

Trabajo especial de
Licenciatura en Física

COMPARACIÓN ENTRE
TRATAMIENTOS X-KNIFE Y
PROTONTERAPIA PARA METÁSTASIS
CEREBRAL POR SIMULACIÓN MONTE
CARLO

Alumna: Carolina Salinas Domján

Directores: Dr. Mauro Valente
Lic. Esp. Diego Gerardo Franco



Facultad de Matemática, Astronomía, Física y
Computación
Universidad Nacional de Córdoba
Argentina

Mayo 2022



Comparación entre tratamientos X knife y protonterapia para metástasis cerebral por simulación Monte Carlo por Carolina Salinas Domján se distribuye bajo una [Licencia Creative Commons Atribucion-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

A quien corresponda.

*Este trabajo utilizó recursos computacionales del CCAD
de la Universidad Nacional de Córdoba
(<https://ccad.unc.edu.ar/>), que forman parte del SNCAD
del MinCyT de la República Argentina*

Resumen

Actualmente, el cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo. Sin embargo, el riesgo de mortalidad ha ido disminuyendo de forma considerable. Existen hoy en día tres métodos fundamentales para su tratamiento: cirugía, quimioterapia y radioterapia, este último involucra el uso de radiación ionizante. Entre los tratamientos de radioterapia externa, se pueden encontrar radioterapias convencionales, generalmente mediante el uso de aceleradores lineales; y no convencionales como la protonterapia. Uno de los factores a considerar durante los tratamientos es el tipo de radioterapia a utilizar dadas las circunstancias clínicas del tumor, como su localización, tamaño, órganos o tejidos circundantes, entre otras. Por ello, para una buena planificación de tratamiento, es necesario conocer ventajas y desventajas de las distintas opciones radioterapéuticas que podrían ser aplicadas, logrando un mejor resultado con el menor daño posible a tejidos sanos.

En este contexto, el presente trabajo tiene como objetivo principal el estudio y la adaptación de rutinas de simulación Monte Carlo, utilizando el código de simulación multipropósito FLUKA, para dosimetría física y biológica en paciente específico para tratamientos de metástasis intracraneales, comparando la performance de las modernas técnicas *X Knife* con *protonterapia*.

En primera instancia, se desarrolló una subrutina apta para modelar condiciones clínicas de radioterapia con fotones y protones, se realizó la validación de las metodologías de modelado computacional para ambos casos por comparación con datos experimentales, y posteriormente, se realizó el procedimiento de generación del Pico de Bragg extendido (SOBP) para protonterapia en irradiaciones intracraneales. Se aplicó la metodología desarrollada para modelar irradiación con distintas configuraciones tanto para protonterapia como para técnica *X knife*. Dichas configuraciones consideran desde arreglos simples hasta la complejidad de aplicaciones clínicas en condiciones paciente específico. Finalmente se realizó la comparación de ambas performances, evaluando capacidad de control local, protección de zonas a riesgo, efectividad del tratamiento a partir de los resultados obtenidos.

Se concluye que los resultados obtenidos por simulación han logrado buen acuerdo con los datos experimentales para ambas técnicas, además el procedimiento de generación del SOBP en protonterapia ha mostrado alta efectividad de control local y protección de zonas a riesgo para aplicaciones intracraneales. Por otro lado, la comparación entre *performances* ha mostrado que, si bien ambas son aplicables en metástasis intracraneales, la performance de protonterapia puede ser preferible en volúmenes de tratamiento (PTV) de menor tamaño (hasta 2 cm de diámetro), mientras que la performance con técnica *X knife* puede resultar deseable en PTVs de mayor tamaño dada la posibilidad de configurar distintos arcos de irradiación. Se ha demostrado la capacidad de adaptar rutinas del código de simulación Monte Carlo, FLUKA para dosimetría de tratamiento de metástasis intracraneales con técnica *X knife* y con protonterapia.

Palabras Claves: Dosimetría; Protonterapia; X-knife; Radiación ionizante.

Abstract

Nowadays, cancer is one of the main causes of death worldwide, however, the risk of mortality has been decreasing considerably. Currently, there are three fundamental methods for its treatment: surgery, chemotherapy and radiotherapy, which involves the use of ionizing radiation. Among external radiation therapy treatments, conventional radiation therapies can be found, generally through the use of linear and unconventional accelerators such as protontherapy. The treatment modality stands among the key issues for radiotherapy aimed to account for the actual clinical/tumoral framework, tumor location, size, and surrounding organs or tissues; among others. Therefore, for a suitable treatment planning, it is necessary to know the advantages and disadvantages of the different treatments that can be applied, achieving a better result with the least possible damage to healthy tissues.

In this context, the main goal of the present work is to study and to adapt Monte Carlo simulation routines, based on the FLUKA code, for physical and biological dosimetry in a patient-specific conditions aimed at intracranial metastasis treatments, comparing the X-knife and protontherapy performances.

To this aim, the computational modeling methodologies were validated for both irradiation modalities by comparison with experimental data, then the SOBP generation procedure was performed for protontherapy for intracranial irradiation simulating different configurations for both X-knife and protontherapy techniques. The studied configurations included simple arrangements, such as cubic water-equivalent phantom, as well as complex clinical applications, at patient-specific level. Finally, comparisons between both techniques were carried out evaluating dose conformation, local control capacity, protection of areas at risk and effectiveness of the treatment.

The obtained results from the simulation approach have been successfully validated by comparison with experimental data for both irradiation techniques. Moreover, the SOBP generation procedure in protontherapy has shown high effectiveness for dose conformation and local control and protection of areas at risk for intracranial applications. On the other hand, the comparison between performances has shown that protontherapy performance may be preferable in smaller PTVs (up to 2 cm diameter), while performance with the *X knife* technique may be desirable in larger PTVs given the possibility of configuring different irradiation arcs. Likewise, the capacity of adapting routines of the Monte Carlo simulation code, FLUKA for dosimetry of intracranial metastases treatment with *X knife* and protontherapy has been demonstrated.

Keywords: Dosimetry; Proton therapy; X-knife; Ionizing radiation.

ÍNDICE GENERAL

1. Introducción	5
1.1. Contexto histórico	5
1.1.1. Radioterapia convencional y protonterapia	6
1.2. Motivaciones	7
1.3. Objetivos e hipótesis	8
1.3.1. Objetivos general y específicos	8
1.3.2. Hipótesis	8
2. Marco Teórico	9
2.1. Interacción de la radiación con la materia	9
2.1.1. Interacción de los fotones con la materia	10
2.1.2. Interacción de los protones con la materia	13
2.2. LINAC: funcionamiento básico y producción del haz de fotones	15
2.3. Radiocirugía estereotáctica	17
2.4. Protonterapia	17
2.5. Cantidades dosimétricas básicas	18
2.5.1. Dosis absorbida	18
2.5.2. Dosis equivalente	19
2.6. Curvas de dosis en profundidad	19
2.7. El método Monte Carlo	20
2.7.1. El código FLUKA	21
2.8. Imágenes de tipo DICOM	22
3. Métodos y materiales	23
3.1. Validación del modelo computacional con código Monte Carlo FLUKA	23

3.1.1.	Validación del modelo para protones como partículas primarias	23
3.1.2.	Validación del modelo para fotones como partículas primarias	24
3.2.	Protonterapia: modelo dosimétrico analítico	25
3.2.1.	Fantoma homogéneo simple: conformación del SOBP para distintos tamaños de PTV	25
3.3.	Aplicación clínica: Dosimetría en Paciente Específico	27
3.3.1.	Performance en protonterapia	29
3.3.2.	Performance de radiocirugía con técnica <i>X knife</i>	30
3.4.	Comparación de modelos	32
3.5.	Tratamiento de datos e incertezas	32
4.	Resultados y discusiones	33
4.1.	Validación del modelo computacional desarrollado en base al código Monte Carlo FLUKA	33
4.1.1.	Protones como partículas primarias	33
4.1.2.	Validación del modelo para fotones como partículas primarias	35
4.2.	Protonterapia: modelo dosimétrico analítico	35
4.2.1.	Fantoma homogéneo simple: conformación del SOBP para distintos tamaños de PTV	35
4.3.	Aplicación clínica: Dosimetría en Paciente Específico	39
4.3.1.	Performance en Protonterapia	39
4.3.2.	Performance de radiocirugía con técnica <i>X knife</i>	42
4.4.	Comparación de modelos	45
5.	Conclusiones y perspectivas futuras	49
5.1.	Conclusiones específicas y generales	49
5.2.	Análisis hipótesis de trabajo	50
5.3.	Perspectivas futuras	50
6.	Agradecimientos especiales	53
A.	Archivos de <i>input</i> utilizados en las simulaciones	54
A.1.	Subrutinas en FLUKA	54
B.	Construcción del DVH	55
C.	Resultados Comparación de modelos en escala logarítmica	58
C.1.	Caso 1	58
C.2.	Caso 2	60

CAPÍTULO 1

INTRODUCCIÓN

El capítulo 1 presenta una breve introducción histórica sobre las técnicas de radioterapia convencional y protonterapia, junto con las motivaciones, objetivos e hipótesis del presente trabajo

1.1. Contexto histórico

Actualmente, el cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo. En las últimas décadas, el número de tumores diagnosticados ha experimentado un crecimiento debido al aumento poblacional, sumado a las técnicas de detección precoz, sin embargo, el riesgo de mortalidad ha ido disminuyendo de forma considerable [IAEA, 2017].

El término “cáncer” engloba una gran cantidad de enfermedades que se caracterizan por el desarrollo de células cuyo proceso natural de división celular se descontrola, dando lugar a células adicionales que pueden dividirse sin interrupción formando conglomerados (tumores), con la posibilidad de ocurrencia en cualquier parte del cuerpo [Geser, 2019]. Actualmente, existen tres métodos principales para su tratamiento: cirugía, quimioterapia y radioterapia. Este último método consiste en la utilización de radiaciones ionizantes aplicadas a un tejido específico, denominado blanco o *target*, para producir la muerte celular de tejido cancerígeno, minimizando la entrega de radiación al tejido sano circundante. Uno de los conceptos principales en este tipo de tratamiento es el de dosis, entendido como la energía absorbida por unidad de masa, como consecuencia de la interacción de la radiación ionizante con el tejido irradiado [IAEA, 2017].

En radioterapia externa se utilizan fuentes de radiación externas al paciente,

cuya implementación más común actualmente se realiza mediante el uso de aceleradores lineales de uso clínico (LINAC), capaces de conformar la dosis localmente con haces de fotones y electrones de megavoltaje [Valente, 2020].

Dentro del marco de la radioterapia existen radioterapias no convencionales, como la protonterapia, que consiste en el uso de protones, partículas cargadas pesadas (nucleares, hadrones), para la conformación de dosis en pequeños volúmenes, y dada la alta transferencia lineal de energía que poseen, los daños biológicos resultan superiores a los de la radioterapia convencional [García et al., 2019].

1.1.1. Radioterapia convencional y protonterapia

El origen de la radioterapia surge luego del descubrimiento de los rayos X por Wilhelm Röntgen en 1895 y su uso para el primer tratamiento médico en 1896 por el dermatólogo Leopold Freund, sumado a los aportes de Bequerel y Pierre Curie sobre los efectos de la exposición al radio sobre la piel humana [Chacón, 2020].

Posteriormente, se desarrolló la radioterapia con técnica estereotáctica, la cual es una modalidad de radioterapia con un sistema de coordenadas tridimensionales independientes del paciente para la localización precisa de la lesión. Las técnicas estereotácticas a nivel de cabeza y cuello se caracterizan por el uso de haces de irradiación altamente conformados, precisos y convergentes sobre la lesión, que posibilitan la administración de dosis muy altas de radioterapia sin incrementar la irradiación a órganos o estructuras sanas adyacentes. Cuando el procedimiento se realiza en una sesión de tratamiento se denomina radiocirugía y si se administra en varias sesiones se denomina radioterapia [Aristu et al., 2009]. Para la inmovilización del paciente se requieren sistemas de fijación especiales como marcos estereotácticos [Knisely and Apuzzo, 2019] y dispositivos de radioterapia capaces de generar haces muy conformados como un acelerador lineal.

La radiocirugía está indicada principalmente en lesiones cerebrales menores de 3 o 4 cm³ como malformaciones arteriovenosas, meningiomas o metástasis cerebrales, y generalmente, la radioterapia estereotáctica se administra fundamentalmente en tumores de localización extra craneal que requieran una alta conformación y precisión [Verhey et al., 1998].

Por otro lado, existen otros tipos de radiaciones ionizantes capaces de causar daños irreversibles a las células tumorales, como las utilizadas en protonterapia. En este caso, su historia se remonta a 1946 cuando el físico Robert Wilson propone el uso de protones para la terapia del cáncer. Los primeros tratamientos de este tipo fueron realizados en 1954 en California y en 1957 en Suecia, extendiéndose su utilización de manera discreta, impulsados por publicaciones que demuestran que la terapia con haces de protones puede alcanzar porcentajes de curación superiores a los de la terapia tradicional en tumores localizados en zonas inaccesibles a la cirugía y rodeadas de tejidos vitales, sumado a nuevas tecnologías que fueron implementándose con el paso del tiempo como ciclotrones, y sincrotrones, evolucionando hasta lo que se conoce en la actualidad [García et al., 2019].

En términos logísticos, los fotones de megavoltaje son más simples y económicos de generar, en comparación a la generación de protones, dado que la capacidad de penetración de estos últimos está directamente relacionada con su energía cinética y por ello, su desarrollo e implementación se dio de manera paulatina en comparación a la radioterapia convencional. Actualmente, se sabe que los tratamientos con protones son altamente efectivos, con especial éxito en tratamiento de tumores localizados y a poca profundidad, como tumores de cabeza y cuello, aunque sigue aplicándose minoritariamente [Geser, 2019].

Es notable que la radioterapia se trata de una técnica multidisciplinar en la que se requiere la colaboración de equipos de neurocirujía, física médica, oncología radioterapéutica, enfermería, técnicos en radioterapia y diversos profesionales especializados. Así mismo, es necesaria una buena planificación de tratamiento para lograr los mejores resultados factibles con el menor daño posible.

De aquí surge la importancia de conocer las características de cada tratamiento, así como ventajas y desventajas de las radiaciones ionizantes que utilizan y el impacto que éstas tienen en los tejidos biológicos dada su capacidad de romper enlaces moleculares de la cadena de ADN, influyendo en la reproducción celular e incluso su muerte [Fischer, 2019].

1.2. Motivaciones

En la actualidad más del 50% de pacientes con cáncer necesitan tratamiento con radioterapia ya sea para el control tumoral o como terapia paliativa, por lo cual, es necesario contar con una base sólida y actualizada al momento de realizar la planificación del tratamiento, teniendo en cuenta efectividad, alcance, potenciales riesgos, ventajas y desventajas de los distintos tratamientos que pueden ser considerados y aplicados posteriormente [Symonds, 2001].

Debido a los constantes avances tecnológicos en las últimas décadas, sumado a la construcción de centros especializados y la inversión de empresas privadas en este ámbito, la protonterapia ha ido abarcando paulatinamente más terreno en el campo de la oncología, aunque sigue siendo minoría en comparación a la radioterapia convencional. Aun así, dada la relevancia que está adquiriendo, es necesario conocer sus propiedades para poder evaluar su posible aplicación en casos clínicos durante su planificación. Así mismo se debe considerar que, en los últimos años, la radioterapia con fotones ha experimentado un gran desarrollo desde un punto de vista tanto tecnológico como radiobiológico [García et al., 2019].

Por lo expuesto, y para realizar una adecuada planificación que logre el mejor resultado posible con el menor daño, es necesario realizar una clara identificación y comparación entre estos tratamientos en constante evolución y crecimiento [KOOY et al., 1991]. Esta comparación en particular conforma la motivación del presente trabajo.

1.3. Objetivos e hipótesis

1.3.1. Objetivos general y específicos

El objetivo principal del presente trabajo consiste en el estudio y adaptación de rutinas de simulación Monte Carlo en código FLUKA, para dosimetría física y biológica en paciente específico para tratamiento de metástasis intracraneales, comparando la performance de *X knife* con protonterapia.

Para llevarlo a cabo, se plantean los siguientes objetivos específicos:

1. Imitar condiciones de tratamientos de radioterapia con haces de fotones y protones de alta energía con diferentes técnicas de simulación Monte Carlo, específicamente el código FLUKA para aplicación en física médica.
2. Incorporar datos de configuración de técnica de *X knife* y protonterapia en las rutinas de simulación Monte Carlo y validación de la herramienta por comparación de datos de referencia en situaciones simplificadas.
3. Desarrollar modelos dosimétricos analíticos para estimar, a primer orden, distribuciones de dosis en protonterapia.
4. Desarrollar un entorno para calcular histogramas dosis-volumen e incorporar modelos radiobiológicos para estimar dosis biológicamente significativa a partir de la dosis física.
5. Verificar la robustez de las metodologías desarrolladas a través de su aplicación en casos de interés clínico y comparar de manera exhaustiva las técnicas *X knife* y protonterapia.

1.3.2. Hipótesis

Bajo el contexto general descrito se formula la siguiente hipótesis de trabajo:

Es posible adaptar rutinas basadas en el código FLUKA para evaluar la dosimetría de tratamiento de metástasis intracraneales con X-knife y con protonterapia.

CAPÍTULO 2

MARCO TEÓRICO

El capítulo 2 presenta de manera resumida las bases teóricas que constituyen los temas a partir de los cuales se desarrolla el presente trabajo y las bases de las herramientas utilizadas en el mismo.

2.1. Interacción de la radiación con la materia

La radiación puede clasificarse como ionizante y no ionizante, dependiendo de su habilidad para excitar e ionizar átomos de la materia con la cual interactúa, es decir la capacidad de liberar electrones ligados en orbitales atómicos en la materia. La energía mínima de ionización puede variar desde unos pocos electronvoltios hasta 24.5 eV, aproximadamente.

A su vez, la radiación ionizante se puede clasificar en directa e indirectamente ionizante. La radiación directamente ionizante, producida por partículas cargadas, deposita la energía en el medio directamente a través de interacciones Coulombianas entre dichas partículas y los electrones orbitales de los átomos del material. Las partículas cargadas pueden ser ligeras, como electrones y positrones, o pesadas, como iones ligeros (H) o pesados (Na). Contrariamente, la radiación indirectamente ionizante es producida por partículas de carga neutra como fotones y neutrones, los cuales depositan la energía en la materia mediante un proceso de dos pasos:

- Primero, una partícula cargada es liberada al medio (partículas sin carga liberan partículas cargadas al interactuar con el medio).
- Segundo, la partícula cargada liberada deposita su energía directamente en el material por medio de interacciones Coulombianas con los electrones orbitales atómicos que lo conforman [Podgorsak, 2005].

Lo expuesto puede resumirse en el esquema representado en la figura 2.1



Figura 2.1: Clasificación de las radiaciones.

En aplicaciones biológicas, la radiación directamente ionizante interactúa principalmente sobre el ADN celular generando una cadena de eventos físicos, químicos y biológicos que producen el daño celular, mientras que la radiación indirectamente ionizante interactúa con otros elementos celulares produciendo radicales libres que eventualmente pueden afectar al ADN de la célula en cuestión [Gimenez, 2017].

Es posible producir los distintos tipos de radiaciones ionizantes de manera artificial, ya sea mediante el uso de equipos de rayos X, aceleradores de partículas o reactores nucleares, entre otros, dependiendo del tipo de radiación que se necesite.

2.1.1. Interacción de los fotones con la materia

Los fotones carecen de masa y carga eléctrica, en su caso, la radiación es indirectamente ionizante. Las principales interacciones de éstos con la materia son el efecto fotoeléctrico, dispersión Rayleigh, efecto Compton, producción de pares y reacciones fotonucleares, que generan partículas cargadas secundarias que depositan su energía en el material ya sea mediante interacción Coulombiana, nuclear o por Bremsstrahlung [Valente, 2020].

