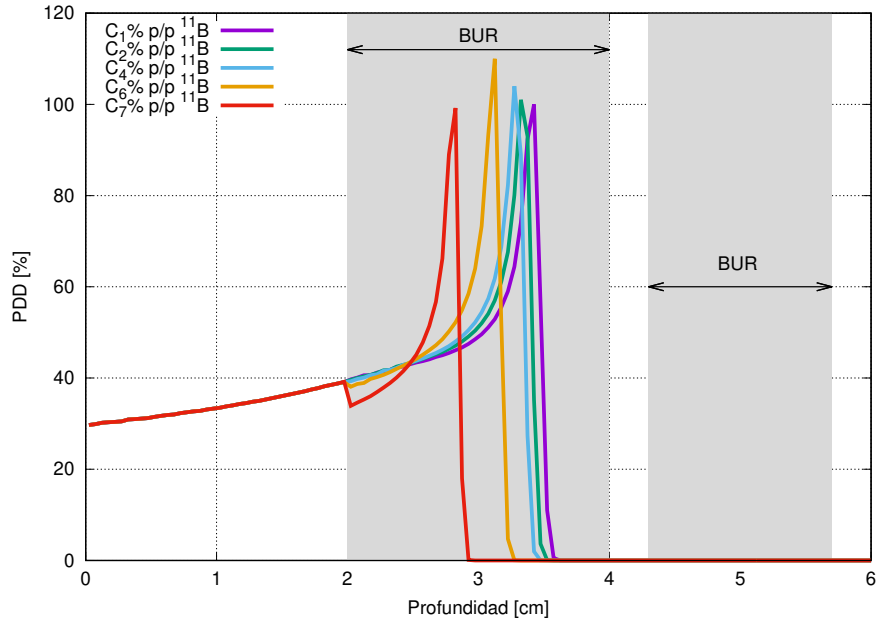


Figura 4.7: Picos de Bragg para diferentes concentraciones de ^{11}B , utilizando kernels de $3\text{ mm} \times 3\text{ mm}$ de área transversal.

Por otro lado, fue posible obtener a partir de la distribución de dosis absorbida 3D, un mapa 2D utilizando el plano $x = 0\text{ cm}$ para las diferentes concentraciones de ^{11}B , a fines de poner de manifiesto la mejora dosimétrica local, si cada píxel de la imagen final se calcula de la siguiente forma:

$$\Delta D(65\text{ MeV}, x = 0\text{ cm}) = \frac{D_{x\%p/p}(65\text{ MeV}, x = 0\text{ cm}) - D_{0\%p/p}(65\text{ MeV}, x = 0\text{ cm})}{D_{0\%p/p}(65\text{ MeV}, x = 0\text{ cm})}. \quad (4.2.1)$$

Los resultados pueden observarse para el BUR de mayor tamaño en la figura 4.8, utilizando escala logarítmica para una mejor visualización en el caso de la dosis absorbida neta.

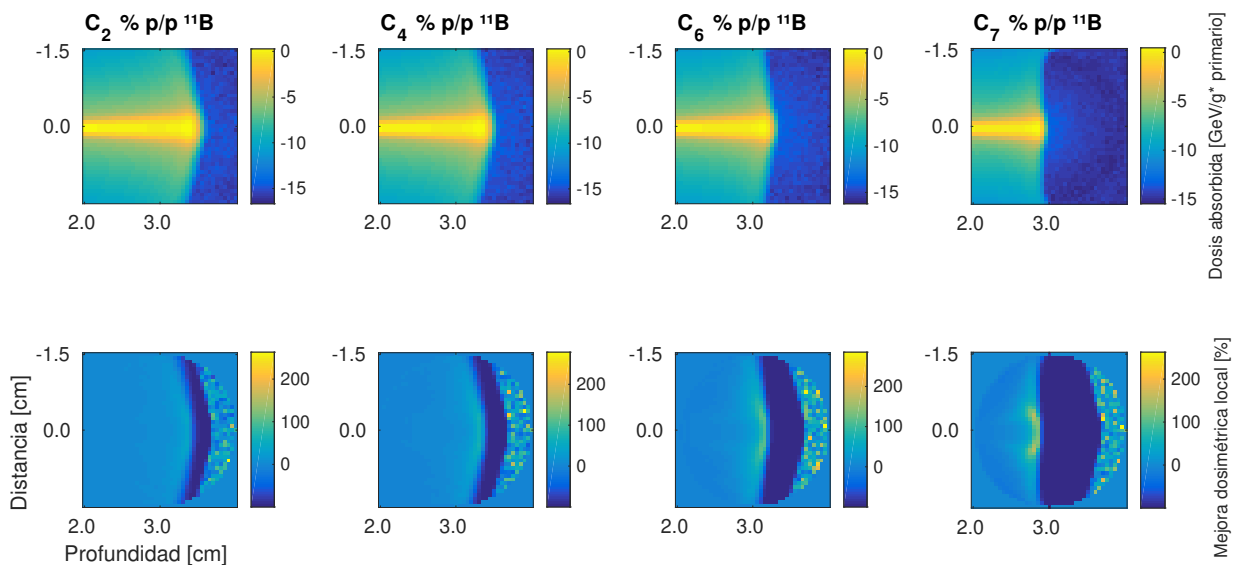


Figura 4.8: Arriba: dosis absorbida debido a la irradiación con protones en el BUR con diferentes concentraciones de ^{11}B . Abajo: dosis absorbida relativa al caso de agua pura para diferentes concentraciones de ^{11}B localmente (vóxel a vóxel).

Algunas conclusiones que pueden desprenderse a partir de los gráficos de la figura 4.8 son las siguientes: como podía esperarse, el pico de Bragg tiende a formarse a profundidades cada vez menores debido al aumento de densidad del medio. Este hecho genera además que el exceso de dosis por presencia de boro se vuelva notorio a menores profundidades, dado que las interacciones nucleares cobran importancia a bajas energías, cuando los protones están prácticamente frenados (alrededor del pico de Bragg), tal como puede apreciarse claramente en las imágenes, junto con una considerable mejora a nivel local. Sin embargo, por local se entiende vóxel a vóxel, con una dimensión de $0,05\text{ cm}$ de lado, lo cual no se debe comparar con los kernels de 3 mm de lado utilizados en la figura 4.7. Por último, luego de la región del pico de Bragg, se observa un volumen con intensidades de color azul oscuro cuyos valores son porcentajes negativos. Este fenómeno se debe justamente al corrimiento de pico de Bragg, dado que en esas regiones la dosis es máxima para el caso de agua pura. Por esa razón la región azul oscuro ocupa la misma porción del BUR para todas las concentraciones. El resto del mapa dentro del BUR solo muestra diferencias estadísticas entre los resultados de las distribuciones.

Un corte de la distribución de dosis en el plano $y = 0\text{ cm}$ incluyendo las esferas utilizadas para la integración pueden verse en la figura 4.9, junto con el límite del BUR. Los resultados obtenidos para la dosis absorbida por primario tiene un comportamiento creciente en términos del volumen de las esferas, como era de esperarse. Sin embargo, se destaca la curiosa característica de que si \mathcal{V} es el volumen de integración, la curva $D_{int,C_1\%}(\mathcal{V})$ domina luego de cierto umbral $\mathcal{V}_{thres}(x\%p/p)$ para cada concentración de boro. Esta información es particularmente valiosa, porque permite definir un volumen alrededor del pico de Bragg dentro del cual el efecto de la FPB se optimiza para cada concentración de ^{11}B .

En la figura 4.10 se reportan las curvas $D_{int,C_1\%}(\mathcal{V})$, $D_{int,C_4\%}(\mathcal{V})$ y $D_{int,C_6\%}(\mathcal{V})$, en las que puede observarse (en los círculos negros) la posición de los volúmenes umbrales para estas concentraciones, a partir de los cuales la dosis integrada en agua pura es numéricamente mayor. Estos volúmenes umbrales se determinan utilizando una interpolación cúbica de las curvas $D_{int}(\mathcal{V})$.

A partir los volúmenes umbrales $\mathcal{V}_{thres}(x\%p/p)$ puede obtenerse el radio de la esfera que representan, y asociado a este radio existe una distancia a la posición del pico de Bragg tal que se puede estimar qué porcentaje del haz de protones logra alcanzar el volumen óptimo para las diferentes concentraciones. En el gráfico de la izquierda de la figura 4.11, se reportan los picos de Bragg relativos junto con la correspondiente curva de fluencia relativa de protones en profundidad (respecto de la fluencia de entrada). Las líneas verticales de color corresponden al radio de $\mathcal{V}_{thres}(x\%p/p)$ para las concentraciones C_5 y C_6 .

Los protones del haz inicial que son capaces de realizar una contribución a la fusión nuclear responsable de la mejora dosimétrica según el volumen umbral son un máximo del 38% del total para la concentración $C_5\%p/p$ para protones de 65 MeV. Por otro lado, el comportamiento del volumen umbral respecto de la concentración de boro en el BUR puede observarse en el gráfico de la derecha de la figura 4.11. Estos datos fueron ajustados utilizando una función gaussiana del tipo:

$$\mathcal{V}(x\%w/w) = a \exp\left(-\frac{(x-b)^2}{c^2}\right),$$

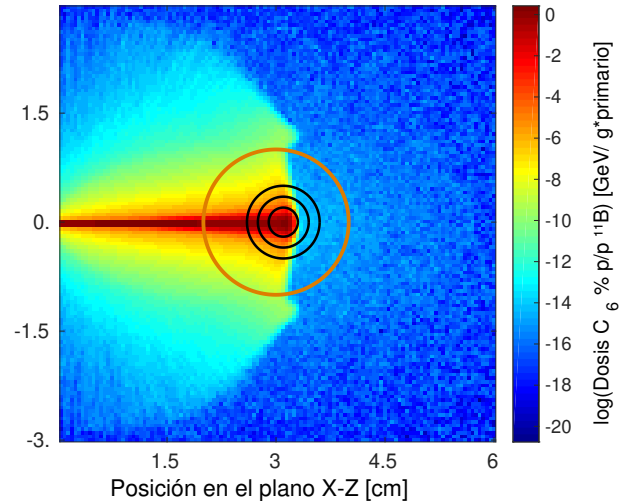


Figura 4.9: Ejemplo de las esferas (círculos negros) para integración en el caso de la concentración $C_6\%p/p$. El círculo naranja marca el límite del BUR.

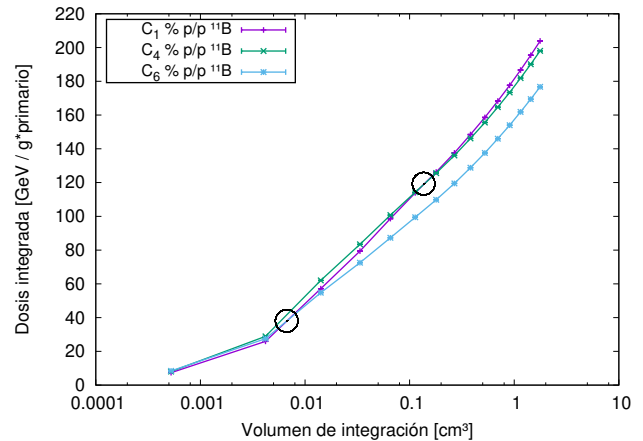


Figura 4.10: La dosis integrada por primario en el tumor esférico como función de la concentración de boro.

donde $a = (1,2 \pm 0,2) \text{ cm}^3$, $b = (15,1 \pm 0,1) \% \text{ p/p}$ y $c = (4,83 \pm 0,4) \% \text{ p/p}$ con un factor de correlación $R^2 = 0,9986$, lo que sugiere que existe un volumen óptimo donde la fusión nuclear es capaz de mejorar la dosis absorbida.

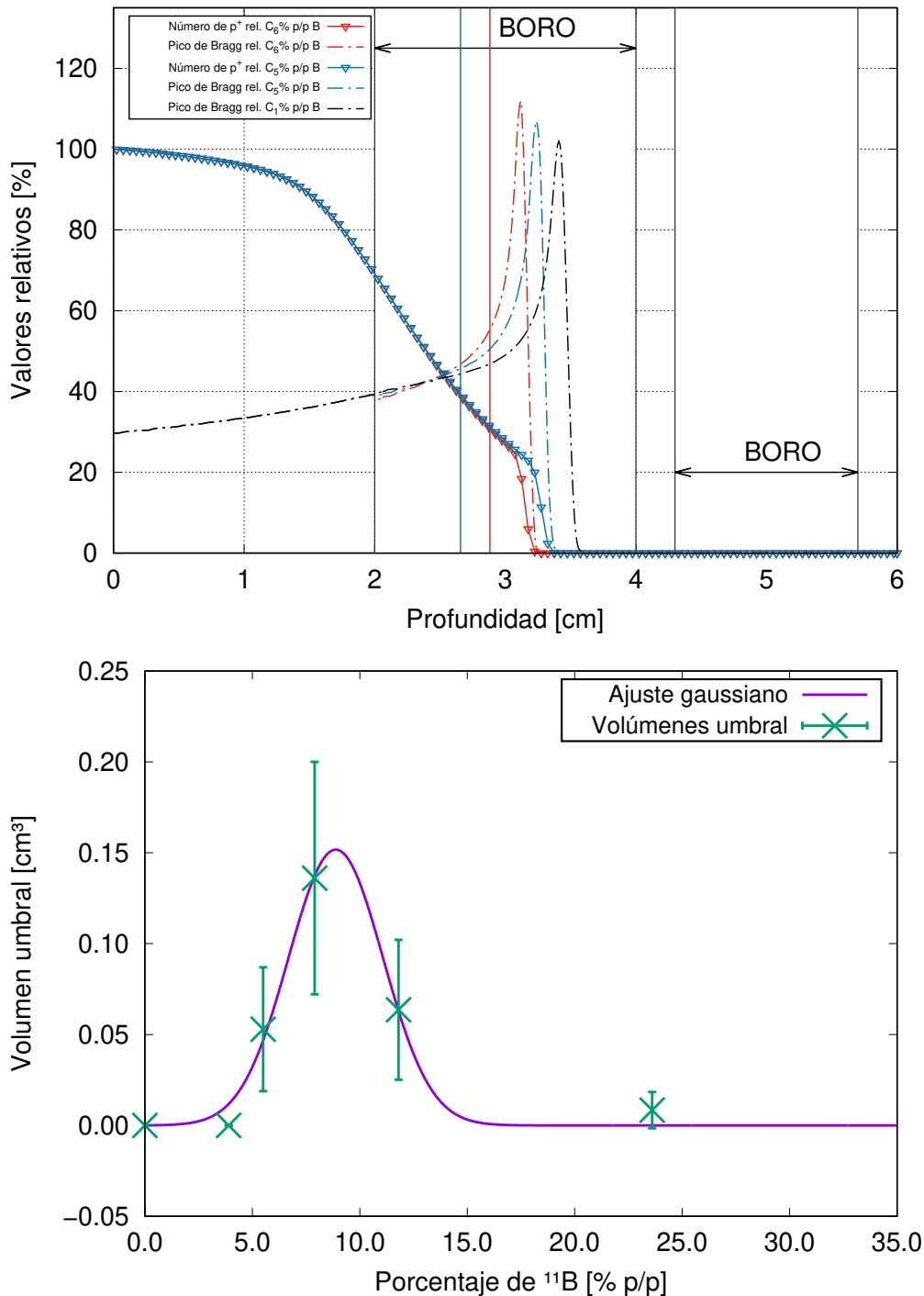


Figura 4.11: Arriba: Las líneas verticales continuas representan el radio de la esfera correspondiente al volumen umbral. Las curvas decrecientes (triángulos) corresponden a la fluencia de protones en profundidad. Abajo: Volúmenes umbral donde la contribución atómica de la dosis sobrepasa a la contribución nuclear para diferentes concentraciones de boro por irradiación con un haz puntual de protones de 65 MeV.

En la tabla 4.4 se reportan los resultados de la mejora dosimétrica obtenida por medio de simulación Monte Carlo con el código FLUKA, utilizando protones de 65 MeV y diferentes concentraciones de boro en compuesto tejido-equivalente (en este caso, agua líquida).

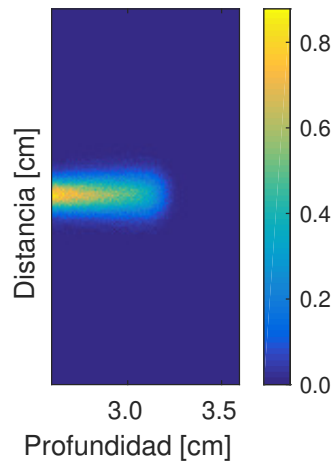
Dosimetría FPB para 65 MeV				
Concentración %p/p B	Posición del pico de Bragg [cm]	Mejora dosimétrica local [%]	$\mathcal{V}_{thres}(x\% p/p)$ [cm ³]	Porcentaje restante de protones respecto fluencia inicial [%]
C_1	$3,44 \pm 0,05$	-	-	-
C_2	$3,33 \pm 0,05$	3 ± 1	$2,1 \times 10^{-7}$	18 %
C_3	$3,33 \pm 0,05$	8 ± 1	$5,3 \times 10^{-4}$	20 %
C_4	$3,29 \pm 0,05$	8 ± 1	0.14	29 %
C_5	$3,22 \pm 0,05$	11 ± 1	0.77	38 %
C_6	$3,13 \pm 0,05$	21 ± 1	0.08	31 %
C_7	$2,83 \pm 0,05$	26 ± 1	0.001	32 %

Cuadro 4.4: Resultados generales asociados a la dosimetría con protones de 65 MeV combinando diferentes concentraciones de boro.

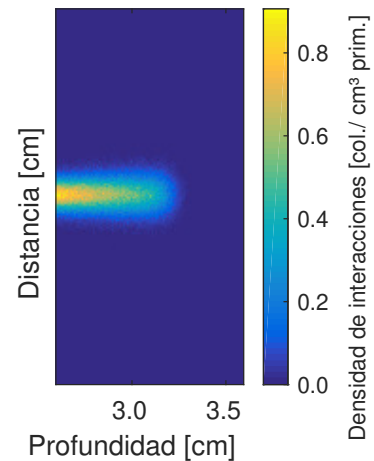
4.2.2. Abordaje semi-analítico y Monte Carlo

Los mapas de colisiones inelásticas para agua líquida borada con 80 ppm y 1000 ppm, y la diferencia de ambas con el mapa de colisiones en agua pura puede observarse en la figura 4.12.

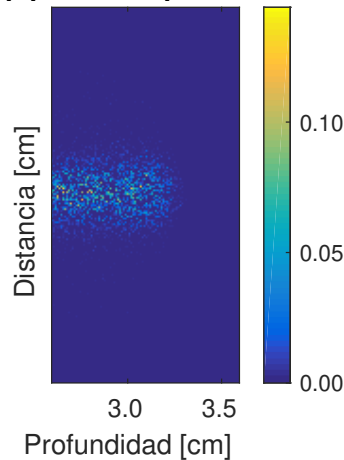
**Distribución de colisiones inelásticas
H₂O + 80 p.p.m. de ¹¹B**



**Distribución de colisiones inelásticas
H₂O + 1000 p.p.m. de ¹¹B**



**Distribución de colisiones inelásticas
80 p.p.m. ¹¹B + proton**



**Distribución de colisiones inelásticas
1000 p.p.m. ¹¹B + proton**

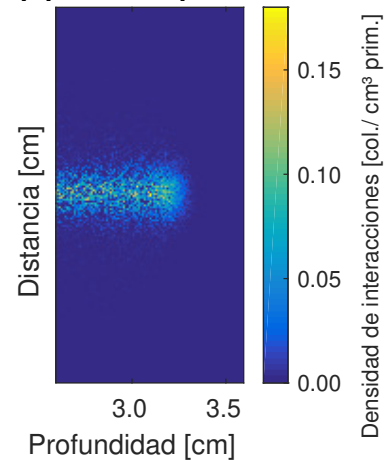


Figura 4.12: Mapa de colisiones inelásticas para el compuesto de agua líquida con 80 ppm y 1000 ppm de boro, y la diferencia de ambas con el mapa de colisiones en agua pura, mostrando variaciones estadísticas y las colisiones $p + {}^{11}\text{B}$ en el plano $x = 0\text{ cm}$.

Los vóxeles de éstas figuras representan la cantidad de colisiones inelásticas entre protones y boro. Pero se

sabe que no todas las interacciones de este tipo conducen a una FPB. Es por esto que se debe pesar el mapa de colisiones inelásticas respecto a la sección eficaz de reacción de la figura 4.6, para estimar un porcentaje efectivo de fusiones.

Además, es importante tomar en cuenta que la sección eficaz de reacción tiene su máximo alrededor de los 675 keV, por lo tanto, se determinó una sección eficaz “efectiva” en profundidad, para pesar correctamente la importancia de la fusión en la medida que los protones termalizan, utilizando la ecuación 2.6.1. Las funciones σ_{FPB} que se utilizaron son las secciones eficaces de la figura 4.6 y φ_{prot}^z es el espectro energético de los protones a la profundidad z . Éstos espectros y las correspondientes secciones eficaces “efectivas” calculadas están reportados en la figura 4.13.

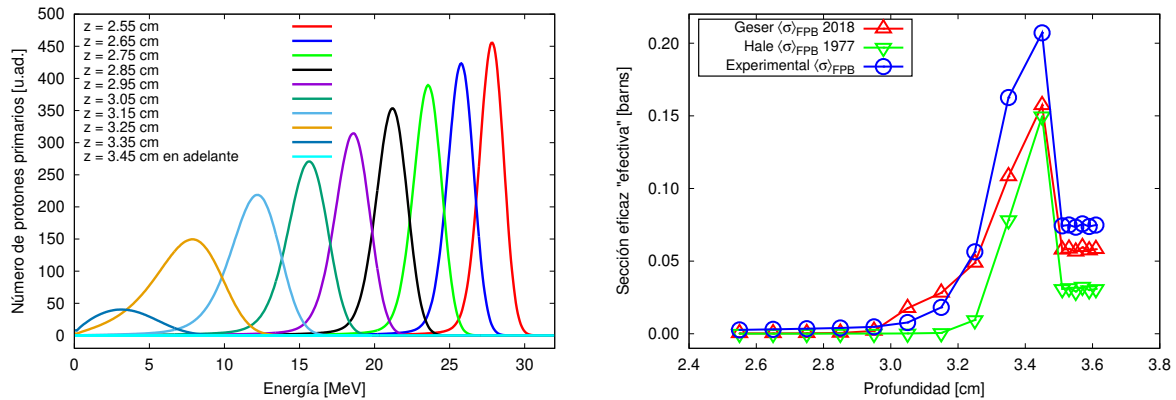


Figura 4.13: Izquierda: espectro energético φ_{prot}^z para los protones a distinta profundidad para irradiación a 65 MeV. Derecha: sección eficaz efectiva $\langle \sigma \rangle_{FPB}$ de fusión en el caso más probable como función de la profundidad.

La abrupta caída en la sección eficaz se debe a la particularidad del depósito energético de los protones en la materia, específicamente debido a que luego del pico de Bragg la fluencia de protones es prácticamente cero, tal como puede verse en el gráfico de la izquierda en la figura 4.13 para $z > 3,45 \text{ cm}$.

Si se normaliza la sección eficaz “efectiva” de la figura 4.13 respecto de su máximo, se obtiene una curva relativa (véase la figura 4.14) que puede utilizarse para pesar las colisiones en profundidad. Implícitamente se está asumiendo que cerca del pico de Bragg, todas las fusiones que se producen son únicamente del tipo $^{11}\text{B}(p, \alpha)^8\text{Be}^*(3,03)$. Los mapas de colisiones pesados en profundidad con la sección eficaz efectiva (2.6.1) se encuentran reportados en la figura 4.15. Puede observarse que, como se propone en la hipótesis de este trabajo, las FPB ocurren en una región acotada del espacio, localizadas alrededor del pico de Bragg. También se evidencia la correlación que existe entre la concentración de boro y la cantidad de fusiones que pueden ocurrir en cada vóxel.

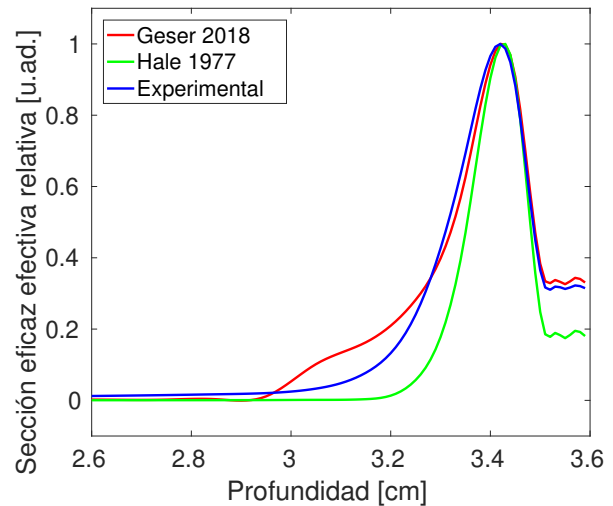


Figura 4.14: Interpolación cúbica de la curva de sección eficaz “efectiva” en profundidad, relativa a su propio máximo.

Con esta información, se puede ejecutar el modelo de transporte propuesto en la sección 2.6 para las partículas alfa producto de la reacción, obteniéndose como resultado un mapa de la energía depositada por las mismas y que debe, a su vez, adicionarse al mapa de energía depositada por protones.

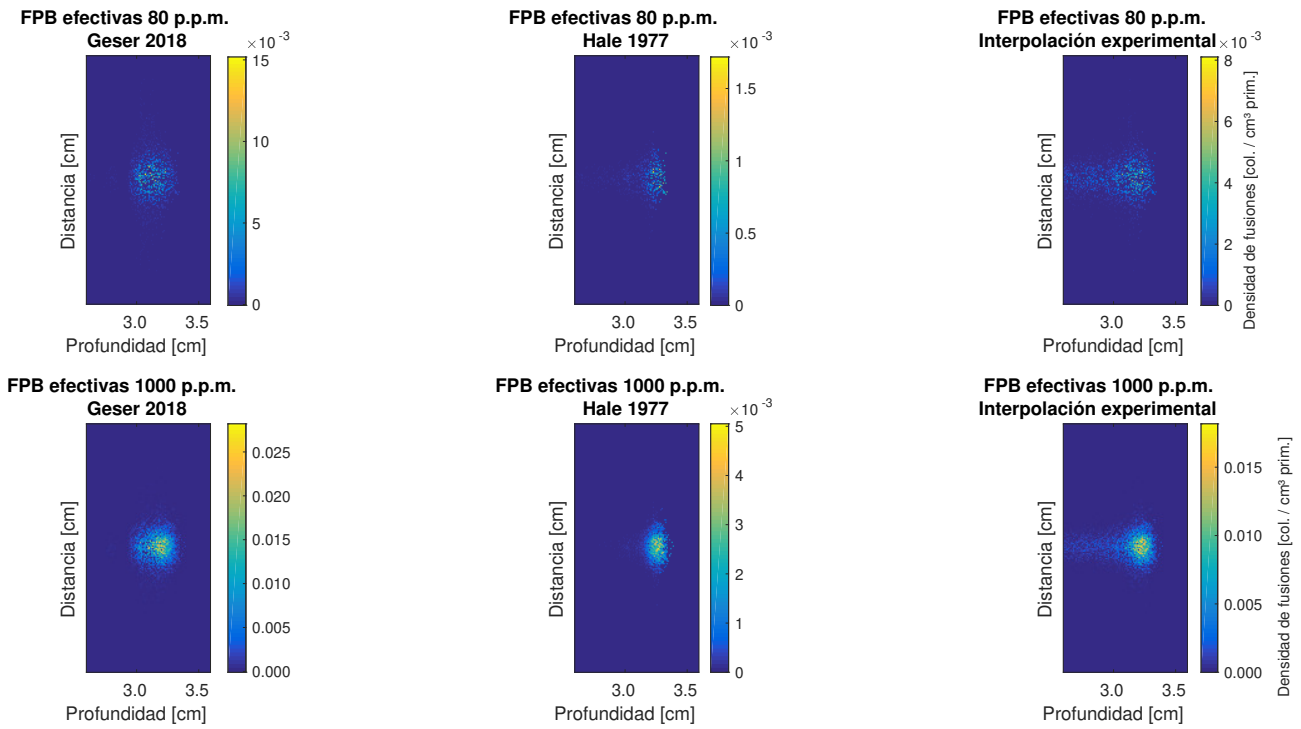


Figura 4.15: Mapa de fusiones protón-boro efectivas, pesadas con la sección eficaz de reacción para el canal más probable $^{11}\text{B}(p, \alpha)^8\text{Be}^*(3,03)$, utilizando las secciones eficaces de la figura 4.6.

4.2.2.1. Resultados para 80 ppm de boro

Utilizar las tres secciones eficaces efectivas de la figura 4.14 para pesar las colisiones inelásticas, brinda una estimación de la distribución de las fusiones en profundidad, que, como se esperaba, se localizan alrededor de la zona del pico de Bragg. En cada uno de estos vóxeles, se transportan tres partículas por fusión utilizando el procedimiento explicado en la sección 4.2.2. Los resultados expresados como mapa de energía depositada por protón primario se reportan en la figura 4.16. Estos resultados se muestran en el plano $x = 0\text{ cm}$, coincidente con la incidencia de los protones.

Puede observarse como el depósito de energía permanece localizado en regiones cercanas al pico de Bragg, tal y como se esperaba, pero este mapa no coincide en su forma con los mapas de fusiones 4.12 debido al método propuesto de transporte, que permite el depósito no local de energía por las partículas alfa gracias a su mayor grado de realismo. Además, se pone de manifiesto de forma aún más marcada la falta de datos para altas y bajas energías de la sección eficaz de Hale, en comparación con la sección eficaz experimental EXFOR y la propuesta en este trabajo.

Por otro lado, el orden numérico del depósito de energía es claramente desfavorable respecto de la energía depositada por protones por partícula primaria del haz. Esto puede observarse en la figura 4.17, donde se reporta el mapa de energía total depositada teniendo en cuenta el transporte de las partículas alfa generadas por FPB, y una comparación de los picos de Bragg antes y después de incluir FPB.

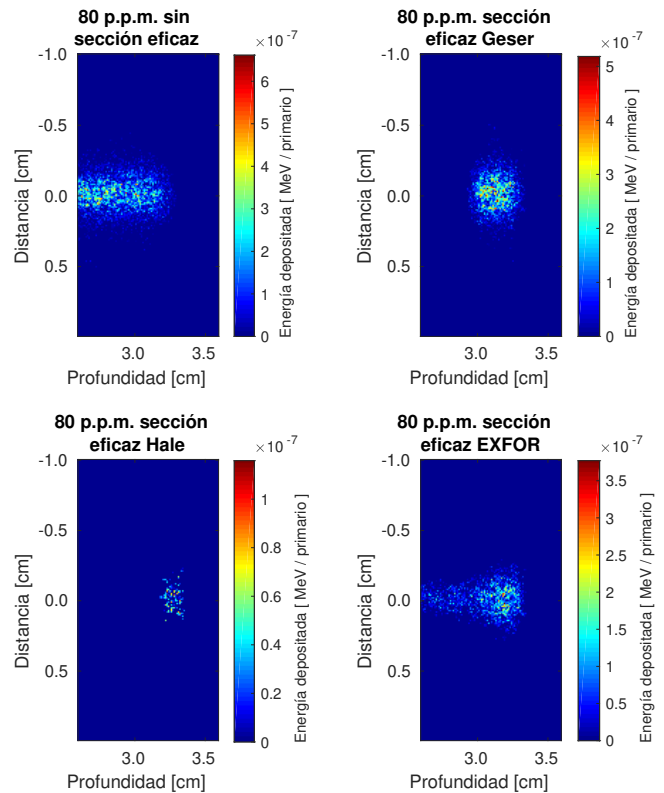


Figura 4.16: Mapas de energía depositada para $x = 0\text{ cm}$ debido a partículas alfa generadas por FPB utilizando como peso en profundidad las diferentes secciones eficaces efectivas relativas, respectivamente sin sección eficaz, con la sección eficaz estimada en el presente trabajo, con la sección eficaz de Hale (1977) y con la interpolación de datos experimentales de EXFOR.

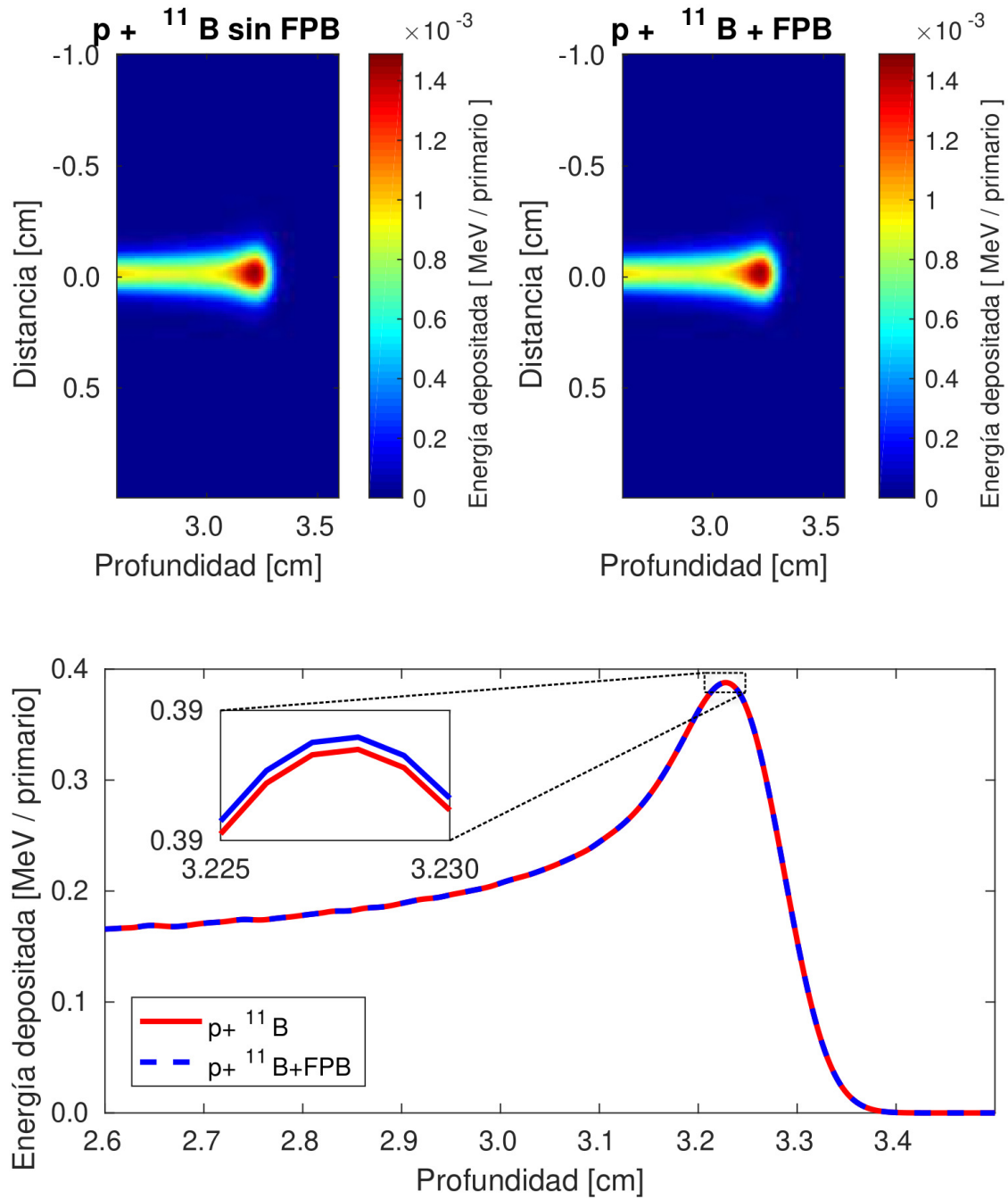


Figura 4.17: Izquierda: mapa de depósito de energía por irradiación con protones en agua líquida con 80 ppm de ¹¹B, sin tener en cuenta FPB. Derecha: análogo al gráfico de la izquierda, pero adicionando la energía por partículas alfa debidas FPB, pesadas con la sección eficaz estimada en el presente trabajo. Abajo: comparación de los picos de Bragg para las dos situaciones mostradas arriba, mostrando efectivamente un aumento, a pesar de ser prácticamente despreciable en términos cuantitativos.

4.2.2.2. Resultados para 1000 ppm de boro

A pesar de estar fuera del rango de no-toxicidad aceptada para la administración al paciente, es posible aumentar la concentración provista a cantidades cercanas al 0.1% p/p utilizando, por ejemplo, algún *coating* o vaina que recubra las moléculas de la droga conteniendo boro, de forma que sean menos nocivas. Entonces, y a modo de prueba para verificar una mejora respecto de los reportados para 80 ppm, se realizaron las mismas simulaciones de la configuración expuesta en la figura 2.16 pero utilizando 1000 ppm en el BUR.

Los correspondientes mapas de colisiones inelásticas, con el correspondiente filtro por sección eficaz resaltando la cantidad de fusiones netas, se reportan en la figura 4.12. Tal como se mostró para el caso de 80 ppm, la forma genérica del mapa no cambia cuando se incluye el transporte de las partículas alfa, debido a la naturaleza local del depósito energético (y al corto rango de las partículas alfa emitidas por la reacción), y sigue observándose la confinación en una pequeña región alrededor del pico de Bragg (véase la figura 4.18).

Sin embargo, al tener una mayor concentración de boro, el número de colisiones inelásticas que llevan a una FPB aumenta, por lo tanto, la energía depositada por partículas alfa presenta una magnitud mayor al caso de 80 ppm tal como se esperaba y según puede observarse en la figura 4.20.