El **efecto fotoeléctrico** se describe como la interacción entre un fotón incidente y un electrón orbital del átomo blanco, el cual absorbe la energía de dicho fotón, y la utiliza para eyectar lo que se conoce como fotoelectrón. Este tipo de interacción no puede producirse si la energía del fotón incidente es menor que la energía de ligadura correspondiente al nivel en el cual se encuentra el electrón con el que interactúa, de modo que el proceso puede representarse mediante la expresión (2.1), donde E_k es la energía cinética del fotoelectrón que generalmente es depositada próxima al sitio donde ocurrió la interacción, $h\nu$ es la energía del fotón incidente y E_b corresponde a la energía de ligadura del nivel correspondiente.

$$E_k = h\nu - E_b \quad (2.1)$$

El **scattering coherente o dispersión Rayleigh** consiste en la interacción del fotón incidente con un electrón orbital ligado, tal que el evento se considera elástico en el sentido en que el fotón pierde muy poca energía y se dispersa sólo a través de un ángulo pequeño sin producirse transferencia significativa de energía entre fotón y partículas cargadas y el átomo blanco no resulta excitado [Podgorsak, 2005].

Este tipo de interacción es relevante a energías menores a 50 KeV y dado que la transferencia de energía es poca, la cantidad de *scattering* coherente resulta insignificante para los rangos de energía utilizados en diagnóstico y terapia a comparación de otros tipos de interacción [Gunderson and Tepper, 2012].

El **efecto Compton** representa una interacción entre el fotón incidente y un electrón orbital de la capa externa, débilmente ligado al átomo. La energía del fotón $h\nu$ es mucho mayor que la energía de ligadura de la capa del electrón orbital, por lo que el fotón cede parte de su energía al electrón que es liberado, denominado electrón de retroceso o Compton, y es dispersado como un fotón $h\nu'$ con un ángulo de dispersión θ .

Dada la conservación de energía y momento, se obtiene una relación entre la energía del fotón dispersado y la energía transferida al electrón de retroceso E_k , representada en la expresión (2.2).

$$E_k = h\nu - h\nu' \quad (2.2)$$

Por otro lado, la **producción de pares** ocurre cuando el fotón incidente interactúa con el campo de fuerza Coulombiano del átomo. Éste desaparece, es absorbido completamente, y se produce un par positrón(e^+)/electrón(e^-). Como en este evento la masa se produce a partir de la energía del fotón, y la masa en reposo de un electrón es de 0,511 MeV se tiene un umbral de energía de $2m_e c^2$ MeV, por debajo de este umbral la producción de pares no es posible [Podgorsak, 2005].

Si hay diferencia energética entre $h\nu$ y 1,02 MeV, ésta se reparte como energía cinética entre ambas partículas originadas según la expresión (2.3).

$$h\nu - 1,02 \text{ MeV} = E_{e^-} + E_{e^+} \quad (2.3)$$

Ambas partículas disipan su energía mediante radiaciones directamente ionizantes y al momento en que el positrón pierde toda su energía cinética se aniquila con un electrón del medio generando un par de fotones de aniquilación que viajan en direcciones opuestas de 0.511 MeV.

Cuando la producción de pares ocurre en el campo de un electrón orbital, el efecto se conoce como producción de tripletes, pero es menos probable con un umbral de $4m_e c^2$.

Finalmente, las **interacciones fotonucleares** ocurren cuando un fotón de alta energía es absorbido por el núcleo de un átomo, excitándolo, produciendo la emisión de un neutrón o un protón y una transformación del núcleo en un producto de reacción radiactivo. Con una energía umbral general de 10 MeV o mayor, debajo de la cual no es posible que se produzca el efecto. Las reacciones fotonucleares de muy alta energía, se encuentran fuera del rango de interés para la física médica convencional, con una probabilidad de ocurrencia menor que las demás interacciones de fotones.

En resumen, los tipos de interacciones más relevantes para la radioterapia son: el efecto fotoeléctrico, el efecto Compton y la producción de pares, cuyas interacciones se muestran en la figura 2.2 y sus respectivas predominancias relativas en la figura 2.3.

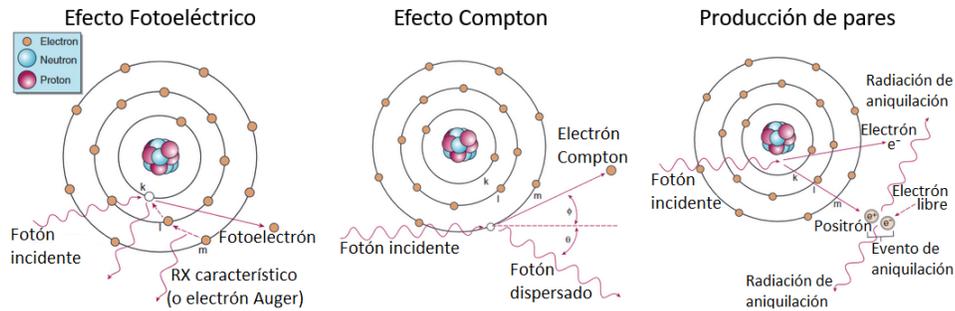


Figura 2.2: Representación esquemática de las interacciones con fotones más relevantes para la radioterapia, imágenes extraídas de [Gunderson and Tepper, 2012]

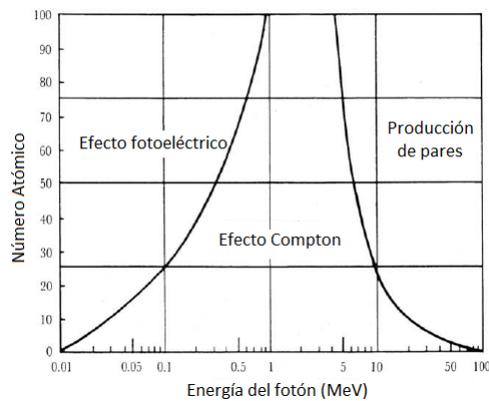


Figura 2.3: Regiones de predominio relativo de los tres mecanismos principales de interacción de fotones con la materia. Imagen extraída de [Podgorsak, 2005]

Aspectos físicos de haces de fotones externos en fantoma

Los haces de fotones externos se caracterizan por parámetros físicos que se dividen en varias categorías según su origen, medios de producción y energía. Particularmente los rayos X producidos por el impacto de electrones con un blanco, consisten en fotones de Bremsstrahlung y fotones característicos.

En la materia irradiada, la energía de la radiación indirectamente ionizante es transmitida primero a las partículas secundarias cargadas a través de las distintas interacciones descritas previamente, luego, dichas partículas cargadas, pueden transferir su energía al medio a través de ionizaciones y excitaciones atómicas, o por interacción con los núcleos atómicos.

Generalmente, la transferencia de energía desde el haz de fotones a partículas cargadas en una posición particular no conduce a la absorción de energía por el medio en la misma posición de ocurrencia de la interacción, debido al rango (finito) de los electrones secundarios liberados por la interacción.

El haz de fotones ingresa al paciente a través de la superficie, donde deposita una dosis denominada D_s . Más allá de la superficie de ingreso, la dosis crece rápidamente alcanzando un valor máximo a la profundidad (z_{max}) y disminuye rápidamente hasta alcanzar el valor denominado dosis de salida (D_{ex}) en la superficie de salida.

D_s depende principalmente de la energía del haz y el tamaño del campo, proviene de contribuciones de fotones dispersados de colimadores, filtro aplanador y aire, fotones retrodispersados del paciente y electrones de alta energía producidos por interacciones de los fotones primarios en aire y cualquier estructura en la cercanía del paciente.

La zona entre la superficie ($z = 0$) y z_{max} se conoce como *región de Buildup*, resultado del rango relativamente largo de partículas secundarias cargadas, principalmente electrones y positrones. Luego de z_{max} , que depende principalmente de la energía del haz incidente y del tamaño de campo (como D_s), la dosis disminuye debido a la atenuación de fotones incidentes por parte del material irradiado. Finalmente, la curva de dosis en la región cercana al punto de salida disminuye bruscamente, respecto de la extrapolación del comportamiento precedente, debido a la menor contribución de retrodispersión, bajo el supuesto que más allá del fantoma se encuentra un material de baja densidad, como aire [Valente, 2020].

Este comportamiento se puede visualizar en la figura 2.5.

2.1.2. Interacción de los protones con la materia

Dentro de las partículas cargadas se pueden encontrar los electrones y positrones, protones, iones y partículas alfa. Todas éstas son proyectiles cargados eléctricamente y con masa que producen radiaciones directamente ionizantes dado que al incidir sobre un medio material interactúan con los núcleos o electrones del mismo. En una primera aproximación, se puede considerar que son desacelerados continuamente a medida que penetran en el material, cediendo energía cinética [Gimenez, 2017]. Este proceso sumado a que las partículas incidentes disponen de una cantidad finita de energía cinética, permiten definir lo que se conoce como rango: el recorrido desde que la partícula ingresa al medio con cierta energía cinética E_k hasta quedar en reposo. Además, se define la Transferencia Lineal de Energía (LET por sus siglas en inglés) como la energía transferida por unidad de longitud durante su trayectoria, y depende tanto de la energía de la partícula como la densidad de medio [Valente, 2020].

Particularmente en el caso de los protones, dado que su masa es comparable con la de las partículas que conforman el medio en el cual se propagan, sus trayectorias en tejido mantienen su dirección original. De manera que sufren muy pocos procesos de *scattering*, a comparación de los que muestran las partículas cargadas livianas [Gunderson and Tepper, 2012]. Además, las energías de interés en protonterapia varían desde 60 MeV a 230 MeV generalmente, rango en el que predominan las interacciones Coulombianas, donde las principales son:

- **Colisiones elásticas:** con los núcleos del medio, la partícula colisiona contra la barrera de Coulomb produciendo una transferencia de energía pequeña que produce un mínimo retroceso del núcleo y una variación en la trayectoria de la partícula incidente.
- **Colisiones inelásticas:** en las que se cede energía a los electrones orbitales atómicos del material produciendo excitaciones o ionizaciones.

- **Emisiones radiativas:** Se produce radiación electromagnética en forma de fotones por efecto Bremsstrahlung, producido al curvar o frenar la trayectoria de una partícula cargada. [Podgorsak, 2005].

El *poder de frenado* o *stopping power* (SP) se define como la tasa de pérdida de energía por unidad de longitud recorrida ($\frac{dE}{dx}$) cuando una partícula cargada atraviesa un material, producto de las interacciones descritas previamente, como se representa en la expresión (2.4).

$$\left(\frac{dE}{dx}\right)_{Total} = \left(\frac{dE}{dx}\right)_{electronico} + \left(\frac{dE}{dx}\right)_{nuclear} + \left(\frac{dE}{dx}\right)_{radiativo} \quad (2.4)$$

Se lo suele expresar en términos del SP másico $\frac{dE}{\rho dx}$ ya que es independiente de la densidad másica del material, y para partículas cargadas es proporcional al cuadrado de su carga e e inversamente proporcional al cuadrado de su velocidad (v), como se observa en la expresión (2.5), donde F_Q describe la transferencia de energía por interacción, Z es el número atómico de la partícula incidente de masa M , e la carga del electrón, m su masa y NZ el número de electrones por centímetro cúbico en el medio absorbente [Gunderson and Tepper, 2012].

$$\frac{dE}{dx} = \frac{2\pi Z^2 e^4}{mv^2} NZ F_Q \quad (2.5)$$

Lo que indica que este tipo de partículas exhiben pérdidas de energía grandes y rápidamente crecientes cerca del final de sus rangos. Esto da como resultado un aumento abrupto al final de la trayectoria de la partícula luego de un tramo de pérdida de energía relativamente constante, fenómeno conocido como *pico de Bragg*, observable en la figura 2.4.

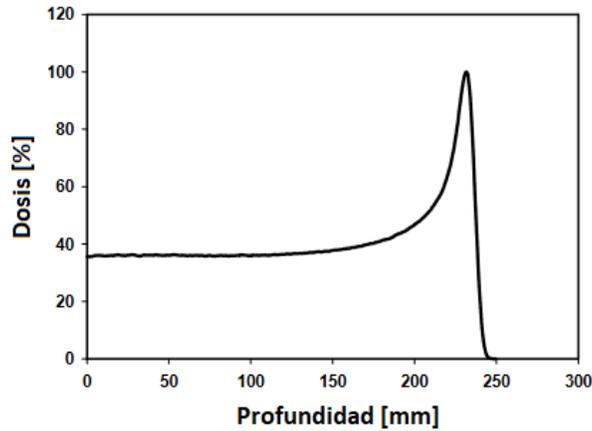


Figura 2.4: Depósito de dosis en función de la profundidad para un haz de protones. Imagen extraída de [Paganetti and Bortfeld, 2005]

La región de dosis baja entre la entrada y el pico de Bragg se denomina meseta de la distribución de dosis; donde la dosis es aproximadamente del 30 al 40% de la dosis máxima. Por tanto, es posible considerar que la dosis de entrada de un haz de protones es baja y la dosis de salida es insignificante [Harsh et al., 1999].

El rango finito de protones es modulable con un atenuador físico para disminuir el rango desde el máximo. Si la modulación de rango se realiza de forma continua mientras el haz está encendido, el pico de Bragg se desplazará sobre un rango y producirá una meseta de dosis alta como se muestra en la figura 2.5, y formará a su vez lo que se conoce como el pico de Bragg extendido o SOBP por sus siglas en inglés (Spread Out Bragg Peak) que puede ser diseñado de forma tal que coincida con el tamaño de un tumor a una cierta profundidad mostrando el atractivo de los protones para la radioterapia [García et al., 2019].

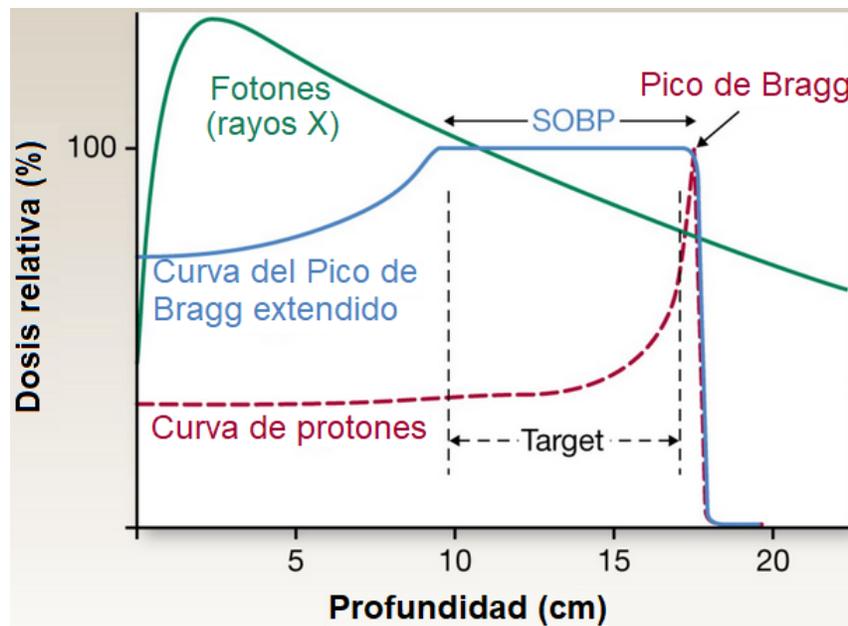


Figura 2.5: Pico de Bragg de un haz monoenergético (rojo) y Pico de Bragg extendido (azul), en comparación al comportamiento de fotonos (verde). Imagen extraída de [Mohan et al., 2013]

2.2. LINAC: funcionamiento básico y producción del haz de fotonos

En su forma más básica, el LINAC es un dispositivo que acelera electrones de manera cíclica en trayectorias lineales hasta energías cinéticas entre 4 y 25 MeV, utilizando campos no conservativos de radiofrecuencias (RF)¹. Existen diferentes tipos de LINACs para uso clínico. Algunos proveen rayos X sólo de baja energía (de 4 a 6

¹En el rango de las microondas

MeV), mientras otros ofrecen tanto rayos X como electrones con varias energías en el rango de megavoltaje.

Estos dispositivos generalmente son construidos en montaje isocéntrico, como se muestra en la figura 2.6 y cuentan con distintos componentes o secciones para la formación del haz principal. Entre ellas posee un sistema de inyección denominado cañón de electrones que es la fuente de dichas partículas; un sistema de generación de potencia de RF; una guía de ondas para aceleración de electrones; un sistema de transporte del haz; colimación del haz y un sistema de monitoreo.

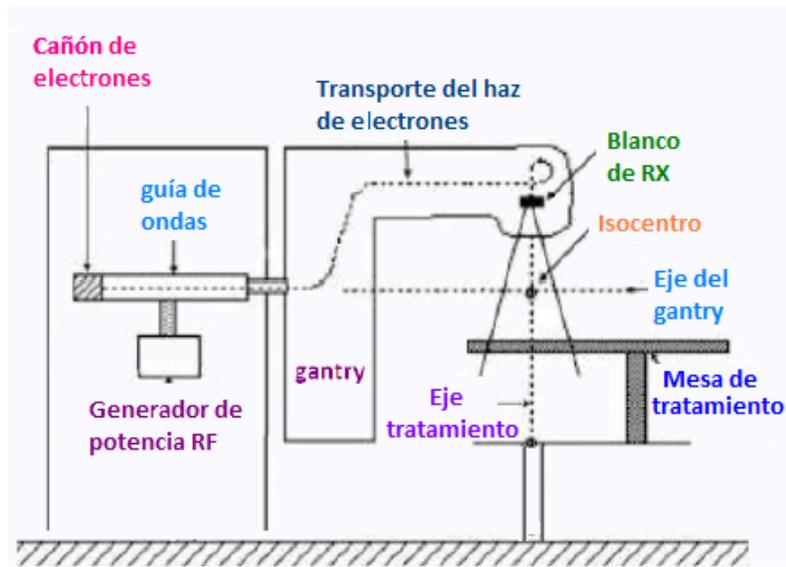


Figura 2.6: Esquema de un acelerador lineal clínico típico. Imagen extraída de [Valente, 2020]

Para la producción del haz de fotones, se tiene primero la sección generadora, en la cual el cañón de electrones contiene un filamento, generalmente de tungsteno, que por efecto termoiónico emite los electrones que ingresarán en la guía de ondas de aceleración. Los campos de RF se producen mediante el proceso de desaceleración de electrones en potenciales de retardo en dispositivos especiales llamados magnetrón o klystron.

El tipo más simple de guía de onda de aceleración consiste en una serie de discos con agujeros circulares en el centro, ubicados equidistantes y que, en conjunto, forman un tubo cilíndrico uniforme. Las cavidades sirven para acoplar y distribuir la potencia de microondas hacia las estructuras adyacentes y proveer un patrón oportuno de campo eléctrico para los electrones que son acelerados. Usualmente es montada paralela al eje de rotación del gantry por lo que el haz de electrones debe ser redireccionado para impactar en el blanco de rayos X.

Por otro lado, el cabezal es la zona en la que, una vez que los electrones se sitúan en dirección al suelo, el haz clínico atraviesa la ventana de salida y es lanzado hacia el paciente. Sus componentes principales son: blancos de rayos X, filtros y colimadores. Una vez que el haz de electrones atraviesa el vacío e impacta en el blanco se produce una

radiación de frenado y, en consecuencia, rayos X. Sin embargo, la radiación producida necesita ser homogeneizada para su uso.

El sistema de colimación está constituido por un colimador primario, que limita el tamaño máximo del haz clínico, uno secundario compuesto de mordazas móviles, encargado de delimitar el tamaño del campo de radiación con dimensiones que van desde algunos milímetros hasta unos 40 cm de lado, y un colimador multihoja que es opcional, compuesto por láminas que se mueven de forma individual mediante control computarizado. Permitiendo un mejor control del haz clínico dirigido al paciente [Valente, 2020].