No obstante, no se logra un potencial realce dosimétrico para la técnica de TFBP que pudiese ser clínicamente representativo, dígase entorno al 30% del caso estándar. El análisis de la razón de esto puede deducirse al observar la figura 4.19. La curva punteada verde, muestra la fluencia de protones en profundidad (teniendo en cuenta primarios y secundarios). Tal y como puede observarse, la posición correspondiente al máximo de sección eficaz relativa (curva roja punteada) está aproximadamente 1.5 mm más allá que la posición del pico de Bragg (curva azul), donde la fluencia de protones ya era de un 23% del haz incidente. Luego del pico de Bragg, la fluencia de protones disminuye abruptamente, y aquellos protones que llegan a la región de máxima sección eficaz (máxima probabilidad de ocurrencia de la FPB) no alcanzan para obtener la mejora o realce dosimétrico esperado.

En la tabla de la figura 4.21 se reportan los datos numéricos asociados a las colisiones inelásticas totales en las diferentes condiciones, las fusiones efectivas que se producen según el peso de la sección eficaz relativa, y las energías depositadas por protones únicamente como por partículas alfa.

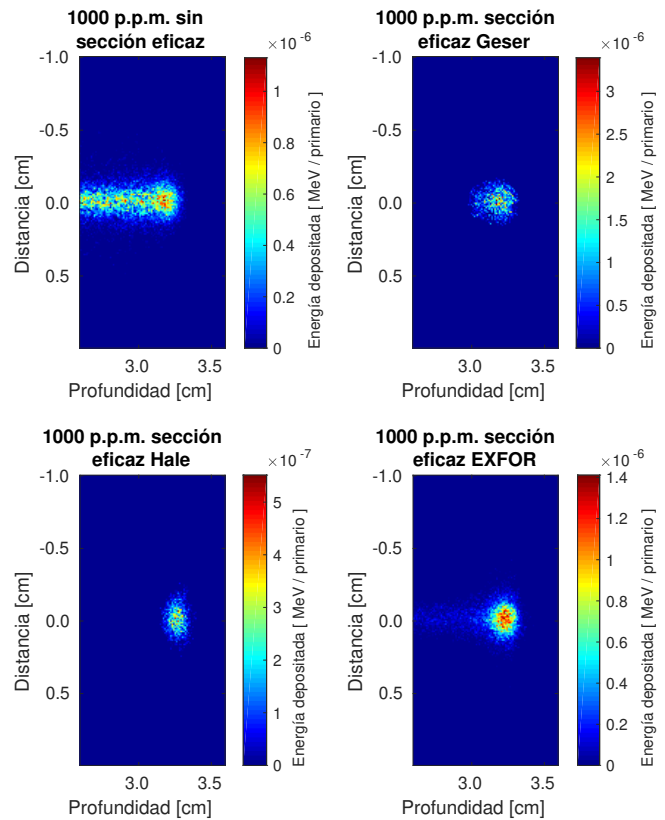


Figura 4.18: Mapas de energía depositada para $x = 0$ cm debido a partículas alfa generadas por FPB utilizando como peso en profundidad las diferentes secciones eficaces efectivas relativas, respectivamente sin sección eficaz, con la sección eficaz estimada en el presente trabajo, con la sección eficaz de Hale (1977) y con la interpolación de datos experimentales de EXFOR.

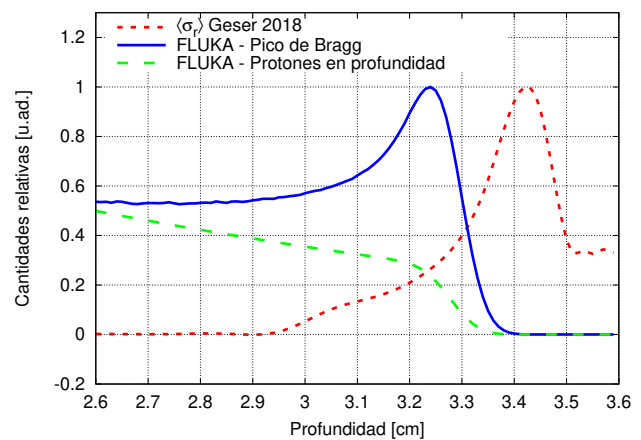


Figura 4.19: Curvas relativas asociadas al depósito energético, la fluencia y la sección eficaz efectiva ($\langle\sigma_r\rangle$) en profundidad. Se observa que el máximo de $\langle\sigma_r\rangle$ ocurre a una profundidad donde la fluencia de protones respecto del haz inicial es prácticamente despreciable.

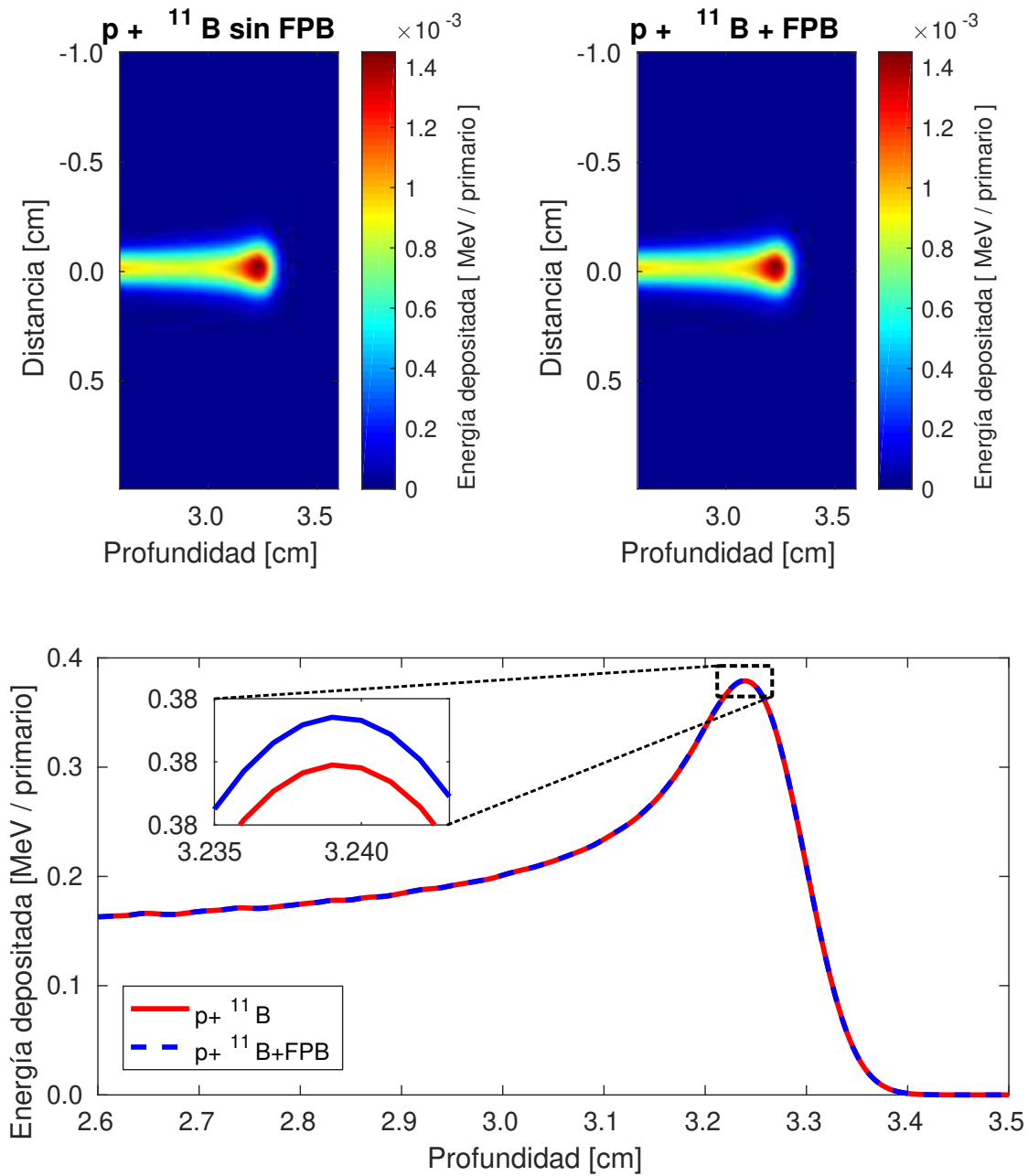


Figura 4.20: Izquierda: mapa de depósito de energía por irradiación con protones en agua líquida con 1000 ppm de ¹¹B, sin tener en cuenta FPB. Derecha: análogo al gráfico de la izquierda, pero adicionando la energía por partículas alfa debidas FPB, pesadas con la sección eficaz estimada en este trabajo. Abajo: comparación de los picos de Bragg para las dos situaciones mostradas arriba, mostrando efectivamente un aumento, a pesar de ser prácticamente despreciable en términos cuantitativos.

	Energía depositada únicamente por protones [MeV/primario]	Colisiones inelásticas totales de todos los protones [col. / primario]	Colisiones inelásticas solo con ^{11}B [col. / primario]	Sección eficaz Efectiva utilizada	Fusiones efectivas p + ^{11}B [fusiones / primario]	Energía depositada por partículas α [MeV / primario]
Agua Líquida	24.1 +/- 0.2	(9.500 ± 0.004) x 10 ⁻³				
Agua Líquida + 80 p.p.m. ^{11}B	24.1 +/- 0.2	(9.5699 ± 0.0002) x 10 ⁻³	(0.069 ± 0.004) x 10 ⁻³	Geser 2018	(4.9549 ± 0.0007) x 10 ⁻⁵	0.004
				Hale 1977	(0.29859 ± 0.00002) x 10 ⁻⁵	0.0001
				EXFOR	(3.4746 ± 0.0004) x 10 ⁻⁵	0.002
Agua Líquida + 1000 p.p.m. ^{11}B	24.2 +/- 0.2	(10.7330 ± 0.0002) x 10 ⁻³	(1.2330 ± 0.0003) x 10 ⁻³	Geser 2018	(1.5365 ± 0.0001) x 10 ⁻⁴	0.008
				Hale 1977	(0.16329 ± 0.00002) x 10 ⁻⁴	0.001
				EXFOR	(1.0754 ± 0.0001) x 10 ⁻⁴	0.008

Figura 4.21: Tabla reportando los datos simulados según FLUKA respecto de la energía depositada por protones en los distintos materiales compuestos utilizados (agua líquida, y agua líquida con contenido de ^{11}B). Además, se muestran las colisiones inelásticas totales y únicamente con ^{11}B , reportándose también las predicciones de las fusiones efectivas que ocurren según las distintas secciones eficaces utilizadas en el presente trabajo. La última columna corresponde a la energía por protón primario que depositan las partículas alfa generadas por FBP, según se calcula con el método propuesto en el presente trabajo.

4.2.2.3. Análisis e interpretación del realce dosimétrico

En primer lugar, es necesario demostrar que la condición resumida en la figura 4.19 se satisface para varias energías en la región terapéutica. Para ello, se realizaron simulaciones con la misma configuración de la figura 2.16 pero utilizando únicamente agua líquida pura. Se realizaron irradiaciones con las diferentes energías en el rango terapéutico ya utilizadas para la determinación del potencial medio de excitación en la sección 3.3.2. Con esto, es posible asegurar que el rango de los protones coincide con el esperado experimentalmente y las predicciones son confiables. Se utilizaron además tres superficies virtuales a modo de detector de impacto para verificar el espectro de protones 1 mm antes, durante y 1 mm después del pico de Bragg. Algunos resultados ilustrativos del proceso se reportan en la figura 4.22. Esquemáticamente, se muestran las curvas de fluencia ubicadas a la profundidad correspondiente, dando cuenta de que alrededor del 23 % de los protones llegan al pico de Bragg con una energía del orden de 10 MeV, razón por la cual no se espera una mejora dosimétrica por FPB.

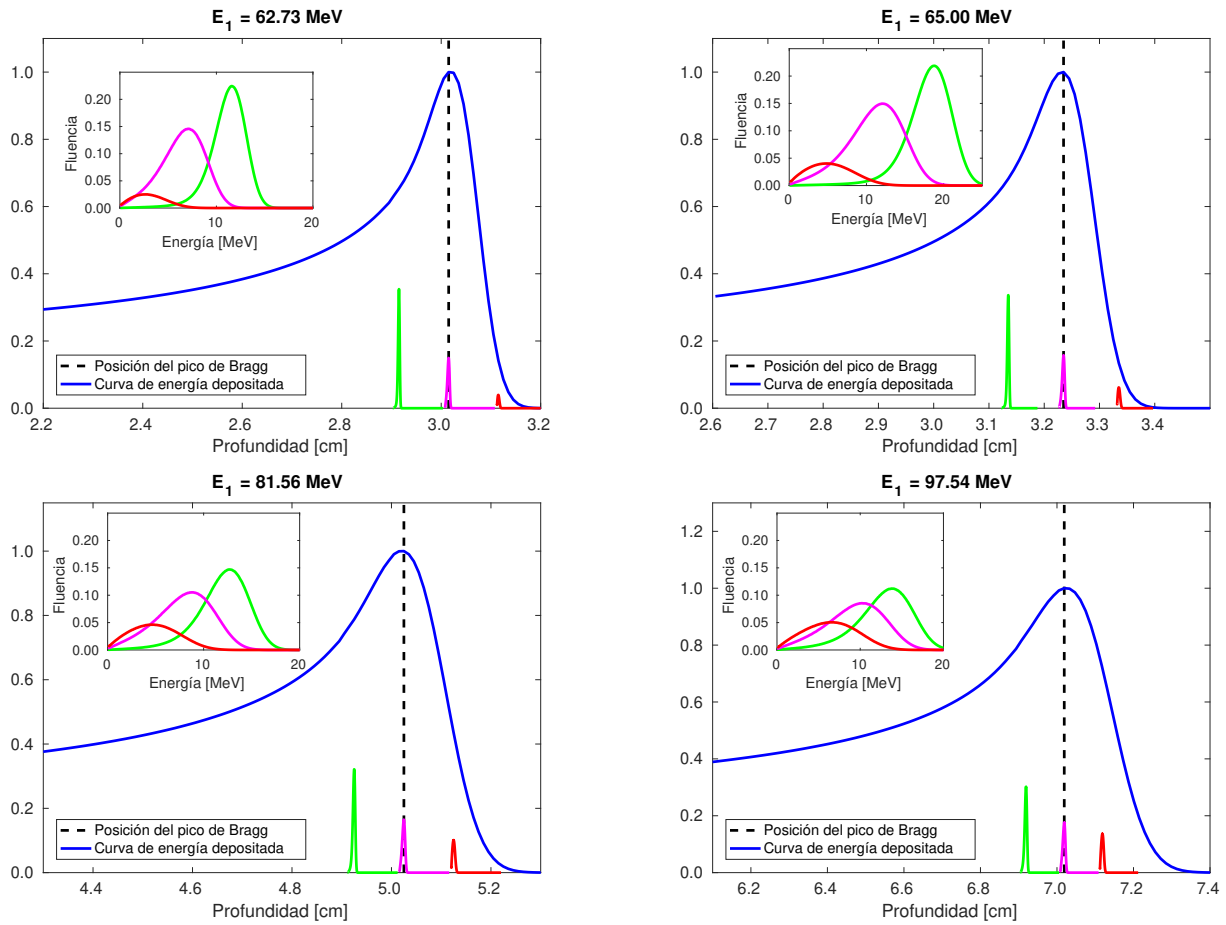


Figura 4.22: Cada gráfico muestra, para una energía diferente, la posición del correspondiente pico de Bragg (curva azul), y la fluencia de protones antes, durante y después del mismo.

La curva de depósito de energía en profundidad (azul) se normaliza a la intensidad del pico de Bragg para cada energía, y se muestran esquemáticamente los espectros de protones a la profundidad correspondiente, obtenidos por simulación. De esta manera, puede apreciarse como disminuye drásticamente la fluencia con la profundidad, y por tanto, disminuyendo significativamente la posibilidad de que se genere una fusión a una profundidad de 1 mm después del pico de Bragg, que es donde comienza a apreciarse la sección eficaz efectiva de la figura 4.14.

Para completar el cuadro terapéutico de esta conclusión, se realizaron estas simulaciones en todas las energías correspondientes a las de la sección 3.3.2. Se estimaron las fluencias de los protones (degradación del haz primario y protones secundarios) en las posiciones señaladas anteriormente, y se realizó a las mismas un ajuste Gaussiano del tipo:

$$\varphi(E) = \varphi_0 \exp\left(-\frac{(E - E_{media})^2}{\sigma^2}\right),$$

con el fin de obtener la energía media E_{media} y la dispersión respecto del ancho máximo a media altura (*Full Width at Half Maximum*) $FWHM(E_{media}) = 2\sqrt{\ln(2)}\sigma$. Todas las simulaciones fueron realizadas utilizando los códigos MC FLUKA y MCNP6 para poder realizar una comparación entre las mismas que guien a una conclusión confiable. En el caso de MCNP6, dado que no se permite realizar variaciones del potencial medio de excitación, fue necesario realizar pequeñas variaciones al espesor equivalente en agua de la línea de haz del CNAO para poder reproducir los rangos experimentales. Estos resultados se reportan en las figuras 4.23.

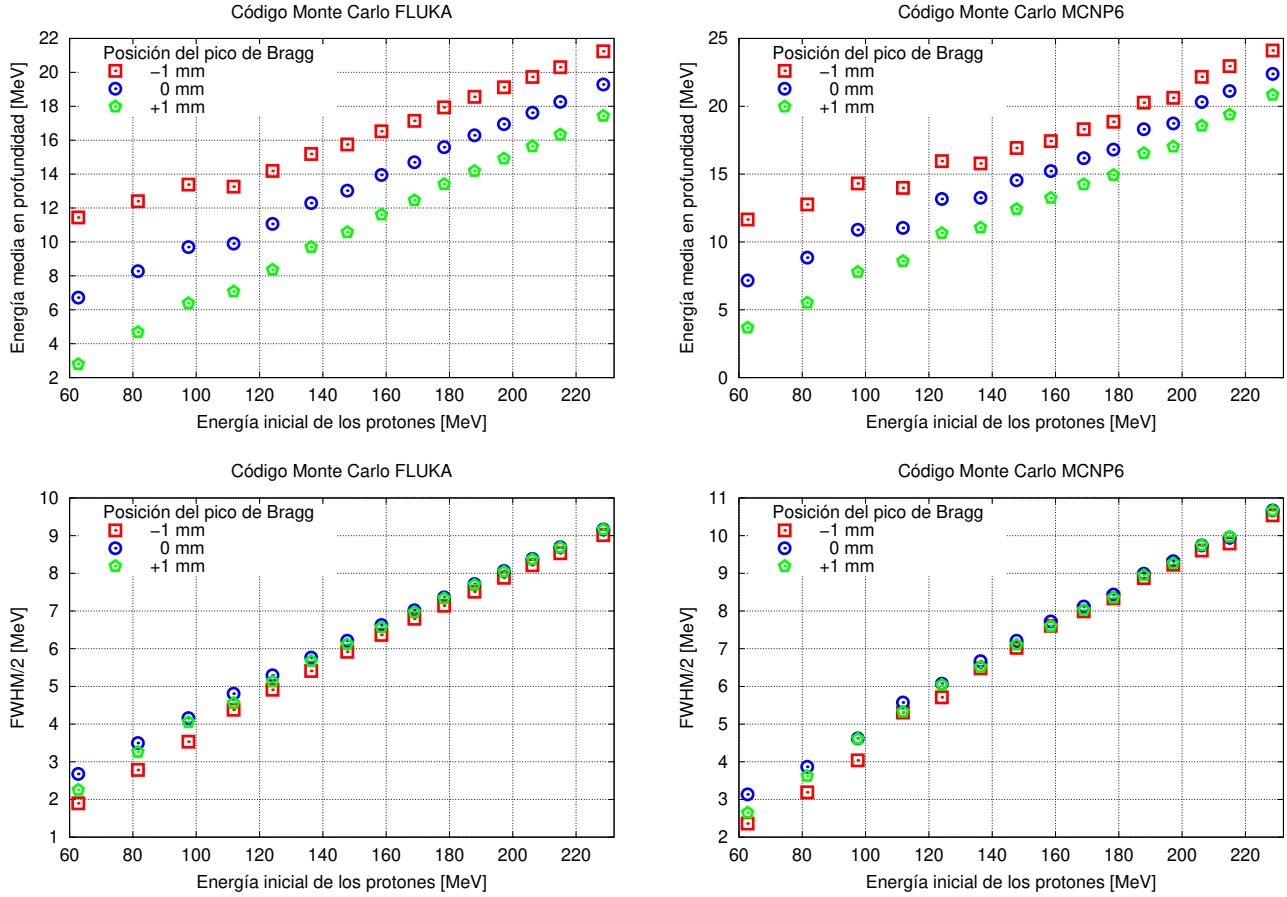


Figura 4.23: Arriba: Energía media de los protones 1 mm antes, exactamente sobre y 1 mm después del pico de Bragg. Abajo: Dispersión asociada a cada energía estimada como el ancho máximo a media altura (FWHM) de las distribuciones de protones con diferentes energías iniciales en el rango terapéutico.

Se observa claramente que en todo el rango terapéutico, la energía media E_{media} en las regiones cercanas al pico de Bragg aumenta de forma proporcional con la energía incidente. Esto es esperable dado que la capacidad de penetración de las partículas cargadas es directamente proporcional a su energía cinética, como se detalla en la sección 2.5.4. Además, la dispersión energética también aumenta en proporción, sin embargo en ningún caso salvo los de más baja energía, ésta dispersión es suficiente como para estar en condiciones de considerar que la energía media se aproxima a las energías más probables de FPB de la figura 4.6. Esto indica que, salvo los casos de energías iniciales por debajo de 110 MeV, los protones remanentes en la zona del pico de Bragg no son capaces en su mayoría de generar una reacción con el boro.

En el caso de energías menores a 110 MeV, conviene analizar el problema estimando la cantidad de protones remanentes luego del pico de Bragg utilizando la integral de la fluencia estimada por simulaciones. Si φ_{T_0} es el espectro energético en las posiciones \vec{r} indicadas, para cada una de las energías T_0 se calculó:

$$\frac{N_{prot}(\vec{r})}{N_0^{prim}} = \int_0^{T_0} \varphi_{T_0}(\vec{r}, T) dT, \quad (4.2.2)$$

en donde $[\varphi_{T_0}] = \frac{\text{protones}}{\text{primario} \cdot \text{MeV}}$. Los gráficos que se obtienen de esta forma se reportan en la figura 4.24.

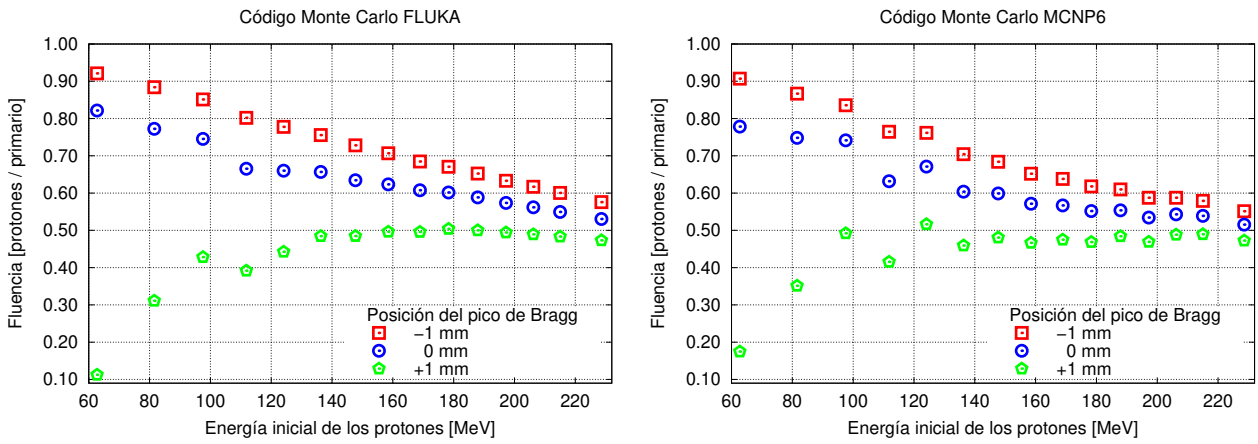


Figura 4.24: Cantidad de protones respecto del total de partículas en el haz primario 1mm antes, sobre y 1mm después del pico de Bragg, calculadas con la ecuación (4.2.2).

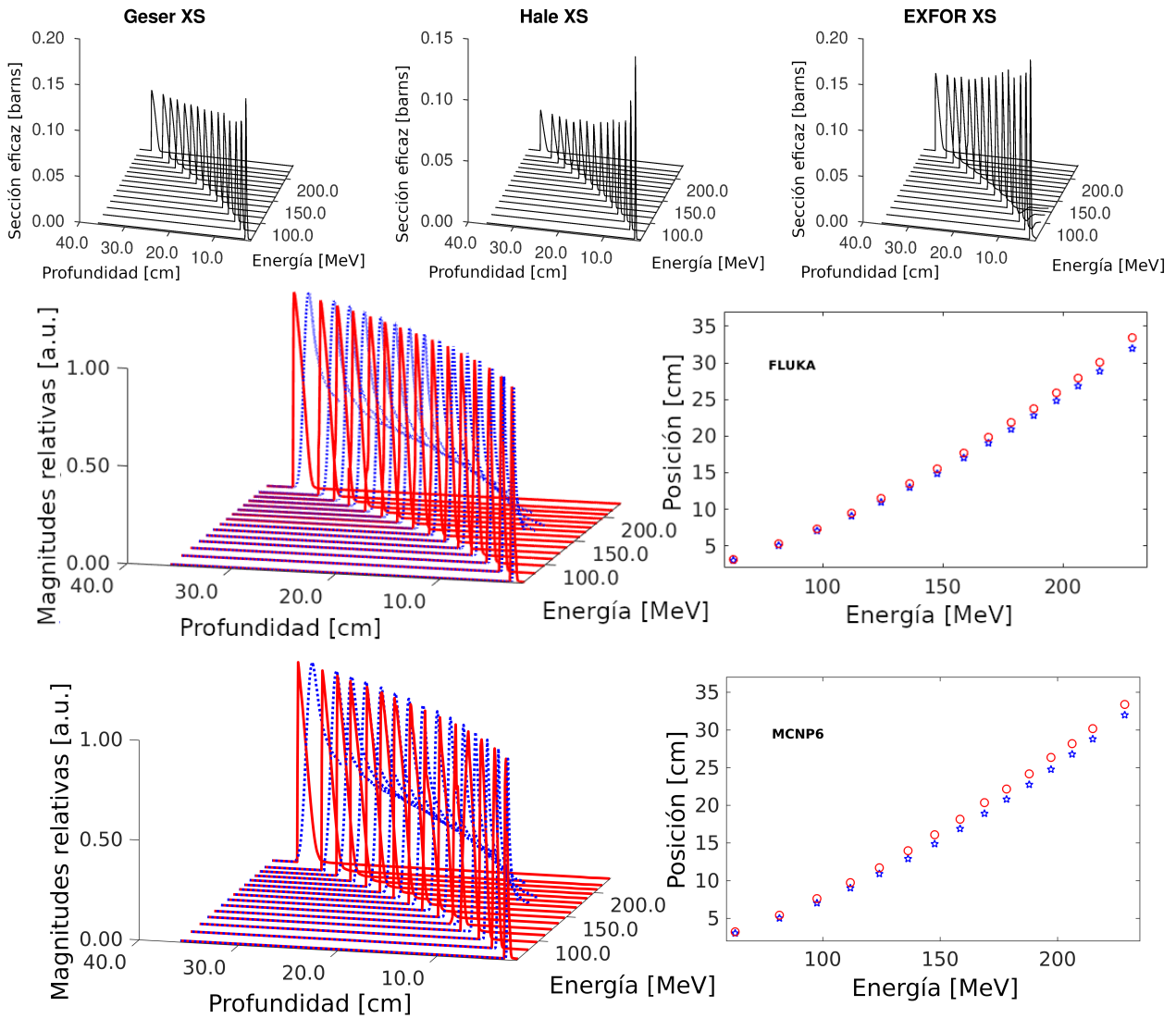


Figura 4.25: Arriba: sección eficaz efectiva obtenidas utilizando la sección eficaz de reacción estimada teóricamente en este trabajo, los datos evaluados de Hale (ENDF) y datos experimentales de EXFOR para el caso de FLUKA. Centro y abajo: comparaciones en relativo de las curvas de Bragg (líneas azules punteadas) con la sección eficaz efectiva (líneas rojas) en profundidad y dentro del rango de energías terapéuticas, realizadas con FLUKA (centro) y MCNP6 (abajo), mostrando que la distancia entre máximos se incrementa apreciablemente con la energía del haz primario.

Puede observarse que para energías por debajo de los 110 MeV, la caída en la fluencia de protones es significativa. En esta situación, aún cuando las energías medias son mucho más cercanas a la más probable de FPB, la cantidad de protones remanentes no es suficiente para que el efecto de realce dosimétrico sea apreciable. Particularmente la energía de 65 MeV analizada en las secciones 4.2.2.1 y 4.2.2.2 para aplicación del modelo de transporte de partículas alfa propuesto en este trabajo de tesis, se encuentra en esta zona de desventaja, donde, luego del pico de Bragg, la cantidad de protones remanentes disminuye abruptamente. A medida que la energía del haz primario aumenta, este efecto no es tan notorio, acercándose entre sí para las distintas posiciones. Sin embargo, dado que la energía de los mismos, como se mostró en la figura 4.23, aumenta en proporción con la energía incidente, puede concluirse que aunque existan más protones disponibles, éstos no son energéticamente “favorables/adecuados”.

Se realizó además un barrido en el rango energético terapéutico (ver figura 4.25 en la página anterior) para determinar, en todos los casos, la degradación del haz de protones en profundidad utilizando la configuración mostrada en la figura 2.16, con el fin de determinar la sección eficaz efectiva $\langle\sigma\rangle_{FPB}$ para todas estas energías, y compararlas con los correspondientes picos de Bragg, cuya determinación por medio de simulaciones es confiable debido al contraste con los datos experimentales de la línea de irradiación del CNAO. Este trabajo se realizó también por medio de FLUKA y MCNP6, obteniéndose resultados prácticamente idénticos, como puede observarse en la figura 4.25.

Puede apreciarse que por medio de la utilización de ambos códigos MC, el máximo de sección eficaz efectiva que representa la probabilidad de que una reacción se produzca a determinada profundidad, está localizado a profundidades mayores que el pico de Bragg (desde 2 mm hasta 14 mm). Todo esto en combinación con los argumentos mostrados anteriormente de caída en la fluencia de protones luego del pico de Bragg y energías medias de la distribución degradada muy superiores a los favorables para la reacción, implica que puede descartarse que, al menos en todo el rango terapéutico, pueda utilizarse la FPB para lograr una mejora dosimétrica significativa desde un punto de vista físico si se utilizan concentraciones de 1000 ppm o menores. Sin embargo, es claro que el efecto de la inclusión de boro en concentraciones aceptables (no tóxicas) no es negativa, sino que no logra una sobremejora apreciable.

4.2.3. Estimaciones representativas

Dado que la sección eficaz efectiva muestra un máximo ubicado a aproximadamente 1.5 mm más en profundidad que el pico de Bragg para protones de 65 MeV, resulta apreciable la disminución en la fluencia de protones respecto del número inicial presentes en el haz primario, con lo cual el número efectivo de fusiones que ocurren es relativamente bajo como para generar un efecto colectivo significativo o comparable con el del haz primario. En este contexto, se propone estimar, a modo de cota superior, cuál es el porcentaje de boro que se requiere para que el aumento en el depósito de energía sea, según reportes de Cirrone et al. [27], aproximadamente el 30 % de la energía que depositan los protones *per sé*.

Si se utiliza un vóxel como los de la sección 4.2.2, cuyo lado es $L = 0,01$ cm, y se lo localiza a una profundidad representativa, dígame la posición del pico de Bragg z_{max} , la correspondiente simulación utilizando FLUKA, junto con las secciones eficaces de la figura 4.6, y las secciones eficaces “efectivas” calculadas según la ecuación (2.6.1) brindan los siguientes datos:

- Energía depositada por protones $E_p(z_{max}) = 1,45 \times 10^{-3}$ [MeV / primario].
- Fluencia de protones que llegan a dicho vóxel $\varphi_p(z_{max}) = (1,75 \pm 0,01) \times 10^{-7}$ [protones / primario].
- Número de colisiones inelásticas $p + {}^{11}B$, $\langle n_{col} \rangle(z_{max}) = 5,4 \times 10^{-8}$ [colisiones / primario].
- Sección eficaz efectiva de FBP Geser 2018 $\langle \sigma_r^{Ges} \rangle(z_{max}) = 4,6 \times 10^{-26}$ cm².
- Sección eficaz efectiva de FBP Hale 1977 $\langle \sigma_r^{Hal} \rangle(z_{max}) = 7,3 \times 10^{-27}$ cm².
- Sección eficaz efectiva de FBP EXFOR $\langle \sigma_r^{Exp} \rangle(z_{max}) = 5,0 \times 10^{-26}$ cm².
- Número de FPB según sección eficaz Geser 2018 $\langle n_{p+{}^{11}B}^{Ges} \rangle(z_{max}) = 1,4 \times 10^{-8}$ [fusiones / primario].
- Número de FPB según sección eficaz Hale 1977 $\langle n_{p+{}^{11}B}^{Hal} \rangle(z_{max}) = 2,4 \times 10^{-9}$ [fusiones / primario].
- Número de FPB según sección eficaz EXFOR $\langle n_{p+{}^{11}B}^{Exp} \rangle(z_{max}) = 1,1 \times 10^{-8}$ [fusiones / primario].

Si se espera que la energía depositada extra $E_{3\alpha}(z_{max})$ debido a las partículas alfa generadas por FPB en el vóxel del pico de Bragg sea del orden del 30% de $E_p(z_{max})$, entonces:

$$E_{3\alpha}(z_{Bragg}) \approx \frac{3}{10} E_p(z_{max}). \quad (4.2.3)$$

Sea $Y_{3\alpha}$ la producción de tres partículas alfa por FPB. Existen dos formas de estimar esta cantidad. Primero, utilizando el número de fusiones $\langle n_{p+^{11}B} \rangle$ directamente, es decir:

$$Y_{3\alpha}^{sim} \approx 3 \langle n_{p+^{11}B} \rangle.$$

Segundo, considerando que si se realiza un experimento para medir la sección eficaz de la FPB para protones con energías próximas a las más probables en un entorno del pico de Bragg, puede utilizarse una “lámina delgada de boro” cuya densidad atómica superficial es ρ_B expresada en [átomos / cm^2], y medir la producción de alfa a través de la lámina, de modo que:

$$Y_{3\alpha}^{teo} \approx \rho_B \langle \sigma_r \rangle(z_{max}).$$

Pero la densidad atómica superficial de boro está relacionada con la densidad atómica volumétrica $N_B(w_B) = w_B N_B$, en [átomos / cm^3], para una fracción w_b de boro (1000 ppm en la simulación), utilizando el lado del vóxel L de forma que $\rho_B = L N_B(w_B)$. Es dato que para boro puro $N_B = 1,3 \times 10^{23}$ [átomos / cm^3].

La figura (4.26) muestra que la simulación subestima esta cantidad, como se esperaba según los resultados de la sección 4.2.1. Por otro lado, se vuelve a poner en evidencia la falta de datos para altas y bajas energías de la sección eficaz evaluada de Hale, subestimando por un orden de magnitud la producción según la interpolación experimental y la sección eficaz calculada de primeros principios en la sección 4.1.5.

Entonces, la energía extra que pueden entregar las partículas alfa considerando depósito local (absorción local en el vóxel del pico de Bragg) es:

$$E_{3\alpha}(z_{max}) = \frac{Y_{3\alpha}}{3} Q_1.$$

Por ende, aplicando la ecuación (4.2.3) y reuniéndolo con los resultados reportados, se obtiene que la fracción de boro que se necesitaría sería:

$$w_B^{opt} \lesssim \frac{N_B(w_B^{opt})}{N_B} = \frac{9}{10} \frac{E_p(z_{max})}{N_B Q_1 \langle \sigma_r \rangle(z_{max}) L}, \quad (4.2.4)$$

de forma que $w_B^{opt}(Geser) = 0,26$, $w_B^{opt}(Hale) = 1,64$ y $w_B^{opt}(EXFOR) = 0,24$. Nuevamente, es necesario desestimar el resultado de Hale, no solo porque arroja un valor incoherente, sino que la falta de información respecto de la sección eficaz a altas y bajas energías produce una subestimación en la producción de partículas alfa. Sin embargo, se obtiene con los otros datos que se necesitaría una concentración de alrededor del 25% p/p de boro en el volumen irradiado para que la mejora (o realce) en el depósito de energía debido a las partículas alfa generadas por FPB sea apreciable, es decir, entorno al 30%.