2.3. Radiocirugía estereotáctica

La radiocirugía estereotáctica (SRS) utiliza la planificación tridimensional para tratar tumores intracraneales o extracraneales relativamente pequeños (de 3 a 4 cm) mediante el uso de una fracción única, campo pequeño y dosis alta (12 a 20 Gy). Si bien se realiza el procedimiento en una sesión, en ciertas circunstancias clínicas se puede utilizar el hipofraccionamiento para optimizar la SRS y reducir el riesgo de radionecrosis.

Por otro lado, el componente estereotáctico se refiere a la fijación del paciente con un sistema rígido o estable junto con imágenes del mismo día, para establecer un sistema de coordenadas basado en imágenes paciente específico para todo el proceso de tratamiento [Gunderson and Tepper, 2012].

Particularmente la SRS con la técnica X knife utiliza aceleradores lineales clínicos (LINAC), suministrando rayos X de alta energía por medio de una combinación de arcos y haces con alta colimación, logrado por medio de colimadores múltiple hoja (MLC) o dispositivos de colimación fija. A partir de esto, se puede conformar la máxima dosis en el volumen tumoral por medio de la superposición de distintos campos utilizando diferentes ángulos de irradiación [K.Perlow et al., 2020].

Una ventaja de este tipo de tratamiento es que es de tipo convencional, es decir que la modalidad de tratamiento y los protocolos a seguir ya están establecidos. Sin embargo, es necesario tener en cuenta que, como se trata de rayos X, la deposición de energía sigue la ley del cuadrado inverso, por lo que la deposición de energía no es lo suficientemente localizada, y la dosis de entrada es más alta que la dosis objetivo para cualquier haz único, con un solo campo, y la dosis de salida puede resultar significativa con un alto riesgo para tejidos u órganos circundantes sanos [García et al., 2019].

Actualmente se utilizan técnicas de haces cruzados que se interceptan en el órgano objetivo o target para minimizar o, en diversos casos, solucionar este problema.

2.4. Protonterapia

La protonterapia utiliza protones en lugar de rayos X, que pueden ser producidos en ciclotrones, sincrotrones o en sincrociclotrones. En los centros de terapia usualmente se usa el sincrotrón, ya que dispone de protones de energías variables, eliminando la necesidad de utilizar degradadores o incorporar moduladores.

En el sincrotrón, un gas neutro, generalmente hidrógeno, se envía sobre un arco eléctrico para obtener protones y electrones. Con un campo eléctrico, los electrones son captados por un ánodo y los protones son dirigidos en la dirección contraria para

iniciar un proceso de aceleración con campos eléctricos sucesivos en el tiempo, hasta obtener la energía deseada, luego se extraen y transportan hacia la sala de tratamiento.

En protonterapia se utilizan aproximadamente energías de 60 MeV para el tratamiento de tumores superficiales y de 230 MeV aproximadamente, para el tratamiento de tumores profundos de hasta 30 cm, aunque energías intermedias pueden ser utilizadas según el caso [Hattangadi et al., 2012]

Como ya se mencionó previamente, al poder modular la energía del haz de protones y, como resultado del uso del efecto de pico de Bragg en múltiples laminaciones, es posible superponer haces de energías diferentes para crear el pico de Bragg extendido o SOBP para aplicar al tratamiento. Así mismo, al tratarse de una partícula cargada pesada, el ángulo de dispersión es relativamente pequeño en su trayectoria, dando grandes ventajas balísticas y, como el rango de protones en el tejido es finito y dependiente de la energía, se puede determinar y producir la energía del haz de protones necesaria para penetrar a la profundidad requerida para el tratamiento permitiendo una liberación más localizada de la radiación y una mayor preservación del tejido sano circundante, con buenos resultados de control local.

Considerando que la irradiación con protones tiene un impacto biológico en términos de eficacia biológica relativa (RBE²) estimado en 1.1, un 10 % más efectivo que un haz de fotones en la zona de irradiación del SOBP, estos resultados son comparables a los obtenidos con irradiación convencional, pero sigue siendo intensivo en recursos y regionalmente limitado [García et al., 2019].

La imagen 2.7 resume esquemáticamente lo descrito para ambos tratamientos.

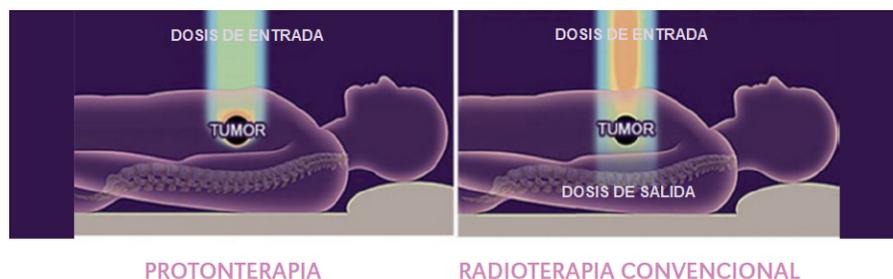


Figura 2.7: Esquema de distribución de dosis recibida por un paciente en un tratamiento de protonterapia (izquierda) y radioterapia convencional (derecha). Imagen extraída de [García et al., 2019]

2.5. Cantidades dosimétricas básicas

2.5.1. Dosis absorbida

La cantidad *dosis absorbida* sirve para medir los efectos producidos por todos los tipos de radiación ionizante. Se define como el cociente entre la energía media ΔE depositada por la radiación ionizante y el material de masa $\rho\Delta V$ en el cual se deposita, como se muestra en la expresión (2.6), donde ΔV es muy pequeño, pero no diferencial [Rucci, 2015].

²Relative Biological Effectiveness

$$D = \lim_{\Delta V \rightarrow 0} \left(\frac{\Delta E}{\rho \Delta V} \right) \quad (2.6)$$

En el SI la unidad utilizada es el Gray (Gy) y se define como $1 Gy = 1 J/kg$, por lo que $1 Gy = 100 rad$.

Las dosis incluyen las contribuciones de la radiación dispersa además de la radiación primaria. Para estimar el riesgo estocástico se debe considerar el tipo de radiación y la sensibilidad de los tejidos irradiados.

2.5.2. Dosis equivalente

Los efectos biológicos de la radiación no solo dependen de la dosis, también dependen de la calidad de la radiación. Para ello se define la dosis equivalente (H) que aborda el impacto que el tipo de radiación tiene en un tejido u órgano, considerando las diferentes probabilidades de los efectos producidos cuando la misma cantidad de dosis absorbida es suministrada por diferentes tipos de radiación. Si bien la unidad sigue siendo el J/kg , recibe el nombre de Sievert (Sv), aunque también puede encontrarse expresada en términos de rem ($1 Sv = 100 rem$). Se calcula multiplicando la dosis absorbida por el órgano o tejido (D_T) por el factor de ponderación de la radiación, ω_R , el cual depende del tipo y la energía de la radiación incidente. Realizándose la suma para todos los tipos de radiaciones involucrados (expresión (2.7)).

$$H = \sum_{rad.type=R} D_{T,R} \cdot \omega_R \quad (2.7)$$

Los valores numéricos del factor de ponderación de la radiación ω_R están especificados en relación al tipo de radiación y fueron seleccionados a partir de un espectro amplio de datos experimentales de RBE que son relevantes a los efectos estocásticos [ICRP, 2007]. Para fines de protección radiológica se han empleado valores de RBE máximos para la selección de los ω_R y se les asignan valores fijos. La tabla 2.1 muestra los valores de recomendados para los diferentes tipos de radiación.

Tipo de radiación	Factor ω_R
Fotones y electrones	1
Protones	2
α y núcleos pesados	20
Neutrones	5 a 20^3

Tabla 2.1: Factores de ponderación recomendados según tipos de radiación.

2.6. Curvas de dosis en profundidad

Una forma de caracterizar la distribución de dosis a lo largo del eje central del haz, es normalizar la dosis de cada punto respecto de un valor medido a una dada profun-

³Dependen fuertemente de las energías

didad de referencia. Por lo general, dicha normalización se realiza aplicada en *curvas de dosis en profundidad* o PDD por sus siglas en inglés (Percentage Depth Dose). La PDD se define como el cociente, expresado en porcentaje, de la dosis a cualquier profundidad d , respecto de la dosis a una profundidad de referencia d_0 (generalmente el punto donde la dosis es máxima) a lo largo del eje central del haz, como lo indica la expresión (2.8).

$$PDD[\%] \equiv \frac{D_d}{D_0} 100 \quad (2.8)$$

La distribución de dosis en profundidad a lo largo del eje central se ve afectada por diferentes parámetros, como la energía del haz, tamaño y forma del campo, distancia de la fuente a la superficie y colimadores del haz. A medida que la energía del haz aumenta, también lo hace el poder de penetración, resultando en un aumento del rendimiento en profundidad porcentual.

Es necesario llevar a cabo un programa de control de calidad de radiación o dosis que se está proporcionando. Como regla general, la dosis en el tumor es mayor que en los tejidos circundantes y la distribución de dosis dentro del tumor debería ser lo más homogénea posible dentro de un -7% y un $+5\%$ del valor prescripto.

2.7. El método Monte Carlo

El desarrollo del método Monte Carlo (MC) surge en la década de 1940 de la mano de John von Neumann, Stanislaw Ulam y Enrico Fermi. Es una herramienta teórica que permite la resolución de problemas cuya naturaleza depende de variables estocásticas, donde se entiende por variables estocásticas, a aquellas magnitudes del sistema que se pretende describir, que dependen de una probabilidad de ocurrencia. En este caso la evolución del sistema que se pretende describir depende exclusivamente del vínculo que tenga con el fenómeno probabilístico asociado, por lo que su resultado será aproximado presentando pequeñas variaciones respecto de un estado promedio, de modo que por un método iterativo es posible converger a dicho resultado promedio con una varianza estadística asociada.

De manera general, si se asume como N el número de iteraciones disponibles para la aplicación del método, el teorema del límite central asegura que la distribución de variables aleatorias se aproxima a una distribución normal cuyo error absoluto decrece como $1/N$. La validez del método MC yace principalmente en la importancia de dicho teorema.

Entre los fenómenos más usualmente modelados con MC está el problema del transporte de partículas en medios materiales, que resulta de alta utilidad en el ámbito de la física aplicada a la medicina dados los variados casos en los que se puede aplicar. Más recientemente, se utiliza para verificar la factibilidad del uso de nuevas radiaciones, como propuesta para generar terapias alternativas o complementarias, e incluso la planificación de tratamientos [Geser, 2019], dado que:

- Tienen la capacidad de generar y gestionar geometrías antropomórficas de paciente específico.
- Pueden realizar un cálculo de planificación de tratamiento más realista.
- Tienen mayor precisión en cálculos en situaciones complejas.
- Permiten realizar predicción y transporte de radiación secundaria.

El código sigue cada partícula y las secundarias hasta que escapa o su energía cae por debajo de una energía de corte establecida por el usuario para terminar el transporte de esa partícula y depositar su energía restante localmente [KUBSAD et al., 1990].

Hay parámetros y suposiciones que se pueden hacer en un cálculo de MC basado en el tiempo deseado de simulación y el nivel de precisión necesario. El aumento del número de partículas primarias aumentará la precisión de los resultados, pero el tiempo de cómputo aumentará en consecuencia. La intención de la computación distribuida es dividir el trabajo en varios fragmentos pequeños, cada uno de los cuales se ejecuta de forma independiente, útil para situaciones en las que es necesario completar un gran volumen de cálculos. Lo anterior implica que es altamente paralelizable y los cálculos de computadora no necesitan mantener la sincronización de datos o tiempo durante la ejecución, por lo que se puede dividir fácilmente en muchos nodos. Las soluciones a estos numerosos historiales de partículas luego se compilan para estimar una distribución de profundidad de dosis de la radiación incidente [Sun et al., 2020].

2.7.1. El código FLUKA

FLUKA es un código MC multipropósito, desarrollado a finales de los 80 y actualizado con frecuencia desde entonces, capaz de modelar diferentes situaciones del transporte de partículas y su interacción con la materia.

Su nombre proviene del alemán “FLUktuierende KAskades”, es una herramienta desarrollada conjuntamente por la Organización Europea de Investigación Nuclear (CERN) y el Instituto Italiano de Física Nuclear (INFN) y cubre un amplio rango de aplicaciones tales como radioterapia, dosimetría, diseño de detectores, física de neutrinos, entre otros.

Es capaz de hacer simulaciones de procesos físicos en geometrías complejas a una velocidad mucho mayor, con mejor resultado estadístico en las regiones de interés, capaz de transportar alrededor de 60 tipos de partículas y calcular diversas cantidades físicas a comparación de sus análogos.

Como desventaja 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 o modificados por el usuario. Sin embargo, se deja a disposición una cantidad de subrutinas externas que permiten la generación de casos más complejos o personalizados. Además, ha sido testeado y aplicado en muchos campos de investigación, probando ser útil para aplicaciones médicas [Malano et al., 2019, Vedelago et al., 2021, Geser and Valente, 2019, Valente et al., 2014].

Cuenta con un entorno gráfico conocido como *Flair* que permite crear archivos de entrada, vínculos de compilación para los ejecutables, un descriptador de resultados, además, incluye un entorno generador de geometrías que resulta muy útil como herramienta para el desarrollo de geometrías complejas, proveyendo un entorno de desarrollo integrado para todas las etapas de simulación, con la inclusión de variables estándar ya definidas por defecto para diversos casos a tratar [CERN, 2020].

Finalmente, FLUKA es propiedad de la CERN-INFN, organismos que lo gestionan y coordinan la distribución del paquete en cumplimiento de las normativas vigentes. Debido a su implementación en diferentes áreas de la física aplicada a la medicina, así como su constante desarrollo, soporte y actualización, y las facilidades de simulación que brinda, este trabajo se realizó utilizando FLUKA, bajo la licencia oficial (*fuid-2038*) a nombre de Mauro Valente en condición de *laison officer de la Nuclear Energy Agency, NEA*.

2.8. Imágenes de tipo DICOM

La creciente tendencia hacia la digitalización ha potenciado la necesidad de estandarizar los protocolos de comunicación y los formatos de la información en el ámbito de salud. DICOM⁴ (Digital Imaging and Communications in Medicine) es el protocolo estándar internacional de comunicación entre sistemas de información y a la vez un formato de almacenamiento de imágenes médicas, incorporando datos del paciente, del estudio en el que se encuadra la toma de la imagen y de la adquisición de la misma. Define los formatos de imágenes médicas que se pueden intercambiar con los datos y la calidad necesarios para el uso clínico.

DICOM se implementa en dispositivos empleados en radiología, cardiología y radioterapia (rayos X, CT, MRI, ultrasonido), entre otros, y es reconocido por la Organización Internacional de Normalización como el estándar ISO 12052. Agrupa la información en conjuntos de datos que constan de una serie de atributos, y cuando es necesario datos tridimensionales o tetradimensionales se pueden encapsular en un solo objeto DICOM [MITA, 2021].

⁴Desarrollado conjuntamente por ACR, NEMA, ESC, ACC, SFR, DRG, AAO, AAD, CAP, JIRA, COCIR y más de 25 fabricantes

CAPÍTULO 3

MÉTODOS Y MATERIALES

El capítulo 3 presenta los materiales y métodos requeridos para el estudio de los efectos a nivel dosimétrico para tratamiento de metástasis intracraneales caracterizando la performance para protonterapia y X knife. En primera instancia, se exponen los métodos sobre la validación del modelo computacional en base a resultados experimentales, luego se exponen las metodologías para simulación de tratamiento de metástasis intracraneales adaptadas y aplicadas a protonterapia y X knife respectivamente, para el caso de fantomas homogéneos e inhomogéneos y su aplicación en condiciones clínicas a nivel paciente específico. Por último, el método de comparación entre performances y las características de interés que serán evaluadas.

3.1. Validación del modelo computacional con código Monte Carlo FLUKA

En esta sección se describen los procedimientos realizados para estudiar, por medio de simulación numérica, los procedimientos aplicados a protonterapia y radiocirugía con técnica X knife y la distribución de dosis correspondiente a cada uno de los mismos.

Para ello, en una primera instancia se evaluó la capacidad del código Monte Carlo FLUKA para obtener resultados en condiciones de referencia que puedan ser comparados con procedimientos experimentales sin que presenten discrepancia significativa.

3.1.1. Validación del modelo para protones como partículas primarias

El procedimiento adoptado para la validación de la metodología usada en el código con protones como partículas primarias, consiste en recrear los resultados en FLUKA

para describir una serie de mediciones experimentales realizadas con una cámara de ionizaciones típica en el CNAO¹.

Se simulan distintas energías terapéuticas correspondientes a irradiación con protones, en el rango de 81.56 MeV hasta 228.57 MeV, y se comparan con los resultados de las mediciones experimentales directas². Particularmente se han utilizado para las simulaciones: energía baja (81.56 MeV), energía media (147.69 MeV) y energía alta (228.57 MeV).

La simulación consiste de un fantoma agua equivalente cúbico de 40 cm de lado centrado en el origen y la fuente del haz de protones posicionada en el eje Z negativo, configurando una *SSD* de 100 cm, como se aprecia en la figura 3.1. Una vez obtenidos los resultados de la simulación, se comparan con los datos de mediciones experimentales.

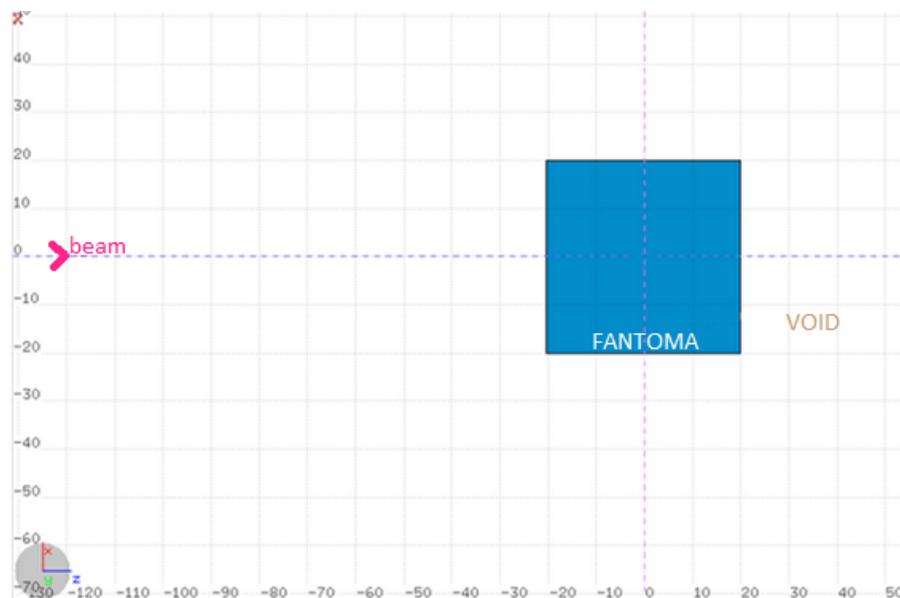


Figura 3.1: Geometría de la situación simulada para validación del modelo computacional para protones como partículas primarias.

3.1.2. Validación del modelo para fotones como partículas primarias

La validación de la metodología usada en el caso de fotones como partículas primarias consiste en recrear, mediante FLUKA, los resultados que se podrían obtener de mediciones experimentales realizadas con un espectro de energías correspondiente a un acelerador lineal clínico (LINAC).

Se simula el espectro de energías terapéuticas correspondientes a irradiación con fotones, particularmente para un acelerador lineal clínico Varian de 6 MV, con un

¹Centro Nazionale di Adroterapia Oncologica

²Datos aportados por colaboración entre LIIFAMIR^X y el equipo de física médica del CNAO, Pavía, Italia

fantoma agua equivalente cúbico de 40 cm de lado, centrado en el origen y la fuente del haz de fotones posicionada en el eje Z negativo con una SSD de 100 cm, como se aprecia en la figura 3.2, con un campo de $10 \times 10 \text{ cm}^2$. Una vez obtenidos los resultados de simulación, se comparan con los datos experimentales de medición directa ³.