Dado que sería deseable no modificar fuertemente la concentración de boro en el tejido biológico, se puede cambiar la visión del problema intentando realizar una estimación de la cantidad de protones “extra” por protón inicial que se necesitaría para que el efecto de la FPB alcance el nivel deseado. Asumiendo una dependencia lineal, a primer orden $\varphi_p(z_{max})$ protones en el vóxel del pico de Bragg producen $\langle n_{p+^{11}B} \rangle(z_{max})$ fusiones. Si se pretende satisfacer la ecuación (4.2.3), se obtiene que el número de fusiones que debería producirse es:

$$\langle n_{p+^{11}B}^{opt} \rangle(z_{max}) = \frac{3}{10} \frac{E_p(z_{max})}{Q_1},$$

y consecuentemente:

$$\varphi_p^{opt}(z_{max}) \sim \frac{\langle n_{p+^{11}B}^{opt} \rangle(z_{max})}{\langle n_{p+^{11}B} \rangle(z_{max})} \varphi_p(z_{max}).$$

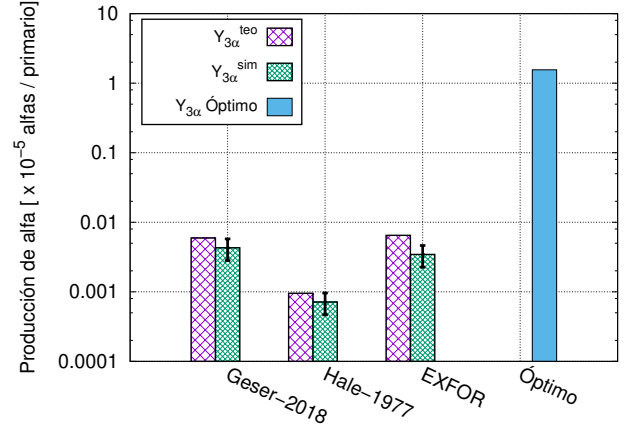


Figura 4.26: Producción de partículas alfa por FPB a la profundidad z_{max} del pico de Bragg, con una fracción de boro $w_B = 0,1$; mostrando la subestimación de FLUKA y el valor óptimo de producción $Y_{3\alpha}$ para que la energía extra sea del orden del 30% de la energía depositada por protones únicamente.

Por ende, se requeriría que por el vóxel del pico de Bragg, deberían pasar:

$$\begin{aligned}\varphi_p^{opt}(z_{max})(Geser) &= (6 \pm 2) \text{ [protones / primario]}, \\ \varphi_p^{opt}(z_{max})(Hale) &= (34 \pm 12) \text{ [protones / primario]}, \\ \varphi_p^{opt}(z_{max})(EXFOR) &= (7 \pm 2) \text{ [protones / primario]},\end{aligned}$$

lo cual resulta varios órdenes de magnitud superior al estimado por simulación con FLUKA. Ambas estimaciones muestran consistencia, dado que es necesario aumentar la concentración de boro o el flujo de protones para que se aprecie una mejora dosimétrica del orden de la terapia con iones de carbono. Sin embargo, el aumento de la proporción de protones a la profundidad del pico de Bragg respecto del haz inicial mostraría un aumento considerable de la dosis absorbida por protones sin infusión con boro, por lo cual el mismo podría considerarse innecesario.

En principio, los resultados obtenidos sugerirían que la razón por la cual trabajos previos utilizando MCNP6 reportan aumentos dosimétricos del orden del 50 % podría deberse a altísimas concentraciones, en torno al 80 %, aunque el valor exacto no se encuentra reportado [21, 22]. Por último, debe remarcarse la salvedad de que en el análisis anterior, se trabaja con la hipótesis de medios materiales con propiedades de transporte similares al agua líquida, es decir, tejidos biológicos blandos. Diferentes materiales (por ejemplo, hueso compacto o cortical), provocan degradaciones distintas del espectro de protones en profundidad, pudiendo eventualmente lograr una mayor tasa de termalización, así como un ablandamiento diferente, y por ende actuar de forma distinta en lo que se refiere a la probabilidad de generar FPB a diversas profundidades. Esta situación llevaría, inexorablemente, a un estudio “caso a caso”, perdiendo así el sentido genérico que pretende darse a la discusión del presente trabajo.

4.3. Factibilidad de monitoreo por espectroscopía: abordaje Monte Carlo

4.3.1. Factibilidad de detección

Los resultados obtenidos para la fluencia en los detectores de impacto ubicados interna y externamente pueden verse en la figura 4.27. En la comparación de ambos gráficos puede apreciarse la disminución de intensidad, salvo en el pico de aniquilación (véase la sección 3.2). Este hecho se debe a que la región anterior al BUR recibe una fluencia de protones de alta energía, y en consecuencia los fotones secundarios tienen energías superiores al umbral de creación de un par, interactuando por ende con los núcleos de oxígeno presentes en el agua líquida. Este proceso tiene menor probabilidad de ocurrencia en el interior de BUR.

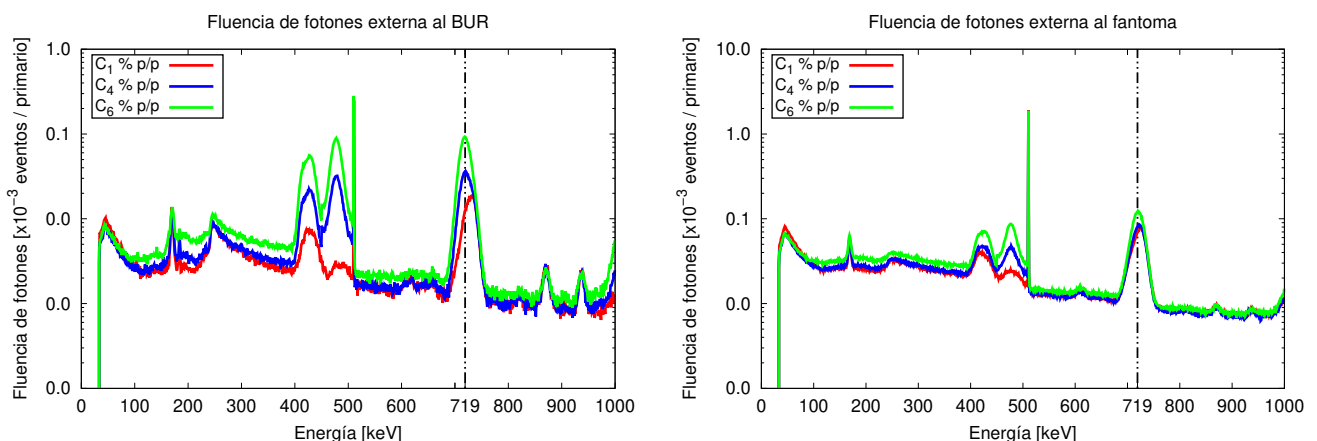


Figura 4.27: Izquierda: espectro de fotones capaces de abandonar el BUR (conteo interno). Derecha: espectro de fotones capaces de abandonar el fantoma cilíndrico (conteo externo).

La línea punteada muestra en cada caso, la posición del fotón de 718 keV. Se reporta, a modo de ejemplo, las concentraciones C_4 y C_6 , siendo C_1 agua pura, e irradiando con protones de 65 MeV.

Se aprecia, además, que a diferencia del espectro $I_{H_2O}(E)$ generado en agua pura, hay un incremento en la intensidad alrededor de los 720 keV, que presumiblemente se debe a la presencia del boro. Para verificarlo,

primero se sustrae el espectro de fondo (correspondiente al agua pura, concentración C_1) a los espectros $I_{x\%p/p}{}^{11}B(E)$ de todas las concentraciones de boro simuladas:

$$RI(E, x\%p/p{}^{11}B) = I_{x\%p/p}{}^{11}B(E) - I_{H_2O}(E). \quad (4.3.1)$$

Este procedimiento permite resaltar la presencia de fotones de diversas energías que aparecen debido a la presencia del boro. Dicho resultado se encuentra reportado en la figura 4.28, donde además pueden apreciarse diferencias en el pico de aniquilación y la aparición del decaimiento fotonuclear del litio (7Li) en 477 keV.

Ya que resulta evidente la aparición de fotones alrededor de los 720 keV, se propone la utilización de un nuevo detector de impacto, registrando entre 600 keV y 800 keV con una resolución de $\Delta E = 0,2\text{ keV}$, y cuya superficie de ingreso es la esfera correspondiente al BUR, con el fin de justificar adecuadamente que la presencia de estos fotones se debe a la introducción de diferentes concentraciones de boro en el BUR. Con este detector centrado en las energías del fotón de FPB, se obtienen los espectros mostrados en el gráfico de la izquierda en la figura 4.29.

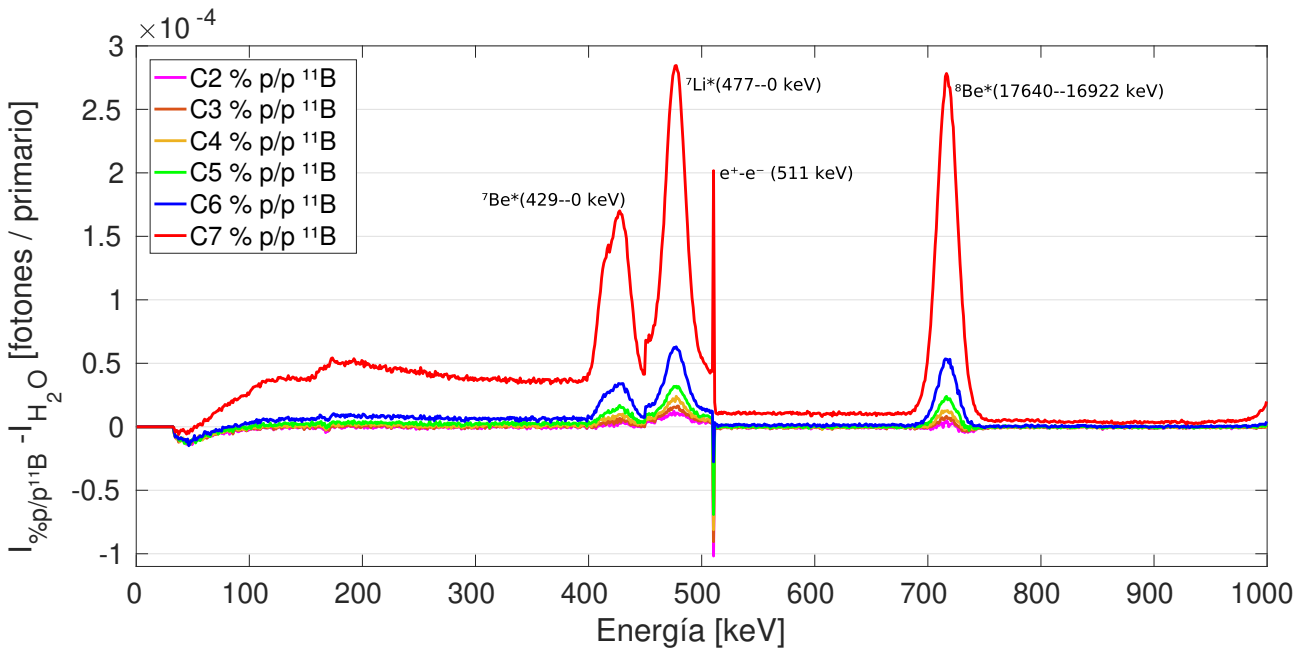


Figura 4.28: Espectros relativos al agua pura, mostrando mejora en la intensidad de canales específicos debido a la presencia del ${}^{11}B$.

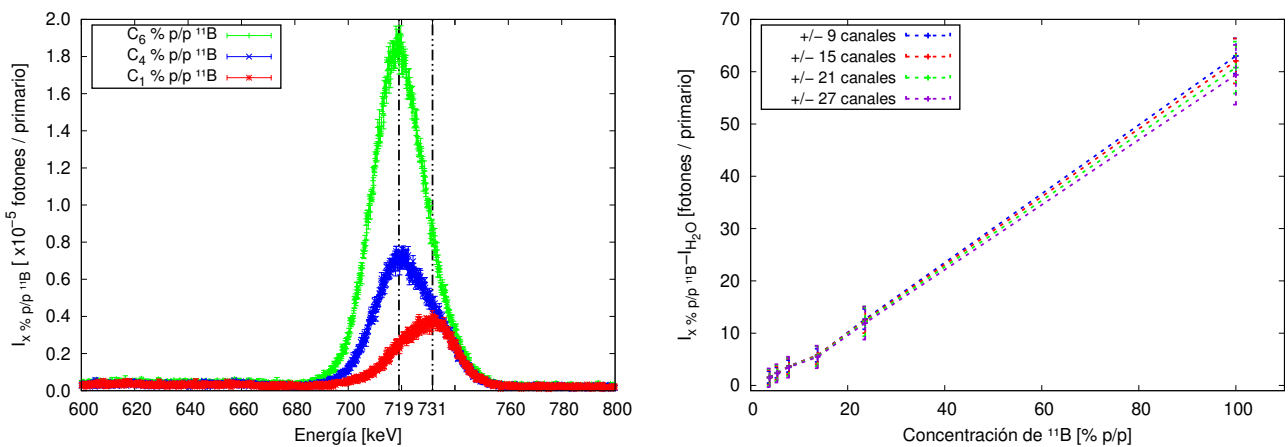


Figura 4.29: Izquierda: espectro de fotones para el segundo detector de impacto en el BUR, para concentraciones C_4 y C_6 , con C_1 el espectro de agua pura. Derecha: verificación de la correlación de la intensidad del pico en 718 keV con la concentración de boro en el BUR, mostrando variación en la pendiente debido a cambios en la sensibilidad de la detección (resolución).

Se observa que el espectro de agua pura no presenta un máximo centrado en 718 keV, a diferencia de los que incluyen concentraciones de boro en el BUR. Esta asimetría muestra que claramente existen fotones generados por la presencia de boro. Es posible, además, integrar la intensidad del pico para diferente número de canales, es decir, cambiar manualmente la resolución del detector de impactor alrededor del pico de 718 keV. Para ello, si el canal central que corresponde al máximo de la intensidad relativa RI (fórmula (4.3.1)) es $i_x \% w/w$, entonces se suman n canales a la derecha y a la izquierda de $i_x \% w/w$, dando un total de $2n + 1$ canales de la forma:

$$\langle RI_{i_x \% w/w, 719 \text{ keV}} \rangle_{2n+1} = \frac{\sum_{i=-n}^n RI(i_x \% w/w + i) \Delta E}{\sum_{i=-n}^n \Delta E} .$$

Mediante este proceso se confirma que, independientemente de la resolución de detección, la señal se incrementa con la proporción de boro, como se reporta en el gráfico de la derecha de la figura 4.29. Los cambios en las pendientes evidencian la pérdida de sensibilidad del detector por utilizar un canal más ancho (menor resolución energética), y sin embargo para cada concentración de boro, la intensidad relativa es estrictamente creciente, mostrando que el boro es responsable de contribuir con fotones de esta energía. La incerteza de esta suma se calculó utilizando el método de propagación usual de incertezas al error estadístico intrínseco de la simulación.

Cabe destacar que los estados de los núcleos asociados a la FPB tienen una vida media de $\tau_{1/2} = 1,63 \times 10^{-21} \text{ s}$ para el estado excitado de 16.6 MeV del núcleo de $^{12}\text{C}^2$, y $\tau_{1/2} = 6,7 \times 10^{-17} \text{ s}$ [114, 110] para el estado excitado de 16.9 MeV del núcleo ^8Be que decae emitiendo el gamma de 719 keV. En este sentido, la detección puede realizarse en tiempo real, dado que todos los procesos involucrados son instantáneos en comparación con los tiempos típicos de terapia, donde típicamente se realizan del orden de 60 irradiaciones (entre 10^8 y 10^{10} protones por disparo) en un intervalo de tiempo de 2 a 3 minutos [118].

4.3.2. Imagen de monitoreo de fantoma en situación clínica

En esta sección, se presentan los resultados de simulaciones MC referidas a la detección del fotón emitido por FPB en un detector del estilo de aquel caracterizado en la sección 3.1. Utilizando la configuración geométrica descrita en la sección 2.2.3 e integrando tanto energéticamente como angularmente los espectros obtenidos píxel a píxel, se obtienen los resultados que se muestran en la figura 4.30.

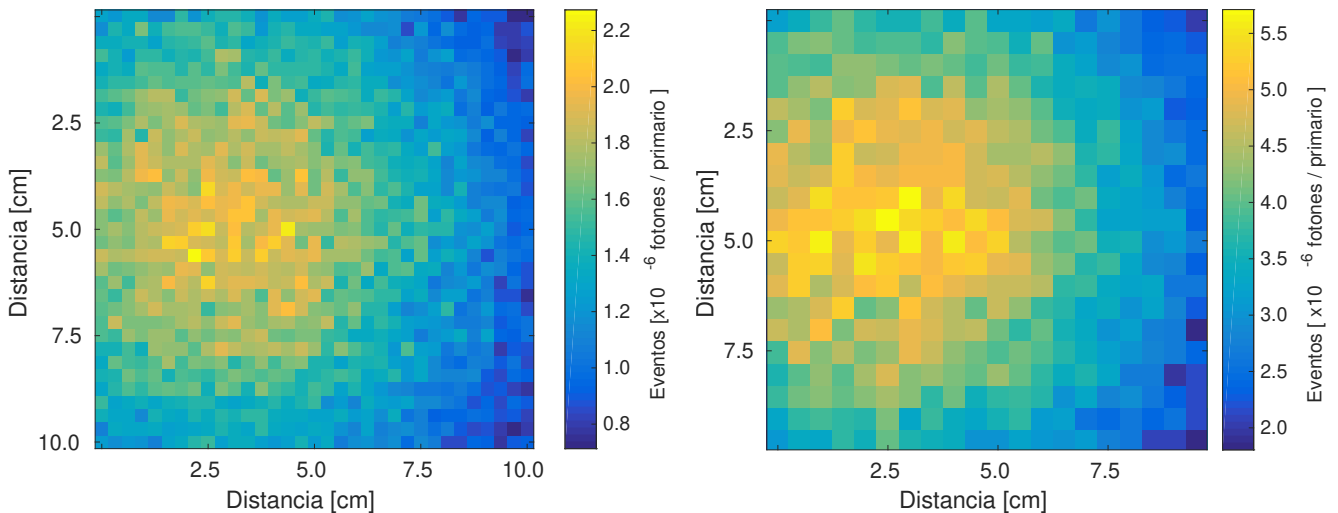


Figura 4.30: Izquierda: detector de impacto tipo cámara gamma con píxeles de $3\text{mm} \times 3\text{mm}$ de área. Derecha: detector de impacto tipo cámara gamma con píxeles de $5\text{mm} \times 5\text{mm}$ de área. Ambos resultados muestran el espectro de fotones integrado energética y angularmente.

Es posible observar que ambas imágenes confirman que la mayor intensidad detectada corresponde a aquellas posiciones donde fotones provenientes del BUR pueden llegar con mayor probabilidad, es decir, allí donde arriban los fotones gamma generados por FPB. En este punto, la colimación se torna indispensable para filtrar los fotones

²IAEA - Table of Nuclides - <https://www-nds.iaea.org/relnsd/vcharthtml/VChartHTML.html>

del fondo y que la señal predominante sea desde la dirección del tumor dopado con boro. Sin embargo, puede observarse la tendencia cuando se extraen perfiles de ambas imágenes en la posición correspondiente al máximo, tal y como se puede apreciarse en la figura 4.31.

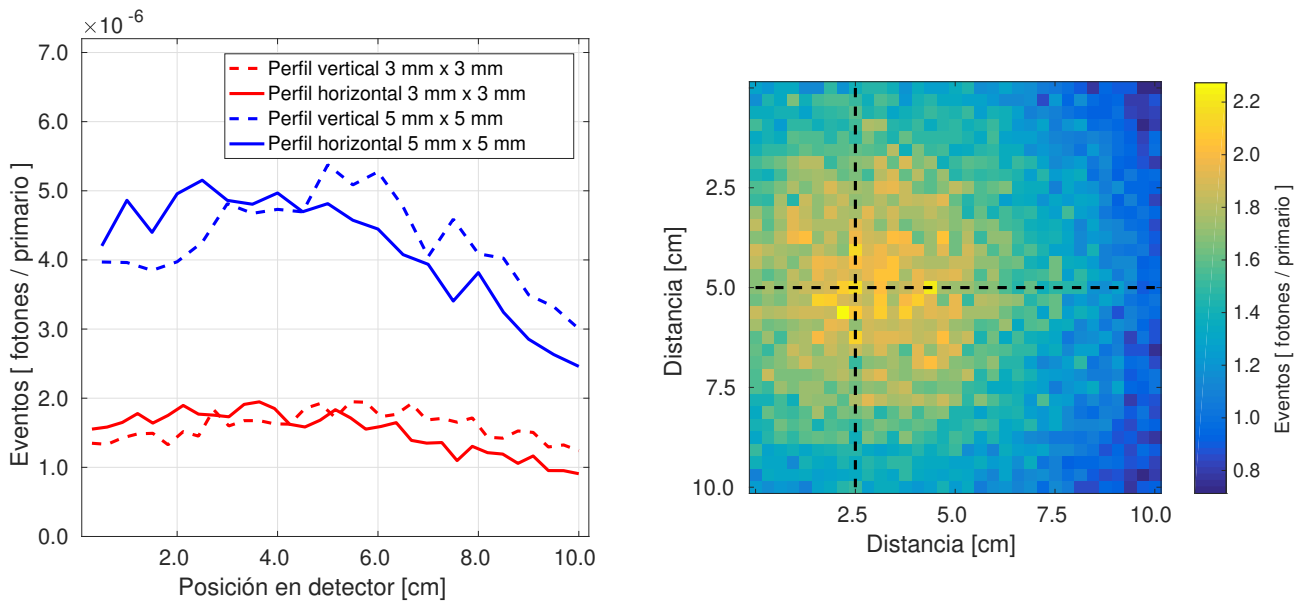


Figura 4.31: Izquierda: perfiles extraídos de la detección a lo largo y ancho del detector de impacto, mostrando una tendencia a formar un máximo en la posición correspondiente al tumor dopado con boro. Derecha: imagen obtenida con el detector de impacto de $3\text{ mm} \times 3\text{ mm}$, mostrando los perfiles extraídos.

Nótese que los máximos de intensidad según los perfiles ocurren en una posición en torno a 3-4 cm, coincidente con los 3.6 cm del rango CSDA de protones de 65 MeV en agua. En esta región, y con una tendencia hacia los 4 cm dictada por posición de máxima sección eficaz relativa en la figura 4.14, es donde se espera una detección asociada a la emisión gamma de la FPB. Dada la vinculación de la intensidad del pico de 718 keV con la concentración de boro, es potencialmente factible estimar el porcentaje de boro contenido en la región irradiada de forma inmediata durante un proceso de irradiación terapéutico; y mediante algún algoritmo estandarizado tipo planificación, es posible vincular también con el realce dosimétrico debido a la FPB.

Sin embargo, la presencia de otros picos en el espectro de kilovoltaje detectado, posibilita el diagnóstico y seguimiento de múltiples variables internas del paciente, tanto anatómicas como metabólicas. Un ejemplo podría ser la implementación de nanopartículas de oro para infusión en conjunto con isótopos de boro 11, pero montando ambos agentes utilizando *carriers* con diferentes utilidades, con el fin de obtener de forma externa múltiples informaciones relacionadas con el paciente. Por lo tanto, los cambios de intensidad del pico de aniquilación, junto con la aparición del pico de 718 keV, podrían brindar información del realce dosimétrico e imágenes PET en simultáneo durante el proceso de irradiación.

Cabe destacar que uno de los aspectos requeridos por la protonterapia y mencionado en el capítulo 1 es la necesidad de contar con una herramienta de verificación del rango, lo cual *a priori* puede observarse en las imágenes 4.30 obtenidas por simulación numérica en el código MC FLUKA.

Capítulo 5

Conclusiones

Las hipótesis planteadas en el presente trabajo de tesis doctoral, proponen una potencial mejora de carácter teranóstica de los tratamientos de cáncer con partículas cargadas, conocidos como hadronterapia. Particularmente aplicada a la terapia con protones, el concepto base es relativamente sencillo: al incluir algún elemento externo al tejido biológico, se logran efectos físicos que de algún modo pudieran mejorar la terapia, o bien otorgar alguna ventaja comparativa. En el presente contexto, se entiende por mejora teranóstica, a todo avance que permita confinar la dosis de radiación entregada al tejido disminuyendo la absorción por tejidos sanos o sensibles, o bien contribuya a monitorear y/o identificar *online* e *in-situ* los efectos de la irradiación. En este sentido, infundir compuestos basados en isótopos de boro 11 al tejido biológico para su consecuente irradiación con protones tendría potencialmente dos ventajas: por un lado, aumentar la dosis absorbida por el tejido en la región dopada sin necesidad de incrementar la fluencia de protones para la conformación de la curva de Bragg. Por otro, la posibilidad de detección de fotones gamma de origen nuclear, permitiendo implementar un sistema de verificación del rango de los protones, y porque no, un sistema de monitoreo *online* e *in-situ*.

Para la correcta verificación de estas dos potenciales ventajas físicas del proceso terapéutico, fue necesario profundizar diferentes aspectos del problema:

- Validación de los modelos de transporte utilizados para las simulaciones numéricas (Monte Carlo).
- Entendimiento del trasfondo de la física teórica asociada al depósito de energía por partículas cargadas en tejido biológico.
- Entendimiento del trasfondo teórico de la física nuclear involucrada en el proceso de fusión protón-boro que dará lugar a las partículas que generan la mejora teranóstica.
- Verificación de la utilización cuantitativa de los detectores necesarios, de uso típico para aplicaciones médicas cualitativas.

En este sentido, una gran parte del presente trabajo representa un aporte a lograr la formulación teórica necesaria para entender el problema y poder modelar con alto grado de realismo lo que sucede durante un proceso como el abordado. Por ello, se dedicó esfuerzos importantes a sentar las bases metodológicas, presentadas en el capítulo 2, exponiendo aquellos aspectos relevantes de la teoría física asociadas al poder de frenado, las reacciones nucleares, cantidades radiométricas y dosimétricas, e imágenes médicas. Con este mismo propósito, se propusieron y desarrollaron los mecanismos de validación presentados en el capítulo 3, confirmando la robustez de las herramientas propuestas, incluso abordando experimentalmente un problema similar a la terapia de fusión protón-boro pero de menor complejidad, relacionado con la creación de pares a partir de fotones de megavoltaje durante una irradiación típica utilizando radioterapia convencional. Se pudo verificar que existe una tendencia de realce en la intensidad del pico de aniquilación por presencia de nanopartículas de oro en agua líquida. Incluso una comparación con simulaciones Monte Carlo en FLUKA de la configuración experimental, provee de una validación óptima para el modelo de transporte y detección de fotones gamma.

Se estudió la factibilidad de uso de un detector de centelleo para aplicaciones cuantitativas, con la correspondiente caracterización de la uniformidad del área de detección. Este tipo de detectores presentan características útiles para la detección de fotones como los emitidos en los procesos estudiados en el presente trabajo de tesis, y una verificación de su capacidad cuantitativa es indispensable.

Desde un punto de vista teórico, se plantea una metodología analítica para determinar, a partir de expresiones ya conocidas en la literatura, el potencial medio de excitación, una cantidad importante de la teoría del poder de frenado, con implicancias importantes para la predicción del rango de los protones durante la terapia. Este desarrollo está orientado no sólo a obtener finalmente un valor exacto potencial medio de excitación para materiales de distinto número atómico Z , sino también buscando entender las discrepancias que se observan en los reportes de esta cantidad para partículas de distinta masa y carga. Actualmente, entidades reconocidas internacionalmente (como ICRU), recomiendan valores de 75.0 eV para electrones [85] y 78.0 eV [74] para protones, ambos para el transporte en agua líquida. Sin embargo, los desarrollos teóricos en los que se basan los cálculos numéricos típicamente reportados [70, 71], indican que esta cantidad es únicamente dependiente del medio propagante (y no del proyectil). El método analítico propuesto se utilizó específicamente en el agua líquida, obteniéndose una excelente concordancia con resultados numéricos para uno y dos niveles de excitación. Además, se prueba la convergencia matemática de las integrales para el modelo de respuesta dieléctrica propuesto, pudiendo utilizarse éste método para cualquier cantidad de niveles energéticos del centro dispersor (átomo o molécula según se requiera).

Debe remarcarse que, además, se validó el código Monte Carlo FLUKA para este tipo de aplicación, al contrastar sus predicciones con curvas típicas medidas con cámara de ionizaciones en el *Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica*, obteniéndose un valor para el potencial medio de excitación del agua de $\langle I \rangle = (77 \pm 1) \text{ eV}$, en concordancia con reportes modernos relacionados con esta cantidad para protones en agua líquida.

5.1. Mejora dosimétrica por implementación de la fusión protón-boro

En el capítulo 4 se abordó exclusivamente el problema de la mejora o realce de la protonterapia por utilización de isótopos de boro 11. Inicialmente, se realizaron simulaciones con el código FLUKA de un fantoma cilíndrico de agua líquida conteniendo esferas con diferentes concentraciones de boro 11. Las concentraciones utilizadas están fuera del rango de no-toxicidad permitido. Esto se debe a que las primeras publicaciones al respecto de la potencialidad de una técnica teranóstica para protonterapia reportan estudios de factibilidad empleando el código Monte Carlo MCNPX [21, 22], sin reportar la concentración nominal de boro con las cuales realizaron sus predicciones. Sin embargo, los autores dan cuenta de la densidad del medio heterogéneo agua + boro, a partir de la cual puede deducirse que se utilizó aproximadamente 80 % de boro, lo cual está evidentemente fuera del rango toxicológico. Sin embargo, y a los fines de comparación y contrastación con FLUKA, contar con simulaciones fuera del rango toxicológico es necesario por esta razón.

Los resultados publicados analizando factibilidad con el código Monte Carlo MCNPX utilizan solo una concentración (alrededor de 80 %) y reportan una mejora del orden del 50 % para un haz de protones más energético (90 MeV) que el que se utiliza en este trabajo (que es 65 MeV). En el caso de FLUKA, se observa una mejora del 26 % para 24 % y una “desmejora” para 100 % de boro. Esto nos indica que existe una “competencia” entre procesos nucleares y atómicos, lo cual lleva a pensar en las curvas mostradas de “volumen umbral” (figura 4.9 en la sección 4.2.1) para entender cuantos protones llegan efectivamente a la zona donde las reacciones nucleares aportan más que las interacciones atómicas (efectos de densidad). El gradiente de densidad en la interfaz comienza a generar efectos apreciables que son más notorios que el aporte generado por la fusión nuclear, y esto mismo no se observa en MCNPX al menos con el 80 % de boro que se utiliza en los reportes, lo cual indica que FLUKA está subestimando el efecto nuclear. FLUKA con 100 % de boro (el límite asintótico del comportamiento estudiado) no muestra mejora dosimétrica, prevaleciendo el aporte atómico por sobre la reacción nuclear como mecanismo de depósito de energía. Esto puede verse, adicionalmente, en el retraso del pico de Bragg respecto de los casos de concentraciones más bajas (efecto debido a cambios de densidad). Por esta razón, se realizaron estudios preliminares del código FLUKA, con el fin de verificar que el método analítico con el que éste realiza el tratamiento de la fusión (*Boltzmann Master Equation* y *Fermi break-up model*) no daba cuenta de la producción real, al menos en comparación con otro código similar. Por consiguiente, la mejora dosimétrica esperada también se ve reducida. Por esta razón, se avanzó en proponer un modelo de transporte para las partículas alfa generadas en la reacción a partir de aquella información que FLUKA sí puede proveer, que es la distribución de colisiones inelásticas que sufren los protones en profundidad. El resto del proceso se concretó con herramientas de transporte desarrolladas exclusivamente en esta tesis, desde el cálculo de la sección eficaz de reacción hasta el depósito energético. Cabe destacar que la geometría utilizada en estas simulaciones puede estudiarse experimentalmente con concentraciones muy por encima de los niveles de toxicidad biológica, a modo de contraste/validación de los modelos de simulación.

El modelo de transporte presentado en este trabajo de tesis, está basado en considerar al mapa de colisiones generado por FLUKA utilizando la sección eficaz calculada analíticamente [112] en el capítulo 4 para obtener una estimación confiable de la cantidad de fusiones que se producen. El mismo, presentó robustez y fiabilidad para estimar el aporte relativo debido al proceso de FPB, no solo por comparación con estimaciones teóricas, sino que también a partir de comparación con datos experimentales y evaluados de la sección eficaz. Esta sección eficaz medida de 1 barn corresponde a la resonancia ancha que ocurre para protones de 675 keV donde se produce un estado excitado de ^{12}C de 16.6 MeV. La misma pudo reproducirse con cálculos teóricos [111] por medio de la ecuación de resonancia única de Breit-Wigner, y se incluye en la sección eficaz de reacción en función de la energía, que da cuenta de la probabilidad de generar un núcleo de ^8Be en el primer estado excitado de 3.03 MeV (90 % de la probabilidad) [23].

Tanto del mapa de colisiones como del mapa de energía depositada exclusivamente por partículas alfa y reportados en el capítulo 4, se desprende la verificación de la confinación dosimétrica del proceso debido a que la captura protón-boro ocurre únicamente en la región que contenga boro. Además, la FPB ocurre para energías relativamente bajas en comparación con las energías terapéuticas, con un máximo alrededor de los 675 keV, por lo cual es esperable que se produzca únicamente cuando los protones están llegando a profundidades similares a su rango, es decir, alrededor del pico de Bragg. Sin embargo, el mapa de energía depositada muestra que por protón primario, la energía depositada exclusivamente por partículas alfa es 3 a 4 órdenes de magnitud menor que la energía depositada únicamente por los protones si no existiera la fusión nuclear que las genera, por lo cual se considera despreciable. En principio, este resultado parecería ir en contra de lo reportado por trabajos experimentales y simulados respecto de la mejora dosimétrica asociada a la terapia de fusión protón-boro [21, 22, 27]. El trabajo experimental radiobiológico llevado a cabo por Cirrone y colaboradores muestra que para concentraciones del orden de 40 - 80 p.p.m. se observan factores modificadores de dosis similares, de orden del $1,46 \pm 0,12$, es decir, aproximadamente un 45 % de mejora respecto de la supervivencia celular por irradiación con protones sin boro. En la sección 4.2.3 se propone una estimación de la producción de partículas alfa (o aumento de la cantidad de protones del haz inicial) para lograr un realce físico de al menos un 30 % del efecto debido únicamente a protones obteniéndose que, para los parámetros correspondientes, se requeriría una concentración del orden del 25 % (lo cual esta claramente fuera del límite tóxico).

Un análisis minucioso del comportamiento en profundidad de los protones, en comparación con la sección eficaz de fusión, muestra que el hecho de que no exista aporte significativo por FPB se debe exclusivamente a dos efectos: la disminución abrupta en la fluencia de protones luego del pico de Bragg, y la alta energía que estos poseen aún a estas profundidades (sobre todo para energías del haz primario mayores a 110 MeV). En otras palabras, no existirá mejora dosimétrica apreciable en la zona esperada debido a que las energías de los protones no se condicen con las energías más importantes de ocurrencia de la reacción (principalmente la resonancia en 675 keV). Para energías menores a 110 MeV, la caída en el flujo de protones es tan abrupta que aquellos con energías capaces de generar una fusión no son suficientes como para que la mejora sea apreciable. Estas conclusiones se ven reforzadas por la repetición de todas las simulaciones utilizando el código MCNP6, que modela la FPB más eficientemente que FLUKA.

En la sección 4.2.2.3 y particularmente en la figura 4.25, puede apreciarse un estudio comparativo realizado tanto con FLUKA como con MCNP6, en el cual se determina, para ambos códigos MC, la sección eficaz efectiva utilizando la ecuación 2.6.1 para todas las energías cinéticas iniciales incluidas en el rango terapéutico modeladas en la sección 3.3.2. A su vez, se presentan todas las correspondientes curvas de Bragg, y se aprecia que existe una separación no despreciable entre el máximo de ambas curvas que varía entre los 2 mm y los 14 mm para las diferentes energías modeladas. Como en la sección 3.3.2 se estimó el potencial medio de excitación para que las simulaciones y predicciones de las curvas de Bragg coincidieran con los datos experimentales de curvas de ionización, las predicciones que se muestran son confiables. De esta forma, apelando a la disminución abrupta de la fluencia de protones luego del pico de Bragg [87] y teniendo en cuenta que sus energías no son aceptables para generar una fusión cuanto más energía presenta el haz incidente (debido a la mejora en la capacidad de penetrabilidad), es posible concluir que al menos en esta región de energías del haz de protones, la mejora dosimétrica se mantendrá alrededor de 3 o 4 órdenes de magnitud por debajo de la dosis absorbida por la irradiación con protones sin boro, lo cual no presenta relevancia terapéutica.

Puede concluirse entonces que en el rango de energías iniciales de uso terapéutico, lograr una mejora dosimétrica significativa desde un punto de vista exclusivamente físico no es factible. Esta conclusión apoya además otras publicaciones que cuestionan si la ventaja dosimétrica es debido a procesos físicos [119], o hay que trabajar en otra dirección. Más allá de los procesos exclusivamente físicos, existen mecanismos biológicos y químicos involucrados en la respuesta a irradiaciones de sistemas biológicos (in vivo o in vitro). Los potenciales

motivos que podrían explicar las observaciones empíricas de sobrevida celular en cultivos irradiados con protones usando la técnica de dopado con boro se conocen como “efectos *bystander*”. Básicamente, se ha reportado a lo largo de los años que existen daños colectivos/integrales sobredimensionados al entregar altas dosis de energía en pequeños volúmenes de sistemas biológicos (tanto *in vivo* como *in vitro*). Algunas hipótesis que buscan explicar la eficacia de las irradiaciones de alto gradiente debido a distribuciones que alternan altas y bajas dosis espacialmente se basan en observaciones:

- Generación de daño preferencial a la microvasculatura tumoral en comparación con la microvasculatura normal *in vivo* [120, 121].
- Efectos relacionados a la migración celular *in vitro* e *in vivo* [122, 123] y la comunicación de factores de stress *in vitro* [124, 125] entre regiones “pico” y “valle”.
- El enorme incremento en la superficie entre “picos” y “valles” de irradiación en láminas delgadas de tejido cuando un haz ancho se convierte en pequeños “microhaces” [126].
- La modulación diferencial de las vías genéticas inmunes e inflamatorias en tumores en comparación con el tejido normal *in vivo* [127, 128].