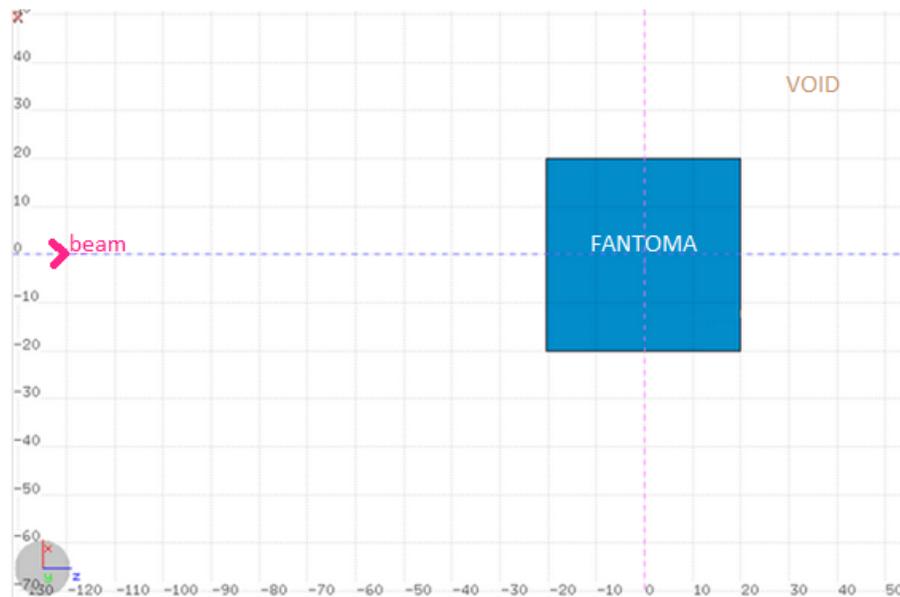


Figura 3.2: Geometría de la situación simulada para validación del modelo computacional para fotones como partículas primarias.

A continuación, las configuraciones incrementan la complejidad de simulación paulatinamente hasta aplicarse en un caso clínico de tipo paciente-específico.

3.2. Protonterapia: modelo dosimétrico analítico

3.2.1. Fantoma homogéneo simple: conformación del SOBP para distintos tamaños de PTV

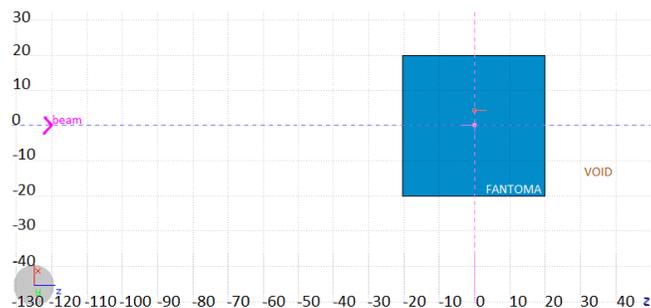
Con el código MC FLUKA se simuló el proceso de irradiación con haces de protones de distintas energías a un fantoma cúbico simple agua equivalente de 40 cm de lado, en cuyo interior se incorpora un volumen representativo de un PTV ⁴ cúbico de tejido adiposo, ambos centrados en el origen. El propósito de esta etapa es estudiar la conformación del pico de Bragg extendido o SOBP en la zona correspondiente al PTV.

Se realizaron simulaciones para distintos tamaños de PTV, uno *chico* de 1 cm de lado, uno *medio* de 3 cm de lado y uno *grande* de 7 cm de lado, como se puede observar

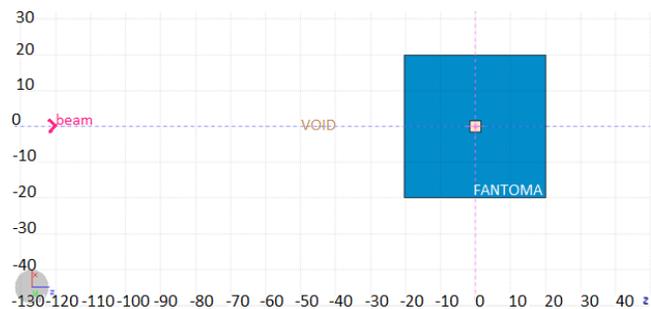
³Datos experimentales proporcionados por LIIFAMIR^X realizados en haz de 6 MV de linac VARIAN 2100C.

⁴Volumen objetivo de planificación o planning target volume

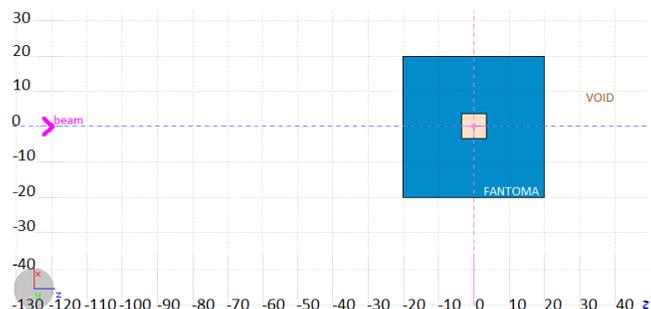
en la figura 3.3. Las energías correspondientes a cada PTV se eligieron en un espaciado de aproximadamente el 1% de su valor dado que es el error asignado a las mismas, y tal que su máxima entrega de dosis ocurra dentro del volumen del PTV.



(a) PTV 1 cm de lado



(b) PTV 3 cm de lado



(c) PTV 7 cm de lado

Figura 3.3: Geometrías de simulación con protones de distinta energía para diferentes tamaños de PTV.

A modo de corroboración, se graficaron los picos de Bragg correspondientes y posteriormente se propuso el modelo de asignación de pesos o contribución relativa de cada curva que forma el pico de Bragg i ésimo ($PP(R_i, d)$) al SOBP, de modo que se satisfaga la condición de planicidad del mismo lo mejor posible y la expresión (3.1).

$$SOBP(R, d) = \sum_{i=1} W_i.PP(R_i, d) \quad (3.1)$$

Donde los pesos W_i están optimizados para minimizar la diferencia entre el SOBP y una distribución ideal, presumiblemente uniforme. Los pesos máximos caen exponencialmente desde la curva a mayor profundidad hacia las curvas más próximas a la superficie de entrada de la radiación [Paganetti and Bortfeld, 2005].

En cada archivo de input⁵ se modificaron los parámetros necesarios para que el *set up* involucre un campo de distribución gaussiana y una SSD de 100 cm. Como el fantoma se encuentra rodeado por vacío fue suficiente con 2×10^9 primarios simulados para obtener resultados estadísticamente satisfactorios.

Al conformar el SOBP, se propuso un modelo propio con el propósito de simplificar el formalismo para asignar los pesos a cada curva, en base a una propuesta de comportamiento exponencial del tipo:

$$y = ae^{bx} + c \quad (3.2)$$

Donde el mayor peso se asigna a la curva de mayor profundidad mientras que el conjunto de pesos menores se asigna a aquellas curvas cuyos picos de Bragg se encuentran más cercanos a la superficie de entrada de la radiación. Una distribución ideal correspondería a toda la extensión del SOBP presente una PDD del 100 %, sin embargo, como se mencionó en la sección 2.6 es aceptable una variación del -7% al $+5\%$ de la dosis prescrita, y el modelo propuesto persigue el objetivo de basarse en dicha flexibilidad para obtener un modo simplificado de asignar los pesos relativos a los componentes del SOBP [Paganetti and Bortfeld, 2005].

3.3. Aplicación clínica: Dosimetría en Paciente Específico

Con el fin de observar los efectos dosimétricos producidos tanto en protonterapia como en radiocirugía con técnica *X knife* en condiciones de interés clínico a nivel paciente específico, se realizaron simulaciones con el código Monte Carlo FLUKA utilizando imágenes de tipo DICOM⁶ provenientes de una imagen tomográfica CT anonimizada obtenida durante las fases de un proceso de radiocirugía.

En estos casos, la distribución de masa ya no es regular en el espacio, sino que corresponde a la distribución propia de un paciente así como las inhomogeneidades propias de cada tejido. Un resumen de los pasos básicos para incorporar la información contenida en las imágenes de tipo DICOM a simulaciones en FLUKA se describe a continuación:

- Extracción de la información proveniente de la imagen tomográfica
- Ejecución de un proceso de segmentación de los datos identificando el material (tejido) correspondiente a cada valor en el vóxel de la tomografía (índice o Unidad de Hounsfield, HU.)
- Determinación de la ubicación espacial del paciente

⁵En el apéndice A puede observarse un ejemplo típico de *file* de input utilizado para este caso en la figura A.1.

⁶Aprovechando las capacidades de la interfaz Flair de FLUKA.

- Asignación de los valores necesarios a todos los parámetros que permiten ejecutar el proceso de irradiación
- Generación de un voxelizado virtual en correspondencia a la distribución de masa (tejidos) de la tomografía, contemplando la calibración propia del tomógrafo.

Las imágenes tomográficas organizan su información en archivos de formato *DI-COM*, *.dcm (2.8). En este caso, cada uno de ellos representa un corte tomográfico, organizando la distribución espacial como es usual en ámbito médico, y contiene como información una matriz 3D, o tensor, con la grilla de datos (*índices de Hounsfield*), y los *metadatos* que contienen información asociada al paciente, al equipo y poseen la ubicación espacial del mismo, el tamaño físico, etc.

Al utilizar la información de la matriz de datos 3D, FLUKA acomoda la geometría voxelizada en un paralelepípedo para cada corte de la CT (figura 3.4), y le asigna a cada vóxel una coordenada central. Para asociar a cada uno de ellos de manera unívoca su material correspondiente, se debe llevar a cabo un procedimiento denominado *segmentación*, asociando un material para un rango de valores del índice de Hounsfield. De este modo, dentro de cada vóxel la distribución de masa es homogénea, pero se permite que en vóxeles contiguos, la misma pueda cambiar.

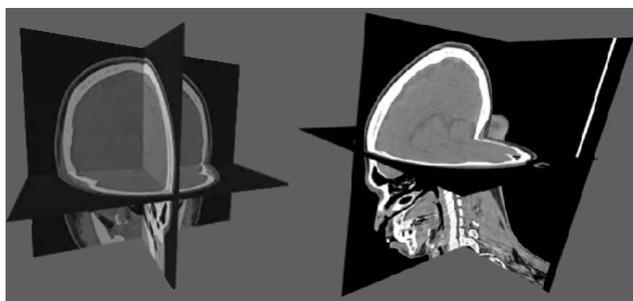


Figura 3.4: Superposición de cortes en planos para una conformación 3D típicamente utilizados en el ámbito médico, zona cabeza y cuello.

Al finalizar el proceso de segmentación de la geometría a irradiar, FLUKA requiere determinar la posición espacial que tendrá el blanco a partir de los metadatos. Una vez incorporada toda la información se procede a la simulación con la misma modalidad habitual, con el detalle de añadir la carta correspondiente *VOXEL* en el *input* junto con los parámetros particulares necesarios.

En el presente trabajo se utiliza una imagen tomográfica de cabeza y cuello, anonimizada, ejemplificada en la figura 3.5.

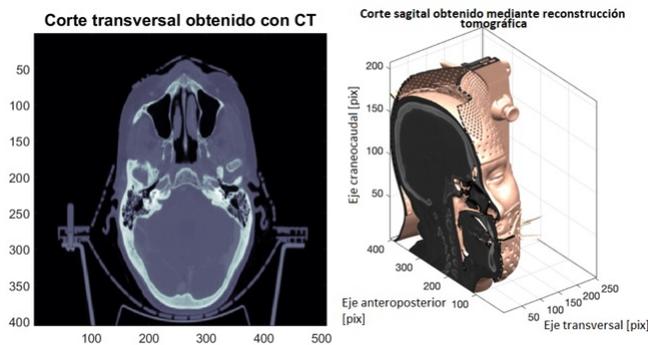


Figura 3.5: Cortes en planos transversal (izquierda) y sagital (derecha) de la zona de cabeza y cuello (nótese la presencia del marco estereotático para radiocirugía).

Se utiliza el mismo conjunto de datos brindado por las imágenes de tipo DICOM tanto para irradiación con protones como para irradiación con fotones en técnica *X knife* con las correspondientes performances para cada uno de los casos, para una posterior comparación sobre las metodologías aplicadas a un mismo caso clínico.

Se evalúan dos alternativas con cada técnica, el primero correspondiente a un tumor cuya mayor expansión es de aproximadamente 41.7 mm en el eje X y de 56.4 mm en el eje Y, por lo que se puede considerar grande respecto a las dimensiones craneales y el segundo correspondiente a un tumor esférico de 11.8 mm de diámetro más próximo a la superficie lateral, ambos casos apreciables en la figura 3.6.

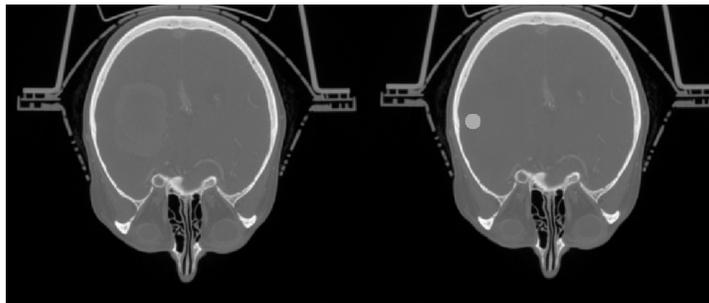


Figura 3.6: Corte transversal de casos a irradiar en simulación, primer caso a la izquierda y segundo caso a la derecha.

3.3.1. Performance en protonterapia

Previo a la irradiación para emular el tratamiento de los distintos casos, se realiza una simulación simple considerando como target el centro del cráneo, sin tener en cuenta presencia o ausencia de tumores (PTV), con el objetivo de determinar la energía necesaria de un haz de protones a partir de la cual se estimarán las energías a usar en las siguientes simulaciones para la construcción del SOBP al momento de evaluar las

distintas situaciones planteadas. Se realiza una incidencia desde el eje X negativo con una SSD de 100 cm.

Caso 1

Para el primer caso, se simulan distintas energías terapéuticas en irradiación con protones cuyo rango se determina en función de que el pico de Bragg correspondiente a cada curva de energía se produzca en el interior de la zona del PTV y en base a los resultados de la simulación simple realizada previamente. La fuente se posiciona en las coordenadas $(x = -103,65; y = 3,12; z = 2,69)$ cm, como se muestra en la figura 3.7 manteniendo una SSD de 100 cm respecto del isocentro, el cual se encuentra en el centro del PTV, con campo de distribución gaussiana de manera que la máxima entrega de dosis se produzca dentro del PTV. A partir de ellas, se realiza la conformación del SOBP característico del tratamiento con este tipo de partículas.

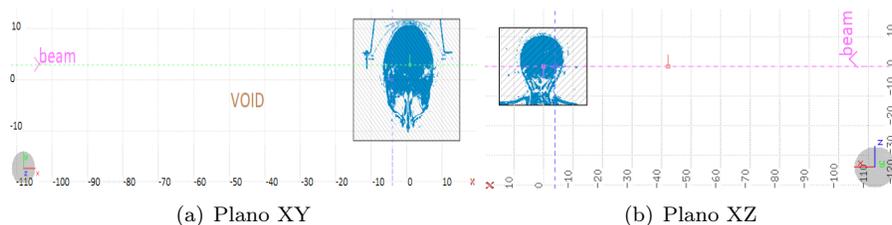


Figura 3.7: Geometrías de simulación con protones para paciente específico visualización en distintos planos.

Caso 2

En el segundo caso con protonterapia, el procedimiento es análogo al anterior, con la fuente posicionada en las coordenadas $(x = -106,11; y = 2,82; z = 2,69)$ cm.

3.3.2. Performance de radiocirugía con técnica *X knife*

Para el empleo de técnica *X knife* se realiza la simulación de irradiación con arco completo y con arco menor con fotones como partículas primarias. Esto se logra con una primera simulación que permite obtener un espacio de fases, el cual posteriormente será rotado con los ángulos requeridos para el tratamiento y aplicado en una segunda simulación incorporando las imágenes de tipo DICOM.

La primera simulación consiste en: incorporar el espectro de energías terapéuticas conocido para un acelerador lineal clínico Varian de 6 MV, simular el haz de salida del cabezal del acelerador y el correspondiente cono (colimador) utilizado en SRS adosado al mismo LINAC de manera que, mediante un detector, se registren los datos de las partículas emergentes conformando el espacio de fases. Se simulan 1×10^9 primarios en esta instancia.

Se configura de manera tal que el campo emergente del cabezal del acelerador está adaptado a las condiciones de radiocirugía y, por lo tanto, al cono de SRS particularmente simulado, el cual tiene las siguientes características:

- Diámetro exterior: 6,7 *cm*.
- Largo: 11,4 *cm*.
- Cono de 20 *mm*.
- Material: Tungsteno.
- Isocentro a 25,65 *cm*.



Figura 3.8: Estructura de soporte y *cono* (colimador) de SRS.

Posteriormente, se obtiene el espacio de fases para la configuración de referencia, luego dicho espacio se configura para ser rotado y de esta forma lograr la irradiación en arco del PTV. Para esta etapa se contó con el apoyo y la asistencia de un especialista clínico.

Caso 1

En el primer caso de irradiación con fotones como partículas primarias, se realiza una simulación correspondiente a un arco completo y por otro lado una simulación con un arco de 180° de manera tal que disminuya la cantidad de radiación impartida en áreas con tejidos u órganos sanos. Los arcos se realizan en función del isocentro correspondiente ubicado en el centro del PTV.

Los recorridos de los arcos se pueden observar en la figura 3.9 para el semiarco de 180° y para el arco completo respectivamente. Se inicia la rotación en el plano XY a partir de un ángulo de 45° respecto del eje Y' , cuyo origen se ubica en el isocentro, con espaciados angulares de 1° . En este primer caso, el isocentro se ubica en $(-3,65; 3,12; 2,69)$ *cm* respecto del sistema no primado.

En el presente trabajo los arcos se realizaron de manera coplanar a modo de ejemplo, sin embargo, pueden ser generalizados a casos no coplanares.

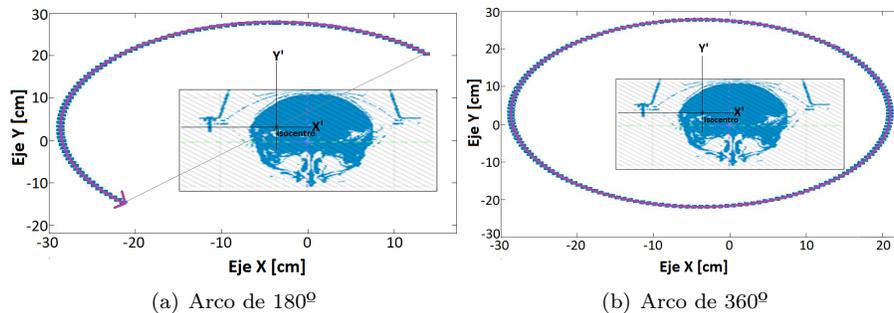


Figura 3.9: Esquema representativo de los arcos utilizados en simulación.

Caso 2

El segundo caso consta de un procedimiento análogo al anterior, utilizando dos arcos distintos: uno de 180° y uno de 360° en función del isocentro que, para este caso, se posiciona en $(-6,11; 2,82; 2,69)$ *cm* respecto del sistema no primado.

3.4. Comparación de modelos

Una vez finalizadas las simulaciones, se realiza la comparación entre performance de protonterapia y radiocirugía con técnica *X knife*. Se comparan los resultados entre cada caso (1 y 2) correspondiente a la aplicación clínica en paciente específico.