En todos estos casos, el cultivo (tejido) completo se ve afectado por la aniquilación de células vecinas debido a la entrega de altas dosis en pequeñas regiones, lo cual bien podría ser el efecto observado por la entrega de dosis de alta LET en volúmenes acotados debido a la FPB.

Conviene mencionar que, de todas maneras, la energía disponible físicamente por inyección de boro es, a primer orden, la reportada en este trabajo de tesis. Incluso, es una cota superior, dado que se pueden realizar refinamientos (microdosimetría) de las distribuciones de energía y angulares de las partículas alfa producto de la reacción. Esto significa que el realce observado en los reportes empíricos de Cirrone y colaboradores no proviene, al menos a la luz de lo estudiado en este trabajo, de un proceso de naturaleza física, sino que debe apuntarse a trabajos multidisciplinarios en conjunto con químicos y biólogos que puedan dar cuenta de otros procesos/modelos que puedan explicar el fenómeno observado.

5.2. Respetto de la factibilidad de monitoreo *in vivo*

Respetto al segundo eje del presente trabajo, asociado a la detección del fotón gamma de 718 keV como alternativa para monitoreo de la irradiación, se especula que la producción de fotones sea correspondientemente subestimada por FLUKA. Sin embargo, se determinó en los espectros simulados que el fotón efectivamente puede observarse en el exterior del fantoma, lo cual era esperable dado el camino libre medio de fotones de estas energías (~ 11 cm), e incluso se estableció una correlación con la concentración de boro utilizada. Esto era necesario mostrarlo dados los indicios de subestimación de los productos de la reacción vistos en el estudio de la factibilidad de realce dosimétrico. Una forma de verificar la producción de dicho fotón es correlacionarlo con la concentración de boro contenida en el tumor. Sin embargo, además de mostrar que efectivamente existe correlación, se da cuenta cuantitativamente de cual es esta correlación, que idealmente es únicamente un factor de proporcionalidad.

Más aún, en el espectro simulado se observó también la aparición del pico de aniquilación en 511 keV, y algunos otros fotones de origen nuclear. Que el espectro de fotones que logra salir del paciente contenga múltiples informaciones, indica que se puede pensar en alguna técnica similar a la presentada en la sección 3.2, donde se utilizaría el pico de aniquilación con fines de monitoreo y diagnóstico. Con esto se abre la puerta al estudio y correlación de múltiples parámetros de interés “en simultáneo”, desde la concentración de boro, de nanopartículas de oro, la dosis depositada, y hasta cuestiones metabólicas del paciente *in situ* y en tiempo real. La posibilidad de detección externa de estos fotones constituye la base para la correlación con distintos parámetros físicos de interés, haciendo plausible la obtención de múltiples informaciones morfológicas y metabólicas durante el proceso de terapia.

Se planteó además la posibilidad de realizar una imagen con un detector ideal (de impacto), y pudo verificarse que la mayor intensidad de píxeles provienen de la zona (esfera) dopada con boro, lo cual sugiere la posibilidad de utilizar esta técnica como método de verificación del rango de los protones o monitoreo inmediato del proceso de terapia, incluso eventualmente, llevando la cuenta estimativa de la tasa de dosis. Cabe indicar que si bien es claro que estos fotones son efectivamente generados en la zona dopada con boro, la palabra “provienen” se refiere a la posición espacial en la que son detectados por el sistema, al cual le llega todo el espectro de fotones,

que incluye los gamma de 718 keV, el pico de aniquilación de 511 keV, y todo el espectro de *scattering* producido por todos los procesos internos. En el fondo existen fotones de 718 keV generados por dispersión, los cuales no deberían guardar correlación con la zona dopada con boro. Sin embargo, en aplicaciones típicas de infusión de boro en tejido biológico se utilizan drogas con distribución isotópica natural, por lo cual es esperable que además de la concentración de 40 - 80 p.p.m. de ^{11}B , exista también una cantidad de ^{10}B que aporte a la producción de fotones de 718 keV debido al decaimiento de su primer estado de excitación fononuclear (ver sección 2.1). Por otro lado, la orientación del sistema de detección, así como otras propiedades (por ejemplo su septa), afectan la capacidad de detectar el pico de 718 keV y su correlación con la zona dopada con boro.

5.3. Perspectivas futuras

A partir de las bases asentadas durante el presente trabajo de tesis, se abren potenciales metas futuras que consisten básicamente en mejorar las predicciones a partir de datos más sofisticados relativos a la fusión, además de considerar la implementación de geometrías reales para el cálculo por simulación. Los principales ejes de trabajo futuro pueden resumirse de la siguiente forma:

- Mejorar la producción de partículas por la inclusión de otros estados metaestables del núcleo de carbono 12 intermedio de la reacción nuclear, mejorando la estimación de la sección eficaz.
- Mejorar el método de transporte de las partículas alfa conociendo la distribución energética y angular de las mismas luego de la reacción, a fin de proveer mayor detalle a la predicción de la mejora dosimétrica.
- Verificar que las bases de datos utilizada para el cálculo del poder de frenado de las partículas alfa sean completamente consistentes entre si, generando además comparación con otros códigos (SPAR de OECD - NEA¹).
- Utilizar la herramienta de Flair (interfáz gráfica de FLUKA) que permite manejar geometrías DICOM, para generar una imagen realista utilizando boro en alguna región del tejido biológico, mejorando la detección por medio de la colimación del espectro estimado en cada vóxel del detector de impacto.
- Estudios de simulación Monte Carlo orientados a verificar las correlaciones entre la intensidad de señales detectadas con múltiples parámetros físicos como la concentración de agentes radiológicos, dosis, rango de los iones, entre otros.
- Simulaciones realistas, incluyendo la línea del haz de protones completa, pudiendo estimarse el aporte de los neutrones secundarios que existen durante un proceso de irradiación y que podrían eventualmente generar procesos de captura con los núcleos de ^{10}B .
- Verificación experimental del realce dosimétrico y detección del pico de 718 keV.

Respecto de otras líneas de investigación abiertas durante el periodo de tesis, se espera mejorar la estimación del aumento en la intensidad del pico de aniquilación por utilización de nanopartículas de oro en aplicaciones de radioterapia convencional, realizando comparaciones con otros códigos de simulación Monte Carlo (MCNP6). Además, se plantea la utilización de herramientas específicas del área de espectroscopía para el análisis exhaustivo de las diferencias entre los picos medidos experimentalmente en las situaciones “con” y “sin” nanopartículas presentes.

Actualmente, experiencias en el ámbito de la teranóstica reportan un potencial realce dosimétrico debido la presencia de nanopartículas en el tejido biológico durante la irradiación con fotones de kilovoltaje [18, 20], principalmente con aplicaciones contraste para *imaging*. Este aspecto también debe ser explorado en el caso de fotones de megavoltaje para RT convencional a partir de la inclusión de nanopartículas de oro en la región de conformación de dosis.

Desde el punto de vista teórico, la verificación terapéutica de la profundidad de la conformación de dosis con protones durante una irradiación, inicia en la correcta determinación del rango a partir de modelos teóricos confiables. Es por ello que es imperativo contar con valores lo más exactos posibles de magnitudes como el potencial medio de excitación. La inclusión de estados energéticos continuos (ionización) y del estado fundamental de la molécula de agua son muy prometedoras para la determinación teórica propuesta en el presente trabajo. Probar la potencial recursividad entre los polos de la función de pérdida de energía, los coeficientes de los polinomios asociados y su relación con los parámetros mismos el modelo dieléctrico utilizado,

¹<http://www.oecd-nea.org/tools/abstract/detail/ccc-0228/>

corresponden también a tareas futuras que implican vínculos con otras áreas específicas, estableciendo tareas multidisciplinarias.

Otra línea de investigación asociada al potencial medio de excitación, consiste en abandonar el límite óptico que anula la transferencia de momento lineal entre el ión y la molécula, para considerar efectos de retroceso (*recoil*), entre otros, lo cual ya ha sido estudiado desde un punto de vista numérico [71]. Testear el método propuesto con otros materiales es también una perspectiva factible, siempre y cuando se conozcan los parámetros asociados al modelo de respuesta dieléctrica.

Bibliografía

- [1] Sauerwein, W., Wittig, A., Moss, R., and Nakagawa, Y. *Neutron Capture Therapy: Principles and Applications*. Springer Berlin Heidelberg, 2012.
- [2] Wilson, R. R. Radiological use of fast protons. *Radiology*, 47, 1946.
- [3] Combs, S. E., Ellerbrock, M., Haberer, T., Habermehl, D., Hoess, A., Jäkel, O., Jensen, A., Klemm, S., Münter, M., Naumann, J., Nikoghosyan, A., Oertel, S., Parodi, K., Rieken, S., and Debus, J. Heidelberg Ion Therapy Center (HIT): Initial clinical experience in the first 80 patients. *Acta Oncologica*, 49:1132–1140, 2010.
- [4] Orecchia, R., Vitolo, V., Fiore, M., Fossati, P., Iannalfi, A., Vischioni, B., Srivastava, A., Tuan, J., Ciocca, M., Molinelli, S., Mirandola, A., Vilches, G., Mairani, A., Tagaste, B., Riboldi, M., Fontana, G., Baroni, G., Rossi, S., and Krenghi, M. Proton beam radiotherapy: report of the first ten patients treated at the “Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica (CNAO)” for skull base and spine tumours. *La Radiologia Medica*, 119, 2014.
- [5] Sakurai, H., Ishikawa, H., and Okumura, T. Proton beam therapy in Japan: current and future status. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 46(10):885–892, 2016.
- [6] Holliday, E. B. and Frank, S. J. Proton radiation therapy for head and neck cancer: A review of the clinical experience to date. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*, 89, 06 2014.
- [7] Vogel, J., Both, S., Kirk, M., Chao, H.-H., Bagatell, R., Li, Y., Womer, R., Balamuth, N., Reilly, A., Kurtz, G., Lustig, R., Tochner, Z., and Hill-Kayser, C. Proton therapy for pediatric head and neck malignancies. *Pediatric Blood & Cancer*, 2017.
- [8] Chargari, C., Goodman, K., Diallo, I., Guy, J.-B., Rancoule, C., Cosset, J.-M., Deutsch, E., and Magne, N. Risk of second cancers in the era of modern radiation therapy: does the risk/benefit analysis overcome theoretical models? *Cancer and Metastasis Reviews*, 35, 2016.
- [9] Valente, M., Aon, E., Brunetto, M., Castellano, G., Gallivanone, F., and Gambarini, G. Gel dosimetry measurements and Monte Carlo modeling for external radiotherapy photon beams: Comparison with a treatment planning system dose distribution. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section A: Accelerators, Spectrometers, Detectors and Associated Equipment*, 580, 2007.
- [10] Asnaashari, K., Nodehi, M., Mahdavi, S., Gholami, S., and Khosravi, H. Dosimetric comparison of different inhomogeneity correction algorithms for external photon beam dose calculations. *Journal of Medical Physics / Association of Medical Physicists of India*, 38:74–81, 2013.
- [11] Mairani, A., Parodi, K., Brons, S., Cerutti, F., Ferrari, A., Gadioli, E., Scholz, M., and Sommerer, F. Clinical calculations of physical and biological effective dose distributions in proton and carbon ion therapy using the FLUKA monte carlo code. In *2008 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record*, pages 5612–5615, 2008.
- [12] Kraan, A., Battistoni, G., Belcari, N., Camarlinghi, N., Cappucci, F., Ciocca, M., Ferrari, A., Ferretti, S., Mairani, A., Molinelli, S., Pullia, M., Retico, A., Sala, P., Sportelli, G., Guerra, A. D., and Rosso, V. First tests for an online treatment monitoring system with in-beam pet for proton therapy. *Journal of Instrumentation*, 10, 2015.
- [13] Xie, Y., Bentefour, H., Janssens, G., Smeets, J., Stappen, F., Hotoiu, L., Yin, L., Dolney, D., Avery, S., O’Grady, F., Prieels, D., McDonough, J., Solberg, T., Lustig, R., Lin, A., and Teo, B.-K. Prompt gamma imaging for in vivo range verification of pencil beam scanning proton therapy. *International Journal of Radiation Oncology*Biography*Physics*, 2017.
- [14] Volkert, W. A., Goeckeler, W. F., Ehrhardt, G. J., and Ketrting, A. R. Therapeutic radionuclides: production and decay property considerations. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 32, 1991.
- [15] Botta, F., Mairani, A., Battistoni, G., Cremonesi, M., Di Dia, A., Fassò, A., Ferrari, A., Ferrari, M., Paganelli, G., Pedroli, G., and Valente, M. Calculation of electron and isotopes dose point kernels with FLUKA Monte Carlo code for dosimetry in nuclear medicine therapy. *Med.Phys.*, 38:3944–3954, 2011.
- [16] Perez, P., Geser, F. A., Scarinci, I., Malano, F., and Valente, M. Beta-Minus emitters Dose Point Kernel estimation model comprising different tissues for nuclear medicine dosimetry applications. *International Journal of Nuclear Medicine Research*, 3:45–55, 2016.
- [17] Poludniowski, G., Allinson, N., and Evans, P. Proton radiography and tomography with application to proton therapy. *British Journal of Radiology*, 88, 2015.

- [18] Mattea, F., Vedelago, J., Malano, F., Gomez, C., Strumia, M. C., and Valente, M. Silver nanoparticles in X-ray biomedical applications. *Radiation Physics and Chemistry*, 130, 2017.
- [19] Vedelago, J., Gomez, C. G., Valente, M., and Mattea, F. Green synthesis of silver nanoparticles aimed at improving theranostics. *Radiation Physics and Chemistry*, 2018.
- [20] Vedelago, J., Mattea, F., and Valente, M. Integration of Fricke gel dosimetry with Ag nanoparticles for experimental dose enhancement determination in theranostics. *Applied Radiation and Isotopes*, 3 2018.
- [21] Yoon, D.-K., Jung, J.-Y., and Suh, T. S. Application of proton boron fusion reaction to radiation therapy: A Monte Carlo simulation study. *Applied Physics Letters*, 105, 2014.
- [22] Shin, H.-B., Yoon, D.-K., Jung, J.-Y., Kim, M.-S., and Suh, T. S. Prompt gamma ray imaging for verification of proton boron fusion therapy: A Monte Carlo study. *Physica Medica*, 5 2016.
- [23] Becker, H. W., Rolfs, C., and Trautvetter, H. P. Low-energy cross sections for $^{11}\text{B}(p,3\alpha)$. *Zeitschrift für Physik A Atomic Nuclei*, 327(3):341–355, 09 1987.
- [24] Kokkoris, M., Kafkarkou, A., Paneta, V., Vlastou, R., Misaelides, P., and Lagoyannis, A. Differential cross sections for the $^{11}\text{B}(p, \alpha_0)^8\text{Be}$ and $^{11}\text{B}(p, p_0)^{11}\text{B}$ reactions, suitable for ion beam analysis. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 268, 2010.
- [25] Petringa, G., Cirrone, G., Caliri, C., Cuttone, G., Giuffrida, L., Larosa, G., Manna, R., Manti, L., Marchese, V., Marchetta, C., Margarone, D., Milluzzo, G., Picciotto, F., A. and Romano, Romano, F., Russo, A., Russo, G., Santonocito, D., and Scuderi, V. Study of gamma-ray emission by proton beam interaction with injected boron atoms for future medical imaging applications. *Journal of Instrumentation*, 12:C03049–C03049, 2017.
- [26] Carter, R. J., Nickson, C. M., Thompson, J. M., Kacperek, A., Hill, M. A., and Parsons, J. L. Complex DNA damage induced by high linear energy transfer alpha-particles and protons triggers a specific cellular DNA damage response. *International Journal of Radiation Oncology*, 100:776–784, 2018.
- [27] Cirrone, G. A. P., Manti, L., Margarone, D., Petringa, G., Giuffrida, L., Minopoli, A., Picciotto, A., Russo, G., Cammarata, F., Pisciotto, P., Perozziello, F. M., Romano, F., Marchese, V., Milluzzo, G., Scuderi, V., Cuttone, G., and Korn, G. First experimental proof of proton boron capture therapy (PBCT) to enhance protontherapy effectiveness. *Scientific Reports*, 8, 2018.
- [28] Dupree, S. and Fraley, S. *A Monte Carlo Primer: A Practical Approach to Radiation Transport*. Number v. 1 in *A Monte Carlo Primer: A Practical Approach to Radiation Transport*. Springer US, 2002.
- [29] Grinstead, C. and Snell, J. *Introduction to probability*. American Mathematical Society, 1997.
- [30] Parodi, K., Brons, S., Cerutti, F., Ferrari, A., Mairani, A., Paganetti, H., and Sommerer, F. The FLUKA code for application of Monte Carlo methods to promote high precision ion beam therapy. *Proc. 12th Int. Conf. on Nucl. React. Mech.*, 2009.
- [31] Mairani, A., Böhlen, T. T., Schiavi, A., Tessonnier, T., Molinelli, S., Brons, S., Battistoni, G., Parodi, K., and Patera, V. A Monte Carlo-based treatment planning tool for proton therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 58, 2013.
- [32] Braunn, B., Boudard, A., Colin, J., Cugnon, J., Cussol, D., David, J. C., Kaitaniemi, P., Labalme, M., Leray, S., and Mancusi, D. Comparisons of hadrontherapy-relevant data to nuclear interaction codes in the Geant4 toolkit. *Journal of Physics: Conference Series*, 420(1):012163, 2013.
- [33] Böhlen, T. T., Dosanjh, M., Ferrari, A., Gudowska, I., and Mairani, A. FLUKA simulations of the response of tissue-equivalent proportional counters to ion beams for applications in hadron therapy and space. *Physics in Medicine and Biology*, 56, 10 2011.
- [34] Botta, F., Mairani, A., Hobbs, R. F., Vergara Gil, A., Pacilio, M., Parodi, K., Cremonesi, M., Pérez, M. A. C., Di Dia, A., Ferrari, M., Guerriero, F., Battistoni, G., Pedrolì, G., Paganelli, G., Aroche, L. A. T., and Sgouros, G. Use of the FLUKA Monte Carlo code for 3D patient-specific dosimetry on PET-CT and SPECT-CT images. *Physics in Medicine and Biology*, 58, 2013.
- [35] Battistoni, G., Bauer, J., Boehlen, T. T., Cerutti, F., Chin, M. P. W., Dos Santos Augusto, R., Ferrari, A., Ortega, P. G., Kozłowska, W., Magro, G., Mairani, A., Parodi, K., Sala, P. R., Schoofs, P., Tessonnier, T., and Vlachoudis, V. The FLUKA code: An accurate simulation tool for particle therapy. *Frontiers in Oncology*, 6:116, 2016.
- [36] Vlachoudis, V. FLAIR: A powerful but user friendly graphical interface for FLUKA. *Proc.Int.Conf. on Mathematics, Computational Methods and Reactor Physics*, 2009.
- [37] Bethe, H. A. Molière's theory of multiple scattering. *Phys. Rev.*, 89:1256–1266, Mar 1953.
- [38] Cavinato, M., Fabrici, E., Gadioli, E., Gadioli Erba, E., and Galbiati, E. Monte Carlo calculations using the Boltzmann Master Equation theory of nuclear reactions. *Physics Letters B*, 382, 1996.
- [39] Ferrari, A. and Sala, P. R. A new model for hadronic interactions at intermediate energies for the FLUKA code. In Dragovitsch, P., Linn, S. L., and Burbank, M., editors, *Proc. MC93 Int. Conf. on Monte Carlo Simulation in High Energy and Nuclear Physics*, pages 277–288, 1994.