Para ello, con los datos obtenidos, se realiza la comparación considerando el RBE correspondiente para cada tipo de partícula primaria y el desarrollo de un entorno para calcular el histograma dosis volumen (DVH) incorporando modelos que consideran la dosis física y biológicamente significativa a partir de la dosis física, medio por el cual se podrán observar y analizar la dosis recibida por el PTV y órganos sanos relevantes.

Un DVH es un histograma que relaciona la dosis de radiación con el volumen del tejido seleccionado y resume las distribuciones de dosis 3D en un formato gráfico 2D. Primero se determinan los volúmenes a evaluar, que pueden incluir el PTV, el volumen de un órgano cercano al PTV o cualquier otra estructura de interés. Posteriormente se determinan intervalos de valores de dosis a ser utilizados, los cuales pueden tener un tamaño arbitrario. Cada órgano o estructura se segmenta en vóxeles, se evalúa dentro de qué intervalo de valores de dosis se encuentra la dosis de cada vóxel y se dibuja una curva que indica el número relativo de voxels para cada valor de dosis, mostrando de esta manera qué porcentaje de volumen del órgano recibe cuánta cantidad de dosis, constituyendo lo que se conoce como *DVH diferencial*. [ICRU, 2010].

Posteriormente, para cada valor de dosis se calcula el volumen de estructura que recibe una dosis igual o mayor a esta y se grafica *Volumen vs Dosis*. Con intervalos de dosis pequeños, el DVH adquiere la apariencia de un gráfico de líneas, las cuales comienzan en la parte superior a la izquierda, mostrando la dosis absorbida por unidad porcentual de volumen de las estructuras delimitadas, constituyendo el *DVH acumulativo* utilizado en el presente trabajo. Los detalles para la construcción particular de los DVH presentados se puede encontrar en el apéndice B, donde se describen los pasos realizados junto con el script representativo.

Los principales criterios de comparación considerarán para cada performance: [Podgorsak, 2005]⁷

- Dosis a tejido sano, específicamente en cerebro sano, zona del tronco cerebral y zona del nervio óptico más cercana al PTV.
- Dosis percibida por el PTV.
- Efectividad de la performance considerando el tamaño del PTV.

3.5. Tratamiento de datos e incertezas

En cuanto al tratamiento de datos para el estudio dosimétrico, mediante el programa de procesamiento de datos Matlab v. 2008, se analizaron los archivos de datos obtenidos al finalizar las simulaciones correspondientes, se desarrollaron *scripts* específicos para procesar y visualizar las distribuciones de dosis obtenidas y el cálculo de los DVH correspondientes.

Para ello, se exportaron los resultados de FLUKA por medio de archivos tipo *ascii* de *output* al finalizar las simulaciones que cuenta con la información referente al valor medio de dosis en cada punto de la región de interés y provee una estimación del error estadístico asociado a la misma. Para magnitudes obtenidas de manera indirecta, se utilizó teoría de propagación de errores. [Pérez et al., 2011]

⁷Para este paso se ha contado con el apoyo de un especialista clínico

RESULTADOS Y DISCUSIONES

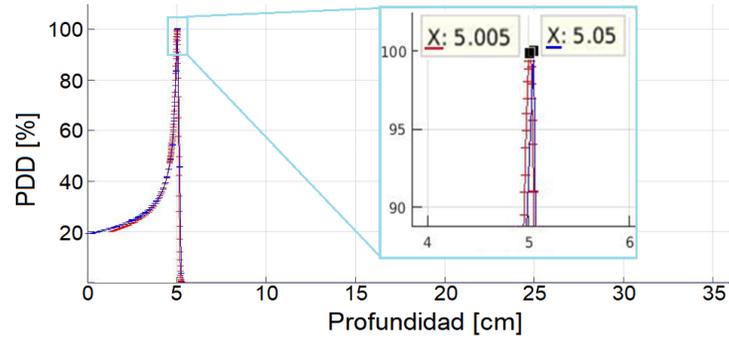
El capítulo 4 presenta los resultados obtenidos en el estudio de los efectos a nivel dosimétrico para tratamiento de metástasis intracraneales tanto para performance de protonterapia como X knife. En primera instancia se exponen los resultados sobre la validación del modelo computacional, luego se exponen los resultados dosimétricos obtenidos para tratamiento de metástasis intracraneal con performance de protonterapia y X knife respectivamente para el caso de fantomas homogéneos e inhomogéneos. Por último, se reportan y analizan los principales resultados de la aplicación clínica a nivel paciente específico con cada tipo de tratamiento y la posterior comparación entre los mismos.

4.1. Validación del modelo computacional desarrollado en base al código Monte Carlo FLUKA

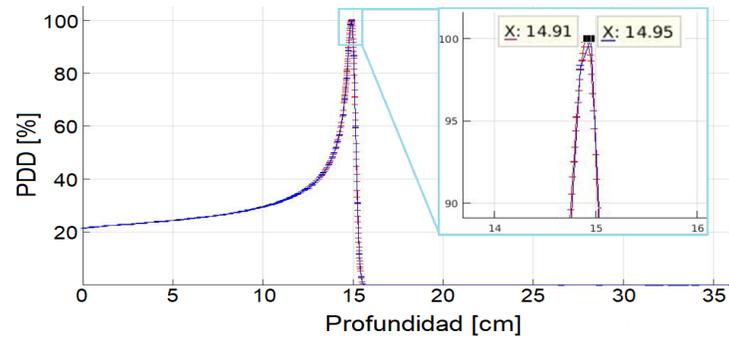
4.1.1. Protones como partículas primarias

Tal como puede apreciarse en la figura 4.1, los resultados obtenidos por simulación para cada una de las energías de interés se muestran en buen acuerdo con las curvas de medición experimental, presentando diferencias entre 0.035 y 0.05 cm al contrastar las simulaciones con mediciones con cámara de ionización. Nótese que cada píxel en representación gráfica corresponde a 1mm, es decir 0.1 cm, por lo que puede afirmarse que los valores simulados y los valores de los datos experimentales no son distinguibles, demostrando así la validez del código de simulación MC FLUKA para protones como partículas primarias.

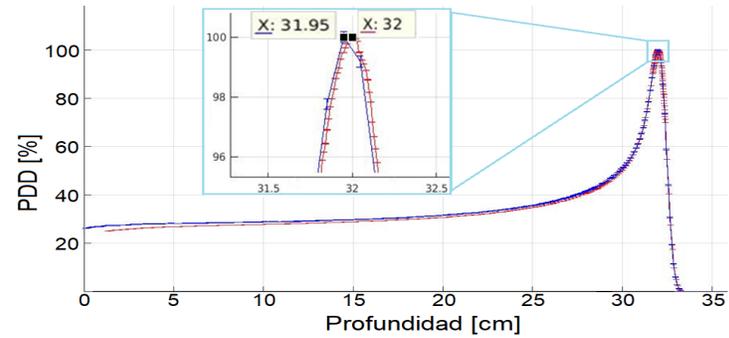
Cabe mencionar que, a partir de información provista por CNAO y LIIFAMIR^X [Geser, 2019], para tener en cuenta la presencia del carrusel incorporado en los tratamientos con protones, en la trayectoria del haz se incorpora un espesor agua-equivalente de 2.6 mm.



(a) 81,56 MeV



(b) 147,69 MeV



(c) 228,57 MeV

Figura 4.1: Comparación de resultados de simulaciones (azul) con datos experimentales (rojo) de curvas de dosis en profundidad con protones, junto a sus correspondientes incertidumbres.

4.1.2. Validación del modelo para fotones como partículas primarias

Como puede apreciarse en la figura 4.2, los resultados obtenidos por simulación para el espectro de energías de un acelerador Varian operando a 6 MV, considerando una extensión lateral adecuada, se corresponden con los datos de medición experimental presentando una diferencia máxima de 0.08 cm entre los valores obtenidos con código Monte Carlo FLUKA y los datos experimentales. Nuevamente, considerando la extensión de 0.1 cm del pixelado, es posible afirmar que los valores simulados y los valores de los datos experimentales no son distinguibles, demostrando la validez del código de simulación MC FLUKA para fotones como partículas primarias.

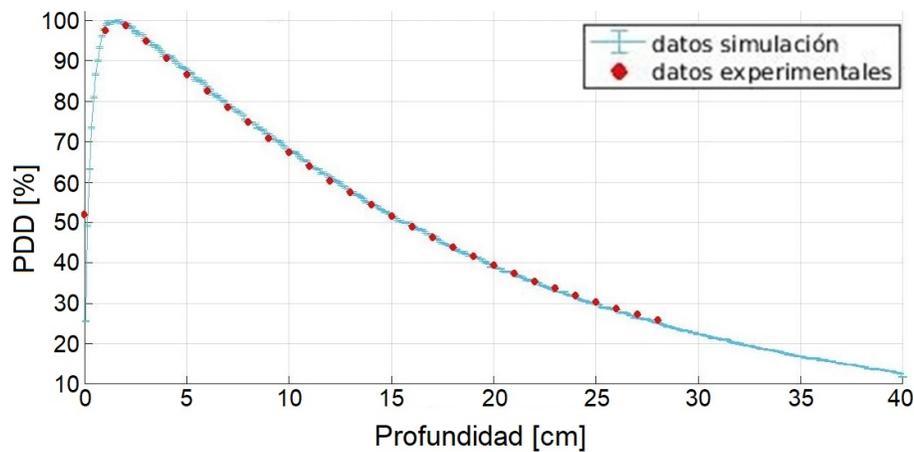


Figura 4.2: Comparación de resultados de simulación con datos experimentales de curvas de dosis en profundidad para fotones, junto a sus correspondientes incertidumbres.

4.2. Protonterapia: modelo dosimétrico analítico

4.2.1. Fantoma homogéneo simple: conformación del SOBP para distintos tamaños de PTV

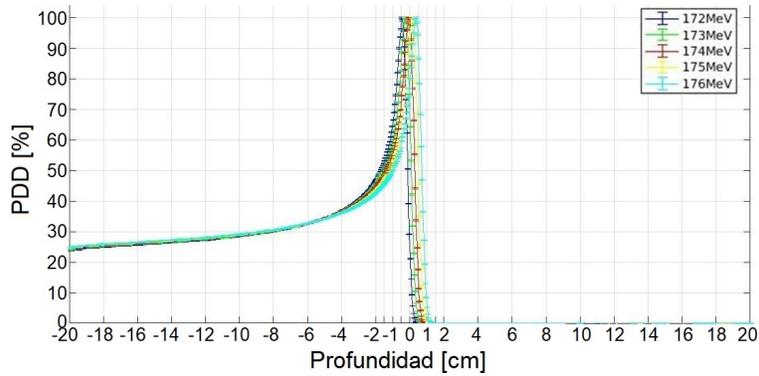
Las energías que se consideraron apropiadas, luego del estudio preliminar, para que los máximos del pico de Bragg de cada curva se muestra en la tabla 4.1 para cada PTV.

Tamaños de PTV	Energías [MeV/n]
1cm de lado	172
	173
	174
	175
	176
3cm de lado	167
	169
	171
	173
	175
	177
	179
7cm de lado	181
	156
	159
	161
	164
	170
	173
	176
	179
	181
	184
187	
190	

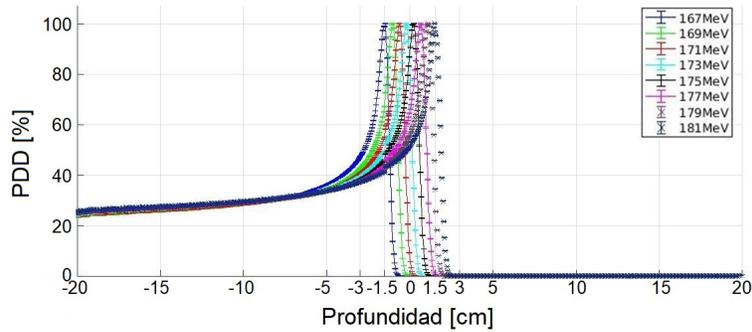
Tabla 4.1: Energías aplicadas a cada PTV correspondientemente.

Las curvas de energía se normalizaron al 100 % y se graficó la PDD en función de la profundidad del fantoma, sobre el eje Z, remarcando la sección en la cual se encuentra la zona de interés a irradiar (PTV). Los resultados obtenidos para cada tamaño de PTV se muestran en la figura 4.3¹.

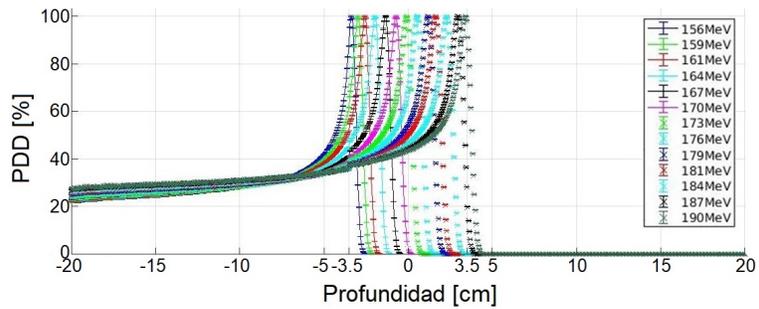
¹Estos gráficos se realizan solamente con la intención de destacar que los picos de Bragg se producen dentro del PTV



(a) PTV 1 cm de lado centrado en el origen.



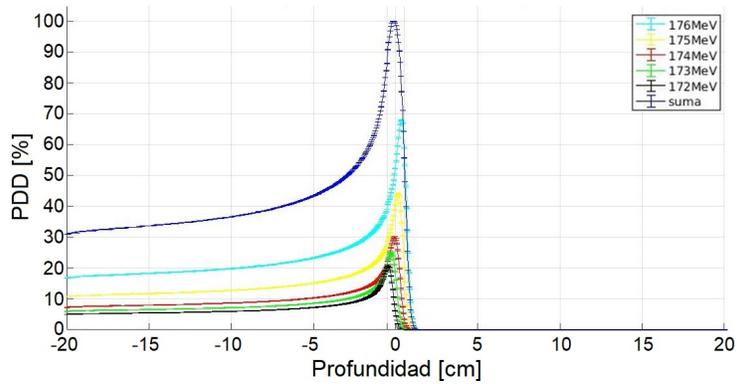
(b) PTV de 3 cm de lado centrado en el origen.



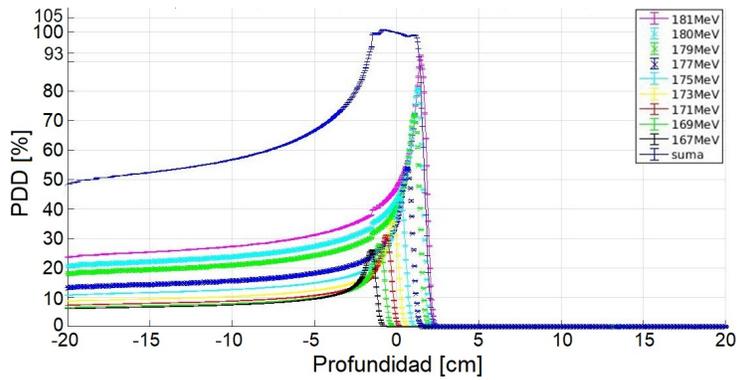
(c) PTV de 7 cm de lado centrado en el origen.

Figura 4.3: Picos de Bragg obtenidos con FLUKA para cada energía de interés para el procedimiento de SOBP, eje Z.

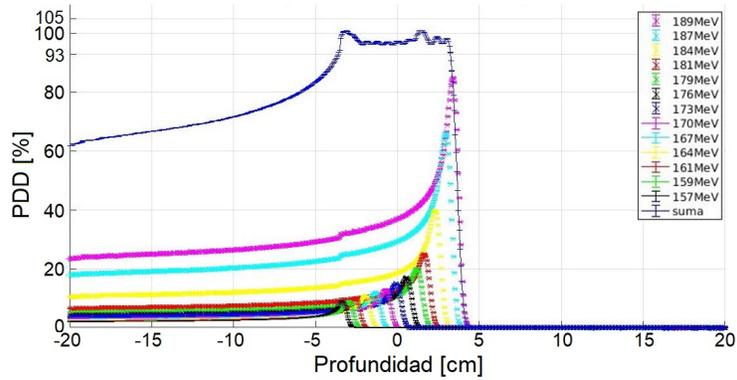
Los resultados de la conformación del SOBP se obtuvieron con una diferencia máxima del -5% como se muestra en la figura 4.4 para cada uno de los casos correspondientemente, por lo que se consideran resultados promisorios.



(a) PTV 1 cm de lado centrado en el origen.



(b) PTV de 3 cm de lado centrado en el origen.



(c) PTV de 7 cm de lado centrado en el origen.

Figura 4.4: SOBP correspondiente a cada caso.

Los ajustes de las curvas con el modelo exponencial propuesto de los pesos asignados a cada caso se presentan en la figura 4.5 con sus valores correspondientes.

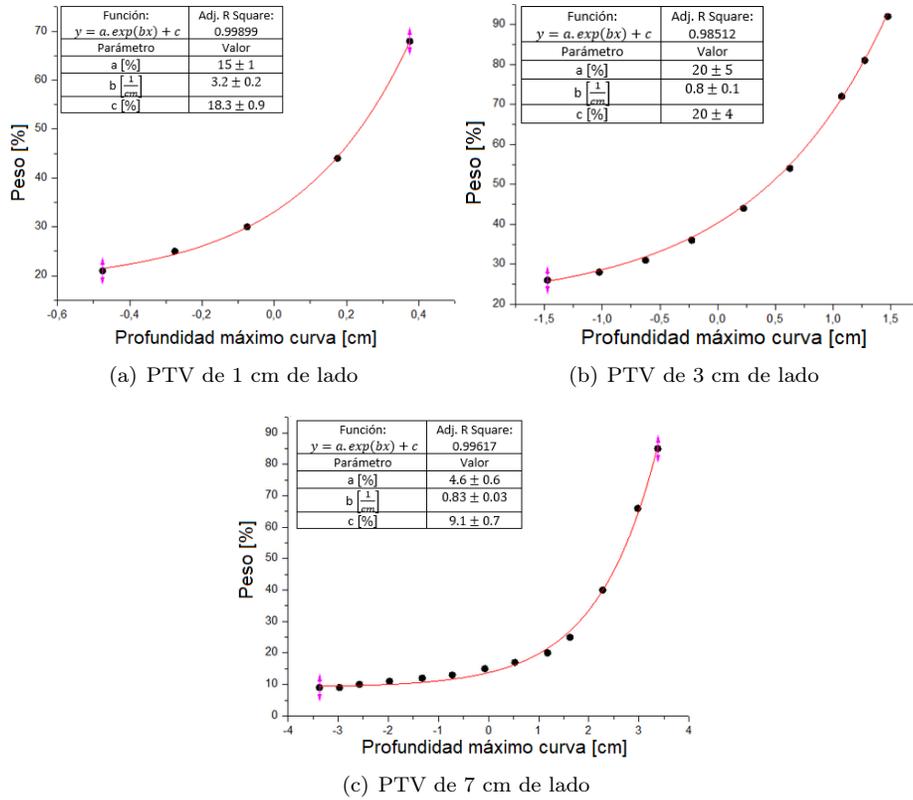


Figura 4.5: Ajuste exponencial de pesos asignados a cada curva de energía según su PTV.

4.3. Aplicación clínica: Dosimetría en Paciente Específico

4.3.1. Performance en Protonterapia

Se realiza la simulación simple considerando como target el centro del cráneo $(0,06, 0,06, 0,13) \text{ cm}$. Se simula un haz con campo gaussiano y se obtiene que una energía de 100 MeV representa una aceptable aproximación para alcanzar el objetivo, como se puede ver en la figura 4.6 obtenida con el graficador propio de FLUKA y en la figura 4.7 en la cual se observa que el pico de Bragg se produce a una profundidad de aproximadamente -0.24 cm en el eje X.

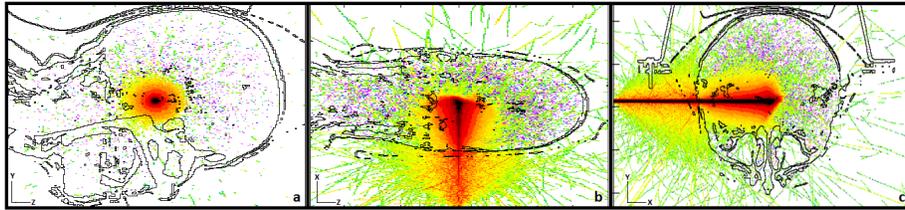


Figura 4.6: Dosis producida, en escala logarítmica de intensidades, para un haz de 100 MeV de protones en los planos: a) yz, b) xz y c) xy.

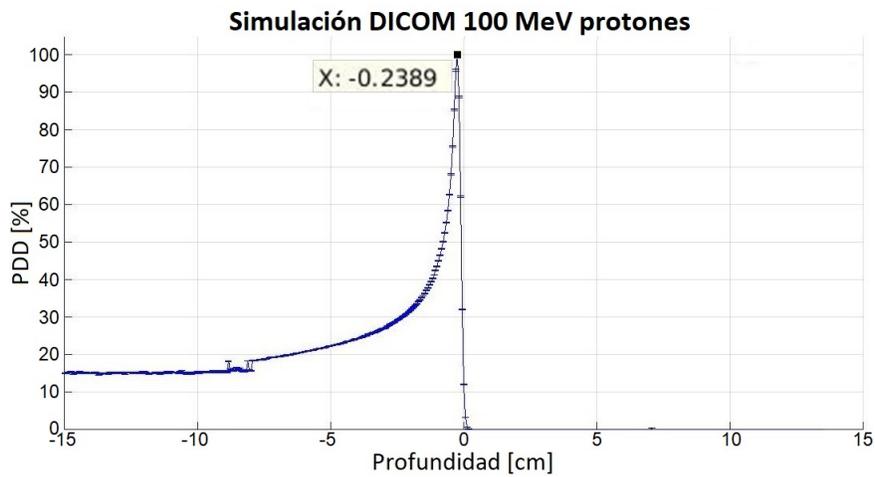


Figura 4.7: Pico de Bragg a lo largo del eje X en el plano de incidencia del haz.

Caso 1

Las energías terapéuticas en irradiación con protones que se consideraron apropiadas para el primer caso se encuentran dentro del rango de 38 MeV a 80 MeV. Una vez corroborado que los picos de Bragg correspondientes a cada una de las curvas de energía usadas se producen en el interior de la región del PTV, se conforma el SOBP correspondiente, el cual se puede observar en la figura 4.8 y el respectivo ajuste exponencial de pesos asignados a cada curva de energía en la figura 4.9. Los resultados mostraron una variación máxima de 5% por lo que se consideran aceptables.

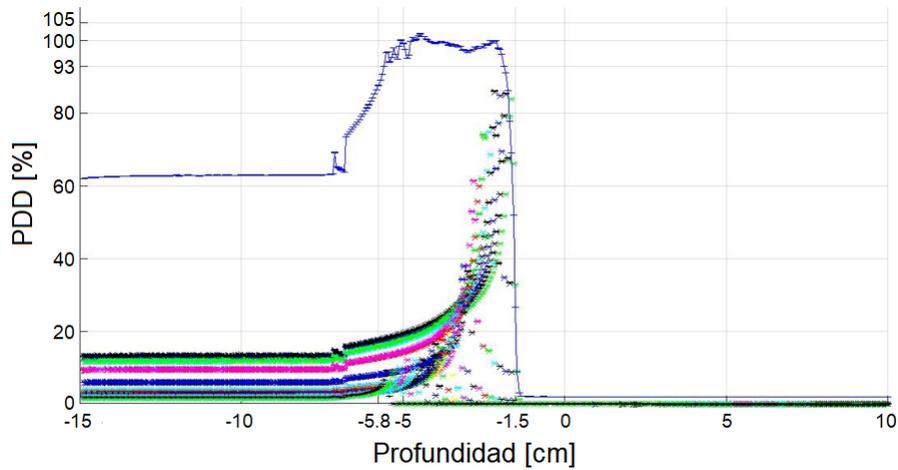


Figura 4.8: Conformación del SOBP, Caso 1.

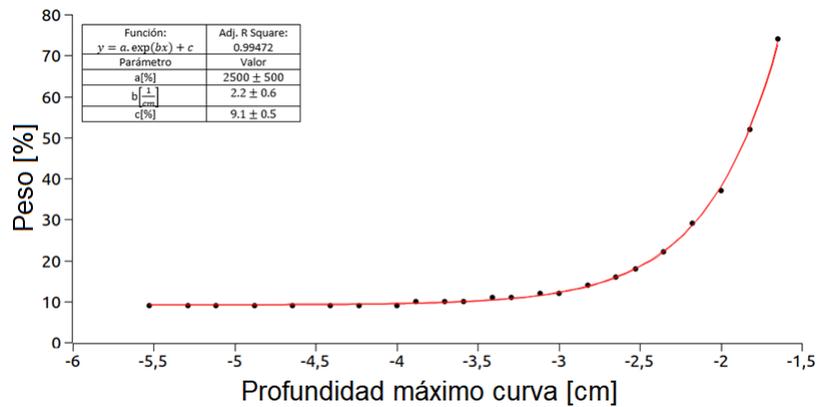


Figura 4.9: Ajuste exponencial de pesos asignados a cada curva de energía en la conformación del SOBP, Caso 1.

Caso 2

En el segundo caso, las energías terapéuticas en irradiación con protones consideradas apropiadas se encuentran dentro del rango de 16 MeV a 38 MeV, dado que en este caso el PTV se encuentra más próximo a la superficie en comparación con el caso anterior y sus dimensiones son menores. La conformación del SOBP correspondiente se puede observar en la figura 4.10 y el respectivo ajuste exponencial en la figura 4.11. Los resultados mostraron una variación máxima de 2% por lo que se consideran aceptables.

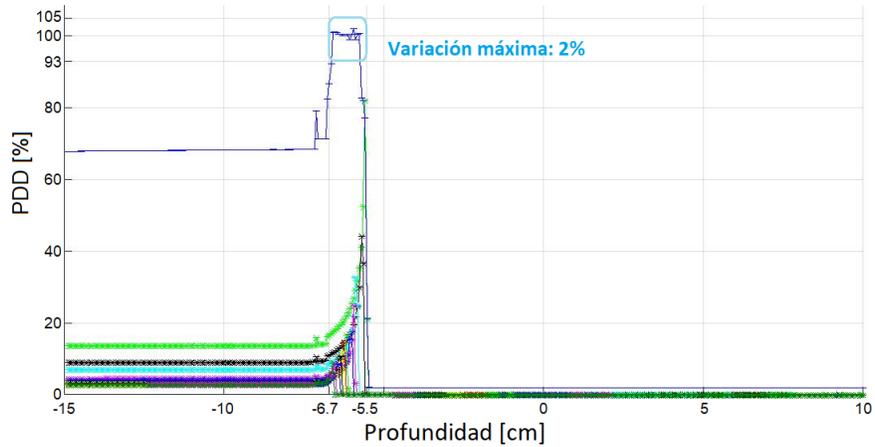


Figura 4.10: Conformación del SOBP, Caso 2.

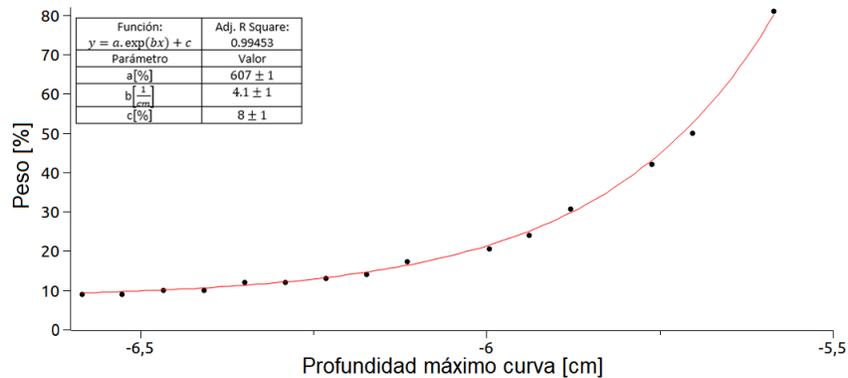


Figura 4.11: Ajuste exponencial de pesos asignados a cada curva de energía en la conformación del SOBP, Caso 2.

4.3.2. Performance de radiocirugía con técnica X knife

Caso 1

Para el primer caso con irradiación con fotones como partículas primarias utilizando arcos diferentes, de 180° y 360° , se obtuvieron los resultados en escala logarítmica observados en la figura 4.12. Es destacable que para ambos arcos el máximo de la dosis percibida se encuentra en el isocentro a partir del cual se configuraron. Si bien a primera vista no destacan diferencias significativas entre el uso de semiarco o arco completo, en el caso de arco de 180° la cantidad de dosis percibida en la zona frontal e izquierda del paciente es menor y se tiene mayor concentración en la zona del isocentro que en el caso de arco 360° , resultados obtenidos habiendo irradiado en ambos casos con la misma cantidad de partículas.

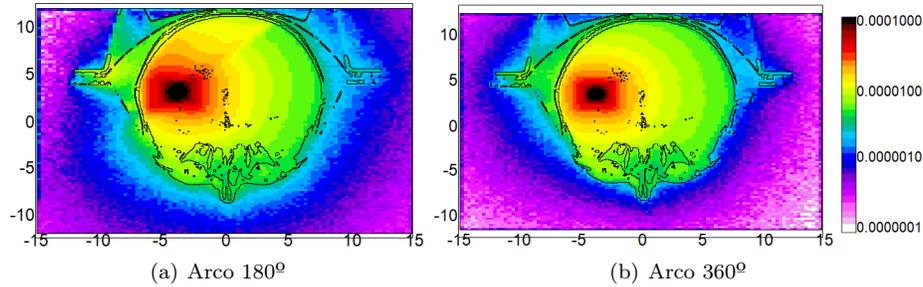


Figura 4.12: Resultados obtenidos con técnica *X knife*, primer caso.

Por otro lado, se pueden observar los porcentajes de dosis en profundidad de cortes realizados transversal y longitudinalmente en la zona del isocentro, mostrados en la figura 4.13 para el arco de 180° y el arco completo de 360°.

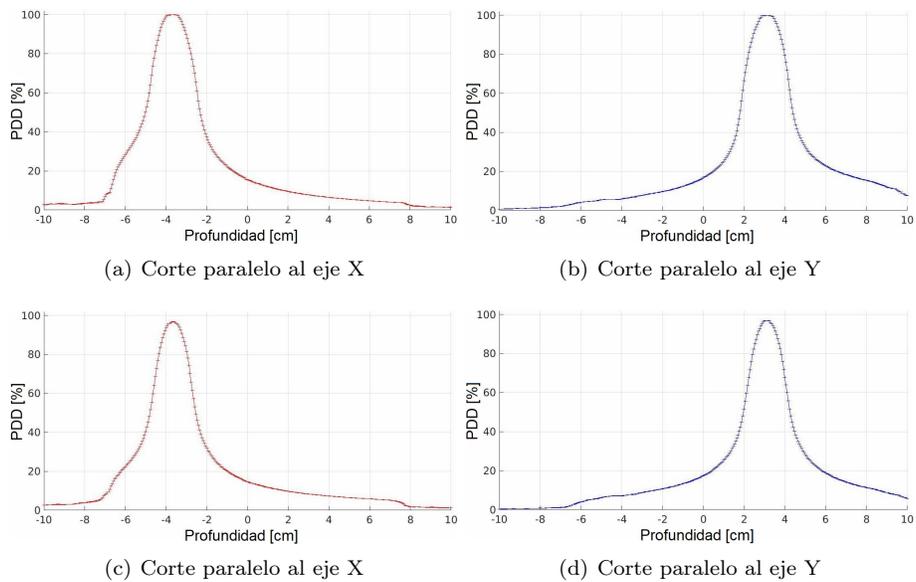


Figura 4.13: Resultados de simulación en corte transversal y longitudinal en función del isocentro, arco de 180° arriba y de 360° abajo.

Estas últimas imágenes permiten afirmar que el máximo de dosis efectivamente se produce en el isocentro correspondiente, para el primer caso posicionado en (-3.65; 3.12; 2.69) cm. Por este motivo y lo mostrado anteriormente se considera que fue posible adaptar la técnica *x knife* en aplicación clínica paciente específico por medio de rutinas de simulación con código Monte Carlo FLUKA.

Caso 2

Para el segundo PTV, se obtuvieron los resultados observados en la figura 4.14. Como en el caso anterior, el máximo de la dosis percibida se encuentra en el isocentro a partir del cual se configuraron los arcos, particularmente (-6.11; 2.82; 2.69) cm, exhibiendo características similares a las analizadas previamente.

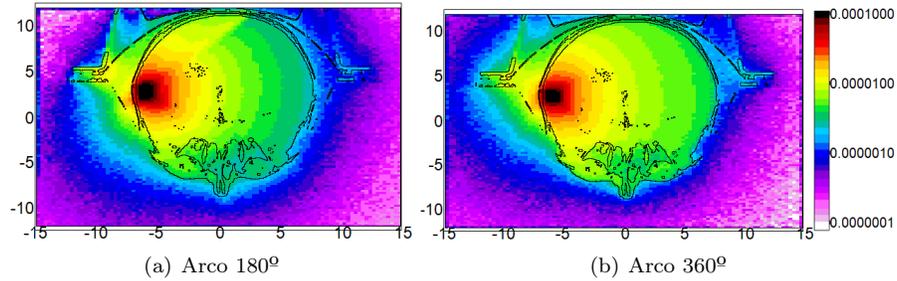


Figura 4.14: Resultados obtenidos con técnica *X knife*, segundo caso.

Nuevamente, al observar las PDD correspondientes al segundo PTV mostrados en la figura 4.15, es posible afirmar que el máximo de dosis se produce en la posición del isocentro y rectificar los comportamientos similares descritos para el primer caso.

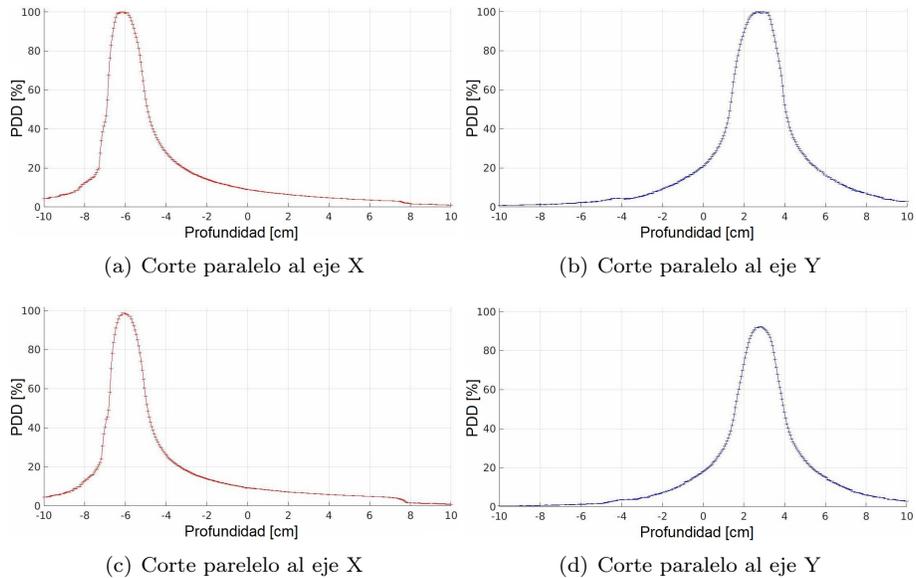


Figura 4.15: Resultados de simulación en corte transversal y longitudinal en función del isocentro, arco de 180° arriba y de 360° abajo.

4.4. Comparación de modelos

Caso 1

Considerando la RBE característica de las partículas primarias simuladas en cada performance se construyeron los histogramas dosis volumen (DVH). Es posible observar en la figura 4.16 la comparación respecto a técnica *X knife* con arco de 180° y 360° respectivamente y los resultados obtenidos a partir de la performance de protonterapia.

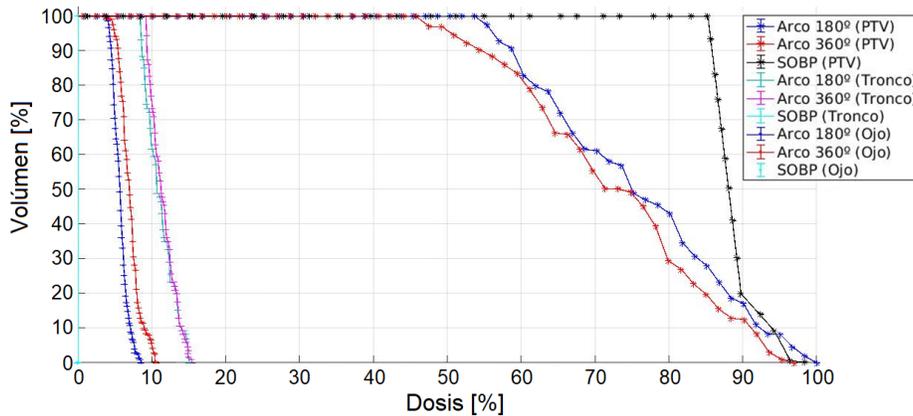


Figura 4.16: DVH comparación de performances, Caso 1.

Se compararon particularmente: la zona del PTV, la zona del tronco cerebral y la zona óptica más cercana al PTV. En la zona del PTV es notable que el porcentaje de dosis percibida a un mismo volumen es mayor con la performance de protonterapia, seguido por la performance con técnica *X knife* con arco de 180° y finalmente con arco de 360° .

Para las demás estructuras, se puede apreciar que el porcentaje de dosis percibida en porcentaje de volumen de tejido considerado sano, es significativamente menor en el caso de la aplicación de performance con protonterapia, mientras que en técnica *X knife* la dosis percibida resulta ligeramente mayor en el caso de arco de 360° que para el arco de 180° . Esto se debe a que, como se mencionó anteriormente, para este último la dosis resulta mayor en el isocentro y en el PTV y disminuye en tejido sano más alejado a comparación del arco de 360° .

Este efecto se puede apreciar mejor para tronco cerebral y nervio óptico en las figuras 4.17 y 4.18 respectivamente, donde para estas zonas la dosis percibida con la performance de protonterapia no supera el 0,001 %.

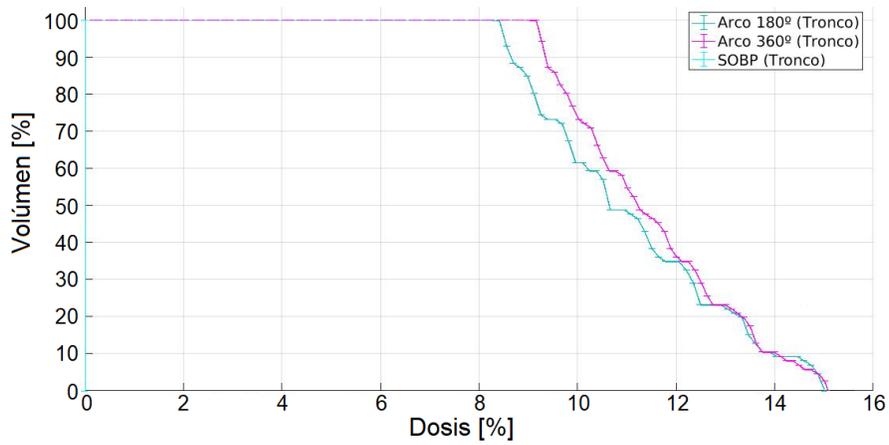


Figura 4.17: DVH zona del tronco cerebral, Caso 1.