- [40] Cerutti, F., Battistoni, G., Capezzali, G., Colleoni, P., Ferrari, A., Gadioli, E., Mairani, A., and Pepe, A. Low energy nucleus-nucleus reactions: the BME approach and its interface with FLUKA. In *Proc. 11th International Conference on Nuclear Reaction Mechanisms*, 2006.
- [41] Fassò, A., Ferrari, A., Ranft, J., and Sala, P. R. And update about FLUKA. In Stevenson, G., editor, *Proc. 2nd Workshop on Simulating Accelerator Radiation Environments*, pages 158–170, 1994.
- [42] Ferrari, A., Sala, P. R., Fassò, A., and Ranft, J. FLUKA: a multi-particle transport code, 2005.
- [43] Goorley, T., James, M., Booth, T., Brown, F., Bull, J., Cox, L. J., Durkee, J., Elson, J., Fensin, M., Forster, R. A., Hendricks, J., Hughes, H. G., Johns, R., Kiedrowski, B., Martz, R., Mashnik, S., McKinney, G., Pelowitz, D., Prael, R., Sweezy, J., Waters, L., Wilcox, T., and Zukaitis, T. Initial MCNP6 release overview. *Nuclear Technology*, 180:298–315, 2012.
- [44] Mashnik, S. G., Bull, J. S., Hughes, H. G., Prael, R. E., and Sierk, A. J. Current status of MCNP6 as a simulation tool useful for space and accelerator applications. AIP, 2013.
- [45] Hughes, H. G. I. and Goorley, J. T. Features of mcnp6 relevant to medical radiation physics. 8 2012.
- [46] Cai, Z., Pignol, J.-P., Chattopadhyay, N., Kwon, Y. L., Lechtman, E., and Reilly, R. M. Investigation of the effects of cell model and subcellular location of gold nanoparticles on nuclear dose enhancement factors using Monte Carlo simulation. *Medical Physics*, 40:114101, 2013.
- [47] Lechtman, E., Mashouf, S., Chattopadhyay, N., Keller, B. M., Lai, P., Cai, Z., Reilly, R. M., and Pignol, J. P. A monte carlo-based model of gold nanoparticle radiosensitization accounting for increased radiobiological effectiveness. *Physics in Medicine and Biology*, 58:3075–3087, 2013.
- [48] Rouhollah, A., Seyed, P. S., Jamal, A., Singh, V., and Medhat, M. Simulation and comparison of radiology X-ray spectra. *Journal of Paramedical Sciences*, 6(4):8–14, 2015.
- [49] Ziegler, J. F., Ziegler, M. D., and Biersack, J. P. SRIM - The stopping and range of ions in matter. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms*, 268, 2010.
- [50] Landau, L. and Lifshitz, E. *Mechanics*. Butterworth-Heinemann. Butterworth-Heinemann, 1976.
- [51] Leo, W. R. *Techniques for Nuclear and Particle Physics Experiments*. Springer-Verlag, second edition, 1987.
- [52] Bohr, N. On the theory of the decrease of velocity of moving electrified particles on passing through matter. *J-Phil-Magazine*, 25(6):10–31, 1913.
- [53] Galindo, A. and Pascual, P. *Quantum mechanics II*. Quantum Mechanics. Springer-Verlag, 1991.
- [54] Bethe, H., Jackiw, R., and Jackiw, R. *Intermediate Quantum Mechanics*. Advanced book classics. Addison-Wesley, 1997.
- [55] Bethe, H. On the theory of passage of faster corpuscular rays through matter. *J-Ann-Phys*, 397(3):325–400, 1930.
- [56] Bloch, F. Zur bremsung rasch bewegter teilchen beim durchgang durch materie. *Annalen der Physik*, 408, 1933.
- [57] Bethe, H. Bremsformel für elektronen relativistischer geschwindigkeit. *Zeitschrift für Physik*, 76:293–299, may 1932.
- [58] Fermi, E. The ionization loss of energy in gases and in condensed materials. *Physical Review (Series I)*, 57, 1940.
- [59] Sternheimer, R. M. The density effect for the ionization loss in various materials. *Phys. Rev.*, 88:851–859, 11 1952.
- [60] Attix, F. H. *Introduction to radiological physics and radiation dosimetry*. Wiley-VCH, first edition.
- [61] Lindhard, J. The Barkas effect - or Z_1^3 , Z_1^4 -corrections to stopping of swift charged particles. *Nuclear Instruments and Methods*, 132, 1976.
- [62] Helmut, P. Nuclear stopping power and its impact on the determination of electronic stopping power. *AIP Conference Proceedings*, 2013.
- [63] Ziegler, J., Biersack, J., and Ziegler, M. *SRIM - The Stopping and Range of Ions in Matter*. SRIM Company, 2008.
- [64] Wang, S. Generalization of the Thomas-Reiche-Kuhn and the Bethe sum rules. *Physical Review A*, 60(1):262, 1999.
- [65] Ball, J. A., Wheeler, J. A., and Firemen, E. L. Photoabsorption and charge oscillation of the Thomas—Fermi atom. *Review of Modern Physics*, 45, 1973.
- [66] Chu, W. K. and Powers, D. Calculation of mean excitation energy for all elements. *Physics Letters A*, 40:23–24, 1972.
- [67] Lindhard, J. and Scharff, M. *Energy Loss in Matter by Fast Particles of Low Charge*. E. Munksgaard, 1953.
- [68] *Studies in Penetration of Charged Particles in Matter*. National Academy of Sciences, National Research Council: Committee on Nuclear Science, 1964.
- [69] Dalton, P. and Turner, J. E. New evaluation of mean excitation energies for use in radiation dosimetry. *Health Physics*, 15:257–262, 1968.

- [70] Emfietzoglou, D., Garcia-Molina, R., Kyriakou, I., Abril, I., and Nikjoo, H. A dielectric response study of the electronic stopping power of liquid water for energetic protons and a new I-value for water. *Physics in medicine and biology*, 54(11):3451–3472, 2009.
- [71] Dingfelder, M. Updated model for dielectric response function of liquid water. *Applied Radiation and Isotopes*, 83:142–147, 2014.
- [72] Berger, M. J., Inokuti, M., Anderson, H. H., Bichsel, H., Dennis, J. A., Powers, D., Seltzer, S. M., and Turner, J. E. ICRU Report 37 - Stopping Power for Electrons and Positrons. *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements*, 1984.
- [73] Berger, M. J., Inokuti, M., Andersen, H. H., Bichsel, H., Powers, D., Seltzer, S. . M., Thwaites, D. ., and Watt, D. E. ICRU Report 49 - Stopping Power and Ranges for Protons and Alpha Particles. *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements*, 1993.
- [74] Seltzer, S. M., Fernández-Varea, J. M., Andreo, P., Bergstrom Jr., P. M., Burns, D. T., Krajcar Broni, I., Ross, C. K., and Salvat, F. ICRU Report 90 - Key Data for Ionizing-Radiation Dosimetry: Measurement Standards and Applications. *Journal of the International Commission on Radiation Units and Measurements*, 2014.
- [75] Bragg, W. On the α -particles of radium and their loss of range in passing through various atoms and molecules. *Philos. Mag.*, 10:318–340, 1905.
- [76] Ahlen, S. P. Theoretical and experimental aspects of the energy loss of relativistic heavily ionizing particles. *Rev. Mod. Phys.*, 52:121–173, 1980.
- [77] Neuwirth, W., Pietsch, W., Richter, K., and Hauser, U. On the invalidity of Bragg’s rule in stopping cross sections of molecules for swift Li ions. *Zeitschrift für Physik A Hadrons and Nuclei*, 275, 1975.
- [78] Sigmund, P. Kinetic theory of particle stopping in a medium with internal motion. *Physical Review A*, 26, 1982.
- [79] Lindhard, J. On the properties of a gas of charged particles. *Mat. Fys. Medd. Dan. Vid. Selsk.*, 28:8, 1954.
- [80] Stock, R. *Encyclopedia of Applied High Energy and Particle Physics*. Encyclopedia of Applied Physics. Wiley, 2009.
- [81] Blatt, J. and Weisskopf, V. *Theoretical Nuclear Physics*. John Wiley & Sons, Inc., seventh edition, 1963.
- [82] Abramowitz, M. and Stegun, I. *Handbook of Mathematical Functions*. Dover Publications, 1965.
- [83] ICRP. *Chapters 3 and 4*, volume 37. 2007. P103: The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection.
- [84] 1 - Theoretical basis for Dosimetry. In Kase, K., Bjärngard, B., and Attix, F., editors, *The Dosimetry of Ionizing Radiation*, pages 1–75. Academic Press, 1985.
- [85] Edwards, C. ICRU Report 60 - Fundamental Quantities and Units for Ionizing Radiation. *Medical Engineering and Physics*, 21, 1999.
- [86] Zheng-Ming, L. and Brahme, A. An overview of the transport theory of charged particles. *Radiation Physics and Chemistry*, 41, 1993.
- [87] Newhauser, W. D. and Zhang, R. The physics of proton therapy. *Physics in Medicine and Biology*, 60, 2015.
- [88] Zhang, R. and Newhauser, W. D. Calculation of water equivalent thickness of materials of arbitrary density, elemental composition and thickness in proton beam irradiation. *Physics in Medicine and Biology*, 54, 2009.
- [89] Jette, W., David; Chen. Creating a spread-out Bragg peak in proton beams. *Physics in Medicine and Biology*, 56, 06 2011.
- [90] Bushberg, J. *The Essential Physics of Medical Imaging*. Lippincott Williams & Wilkins, 2002.
- [91] Cherry, S., Sorenson, J., and Phelps, M. *Physics in Nuclear Medicine*. Saunders, 2003.
- [92] Geser, F. A., Chacón, D., Figueroa, R., Malano, F., Santibañez, M., and Valente, M. Characterization of the VARIAN® PaxScan 2020+ flat panel detector for quantitative X-ray imaging. *X-Ray Spectrometry*, 45, 05 2016.
- [93] Malano, F. *Modelos de procesos físicos en prácticas clínicas con radiación ionizante*. PhD. thesis dissertation, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina, 2014.
- [94] Arfken, G. and Weber, H. *Mathematical Methods for Physicists*. Elsevier Academic Press, sixth edition, 2005.
- [95] Riley, K., Hobson, M., and Bence, S. *Mathematical Methods for Physics and Engineering*. Cambridge University Press, second edition, 2002.
- [96] Oppenheim, A., Willsky, A., and Nawab, S. *Signals & Systems*. Prentice-Hall, Inc., second edition, 1996.
- [97] Jerri, A. The shannon sampling theorem - Its various extensions and applications: A tutorial review. *Proceedings of the IEEE*, 65, 1977.
- [98] Geser, F. A., Leiva Genré, A., Figueroa, R., Vázquez, M., Malano, F. M., Mattea, F., Santibañez, M., Velásquez, J., and Valente, M. A framework for e^+e^- annihilation detection using nano-particles for tumour targeting in radiotherapy. *Journal of Physics: Conference Series*, 1043(1), 2017.

- [99] Bethe, H. and Heitler, W. On the stopping of fast particles and on the creation of positive electrons. *Proceedings of the Royal Society of London Series A Containing Papers of a Mathematical and Physical Character (1905-1934)*, 146, 1934.
- [100] Greiner, W. and Reinhardt, J. *Field Quantization*. Springer-Verlag, first edition, 1996.
- [101] Khan, F. M. *The physics of radiation therapy*. Lippincott, Williams and Wilkins, fourth edition, 2010.
- [102] Mohan, R., Chui, C., and Lidofsky, L. Energy and angular distributions of photons from medical linear accelerators. *Medical physics*, 12(5):592–597, 1985.
- [103] Haume, K., Rosa, S., Grellet, S., Śmiałek, M. A., Butterworth, K. T., Solov'yov, A. V., Prise, K. M., Golding, J., and Mason, N. J. Gold nanoparticles for cancer radiotherapy: A review. *Cancer Nanotechnology*, 7, 2016.
- [104] Santibáñez, M., Vásquez, M., Figueroa, R., and Valente, M. Evaluation of EDXRF configurations to improve the limit of detection and exposure for in vivo quantification of gadolinium in tumor tissue. *Radiation Physics and Chemistry*, 1 2016.
- [105] Drude, P. Zur elektronentheorie der metalle. *Annalen der Physik*, 306:566–613, 1900.
- [106] Brown, J. and Churchill, R. *Complex Variables and Applications*. Brown and Churchill series. McGraw-Hill Higher Education, 2009.
- [107] Royden, H. and Fitzpatrick, P. *Real Analysis*. Prentice Hall, 2010.
- [108] Dingfelder, M., Hantke, D., Inokuti, M., and Paretzke, H. Electron inelastic-scattering cross sections in liquid water. *Radiation physics and chemistry*, 53(1):1–18, 1999.
- [109] Dmitriev, V. α -particle spectrum in the reaction $p + {}^{11}\text{B} \rightarrow \alpha + {}^8\text{Be}^* \rightarrow 3\alpha^*$. *Physics of Atomic Nuclei*, 72, 2009.
- [110] Kelley, J., Purcell, J., and Sheu, C. Energy levels of light nuclei $A = 12$. *Nuclear Physics A*, 2017.
- [111] Geser, F. and Valente, M. A theoretical model for the cross section of the proton-boron fusion nuclear reaction. *Radiation Physics and Chemistry, In-Press*, 2019.
- [112] Geser, F. and Valente, M. Analytical approach to the reaction cross section of the fusion of protons with boron isotopes aimed at cancer therapy. *Applied Radiation and Isotopes*, 149C, 151C:96–101, 2019.
- [113] Bertulani, C. A. *Nuclei in the Cosmos — Nuclear Reactions*, volume 10.1142/8573. 2013.
- [114] Ajzenberg-Selove, F. Energy levels of light nuclei $A = 11-12$. *Nuclear Physics A*, 506, 1990.
- [115] Davidson, J., Berg, H., Lowry, M., Dwarakanath, M., Sierk, A., and Batay-Csorba, P. Low energy cross sections for ${}^{11}\text{B}(p, 3\alpha)$. *Nuclear Physics A*, 315, 1979.
- [116] Segel, R. E., Hanna, S. S., and Allas, R. G. States in c^{12} between 16.4 and 19.6 mev. *Phys. Rev.*, 139:B818–B830, 1965.
- [117] Buck, W., Hoyler, F., Stäbler, A., Staudt, G., Klapdor, H. V., and Oeschler, H. Alpha-cluster break-up and reaction mechanism in (p, α) reactions on light nuclei. *Nucl. Phys.*, A398:189–202, 1983.
- [118] Rossi, S. The status of CNAO. *The European Physical Journal Plus*, 126(8):1–39, 2011.
- [119] Mazzone, A., Finnochiario, P., Lo Meo, S., and Colonna, N. On the (un)effectiveness of proton boron capture in proton therapy. *arXiv*, 3 2018.
- [120] Bouchet, A., Lemasson, B., Le Duc, G., Maisin, C., Bräuer-Krisch, E., Siegbahn, E., Renaud, L., Khalil, E., Rémy, C., Poillot, C., Bravin, A., Laissue, J., Barbier, E., and Serduc, R. Preferential effect of synchrotron microbeam radiation therapy on intracerebral 9L gliosarcoma vascular networks. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 78:1503–1512, 2010.
- [121] Bouchet, A., Lemasson, B., Christen, T., Potez, M., Rome, C., Coquery, N., Le Clec'h, C., Moisan, A., Bräuer-Krisch, E., Leduc, G., Rémy, C., Laissue, J., Barbier, E., Brun, E., and Serduc, R. Synchrotron microbeam radiation therapy induces hypoxia in intracerebral gliosarcoma but not in the normal brain. *Radiother Oncol*, 108:143–148, 2013.
- [122] Kashino, G., Kondoh, T., Nariyama, N., Umetani, K., Ohigashi, T., Shinohara, K., Kurihara, A., Fukumoto, M., Tanaka, H., Maruhashi, A., Suzuki, M., Kinashi, Y., Liu, Y., Masunaga, S., Watanabe, M., and Ono, K. Induction of DNA double-strand breaks and cellular migration through bystander effects in cells irradiated with the slit-type microplanar beam of the spring-8 synchrotron. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 74:229–236, 2009.
- [123] Crosbie, J., Anderson, R., Rothkam, K., Restall, C., Cann, L., Ruwanpura, S., Meachem, S., Yagi, N., Svalbe, I., Lewis, R., Williams, B., and Rogers, P. Tumor cell response to synchrotron microbeam radiation therapy differs markedly from cells in normal tissues. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 77:886–894, 2010.
- [124] Tomita, M., Maeda, M., Maezawa, H., Usami, N., and Kobayashi, K. Bystander cell killing in normal human fibroblasts is induced by synchrotron X-ray microbeams. *Radiation Research*, 173:380–385, 2010.
- [125] Autsavapromporn, N., Suzuki, M., Funayama, T., Usami, N., Plante, I., Yokota, Y., Mutou, Y., Ikeda, H., Kobayashi, K., Kobayashi, Y., Uchihori, Y., Hei, T., Azzam, E., and Murakami, T. Gap junction communication and the propagation of bystander effects induced by microbeam irradiation in human fibroblast cultures: The impact of radiation quality. 2013.

- [126] Laissue, J., Bartzsch, S., Blattmann, H., Bräuer-Krisch, E., Bravin, A., Dalléry, D., Djonov, V., Hanson, A., Hopewell, J., Kaser-Hotz, B., Keyriläinen, J., Laissue, P., Miura, M., Serduc, R., Siegbahn, A., and Slatkin, D. Response of the rat spinal cord to X-ray microbeams. *Radiotherapy and Oncology*, 106:106–111, 2013.
- [127] Bouchet, A., Sakakini, N., El Atifi, M., Le Clec'h, C., Brauer, E., Moisan, A., Deman, P., Rihet, P., Le Duc, G., and Pelletier, L. Early gene expression analysis in 9L orthotopic tumor-bearing rats identifies immune modulation in molecular response to synchrotron microbeam radiation therapy. *PLoS ONE*, 8:e81874, 2013.
- [128] Bouchet, A., Sakakini, N., Atifi, M., Le Clec'h, C., Bräuer-Krisch, E., Rogalev, L., Laissue, J., Rihet, P., Le Duc, G., and Pelletier, L. Identification of AREG and PLK1 pathway modulation as a potential key of the response of intracranial 9L tumor to microbeam radiation therapy. *International Journal of Cancer*, 136:2705–2716, 2015.