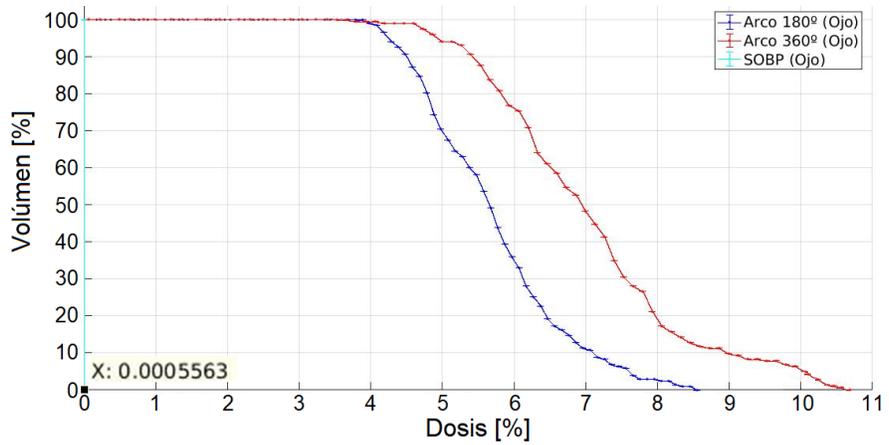


Figura 4.18: DVH zona del nervio óptico, Caso 1.

Caso 2

De manera análoga, se obtuvieron los DVH mostrados en la figura 4.19 donde se pueden apreciar comportamientos similares a los descritos para el caso anterior.

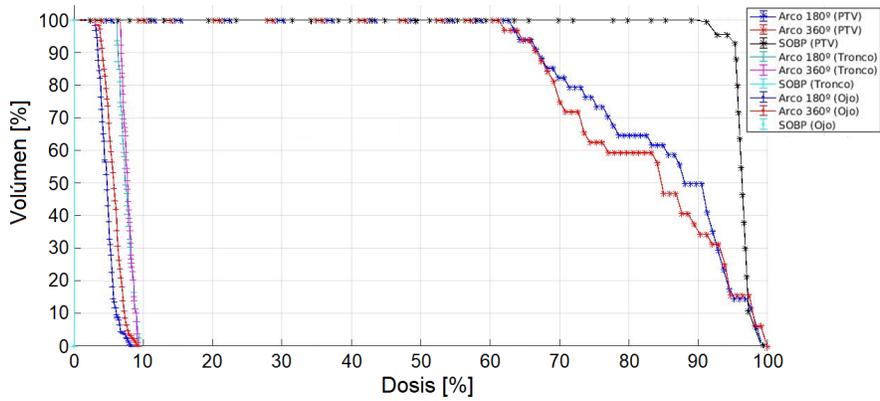


Figura 4.19: DVH comparación de performances, Caso 2.

Cabe destacar que, como en este caso el PTV es de menor tamaño y se encuentra más próximo a la superficie derecha del cerebro, el porcentaje de dosis en los volúmenes del tronco cerebral y nervio óptico es menor que en el primer caso como se puede apreciar en las figuras 4.20 y 4.21 respectivamente.

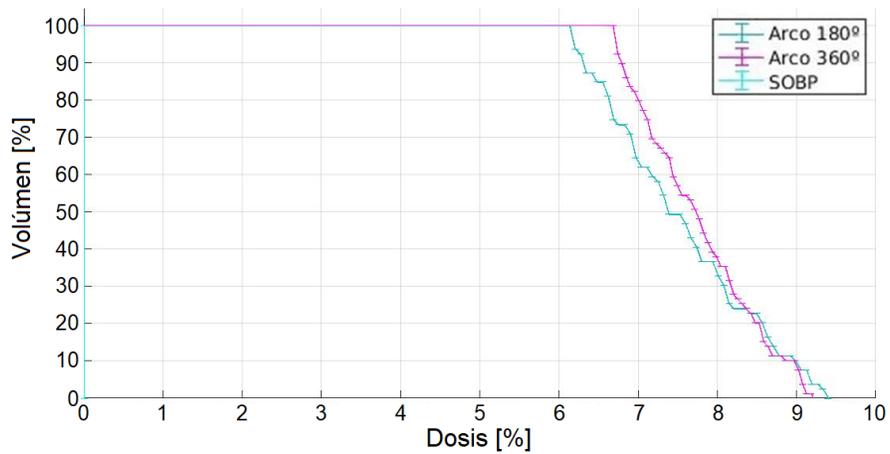


Figura 4.20: DVH zona del tronco cerebral, Caso 2.

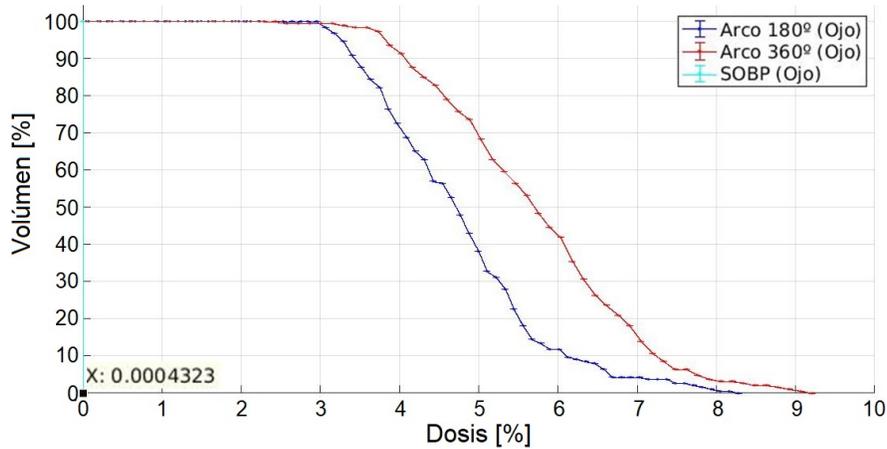


Figura 4.21: DVH zona del nervio óptico, Caso 2.

Si se quiere una apreciación con mayor detalle del recubrimiento de protones cuando es menor al 0,001 %, fuera del PTV, es posible observar los resultados de la presente sección tanto del primer caso como del segundo en el apéndice C donde se presenta el porcentaje de dosis en escala logarítmica y permite una mejor visualización de este aspecto.

En base a lo presentado se puede mencionar que la performance de protonterapia resulta altamente efectiva en el caso de PTVs reducidos y más próximos a la superficie y permite un buen control local permitiendo una mejor protección de zonas a riesgo. Sin embargo, al aumentar el tamaño del PTV es necesario aumentar el rango de energías terapéuticas empleadas lo que dificulta una conformación de SOBP adecuada y puede conducir a un aumento de la dosis no deseado. Mientras que en el caso de un PTV de mayor tamaño, puede resultar preferible la técnica *X knife* que permite una mejor cobertura del PTV pese a un aumento de la dosis en zonas de riesgo, complicación que puede mejorarse mediante una elección adecuada de arco o combinación de arcos empleados.

CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS FUTURAS

El capítulo 5 aborda y presenta las principales conclusiones obtenidas en el presente trabajo. En primera instancia se mencionan consideraciones alusivas a cada objetivo específico y general. Luego, se extraen las conclusiones relativas a los principales resultados logrados en el estudio a nivel dosimétrico en función de cada técnica de radioterapia. Finalmente, se mencionan nuevos problemas y discusiones que pueden ser abordados en un futuro como consecuencia de los resultados obtenidos en este trabajo.

5.1. Conclusiones específicas y generales

En primer lugar, cabe destacar que fue posible llevar a cabo de manera satisfactoria el desarrollo/adaptación de rutinas de simulación Monte Carlo, basadas en FLUKA, para el estudio y la caracterización de los efectos en las distribuciones dosimétricas correspondientes tanto a protonterapia como técnica *X knife*.

Por otro lado, la versatilidad de las herramientas desarrolladas permitió abordar estudios a nivel de fantomas, así como paciente-específico, de manera realista y representativa de condiciones de tratamientos de radioterapia.

Mediante el cálculo y posterior análisis y comparación de las distribuciones de dosis para ambas performances, es posible determinar ventajas y desventajas en cada caso. En el caso de protonterapia es destacable que resulta altamente efectivo en el caso de PTVs reducidos a comparación de la técnica *X knife* dado que permite un buen control local con una mejor protección de zonas a riesgo, sin embargo, a medida que aumenta el tamaño del PTV, debe aumentar el rango de energías terapéuticas de irradiación con protones, lo que dificulta una conformación de SOBP adecuada y además puede conducir a un aumento significativo de la dosis no deseado. Motivo por

el cual, en el caso de un PTV de mayor tamaño, puede resultar preferible la técnica *X knife* que permite una mejor cobertura del PTV pese a un aumento de la dosis en zonas de riesgo. Situación que puede mejorar considerando un arco de irradiación, o combinación de arcos adecuada, que permita disminuir la dosis en tejidos u órganos sanos.

Finalmente, es importante mencionar que a través de la incorporación de información de imágenes CT/DICOM al código de simulación Monte Carlo FLUKA, fue posible implementar las situaciones estudiadas en configuraciones simples a casos de interés clínico paciente-específico.

5.2. Análisis hipótesis de trabajo

En primera instancia, es importante mencionar que se realizó con éxito una evaluación comparativa entre los resultados obtenidos por simulación con código MC FLUKA y los datos de mediciones experimentales, confirmando la solidez del código para modelar las performance tanto de protonterapia como técnica *X knife*.

Al realizar el procedimiento de generación del SOBP en protonterapia, se concluye que ha mostrado alta efectividad de control local y protección de zonas a riesgo para aplicaciones intracraneales.

Al generar el espacio de fases correspondiente a la instrumentación generalmente utilizada en SRS y la posterior configuración de los arcos coplanares de irradiación en función del isocentro, se concluye que se ha logrado la construcción de distintos arcos de irradiación con fotones como partículas primarias que son compatibles con la técnica *X knife*.

Se concluye que se ha logrado la incorporación de las performances tanto de protonterapia como *X knife* en casos de interés clínico paciente específico, y mediante su comparación se destaca que, si bien ambas son aplicables en metástasis intracraneales, la performance de protonterapia puede resultar preferible en el caso de PTVs de menor tamaño (hasta 2 cm de diámetro), mientras que la performance con técnica *X knife* puede ser deseable en casos donde se presente un PTV de mayor tamaño dada la posibilidad de configurar distintos arcos de irradiación.

Por lo expuesto, y sustentado en los capítulos precedentes del presente trabajo, se verifica el cumplimiento de la hipótesis de trabajo; demostrando la capacidad de adaptar rutinas del código de simulación Monte Carlo, FLUKA para dosimetría de tratamiento de metástasis intracraneales con X-knife y con protonterapia.

5.3. Perspectivas futuras

En base a las técnicas de simulación y procesamiento de datos desarrolladas, y a los efectos dosimétricos estudiados, surgen como posibles tareas a profundizar, o bien líneas de trabajo futuro las siguientes temáticas:

- Ampliar las configuraciones de simulación utilizadas, con el fin de permitir el estudio de efectos que no fue posible visualizar dentro de los fantomas utilizados, como la distribución de la dosis en órganos específicos con mayor detalle, por ejemplo.
- Desarrollar modificaciones en los códigos de simulación utilizados con el objetivo de lograr la inclusión de haces o arcos de irradiación, según sea el caso, con mayor complejidad respecto de los equipos utilizados en cada performance.

- Implementar modelos analíticos y técnicas de simulación en situaciones de interés clínico a nivel paciente específico, aún más complejas que el caso abordado en el presente trabajo a modo preliminar.
- Optimizar desde el punto de vista informático el proceso de cómputo para incorporar mayor detalle de tejidos y elementos utilizados, entre otros.

CAPÍTULO 6

AGRADECIMIENTOS ESPECIALES

Se agradece al grupo de física médica del Laboratorio de Investigación e Instrumentación en Física Aplicada a la Medicina e Imágenes por Rayos X (LIIFAMIR^x), FaMAF, UNC y al equipo de físicos médicos del Centro Nazionale di Adroterapia (CNAO), Pavía, Italia, por el aporte de datos al presente trabajo.

A la Facultad de Matemática, Astronomía, Física y Computación, UNC y al grupo LIIFAMIR^x por permitirme desarrollar las tareas necesarias para completar este trabajo.

Al Dr. Mauro Valente y al Lic. Esp. Diego Franco, por su dirección, paciencia, ayuda y disposición brindada a lo largo de este último periodo.

APÉNDICE A

ARCHIVOS DE *input* UTILIZADOS EN LAS SIMULACIONES

A.1. Subrutinas en FLUKA

```
Black body
  SPH      blkbody          x: 0          y: 0          z: 0
          R: 100000
Void sphere
  SPH      void            x: 0          y: 0          z: 0
          R: 1000
  RPP      iman1          Xmin: -20       Xmax: 20
          Ymin: -20       Ymax: 20
          Zmin: -20       Zmax: 20
END
Black hole
  REGION   blkbody        Neigh: 5
          expr: +blkbody-void
Void around
  REGION   VOID           Neigh: 5
          expr: +void-iman1
Target
  REGION   IMAN1          Neigh: 5
          expr: +iman1
END
GEOEND
+1...+2...+3...+4...+5...+6...+7..
  ASSIGNMA Mat: BLCKHOLE +   Reg: BLKBODY +   to Reg:
          Mat(Decay): -     Step:          Field:
  ASSIGNMA Mat: VACUUM +     Reg: VOID +     to Reg:
          Mat(Decay): -     Step:          Field:
  ASSIGNMA Mat: VACUUM +     Reg: IMAN1 +    to Reg: IMAN1 +
          Mat(Decay): -     Step:          Field: Magnetic
  JMGNFIELD Mat(Decay): -   Bound ACC: (cm): Min step (cm): 0.1
          Bx: 0           By: 0           Bz: 0
Set the random number seed
RANDOMIZ   Unit: 01 +     Seeds:
USRBIN   Unit: 21 BIN +   Name: f4uprim
          Type: XY-Z +     Xmin: -1       Xmax: 1
          Part: RFAMPART +  Ymin: -50      Ymax: 50
          N: 1
          Nf: 1000
```

Figura A.1: Archivo de input de FLUKA v. 2020 con interfaz FLAIR utilizado para las simulaciones en vacío con presencia de campo magnético.

APÉNDICE B

CONSTRUCCIÓN DEL DVH

De las simulaciones realizadas se obtienen archivos con los datos de dosis percibida en la zona definida por el usuario en el input. En este caso, una de las cartas seleccionadas como USRBIN en el input de cada simulación, se configuró de la siguiente manera:

 USRBIN	Type: X-Y-Z ▼ Part: DOSE ▼	Xmin: -14.903037 Ymin: -11.904793 Zmin: 2.1875	Unit: 24 BIN ▼ Xmax: 14.961826 Ymax: 11.9635819 Zmax: 3.1875	Name: comp NX: 508 NY: 406 NZ: 1
--	-------------------------------	--	---	---

Donde para el eje X y el eje Y se mantienen las dimensiones completas de las imágenes DICOM y para el eje Z se selecciona una distancia de 1cm centrada en el isocentro de cada PTV. Así mismo, el número de bins en los ejes X e Y se coloca de manera que coincidan con el dimensionamiento de píxel (plano xy) de las DICOM utilizadas.

Una vez efectuada la simulación, en la sección “Plot” de Flair se grafica en 2D el plano XY de la carta indicada anteriormente. Con ello se obtiene un archivo *.dat que contiene la información de las posiciones en X, Y, la dosis en tal punto y su error, a este archivo se le añade una columna que indica Z con el valor del punto central de las dimensiones tomadas para el eje Z. Con ello se conoce que el volumen de cada voxel es: $volvox = 0,0587891,0,058791 * 1cm^3 \approx 3,4562mm^3$

A partir de dicho archivo generado, se seleccionan los puntos que se encuentren dentro del volumen seleccionado para analizar y se almacena este conjunto de datos en un nuevo archivo que tendrá el nombre de la estructura seleccionada (estructura.dat). Teniendo en cuenta que los volúmenes seleccionados no incluyen en ningún momento algún borde de las imágenes DICOM, se puede considerar como aproximación que cada uno de los puntos XYZ que se encuentran en el archivo estructura.dat corresponden a un punto en el centro del voxel para simplificar el procedimiento.

Se construye el script de la siguiente manera:

```

close all;
clc;
% se lee el archivo con el cual se va a trabajar
A = dlmread('estructura.dat');

% se crea una matriz de ceros (B) con la cantidad de columnas que tendrá el
% archivo final: tabla de datos desde la cual se graficará del DVH

B = zeros(51,5); %51 filas y 5 columnas
% 51 filas porque se usarán la fila 0 que corresponderá al valor
%(0,100)=(Dosis,Vol) y 50 intervalos para la construcción del DVH
%definidos tal que: M es la dosis máxima percibida en el isocentro dentro
%del PTV del presente trabajo (no necesariamente la estructura seleccionada),
%se define K=M/50 de manera que al primer intervalo le corresponden los
%valores de dosis que van de 1E-13 a K, al segundo los que van de K+1E-13 a 2K
%y así sucesivamente hasta llegar al último intervalo que contiene al valor
% M. Se define K +1e-13 dado que 1e-13 es el menor error en los cálculos
% para no excluir un valor por error ni repetir el mismo valor en dos
% intervalos diferentes.
% Se usarán 5 columnas que se denominarán: "bin", "counts", "datos", "dxv" y
% "error", cada una se irá construyendo en el presente script.

M = max(dosis_isocentro);
K = M/50;
% en la columna "bin" se coloca por fila el máximo valor del intervalo dado
%que se toma como aproximación para no subestimar la dosis:

B(1,1)= 1e-13; % a la primera fila se le asigna el valor del error para 0 de dosis
for i=2: size(B)
    B(i,1)=(i-1)*K;
    dlmwrite('prueba.dat',B); %se escribe en el archivo donde se guardarán los datos
end

% Como se conocen los puntos centrales de cada voxel, se usan para
% contabilizar los voxels, por lo que si el voxel n representado por el
% punto central (Xn,Yn,Zn) tiene valor de dosis tal que corresponde al
% intervalo (39K+1e-13 a 40K) se suma en la columna "counts" 1 en la fila
% correspondiente a dicho intervalo. La columna "counts" indica el número
% de voxels que contienen valores de dosis dentro de cada intervalo

D =A; % Para no sobrescribir A por error
for i=1: size(D)
    if 0 <= D(i,3) <= 1e-13
        B(1,2) = B(1,2) + 1; % suma 1 en "counts" en la fila 1
    elseif 1e-13<= D(i,3)<= K
        B(2,2)=B(2,2) + 1; % suma 1 en "counts" en la fila 2
    elseif K+1e-13<= D(i,3) <= 2*K
        B(3,2)=B(3,2)+1;
    elseif 2*K+1e-13 <= D(i,3) <= 3*K
        B(4,2)=B(4,2)+1;
        *
        *
        *
    elseif 48*K+1e-13<=D(i,3)<=49*K
        B(50,2)=B(50,2)+1;
    else
        B(51,2)=B(51,2)+1;
    end
end
dlmwrite('prueba.dat',B); %se escribe la segunda columna de la matriz

```

```

% Una vez construido esto, se construye la columna "datos" que calcula el
% numero total de voxels que tienen una dosis igual o mayor que el máximo
% del intervalo, esto se logra definiendo primero el número total de voxels
% N (dato que se obtiene del número total de puntos (x,y,z) del archivo A
% dado que cada punto corresponde al centro de su voxel), con ello:

N = # total de voxels;

B(1,3)= N; % para el primer intervalo todos los voxels tienen dosis mayor o
% igual
for i=2: size(B)
    B(i,3) = B(i-1,3)-B(i-1,2);% se toma el número de voxels de la fila
    % i-1 de la tercera columna y se resta la cantidad de voxels que tienen
    % valores de dosis dentro del intervalo correspondiente a la fila (i-1)
    % el resultado se escribe en la fila i representando el número de
    % voxels que tienen valor de dosis igual o mayor al valor de dosis
    % correspondiente al intervalo de la fila i
    dlmwrite('prueba.dat',B); % se guardan los datos de la tercer columna
end

% En la columna "dxv", se registran para cada fila el valor de la columna
%"datos" multiplicado por el volumen del voxel para conocer de esta manera
% la porción de volumen del volumen total que tiene una dosis mayor o igual
% al intervalo correspondiente a la fila en la que nos encontramos, el
% volumen del voxel es conocido a partir de los parámetros definidos al
% momento de armar los archivos correspondientes en simulación, con esto se
% conforma la cuarta columna:

voxel= volvoxel;
for i=1: size(B)
    B(i,4)=B(i,3)*voxel;
    dlmwrite('prueba.dat',B);
end

%A la última columna le corresponden los errores de la cuarta columna que
%se realizaron mediante propagación de errores en otro script para cada
%fila y se guardaron en una columna en un archivo llamado 'errores', el
%scual se lee y se asigna a la quinta columna

E = dlmread('errores.dat');

for i=1: size(B)
    B(i,5) = E(i);
    dlmwrite('prueba.dat',B);
end

```

Una vez completado el archivo prueba.dat, en otro script para no modificar los datos guardados, se lee y se normalizan los valores: el valor de dosis (de la columna *bin*) se normaliza en función del valor máximo de dosis del isocentro dentro del PTV para cada caso en aplicación clínica del presente trabajo y los volúmenes (de la columna *dxv*) se normalizan en función del volumen total seleccionado de cada estructura trabajada. Para graficar los DVH se toman como eje X los valores normalizados de la columna *bin* y como eje Y se toman los valores normalizados de la cuarta columna *dxv* con la quinta columna *error* como su respectivo error.

APÉNDICE C

RESULTADOS COMPARACIÓN DE MODELOS EN ESCALA LOGARÍTMICA

C.1. Caso 1

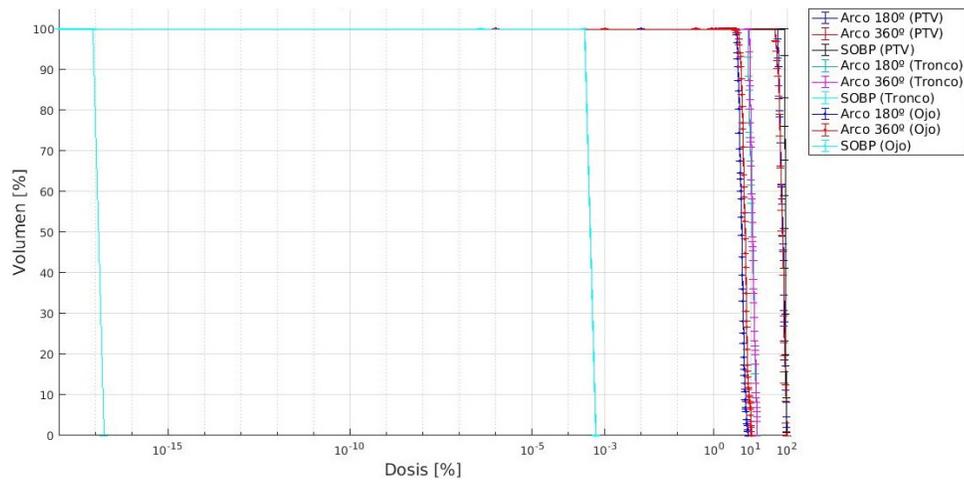


Figura C.1: DVH comparación de performances, Caso 1.

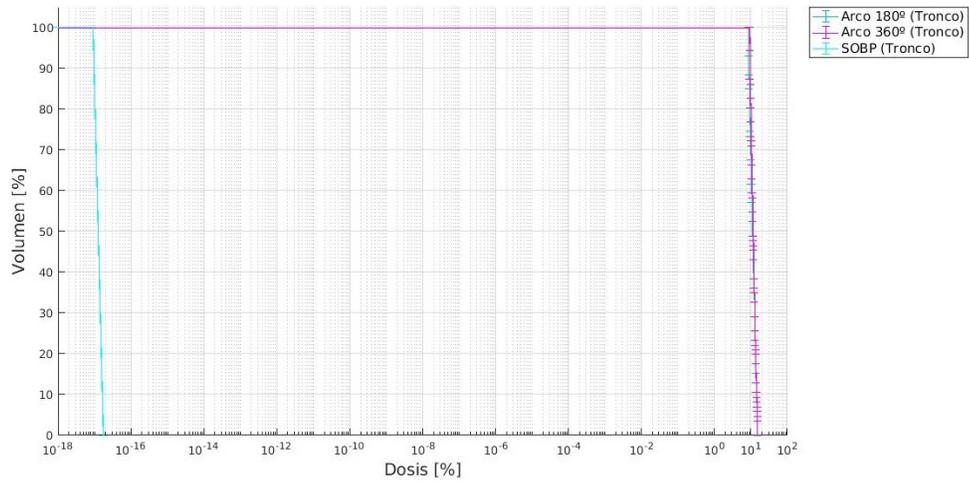


Figura C.2: DVH zona del tronco cerebral, Caso 1.

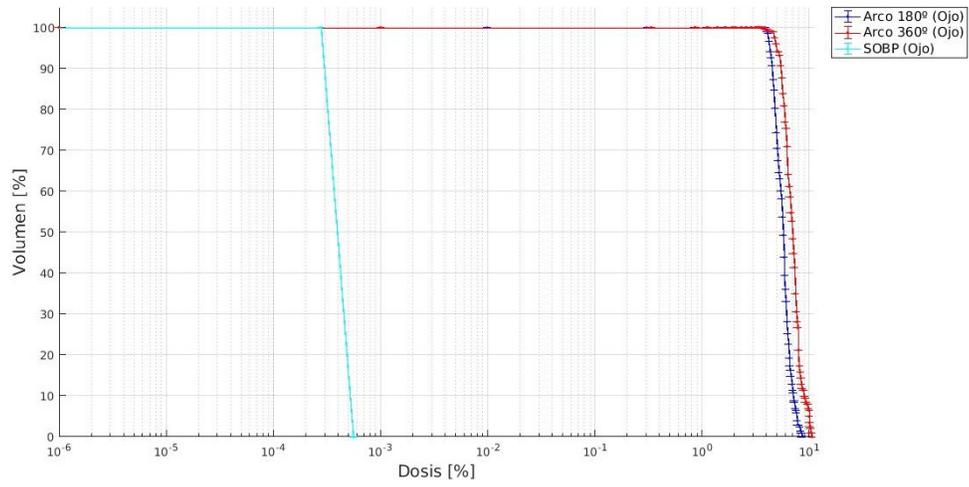


Figura C.3: DVH zona del nervio óptico, Caso 1.

C.2. Caso 2

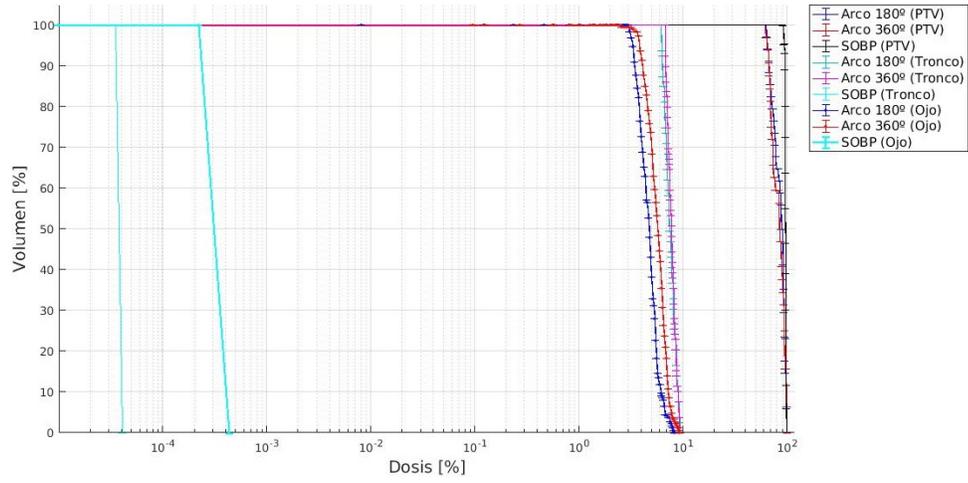


Figura C.4: DVH comparación de performances, Caso 2.

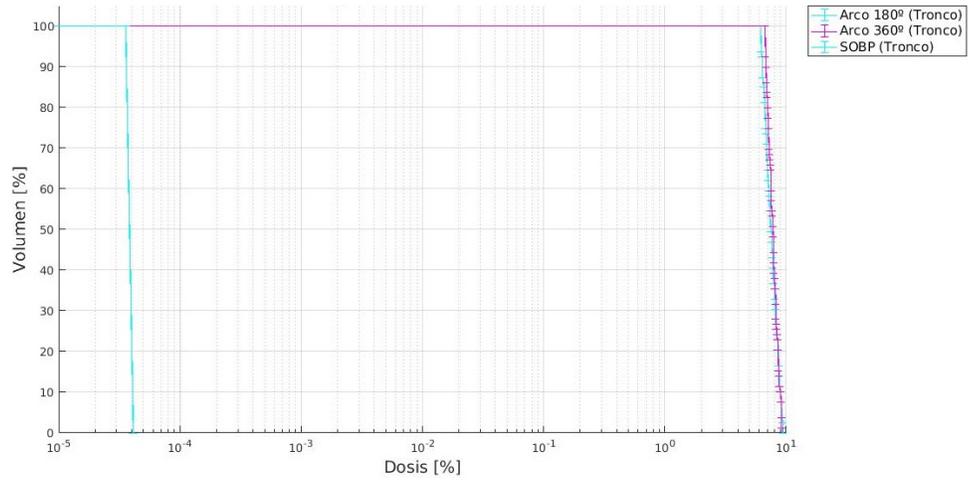


Figura C.5: DVH zona del tronco cerebral, Caso 2.

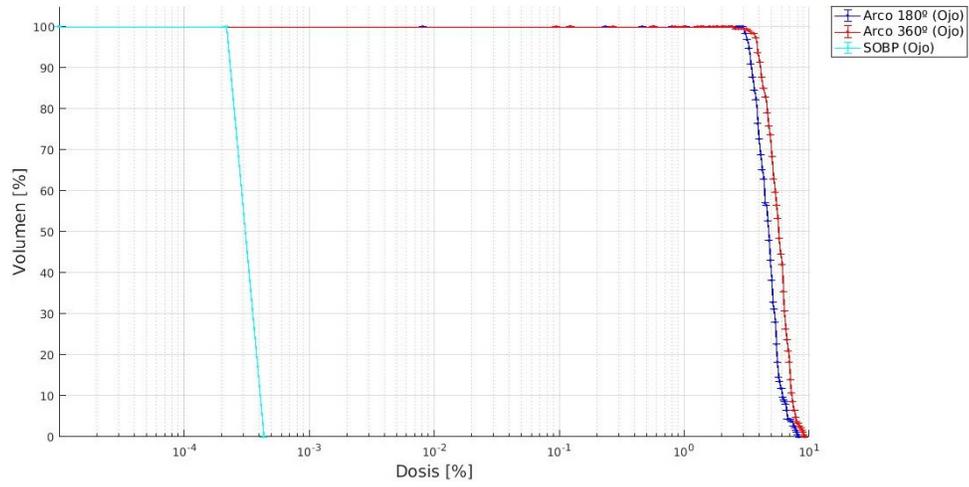


Figura C.6: DVH zona del nervio óptico, Caso 2.

BIBLIOGRAFÍA

- [Aristu et al., 2009] Aristu, J., Ciérvide, R., Guridi, J., Moreno, M., Arbea, L., Azcona, J., Ramos, L., and Zubieta, J. (2009). Stereotactic radiation therapy. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, 32(2):61–71.
- [CERN, 2020] CERN (2020). Fluka-4 manual. <https://flukafiles.web.cern.ch/manual/fluka.html>.
- [Chacón, 2020] Chacón, Obando, D. (2020). *Desarrollo y caracterización de materiales poliméricos radiosensibles para aplicaciones dosimétricas*. Trabajo especial de doctorado, Facultad de Matemática, Astronomía, Física y Computación - Universidad Nacional de Córdoba; dirigido por Dr. Mauro Valente y Dr. Facundo Mattea.
- [Fischer, 2019] Fischer, L. (2019). *Diseño, caracterización y comisionamiento de un laboratorio de rayos X de ortovoltaje para investigación en física aplicada a la medicina*. Trabajo especial de grado, Facultad de Matemática, Astronomía, Física y Computación - Universidad Nacional de Córdoba; dirigido por Dr. Pedro Pérez.
- [García et al., 2019] García, S., Cabrera, P., Herruzo, I., Matute, R., Aristu, J., Calvo, F. A., Azcona, D., Ortiz, M. J., and Bayo, E. (2019). *Recomendaciones para la SEOR para la protonterapia, en España*. SEOR.
- [Geser, 2019] Geser, F. A. (2019). *Caracterización dosimétrica y monitoreo in situ para hadronterapia*. Trabajo especial de doctorado, Facultad de Matemática, Astronomía, Física y Computación - Universidad Nacional de Córdoba; dirigido por Dr. Mauro Valente.
- [Geser and Valente, 2019] Geser, F. A. and Valente, M. (2019). Analytical approach to the reaction cross section of the fusion of protons with boron isotopes aimed at cancer therapy. *Applied Radiation and Isotopes*, 151:96–101.
- [Gimenez, 2017] Gimenez, M. L. (2017). *DOSIMETRÍA BASADA EN SENSORES MOS PARA USO EN HACES MIXTOS DE FOTONES Y NEUTRONES*. Trabajo especial de posgrado, Instituto Balseiro, Universidad Nacional de Cuyo Comisión Nacional de Energía Atómica, Argentina; dirigido por Facultad de Matemática, Astronomía, Física y Computación - Universidad Nacional de Córdoba; dirigido por Dr. José Lipovetzky y codirigido por Dr. Adrián Faigón.

- [Gunderson and Tepper, 2012] Gunderson, L. L. and Tepper, J. E. (2012). *Clinical Radiation Oncology 3rd. Ed.* ELSEVIER.
- [Harsh et al., 1999] Harsh, G., Loeffler, J. L., Thornton, A., Smith, A., Bussiere, M., and Chapman, P. H. (1999). stereotactic proton radiosurgery. *Neurosurgery clinics of north America*, 10(2):243–256.
- [Hattangadi et al., 2012] Hattangadi, J. A., Chapman, P. H., Bussière, M. R., Niemierko, A., Ogilvy, C. S., Rowel, A., Daartz, J., Loeffler, J. S., and Shih, H. A. (2012). Planned Two-Fraction Proton Beam Stereotactic Radiosurgery for High-Risk Inoperable Cerebral Arteriovenous Malformations. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 83(2):533–541.
- [IAEA, 2017] IAEA (2017). *Radiotherapy in cancer care: Facing the global challenge.* International Atomic Energy Agency.
- [ICRP, 2007] ICRP (2007). *Las Recomendaciones 2007 de la Comisión Internacional de Protección Radiológica.* Senda Editorial S.A.
- [ICRU, 2010] ICRU (2010). The ICRU Report 83: Prescribing, Recording, and Reporting Photon-Beam Intensity-Modulated Radiation Therapy (IMRT). *The International Commission on Radiation Units and Measurements*, 10.
- [Knisely and Apuzzo, 2019] Knisely, J. P. S. and Apuzzo, M. L. J. (2019). Historical Aspects of Stereotactic Radiosurgery: Concepts, People, and Devices. *Annals of weill cornell neurological surgery*, 130:593–607.
- [KOOY et al., 1991] KOOY, H., NEDZI, L. A., LOEFFLER, J. S., III, E. A., CHENG, C.-W., MANNARINO, E. G., HOLUPKA, E. J., and SIDDON, R. L. (1991). TREATMENT PLANNING FOR STEREOTACTIC RADIOSURGERY OF INTRA CRANIAL LESIONS. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 21:683–693.
- [K.Perlow et al., 2020] K.Perlow, H., Dibs, K., Liu, K., Jiang, W., Rajappa, P., Blakaj, D. M., Palmer, J., and R.Raval, R. (2020). Whole Brain Radiation Therapy Versus Stereotactic Radiosurgery for Cerebral Metastases. *Neurosurgery clinics of north America*, 31:565–573.
- [KUBSAD et al., 1990] KUBSAD, S. S., MACKIE, T. R., GEHRING, M. A., MISISCO, D. J., PALIWAL, B. R., MEHTA, M. P., and KINSELLA, T. J. (1990). MONTE CARLO AND CONVOLUTION DOSIMETRY FOR STEREOTACTIC RADIOSURGERY. *Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys.*, 19:1027–1035.
- [Malano et al., 2019] Malano, F., Mattea, F., Geser, F. A., Pérez, P., Barraco, D., Santibáñez, M., Figueroa, R., and Valente, M. (2019). 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*, 151:280–288.
- [MITA, 2021] MITA, M. I. T. A. a. d. o. N. (2021). Dicom: Digital imaging and communications in medicine. <https://www.dicomstandard.org>.
- [Mohan et al., 2013] Mohan, R., Mahajan, A., and Minsky, B. D. (2013). New Strategies in Radiation Therapy: Exploiting the Full Potential of Protons. *Clinical Cancer Research*, 19(23):6338–6343.
- [Paganetti and Bortfeld, 2005] Paganetti, H. and Bortfeld, T. (2005). *Proton Beam Radiotherapy.* Springer.

- [Podgorsak, 2005] Podgorsak, E. B. (2005). *Radiation Oncology Physics: A handbook for teachers and students*. IAEA.
- [Pérez et al., 2011] Pérez, S., Schurrer, C., and Stutz, G. (2011). Análisis de datos e incertidumbres en física experimental. *Serie C, Trabajos de física*, 4/11.
- [Rucci, 2015] Rucci, J. A. (2015). *Dosimetría Monte Carlo para Campos Colimados de Fotones*. Trabajo especial de doctorado, Departamento de Física Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca; dirigido por Dr. Walter Rubén Cravero.
- [Sun et al., 2020] Sun, X.-L., Wang, H., Li, X.-K., Cao, G.-H., Kuang, Y., and Zhang, X.-C. (2020). Monte Carlo computer simulation of a camera system for proton beam range verification in cancer treatment. *Future Generation Computer Systems*, 102:978–991.
- [Symonds, 2001] Symonds, R. P. (2001). Recent Advances: Radiotherapy. *BMJ(Clinical research ed.)*, 323:1107–1110.
- [Valente, 2020] Valente, M. (2020). *Fundamentos de física médica*. Facultad de Matemática, Astronomía, Física y Computación, UNC.
- [Valente et al., 2014] Valente, M., Malano, F., and Pérez, P. (2014). Internal dosimetry for alpha emitters radiopharmaceuticals in biological tissue studied with the FLUKA code. *X Latin American Symposium on Nuclear Physics and Applications*, 194:1–6.
- [Vedelago et al., 2021] Vedelago, J., Mattea, F., Triviño, S., Montesinos, M. D. M., Keil, W., Valente, M., and Romero, M. (2021). Smart material based on boron crosslinked polymers with potential applications in cancer radiation therapy. *Scientific Reports*, 11.
- [Verhey et al., 1998] Verhey, L. J., Smith, V., and Serago, C. F. (1998). Comparison of radiosurgery treatment modalities based on physical dose distributions. *International Journal of Radiation Oncology biology physics*, 40(2):497–505.